

INMUNOMODULACIÓN TERAPÉUTICA EN CIRUGÍA

JESÚS VELÁZQUEZ GUTIÉRREZ (1)

Las enfermedades críticas y el estrés quirúrgico representan un reto bien significativo para aquellos pacientes que deben responder de manera efectiva a una inflamación sistémica, a organismos potencialmente infecciosos, alteración de la inmunidad y cambios metabólicos que se derivan del hipermetabolismo. La incapacidad para mantener un adecuado flujo de nutrientes durante estas condiciones de hipermetabolismo condiciona a que el paciente sea susceptible a deficiencias significativas de nutrientes, lo que incrementa el riesgo de infección, falla orgánica y mortalidad^{1,2,3}. En la medida en que los pacientes pierden su capacidad para cumplir con sus necesidades mediante la ingesta de alimentos, o están imposibilitados para comer, el uso de soporte nutricional enteral o parenteral se emplea como una alternativa para suministrar los requerimientos de energía y nutrientes. El campo del soporte nutricional ha progresado en conocimiento y complejidad durante los últimos 45 años desde una simple solución de problemas de seguridad suministrando cantidades suficientes de macro y micronutrientes para satisfacer las demandas metabólicas a la búsqueda actual de regímenes de nutrientes individuales para optimizar la respuesta inmune y la recuperación celular⁴.

La patogénesis de las complicaciones infecciosas post operatorias es multifactorial, dependen de la gravedad de la enfermedad primaria y el tipo y magnitud de la cirugía. De igual manera, existe evidencia cada día más firme de que el trauma quirúrgico se asocia con trastornos en la regulación del sistema inmune, estrés oxidativo y disfunción inmune, lo cual puede exponer a los pacientes a riesgo de infecciones. La cirugía, al igual que cualquier agresión que sufra el organismo, desencadena una serie de reacciones que incluyen liberación de hormonas de estrés y mediadores inflamatorios, los cuales son responsables del catabolismo de glucógeno, grasa y proteínas con liberación de glucosa, ácidos grasos libres y aminoácidos a la circulación sistémica. Para una rehabilitación óptima y garantizar los procesos de cicatrización, el organismo necesita estar bien nutrido para movilizar de manera adecuada los sustratos, los cuales son aportados en su mayoría por el músculo y el tejido adiposo; el soporte nutricional permite la síntesis de proteína de fase aguda,

glóbulos blancos, colágeno y otros componentes de tejidos en el área lesionada.

Se han propuesto una gran cantidad de estrategias para reducir las infecciones postoperatorias las cuales están relacionadas con costos elevados, la nutrición artificial representa una parte importante en el cuidado de estos pacientes, y dentro de esta la nutrición enteral temprana ha demostrado mejorar la evolución de pacientes desnutridos con cáncer que son sometidos a procesos de cirugía mayor electiva así como pacientes en las unidades de cuidados intensivos^{5,6}.

Un conocimiento más amplio de los efectos que diferentes nutrientes tienen sobre los procesos patológicos ha llevado al desarrollo de fórmulas nutricionales enterales especializadas. Las llamadas dietas o fórmulas inmunomoduladoras se caracterizan por un aumento en las cantidades de nutrientes que mejoran la función inmune de las células y modulan la respuesta inflamatoria. Inicialmente, la búsqueda de fórmulas especializadas se centró en productos enterales enriquecidos con varias combinaciones de sustratos metabólicos tales como arginina, ácidos grasos poliinsaturados omega 3, ácidos nucleicos (RNA), glutamina y antioxidantes (ácidos ascórbico y selenio). Estas fórmulas enterales fueron denominadas como inmunonutrición o dietas inmunomoduladoras, las cuales contenían formulaciones o "cocteles" de nutrientes en diferentes concentraciones. En el 2008, Jones y Heyland⁷ sugirieron que se cambiara el concepto de inmunonutrición hacia una evaluación estandarizada de los nutrientes específicos administrados a niveles farmacológicos, enfatizando un término emergente llamado farmaconutrición. Este nuevo concepto sugiere que estos nutrientes deben ser estudiados como agentes terapéuticos administrados en dosis fisiológicas y supra fisiológicas, cambiando así el enfoque de apoyo nutricional especializado por el estudio de agentes terapéuticos activos. De tal manera que el foco principal de la nutrición clínica ha cambiado de una simple cobertura de requerimientos de energía y nutrientes (soporte nutricional) a un nuevo concepto de suplementación de sustratos nutricionales seleccionados, principalmente arginina, glutamina y ácidos grasos omega 3 por sus efectos farmacológicos específicos (terapia nutricional). El objetivo principal de estas nuevas fórmulas no es únicamente aportar energía y nitrógeno, sino modular la respuesta inflamatoria post agresión y contrarrestar los trastornos inmunológicos post operatorios, los cuales pueden verse incrementados la susceptibilidad de los pacientes a complicaciones infecciosas⁸.

1 *Cirujano General – Especialista en Nutrición Clínica*
email: utmn2013@gmail.com
www.utm.com.ve

Glutamina: En circunstancias normales, la glutamina es el aminoácido libre más abundante en la circulación, pero en condiciones de enfermedad crítica o desórdenes gastrointestinales, los niveles de glutamina pueden no ser adecuados para cumplir con las demandas, convirtiéndose de esta manera en un aminoácido condicionalmente esencial^{9,10}. Durante una condición crítica, la célula muscular metaboliza los aminoácidos de cadena ramificada (BCAA) obtenidos a partir del catabolismo proteico intracelular^{11,12}, a medida que los BCAA son desaminados, el nitrógeno es transaminado a piruvato con la creación de alanina o α -cetoglutarato (el cual es producido en el ciclo de Krebs) la cual asimila 2 grupos amoníaco para producir glutamina. Aunque en condiciones normales alanina y glutamina constituyen solo el 7% de la proteína muscular, en situaciones de estrés o trauma representan 60 a 70% de los aminoácidos liberados en la circulación por células del músculo esquelético. La glutamina es fundamental para la energía y proliferación celular, regulación ácido básica renal y metabolismo del nitrógeno y carbono¹³. La glutamina también interviene en la regulación del metabolismo de la glucosa a través de una facilitación de la sensibilidad a la insulina en pacientes con trauma además de suministrar el esqueleto carbonado requerido para la producción de glucosa a través de la neoglucogénesis¹⁴.

En el intestino, la glutamina es particularmente importante como la fuente de combustible preferida por el enterocito y por la gran masa de células inmunes pertenecientes al tejido linfóide asociado al intestino (GALT) donde más del 50% de la glutamina disponible es metabolizada luego de nutrición enteral¹⁵⁻¹⁸. Una vez activadas las células inmunes tales como linfocitos y macrófagos, éstas utilizan cantidades incrementadas de glutamina como fuente de energía, la glutamina también es necesaria para la síntesis de purina y pirimidina del ADN y ARN mensajero durante la proliferación de las células inmunes¹⁹. Una limitación en la disponibilidad de glutamina impide la expresión de receptores de membrana y citoquinas suprimiendo la eficiencia de la respuesta inmune²⁰.

Además de sus contribuciones metabólicas, la glutamina es precursor del antioxidante glutatión, promueve la respuesta de las llamadas proteínas "chaperonas" en inglés heat shock protein (HSP). La expresión de glutatión es elevada en la mucosa intestinal y una actividad reducida de este antioxidante trae como consecuencia degradación de la mucosa, diarrea, malabsorción y fracaso en su recuperación, la administración de glutamina eleva los niveles de glutatión. El papel principal de las HSP es en particular de servir de protector durante el estrés celular a través de la prevención del daño y muerte celular en el lecho esplácnico y otros órganos⁴.

Por otra parte, datos experimentales de laboratorio han demostrado que la administración de glutamina disminuye los niveles circulantes de interleuquina 6, (IL-6) factor de necrosis

tumoral alfa (TNF- α) y reduce la actividad del factor nuclear κ -B luego de sepsis, efectos que son dependientes de la HSP²¹.

Numerosos estudios clínicos han evaluado el uso de glutamina enteral y parenteral en pacientes críticos, el meta análisis más reciente realizado por el grupo canadiense de cuidados críticos examinó 21 estudios de nutrición enteral y parenteral los cuales involucraron 1564 pacientes y se determinó una reducción significativa de la mortalidad de 20% a 14.7%, también se observó una mejoría en la estancia hospitalaria y complicaciones infecciosas²².

Son muchas las razones que avalan la eficacia clínica de la suplementación de glutamina en pacientes quirúrgicos, principalmente en sus efectos comprobados desde el punto de vista metabólico, inmunológico y farmacológico, así como el incremento en las demandas y el consumo tisular de glutamina luego de cirugía⁸.

Arginina: También es un aminoácido condicionalmente esencial, es usado en la biosíntesis de poliaminas y proteínas tales como la creatina, sirve como precursor para el óxido nítrico (NO), un potente vasodilatador que es liberado a la circulación con una vida media de varios segundos²³.

Además de sus roles de precursor y biosíntesis, la arginina estimula ciertos procesos fisiológicos y es también de hecho una molécula regulatoria; así mismo, niveles elevados de arginina incrementan la síntesis de colágeno y la producción de hormona de crecimiento en experimentos de laboratorio, sugiriendo que la arginina puede estimular la cicatrización^{24,25}. La arginina también regula la función de los linfocitos, especialmente los linfocitos T²⁶.

La arginina también es sustrato para 2 enzimas de células mieloides que tienen tendencia a aumentar durante la activación inmune: la NO sintetasa inducible (iNOS) y la arginasa²⁶. La iNOS produce NO, una molécula de señalización celular que regula la vasodilatación y la permeabilidad vascular. La importancia de este papel en la vasodilatación está resaltado por el hallazgo de que niveles bajos en la producción de NO pueden conducir a daño orgánico isquémico e hipertensión pulmonar^{27,28}. Como un componente antimicrobiano activo en los compartimientos intra y extracelular, NO es también directamente bactericida y es usado por los leucocitos y macrófagos para destruir patógenos microbianos²⁹.

Durante la respuesta inmune exagerada, la expresión de iNOS y los niveles de NO son estimulados a nivel de los macrófagos por las citoquinas pro inflamatorias incluyendo IL-1, IL-2, TNF- α y el interferón (IFN)- γ ^{30,31}.

La enfermedad crítica puede conducir a encontrar altos niveles de estas citoquinas pro inflamatorias las cuales regulan el alza de la iNOS y por ende las concentraciones de NO, de igual manera, niveles de NO elevados se observan en forma concomitante en shock séptico, donde la hipotensión, insuficiencia cardíaca y aumento de la permeabilidad del tejido endotelial puede preceder a una falla orgánica. Los efectos citotóxicos atribuidos

a NO incluyen daños a las estructuras celulares, inactivación de las vías metabólicas, peroxidación de los lípidos y alteración en la expresión genética³². En contraste con la iNOS, otra enzima mielóide, arginasa, convierte la arginina a ornitina y deriva la arginina disponible lejos de la producción de NO.

La arginina ha demostrado que mejora la cicatrización y facilita la respuesta inmune en animales de experimentación. Algunos investigadores han sugerido que la suplementación de fórmulas enterales con arginina puede incrementar la respuesta inflamatoria y la mortalidad en pacientes con sepsis y/o síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS)³³⁻³⁶, mientras que otros no están de acuerdo con estas aseveraciones³⁷. Las guías canadienses de soporte nutricional en el paciente crítico recomienda que las dietas suplementadas con arginina no deben ser utilizadas en pacientes críticamente enfermos³⁵. Al contrario, la Sociedad Europea de Nutrición Parenteral y Enteral en sus guías para el cuidado de pacientes críticos recomienda que las fórmulas inmunomoduladoras (fórmulas enriquecidas con arginina, nucleótidos y ácidos grasos omega 3) son superiores a las fórmulas enterales estándar³⁶. Los pacientes con sepsis y trauma quirúrgico regulan el metabolismo de la arginina de manera diferente, en pacientes con trauma quirúrgico los niveles de arginina son bajos y la actividad de la arginasa es mayor comparado con pacientes con sepsis. El NO, el mayor metabolito de la arginina, está elevado en sepsis y disminuido en posterior a trauma quirúrgico³⁸⁻⁴⁰. Debido a que el metabolismo de la arginina difiere en pacientes quirúrgicos y no quirúrgicos, los efectos de la suplementación de arginina en estos pacientes también tiende a ser diferente.

Ácidos grasos omega 3: Los ácidos grasos omega 3 tienen una potente actividad antiinflamatoria, mediada a través de su incorporación y funciones que cumplen en la estructura de las membranas, supresión de la transcripción de factores pro inflamatorios y modulación en la producción de eicosanoides. Estos efectos pueden jugar un papel importante en suprimir la respuesta inflamatoria generalizada y subsecuentemente la inmunosupresión y la permeabilidad capilar después de cirugía mayor. Resolvin y protectinas son productos nódulos de los ácidos grasos omega 3 derivados a partir del ácido eicosapentaenoico y docosahexaenoico luego de la interacción neutrófilo endotelial. Estos mediadores lipídicos juegan un papel importante en la resolución de la inflamación y promueven la cicatrización⁴¹.

Se creen que son cuatro los mecanismos mediante los cuales los ácidos grasos omega 3 son beneficiosos durante la sepsis y la enfermedad crítica, a saber: metabolismo de los mediadores inflamatorios en eicosanoides antiinflamatorios bioactivos, alteración de los transportadores lipídicos de membrana, inhibición de los receptores nucleares (específicamente el factor nuclear κB [NF- κB]) que modulan la producción de mediadores inflamatorios y el metabolismo sobre los mediadores nódulos antiinflamatorios (resolvins y protectinas)⁴².

Selenio: El selenio es un oligoelemento esencial requerido en cantidades de microgramos, el cual es incorporado al aminoácido selenocisteína, es un cofactor importante en al menos 25 selenoproteínas, incluyendo importantes enzimas inmunes, endocrinas y antioxidantes. El papel específico del selenio en la inmunidad humoral no está muy claro, pero la deficiencia de selenio en roedores ha demostrado reducción en la función de los linfocitos y disminución en la producción de inmunoglobulina (Ig) M, IgG, e IgA. Los estados de deficiencia de selenio en humanos se asocia con disminución en los títulos de IgG e IgM circulantes⁴³. Del mismo modo, los macrófagos y neutrófilos son selenoproteínas dependiente y la generación de especies reactivas de oxígeno (ROS) en situaciones de estrés reduce la disponibilidad de selenio y disminuye la función de los neutrófilos^{44,45}.

Durante los estados de hipercatabolismo, tales como la sepsis severa, existe una redistribución del selenio entre los compartimientos extracelular e intracelular; por otra parte se produce un aumento de la selenuria, la cual puede superar los 150 $\mu g/L$ ⁴⁶. Ambos fenómenos y en particular el mecanismo de redistribución o traslocación intracelular explican el descenso de los niveles plasmáticos de selenio y de la actividad de la glutatión peroxidasa (GP)GPx-3, características distintivas de los estados de SIRS-DOM. (síndrome de respuesta inflamatoria sistémica- disfunción orgánica múltiple). Estos eventos conducen a un estado de deficiencia del estado nutricional del selenio endógeno, el que no es posible repletar con el aporte del selenio habitualmente utilizado en el soporte nutricional enteral o parenteral estándar, el cual no supera los 50 – 100 $\mu g/día$. Los estados de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) y disfunción orgánica múltiple (DOM), tales como la sepsis severa, el trauma grave, la pancreatitis severa y quemaduras críticas se caracterizan por la existencia de estrés oxidativo. En este contexto, la depleción del estado nutricional de selenio es una característica distintiva; la misma se traduce por una reducción de los niveles séricos de selenio y de las diferentes selenoenzimas, en especial la glutatión peroxidasa y la selenoproteína P. Estas selenoproteínas antioxidantes cumplen un rol protector frente a la lipoperoxidación de las membranas celulares participando además en el proceso de regulación de la respuesta inflamatoria. Se ha demostrado la existencia de una correlación directa entre el grado de depleción de selenio y la severidad de la enfermedad crítica^{46,47}.

La monitorización del aporte de selenio ha sido ampliamente estudiada, afirmándose que la selenoproteína P (SePP) con relación a la GPx, es un mejor indicador del estatus nutricional de selenio, puesto que la máxima expresión de la actividad de la selenoproteína P requiere de una dosis diaria de selenio mayor a la necesaria para optimizar la actividad GPx.

En los pacientes críticos la utilización de mayores cantidades de selenio radica en dos propiedades fundamentales:

-Función antioxidante o eliminación de radicales

libres en el evento agudo; la hipoxia, la hipoperfusión, el daño endotelial y la activación celular dan origen a gran cantidad de radicales libres capaces de participar en la defensa frente a procesos infecciosos, pero también capaces de producir daños sobre estructuras celulares y tejidos, activando y perpetuando la respuesta inflamatoria. glutatión peroxidasa y selenoproteína P son un complejo enzimático que contiene selenio y glutatión, están presentes en el citoplasma y el interior de la mitocondria y participan activamente en la protección celular.

-Inmunomodulación: Esta última propiedad reside en los efectos del selenio sobre la optimización de la respuesta inmune celular y humoral mediante la mejoría de los fenómenos de fagocitosis, actividad de las células "natural killer", proliferación de linfocitos T y síntesis de inmunoglobulinas⁴⁸.

En los últimos años, numerosos estudios clínicos han investigado los efectos de la suplementación de selenio en pacientes críticos con SIRS-DOM. Esta estrategia terapéutica sería capaz de mejorar los resultados optimizando el pronóstico de la enfermedad crítica. En tal sentido, algunos estudios clínicos han demostrado una disminución del número de complicaciones infecciosas y de la estadía hospitalaria en los grupos de pacientes críticos suplementados con selenio.

Varios estudios destacados sobre la cinética del selenio en el paciente críticamente enfermo mostraron que la magnitud del nivel de selenio en plasma se correlaciona negativamente con el grado de estrés oxidativo y puede ser pronosticador del resultado. Los pacientes que tienen sepsis severa y SIRS tienen la reducción más grande de los niveles de selenio, lo cual se correlaciona con las tasas más altas de mortalidad asociadas con estas condiciones. En vista de que los niveles plasmáticos bajos no necesariamente equivalen a deficiencia, los niveles de selenio han sido medidos en conjunto con la actividad de las selenoproteínas, niveles reducidos de selenio se asocian con actividad de glutatión peroxidasa reducida y con ello se demuestra el daño en los sistemas de enzima que requieren selenio. Esto sugiere que hay deficiencia de selenio en los pacientes críticamente enfermos, especialmente en condiciones de alto estrés oxidativo⁴⁷.

Los pacientes críticos con SIRS ingresados en terapia intensiva exhiben un descenso en los niveles séricos de selenio, así como una disminución en la actividad de las selenoenzimas GPx y SePP, este hecho ha sido definitivamente probado en numerosas pesquisas clínicas y en modelos de experimentación animal. En el año 1998 el grupo de Forceville y cols en 134 pacientes críticos con un aporte diario de 40 mg/L encontró un descenso del 40% en los niveles de selenio sérico; este hecho estuvo asociado a una mayor frecuencia de neumonía asociada a la ventilación mecánica, DOM y mortalidad, el grado de deficiencia se correlacionó con la severidad del SIRS, traducida por la puntuación de los scores de severidad de la injuria APACHE II y SAPSS II. En tal sentido, los niveles séricos de selenio fueron correlacio-

nados en forma inversa con la mortalidad, estableciéndose que cuando el nivel de selenio sérico era inferior a 0,70 $\mu\text{mol/L}$, la mortalidad era tres veces mayor en relación a un valor mayor. Así mismo, en el grupo de pacientes con SIRS los niveles de selenio permanecían bajos luego de 2 semanas de suplementación parenteral^{46,49}.

En base a la evidencia actual, se puede afirmar que el daño oxidativo durante la enfermedad crítica puede ser modulado mediante una adecuada estrategia de soporte nutricional utilizando micronutrientes antioxidantes (AOX). Sin embargo, estos micronutrientes AOX deberían ser administrados, con relación a la injuria, lo más precozmente posible con la finalidad de preservar la función celular, ejerciendo un rol protector frente al daño oxidativo. En términos teóricos, la administración de un AOX debería ser realizada de elección antes de que la injuria ocurra. La evidencia actual es aún insuficiente, aunque de acuerdo a recientes investigaciones, el uso de un único AOX y en especial la suplementación de selenio por vía intravenosa estarían asociados a mejores resultados con una probable reducción de la mortalidad en UCI^{46,50}.

Hasta el momento actual se han realizado diversos estudios clínicos que han pesquisado los efectos de la suplementación con selenio en diferentes grupos de pacientes críticos con SIRS-DOM. En dichas pesquisas, han sido utilizadas diferentes dosis de selenio, habiéndose demostrado la existencia de un amplio margen de seguridad con su administración.

Así mismo, se destaca la ausencia de elementos clínicos de toxicidad por selenio cuando se han utilizado dosis inferiores a 1000 mg/día durante un período de tiempo menor a 20 días, destacándose que un ingreso de selenio de 3000 mg/día durante varias semanas es capaz de alcanzar niveles tóxicos⁴⁶.

Existen múltiples estudios que apoyan el aporte exógeno de selenio a dosis mayores de los requerimientos basales en enfermos críticos: en el estudio multicéntrico selenium in intensive care⁵¹ se administró una dosis diaria de selenio de sodio de 1000 $\mu\text{g/día}$ en bomba de infusión continua durante 24 horas y por un período de 14 días de una dosis de carga de 1000 μg , destacándose que esta dosis no se asoció con la aparición de toxicidad atribuible al selenio. En el meta análisis de Heyland⁵² se afirma que la dosis de selenio asociada con una reducción de la mortalidad en pacientes críticos debe ser de 500 - 1000 mg/día durante la fase aguda.

El selenio puede ser suplementado por vía enteral o parenteral, bajo forma de selenio orgánico (Se-met) o inorgánico: selenito (SeO_2) y ácido selenioso (H_2SeO_3). Existen diferencias fundamentales en el metabolismo de la Se-met y del selenito; el conocimiento de las mismas tiene implicaciones terapéuticas, por lo que su conocimiento resulta de particular interés. El selenio inorgánico puede ser utilizado para la síntesis de las selenoproteínas pero solamente la Se-met puede ser incorporada a las

proteínas corporales. El selenio inorgánico aportado es rápidamente reducido a selenio-glutatión e incorporado al pool de selenio bajo la forma de selenosulfuro o selénido de hidrógeno. Este compuesto es de importancia fundamental, puesto que el mismo aporta el selenio necesario para la síntesis de selenoenzimas. Esto demuestra que el selenio inorgánico está más fácil y rápidamente disponible para la síntesis de selenoenzimas, siendo este un hecho de relevancia terapéutica⁴⁶.

Este estudio multicéntrico alemán, SIC (Selenium in Intensive Care) liderado por Angstwurm y cols⁵¹ enroló 238 pacientes con SRIS severa, sepsis severa/shock séptico y score APACHE II >70. En el grupo terapéutico (selenito de sodio 1000µg carga y luego perfusión de 1000 µg/día durante 14 días) se evidenció una reducción significativa de la mortalidad a los 28 días del 14.3% con relación al grupo control, siendo mayor el descenso de la mortalidad en los pacientes con shock séptico y coagulación intravascular diseminada (CID), así como en los pacientes con más de tres disfunciones o con los mayores niveles de puntuación del score APACHE III, por otra parte, el uso de selenito de sodio a altas dosis fue seguro y de bajo costo.

Los antioxidantes y especialmente dosis altas de selenio parenteral pueden estar asociados con una reducción significativa de la mortalidad en pacientes críticamente enfermos con SRIS. Los niveles bajos de selenio se han asociado con estrés oxidativo, complicaciones infecciosas, empeoramiento de insuficiencia de órganos y tasas de mortalidad mayores.

En pacientes con sepsis severa y shock séptico, el efecto temprano transitorio pro oxidante del selenio puede ser usado como estrategia terapéutica. Una dosis en bolo de carga en la fase temprana del shock séptico podría tener los efectos siguientes: inhibición reversible directa de la unión NF-κB al ADN a través de la ruptura del puente disulfuro en concentraciones mayores de 5 µmol/l, controlando la expresión del gen y por consiguiente la síntesis de citoquinas pro inflamatorias en la etapa temprana del SRIS, inducción de apoptosis y citotoxicidad en células pro inflamatorias circulantes activadas a nivel de la microcirculación y un efecto directo virucida y bactericida. La acción antioxidante a dosis altas de selenio es secundaria a la incorporación dentro de los residuos de selenocisteína en los sitios de GPx, selenoproteína P y otras selenoenzimas. En pacientes con shock séptico, el efecto de un bolo intravenoso e infusión continua es capaz de inducir la síntesis de Se-P, la cual ejerce una acción protectora que puede conducir a una disminución de la disfunción endotelial y de insuficiencia de órganos⁵³.

Pacientes candidatos para farmaconutrición: La inmunonutrición perioperatoria reduce de manera significativa la incidencia de infecciones y la estancia hospitalaria en pacientes sometidos a cirugía mayor electiva del tracto gastrointestinal. De acuerdo a la literatura, los candidatos apropiados para inmunonutrición son todos aquellos pacientes sometidos a cirugía mayor electiva

con alto riesgo de complicaciones infecciosas postoperatorias, independientemente de su estado nutricional basal^{54,57}, aunque los beneficios más pronunciados de la inmunonutrición se han encontrado en subgrupos de pacientes de alto riesgo y pacientes desnutridos⁵⁸. La desnutrición y sus consecuencias metabólicas son reconocidas como factores de riesgo importantes para el desarrollo de infecciones postoperatorias. De igual manera, los pacientes con estado nutricional satisfactorio también pueden experimentar infecciones severas en el post operatorio, posiblemente debido a que su fisiopatología es multifactorial.

La evidencia: Marik y Zaloga⁵⁷ realizaron un meta análisis que incluyó estudios clínicos controlados, investigando la evolución clínica de pacientes sometidos a cirugía mayor electiva y que recibieron fórmulas inmunomoduladoras (IMD) conteniendo arginina y aceite de pescado. Fueron incluidos 21 estudios en este meta análisis con un total de 1918 pacientes quienes recibieron inmunomodulación o dietas estándar. Quince estudios enrolaron pacientes con cirugía abdominal gastrointestinal por cáncer, dos estudios evaluaron pacientes con cirugía general abdominal, tres con cirugía de cabeza y cuello por patologías malignas y un estudio incluyó pacientes con cirugía cardíaca de alto riesgo. La inmunonutrición redujo de manera significativa el riesgo de infecciones adquiridas (P<.0001). Este beneficio se notó en el perioperatorio y postoperatorio de los subgrupos de pacientes que recibieron IMD con arginina y aceite de pescado, de igual manera, el riesgo de infección fue menor en los estudios que enrolaron pacientes con enfermedad maligna del tracto gastrointestinal. Así mismo, las complicaciones del sitio quirúrgico (P=.02) y la estancia hospitalaria (P<.0001) fueron menores de manera significativa en los pacientes que recibieron IMD. El porcentaje de mortalidad fue 1% en ambos grupos. Este meta análisis demuestra que la inmunonutrición con fórmulas que contienen arginina y aceite de pescado reducen el riesgo de infecciones adquiridas, reducen las complicaciones del sitio operatorio y acortan la estancia hospitalaria en pacientes de alto riesgo sometidos a cirugía electiva.

Trabajos prospectivos comparativos doble ciego han demostrado que los pacientes alimentados antes y después de cirugía mayor electiva del tracto gastrointestinal con inmunonutrición tienen una reducción significativa tanto de las infecciones postoperatorias como de la estancia hospitalaria cuando se comparan con pacientes alimentados con fórmulas enterales estándar^{59,60}. También es interesante destacar que la administración de fórmulas inmunomoduladoras en el preoperatorio redujo el porcentaje de infecciones en una serie de pacientes bien nutridos con cáncer del tracto gastrointestinal⁶¹. Las guías europeas, fundamentadas en varios estudios reportan que la inmunonutrición perioperatoria es efectiva independientemente del estado nutricional basal de los pacientes⁶².

Cerantola⁵⁶ incluyó en su meta análisis 21 trabajos con

2730 pacientes (más del 70% de ellos bien nutridos) demostrando que la inmunonutrición disminuyó de manera significativa el porcentaje global de morbilidad, particularmente las complicaciones infecciosas en el post operatorio y la estancia hospitalaria, ambos en pacientes con cirugía del tracto gastrointestinal superior.

Uno de los últimos meta análisis publicados incluyó 26 trabajos con 2496 pacientes⁶³ quienes fueron sometidos a cirugía electiva abierta del tracto gastrointestinal. El grupo control recibió dieta enteral estándar a iguales dosis. La inmunonutrición perioperatoria redujo de manera significativa tanto las complicaciones como la estancia hospitalaria.

El inicio de la inmunonutrición antes de la cirugía es un punto clave para la obtención de mejores resultados clínicos. De hecho, cuando la inmunonutrición se inició después de la cirugía, la mejoría en la capacidad de la fagocitosis, mitogénesis de linfocitos y perfiles de citoquinas se produjeron días después de la operación. Esto apoya la hipótesis de que la cantidad de sustratos que se aportan en los primeros días después de la cirugía no son suficientes para alcanzar una concentración adecuada a nivel tisular y plasmático. De tal forma, que se necesitan algunos días para que los nutrientes que mejoran el sistema inmune se incorporen a los tejidos del huésped para interferir con los mediadores inflamatorios y perfiles de ácidos grasos. Dado que el deterioro de los mecanismos de defensa del huésped ocurren inmediatamente después de la cirugía, los inmunonutrientes se tienen que aportar antes para obtener niveles adecuados en el momento del estrés quirúrgico.

Algunos autores^{57,64} recomiendan iniciar 5 días antes a la cirugía y continuar en el postoperatorio.

Osland et al⁶⁵ realizan un meta análisis comparando la administración de fórmulas inmunomoduladoras con predominio de arginina (más de 9 g de arginina por litro) con o sin otros farmaconutrientes con otras fórmulas estándar; 20 estudios cumplieron con los criterios de inclusión, hubo suficientes datos para evaluar 6 aspectos relevantes, a saber: mortalidad intrahospitalaria, complicaciones infecciosas, dehiscencia de anastomosis, complicaciones no infecciosas, estancia hospitalaria y tolerancia gastrointestinal. Se encontró una reducción significativa en las complicaciones infecciosas y estancia hospitalaria con la administración pre y post operatoria de farmaconutrición ($P=.001$ y $P=.001$ respectivamente). La administración pre y perioperatoria también estuvo asociado con una disminución estadísticamente significativa en la dehiscencia de anastomosis ($P=.03$). No se demostró una diferencia significativa en la mortalidad con relación al momento de la farmaconutrición.

La administración perioperatoria de farmaconutrición con fórmulas que contienen arginina, aceite de pescado, y nucleótidos ha demostrado que reduce las infecciones y estancia hospitalario en pacientes con cirugía mayor del tracto gastrointestinal, independientemente del estado nutricional previo.

Se obtienen mejores resultados cuando se la inmunonutrición se inicia 5 a 7 días antes de la cirugía y se continua en el post operatorio

REFERENCIAS

1. Villet S, Chiolero RL, Bollmann MD, et al. Negative impact of hypocaloric feeding and energy balance on clinical outcome in ICU patients. *Clin Nutr* 2005; 24(4): 502-509.
2. Rubinson L, Diette GB, Song X, Brower RG, Krishnan JA. Low caloric intake is associated with nosocomial bloodstream infections in patients in the medical intensive care unit. *Crit Care Med* 2004; 32(2): 350-357.
3. Artinian V, Krayem H, DiGiovine B. Effects of early enteral feeding on the outcome of critically ill mechanically ventilated medical patients. *Chest* 2006;129(4):960-967.
4. Pierre JF, Heneghan AF, Lawson CM, Wischmeyer PE et al. Pharmaconutrition review: Physiological mechanisms. *JPEN* 2013; 37(Suppl 1):51S-65S.
5. Bozzetti F, Braga M, Gianotti L, et al. Postoperative enteral vs. parenteral nutrition in malnourished patients with gastrointestinal cancer: a randomized multicenter trial. *Lancet* 2001;358:1487-1492.
6. Kudsk KA, Croce MA, Fabian TC, et al. Enteral versus parenteral feeding: effect on septic morbidity after blunt and penetrating trauma. *Ann Surg* 1992; 215:503-513.
7. Jones NE, Heyland DK. Pharmaconutrition: a new emerging paradigm. *Curr Opin Gastroenterol* 2008; 24(2): 215-222.
8. Braga M, Wischmeyer P, Drover J, Heyland D. Clinical evidence for pharmaconutrition in major elective surgery. *JPEN* 2013; 37 (Suppl 1):66S-72S.
9. Lacey JM, Wilmore DW. Is glutamine a conditionally essential aminoacid? *Nutr Rev* 1990; 48(8): 297-309.
10. ParryBillings M, Evans J, Calder PC, Newsholme EA. Does glutamine contribute to immunosuppression after major burns? *Lancet* 1990; 336(8714):523-525.
11. Hasselgren PO, Pedersen P, Sax HC, Warner BW, Fischer JE. Current concepts of protein turnover and amino acid transport in liver and skeletal muscle during sepsis. *Arch Surg* 1988; 123(8): 992-999.
12. Gamrin L, Essen P, Forsberg AM, Hultman E, Wernerman J. A descriptive study of skeletal muscle metabolism in critically ill patients: free amino acids, energy-rich phosphates, protein, nucleic acids, fat, water, and electrolytes. *Crit Care Med* 1996; 24(4):575-583.
13. Wilmore DW. The effect of glutamine supplementation in patients following elective surgery and accidental injury. *J Nutr* 2001; 131(9) (suppl):2543S-2549S; discussion 2550S-2551S.
14. Hankard RG, Haymond MW, Darmaun D. Role of glutamine as a glucose precursor in fasting humans. *Diabetes* 1997; 46(10):1535-1541.
15. Hanna M, Kudsk K. Nutritional and pharmacological enhancement of gut-associated lymphoid tissue. *Can J Gastroenterol*. 2000;14 (supplD):145D-151D.
16. Li J, Kudsk K, Janu P, Renegar K. Effect of glutamine-enriched total parenteral nutrition on small intestinal gut-associated lymphoid tissue and upper respiratory tract immunity. *Surgery* 1997; 121(5):542-549.
17. Kudsk K, Wu Y, Fukatsu K, et al. Glutamine-enriched total parenteral nutrition maintains intestinal interleukin-4 and mucosal immunoglobulin A levels. *JPEN* 2000;24(5):270-275.

18. Li J, King B, Janu P, Renegar K, Kudsk K. Glycyl-L-glutamine-enriched total parenteral nutrition maintains small intestine gut-associated lymphoid tissue and upper respiratory tract immunity. *JPEN* 2000; 22(1): 31-36.
19. Cory JG, Cory AH. Critical roles of glutamine as nitrogen donors in purine and pyrimidine nucleotide synthesis: asparaginase treatment in childhood acute lymphoblastic leukemia. *In Vivo*. 2006; 20(5):587-589.
20. Roth E, Spittler A, Oehler R. Glutamine: effects on the immune system, protein balance and intestinal functions [in German]. *Wien Klin Wochenschr* 1996; 108(21): 669-676.
21. Singleton KD, Wischmeyer PE. Glutamine's protection against sepsis and lung injury is dependent on heat shock protein 70 expression. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2007; 292(5): R1839-R1845.
22. Dhaliwal R, Cahil N, Lemieux M, Heyland D. The Canadian Critical Care Nutrition Guidelines in 2013: An update on current recommendations and implementation strategies. *NCP* 2014; 29(1): 29-43
23. Marin VB, Rodriguez-Osias L, Schlessinger L, Villegas J, Lopez M, Castillo-Duran C. Controlled study of enteral arginine supplementation in burned children: impact on immunologic and metabolic status. *Nutrition* 2006;22(7-8):705-712.
24. Stechmiller JK, Childress B, Cowan L. Arginine supplementation and wound healing. *Nutr Clin Pract*. 2005; 20(1): 52-61.
25. Tong BC, Barbul A. Cellular and physiological effects of arginine. *Mini Rev Med Chem* 2004; 4(8): 823-832.
26. Morris SM. Recent advances in arginine metabolism. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2004; 7(1): 45-51.
27. Kubis N, Richer C, Domergue V, Giudicelli JF, Levy BI. Role of microvascular rarefaction in the increased arterial pressure in mice lacking for the endothelial nitric oxide synthase gene (eNOS3pt-/-). *J Hypertens* 2002; 20(8): 1581-1587.
28. DeLano FA, Parks DA, Ruedi JM, Babior BM, Schmid-Schonbein GW. Microvascular display of xanthine oxidase and NADPH oxidase in the spontaneously hypertensive rat. *Microcirculation* 2006; 13(7): 551-566.
29. Gross A, Spiesser S, Terraza A, Rouot B, Caron E, Dornand J. Expression and bactericidal activity of nitric oxide synthase in *Brucella suis*-infected murine macrophages. *Infect Immun* 1998; 66(4):1309-1316.
30. Bansal V, Ochoa JB. Arginine availability, arginase, and the immune response. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2003; 6(2): 223-228.
31. Hibbs JB. Infection and nitric oxide. *J Infect Dis* 2002;185(suppl 1):S9-S17.
32. O'Donnell VB, Freeman BA. Interactions between nitric oxide and lipid oxidation pathways: implications for vascular disease. *Circ Res* 2001;88(1):12-21.
33. Heyland DK, Samis A. Does immunonutrition in patients with sepsis do more harm than good? *Intensive Care Med* 2003; 29: 669-671.
34. Zhou M, Martindale RG. Immune-modulating enteral formulations: optimum components, appropriate patients, and controversial use of arginine in sepsis. *Curr Gastroenterol Rep* 2007; 9: 329-337.
35. Heyland DK, Dhaliwal R, Drover JW, et al. Canadian clinical practice guidelines for nutrition support in mechanically ventilated, critically ill adult patients. *JPEN* 2003; 27:355-373.
36. Kreymann KG, Berger MM, Deutz NE, et al. ESPEN guidelines on enteral nutrition: intensive care. *Clin Nutr* 2006; 25: 210-223.
37. Zaloga GP, Siddiqui R, Terry C, Marik PE. Arginine: mediator or modulator of sepsis? *Nutr Clin Pract* 2004; 19: 201-215.
38. Popovic PJ, Zeh HJ III, Ochoa JB. Arginine and immunity. *J Nutr* 2007; 137(6 suppl 2): 1681S-1686S.
39. Ochoa JB, Bernard AC, Mistry SK, et al. Trauma increases extrahepatic arginase activity. *Surgery* 2000; 127:419-426.
40. Ochoa JB, Udekwe AO, Billiar TR, Curran RD, Cerra FB, Simmons RL. Nitrogen oxide levels in patients after trauma and during sepsis. *Ann Surg* 1991; 214: 621-626.
41. Yacoob P. Mechanisms underlying the immunomodulatory effects of n-3 PUFA. *Proc Nutr Soc* 2010; 69: 311-315.
42. Hall T, Bilku D, Al-Leswas D, Neal C et al. A randomized controlled trial investigating the effects of parenteral fish oil on survival outcomes in critically ill patients with sepsis: A pilot study. *JPEN* 2014; 1:11
43. Arthur JR, McKenzie RC, Beckett GJ. Selenium in the immune system. *J Nutr* 2003; 133(5)(suppl 1):1457S-1459S.
44. Forman HJ, Torres M. Reactive oxygen species and cell signaling: respiratory burst in macrophage signaling. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166(12, pt 2):S4-S8.
45. Arthur JR, McKenzie RC, Beckett GJ. Selenium in the immune system. *J Nutr* 2003;133(5):1457S-1459S.
46. Manzanares Castro W. Selenio en los pacientes críticos con respuesta inflamatoria sistémica. *Nutr Hosp* 2007; 22(3): 295-306.
47. Strachan S, Wyncoll D. Selenium in critically ill patients. *JICS* 2009;(10): 38-43.
48. Montoya González C, Hernández Luna A, Villalobos J et al. Efecto antiinflamatorio del selenio en pacientes sépticos. *Rev Asoc Mex Med Crit Terap Inten* 2009; 23(4):199-205 www.medigraphic.org.mx
49. Heyland D. Selenium supplementation in critically ill patients: can too much of a good thing be a bad thing?. 2007 <http://ccforum.com/content/11/4/153>
50. Berger M, Chiolerio R. Antioxidant supplementation in sepsis and systemic inflammatory response syndrome. *Crit Care Med* 2007; 35(9): S584-S590.
51. Angstwurm M, Engelmann L, Zimmermann T et al. Selenium in Intensive Care (SIC): Results of prospective randomized, placebo-controlled, multiple-center study in patients with severe systemic inflammatory response syndrome, sepsis, and septic shock. *Crit Care Med* 2007(3):118-126.
52. Heyland D, Dhaliwal R, Suchner U, Berger M. Antioxidant nutrients: a systematic review of trace elements and vitamins in the critically ill patient. *Intensive Care Med* 2005; 31:327-337.
53. Manzanares W, Hardy G. Selenium supplementation in the critically ill: posology and pharmacokinetics. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2009; 12: 273-280.
54. Weimann A, Braga M, Harsanyi L, et al. ESPEN guidelines on enteral nutrition: surgery including organ transplantation. *Clin Nutr* 2006;25:224-244.
55. Waitzberg DL, Saito H, Plank LD, et al. Postsurgical infections are reduced with specialized nutrition support. *World J Surg* 2006; 30:1592-1604.
56. Cerantola Y, Hubner M, Grass F, et al. Immunonutrition in gastrointestinal surgery. *Br J Surg* 2011; 98: 37-48.
57. Marik PE, Zaloga GP. Immunonutrition in high-risk surgical patients: a systematic review and analysis of the literature. *JPEN* 2010; 34:378-386.
58. Fujitani K, Tsujinaka T, Fujita J, et al. Prospective randomized trial on preoperative enteral immunonutrition followed by elective total gastrectomy for gastric cancer. *Br J Surg* 2012; 99: 621-629.

59. Braga M, Gianotti L, Radaelli G, et al. Perioperative immunonutrition in patients undergoing cancer surgery: results of a randomized double-blind phase 3 trial. *Arch Surg* 1999; 134: 428-433.
60. Senkal M, Zumbobel V, Bauer KH, et al. Outcome and cost effectiveness of perioperative enteral immunonutrition in patients with elective upper gastrointestinal surgery: a prospective randomised study. *Arch Surg* 1999; 134: 1309-1316.
61. Gianotti L, Braga M, Nespoli L, et al. A randomized controlled trial on pre-operative oral supplementation with a specialized diet in patients with gastrointestinal cancer. *Gastroenterology* 2002; 122:1763-1770.
62. Weimann A, Braga M, Harsanyi L, et al. ESPEN guidelines on enteral nutrition: surgery including organ transplantation. *Clin Nutr* 2006;25:224-244.
63. Marimuthu K, Varadhan KK, Ljungqvist O, Lobo DN. A meta-analysis of the effect of combinations of immune modulating nutrients on outcome in patients undergoing major open gastrointestinal surgery. *Ann Surg* 2012; 255: 1060-1068.
64. McClave S, Kozar R, Martindales R, Heyland D, Braga M et al. Summary Points and consensus Recommendations from the North American Surgical Nutrition Summit. *JEPN* 2013; 37(1): S99-S105.
65. Osland E, Hossain B, Shahjahan K, Memon M. Effect of timing of pharmaconutrition (Immunonutrition) administration on outcomes of elective surgery for gastrointestinal malignancies: A systematic review and meta-analysis. *JPEN* 2014; 38(1):53-69.