

**FACULTAD DE MEDICINA Y CIRUGÍA**

**DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA**

**Tesis doctoral:**

**“Influencia de una dieta enteral  
suplementada con arginina, RNA y  
ácidos grasos omega-3 en el proceso de  
cicatrización”**

**Presentada por Dña. Núria Farreras Catasús para la  
obtención del grado de Doctora en Medicina y Cirugía**

## I.INTRODUCCION.

---

## **I. INTRODUCCION.**

El proceso de cicatrización, en los seres humanos, se ve afectado negativamente por múltiples factores como son la malnutrición <sup>1,2</sup>, la edad avanzada <sup>3</sup> o las enfermedades neoplásicas.

En los pacientes con neoplasias gástricas concurren todos estos factores, en especial, la malnutrición . Esta suele ser severa ya que a la caquexia general de todos los pacientes neoplásicos se añaden obvios factores locales, dependientes del tumor, que dificultan el tránsito digestivo.

Además, en los pacientes con neoplasias malignas existe una depresión de la inmunidad tanto humoral como celular <sup>4,5</sup>,

Como consecuencia de las alteraciones anteriormente citadas, en pacientes intervenidos por neoplasias gástricas, la morbilidad<sup>6</sup> es elevada con altos índices de complicaciones derivadas de fallos en el proceso de cicatrización (dehiscencias de sutura, evisceraciones,etc), y de infecciones postoperatorias .

Una mejoría en el estado nutricional revierte en una menor morbimortalidad postoperatoria, según varios ensayos clínicos <sup>7,8,9,10</sup>. No obstante, en la actualidad, las nuevas líneas de investigación en este campo se orientan hacia

---

---

la terapia nutricional: empleo de determinados nutrientes con efectos específicos para solucionar deficiencias o alteraciones también específicas.

La arginina es el mejor conocido de estos nutrientes <sup>11,12,4,13</sup>. Sus efectos biológicos son muy numerosos: estimulación de la secreción de hormona del crecimiento, de la prolactina, de la insulina, etc...Tiene un efecto positivo demostrado en el proceso de cicatrización y en la respuesta inmune.

Los ácidos grasos de cadena larga, y entre ellos los omega-3, estimulan la inmunidad celular <sup>13</sup>, inhiben ciertas enfermedades inflamatorias y reducen el riesgo de ateromatosis y trombosis. Actúan sobre el proceso de cicatrización regulando la síntesis de prostaglandinas y forman parte de las membranas celulares <sup>14</sup>.

El RNA estimula la actividad de los linfocitos T killer incluso en animales que reciben una dieta baja en proteínas <sup>13,15,16</sup>. Los nucleótidos son necesarios para la proliferación celular, proceso de gran importancia, como veremos más adelante, en la cicatrización.

Puesto que en los pacientes neoplásicos existe una alteración en el proceso de cicatrización y una depresión de la inmunidad y determinados nutrientes pueden mejorar dichas alteraciones, es lógico que la investigación en el campo de la nutrición de los pacientes neoplásicos, se oriente en este sentido.

La capacidad de cicatrización <sup>17</sup> en los seres humanos puede ser valorada clínicamente, cuantificando las complicaciones derivadas del fallo en dicho proceso, como son las evisceraciones y dehiscencias de sutura. Sin embargo, se han ideado también métodos experimentales, como el descrito por Goodson y Hunt <sup>18</sup>, consistente en colocar un pequeño catéter, de 1 mm de diámetro y 7 cm de longitud, de politetrafluoroetileno, en el tejido subcutáneo, durante un periodo variable, normalmente entre 7-14 días. Pasado dicho periodo, el catéter habrá sido rellenado por el organismo de un exudado. Mediante hidrólisis con

---

---

ácido y posterior cromatografía de dicho exudado <sup>19</sup> se pueden determinar en él los niveles de hidroxiprolina, aminoácido semiesencial exclusivo de la molécula de colágeno y buen índice por lo tanto de la capacidad de síntesis del mismo.

El objetivo principal de este trabajo es comprobar si la administración de una dieta enteral suplementada con arginina, RNA y ácidos grasos omega-3, en el postoperatorio inmediato de pacientes intervenidos por neoplasias gástricas, mejora la capacidad de cicatrización. Dicha capacidad se estudia clínicamente mediante las tasas de morbilidad y experimentalmente midiendo la síntesis de hidroxiprolina y por tanto de colágeno

---

## II. REVISION DE LA LITERATURA.

---

## **II. REVISION DE LA LITERATURA.**

### **1. FASES DEL PROCESO DE CICATRIZACION.**

El proceso de cicatrización puede dividirse en tres fases <sup>20</sup>:

- Hemostasia – Inflamación.
- Proliferación.
- Maduración – Remodelación.

Un mejor conocimiento de la fisiología normal de dicho proceso permitirá entender con mayor claridad los mecanismos a través de los cuales la nutrición puede influir en él.

#### **1.1. Hemostasia- Inflamación.**

La ruptura de vasos a nivel de la herida, expone la colágena subendotelial a las plaquetas y provoca agregación de estas células. Este hecho tendrá dos consecuencias fundamentales: activación de la cascada de la coagulación y, por otra parte, la liberación de citocinas desde los gránulos alfa-plaquetarios cuyas acciones quedan reflejadas en la Figura 1.

---

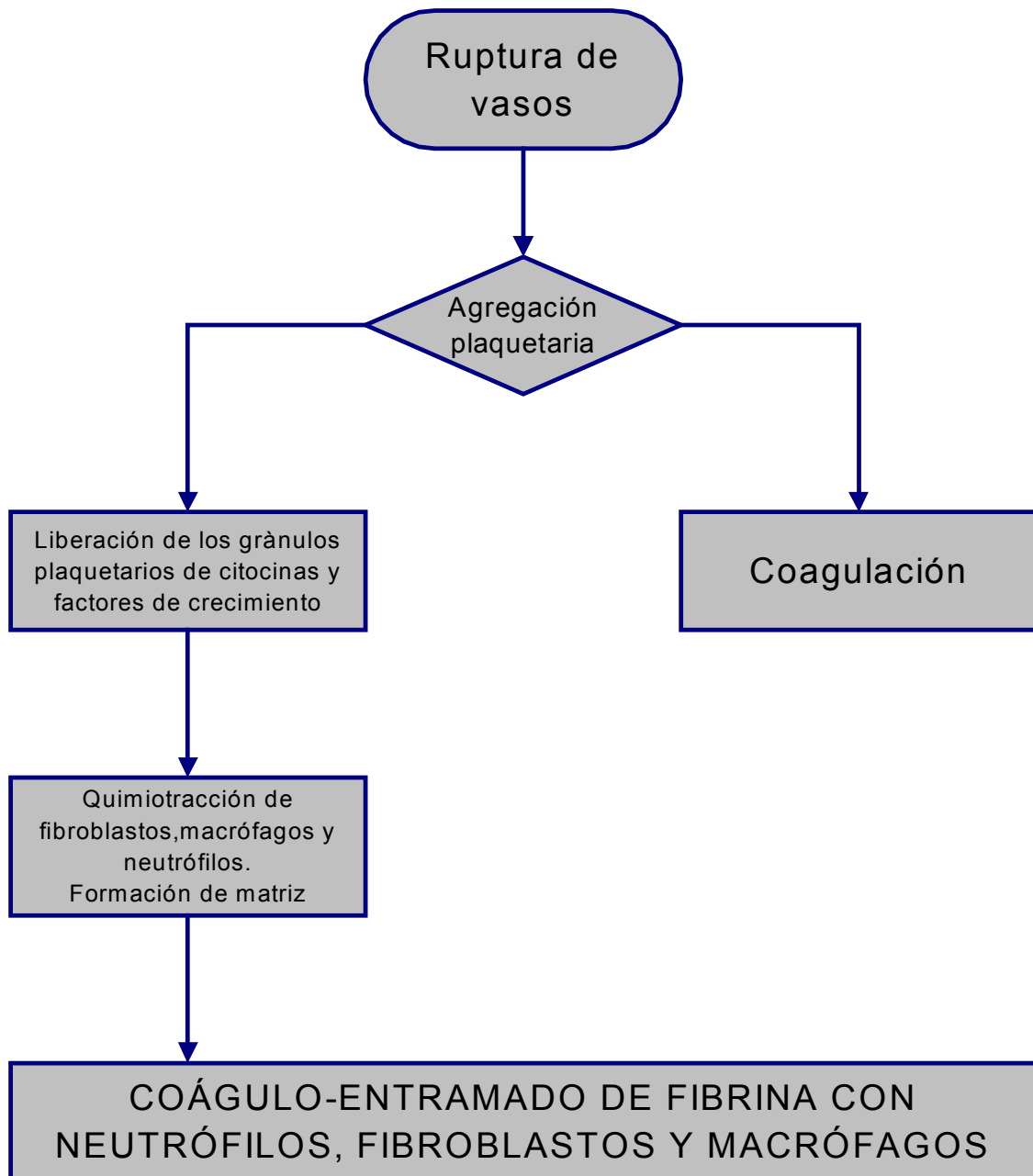


Figura.1. Fase de hemostasia-inflamación.

El resultado final de dichas acciones es la formación de un coágulo-entramado de fibrina con neutrófilos, fibroblastos, macrófagos y células endoteliales.

El paso siguiente, la activación de los macrófagos, tiene consecuencias fundamentales en algunos aspectos de la cicatrización como el desbridamiento, la síntesis de matriz y la angiogénesis (Figura 2).



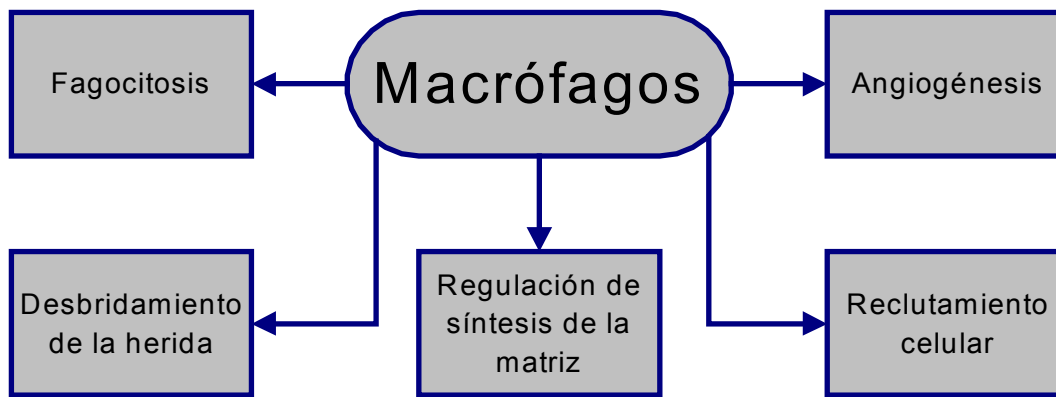


Figura 2. Participación de los macrófagos en la cicatrización.

En esta primera fase asistimos pues a una recopilación de “ materiales “ y elementos celulares necesarios para fases posteriores.

### 1.2. Proliferación.

Los fibroblastos y las células endoteliales son los elementos fundamentales que proliferan en esta fase. Los factores de crecimiento y las citoquinas estimulan dicha proliferación.

Las células endoteliales proliferan desde venillas intactas adyacentes y forman nuevos capilares por el proceso de angiogénesis.

Las células epiteliales, por su parte, comienzan a proliferar unos días después de producida la herida, desde los bordes de la misma.

### 1.3. Maduración-remodelación.

En esta fase, el fenómeno más importante es el depósito de colágeno sintetizado por los fibroblastos. Es pues una fase más decisiva desde el punto de vista clínico ya que la cantidad y calidad de matriz colágena depositada regirá la resistencia tensil de la cicatriz.

Los cambios en la composición de la matriz de la herida siguen un patrón con el transcurso del tiempo (Gráfico 1).

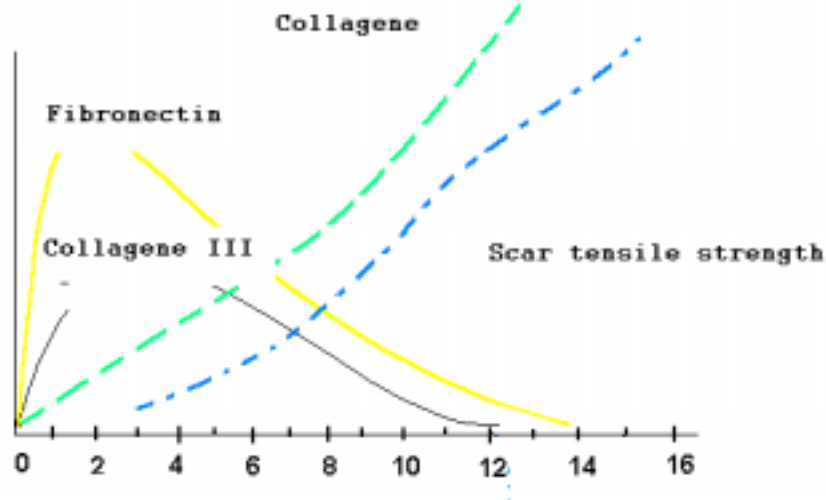


Gráfico 1. Depósito de los componentes de la matriz de la herida con el paso del tiempo (en días). La fuerza tensil de la cicatriz aumenta paralelamente a la cantidad de colágeno tipo I.

La dermis intacta está compuesta predominantemente de colágeno tipo I (80%-90%) y colágeno tipo III (10-20%). En las fases tempranas de la cicatrización la proporción de colágeno tipo III aumenta (30%) paralelamente a la fuerza tensil de la cicatriz.

### 1.3.1. Estructura y metabolismo del colágeno.

Las fibrillas de colágeno vistas por microscopía electrónica, son agregados de un monómero de colágeno. A su vez, el monómero consta de tres largas cadenas polipeptídicas de unas 1400 aminoácidos cada una que forman una triple hélice <sup>21</sup>.

La zona central de cada cadena cuenta con repeticiones de la secuencia Gly-X-Y en la que X suele ser prolina e Y hidroxiprolina. La hidroxiprolina es un aminoácido prácticamente exclusivo de la molécula de colágeno.

La molécula de colágeno pasa por ocho fases postraduccionales hasta que es secretada en forma de procolágeno <sup>22</sup>:

- a. Separación de los péptidos de señal.
- b. Hidroxilación de la prolina o la lisina en posición alfa para generar 4-hidroxiprolina o 4-hidroxilisina.
- c. Hidroxilación de algunos residuos de prolina hasta 3-hidroxiprolina.
- d. Glucosilación de algunas moléculas de hidroxilisina con galactosa o glucosa.
- e. Adición de oligosacáridos a los propéptidos.
- f. Asociación de los propéptidos con carbono terminal.
- g. Formación de los enlaces disulfuro intercatenarios e intracatenarios.
- h. Formación de la triple hélice.

La triple hélice es después secretada en forma de procolágena en el medio extracelular. El paso siguiente es la formación de fibrillas. Los enlaces cruzados de las fibrillas surgen después que varios residuos de lisina e hidroxilisina transformen su grupo amino o ácido libre en residuos de aldehídos. Se producen después enlaces cruzados entre estos grupos aldehídicos y los aminoácidos de los residuos de lisina e hidroxilisina no transformados.

En la fase temprana de la cicatrización se inicia también la degradación de la colágena mediada por la colagenasa.

Del correcto equilibrio entre la síntesis y la degradación dependerá la formación de una cicatriz correcta.

## **2. CICATRIZACION GASTROINTESTINAL.**

### **2.1. Fisiología.**

La resistencia tensil de las vías gastrointestinales depende de su capa submucosa<sup>23</sup>. Esta capa, está formada por fibras de colágena y elásticas y por un plexo submucoso de fibras nerviosas, ganglios y vasos. El colágeno es de tipo I (68%), de tipo III (20%) y V (12%). Es pues la capa que retiene los puntos de sutura en las anastomosis digestivas.

---

La mucosa se repara por migración y proliferación de las células epiteliales de los bordes de la herida que puede quedar sellada tres días después de la incisión si la aposición fue directa. Por ello, la eversión y la inversión retrasan el proceso.

En cambio, la sutura invertida de la serosa, facilita una aposición íntima disminuyendo el riesgo de fuga.

## **2.2. Diferencias entre la cicatrización gastrointestinal y la cutánea <sup>24</sup>.**

La recuperación de la fortaleza de las heridas intestinales (7-14 días), es mucho más rápida que en las cutáneas (2 meses).

Además, en las vías gastrointestinales, las células del músculo liso intervienen en la síntesis de colágeno.

La corticoterapia tiene una influencia negativa demostrada en la resistencia tensil de las heridas cutáneas, hecho que no ha podido ser demostrado en las gastrointestinales.

## **3. FUNCION REGULADORA DE LAS CITOCINAS EN EL PROCESO DE CICATRIZACION.**

Las citocinas son proteínas o glicoproteínas sintetizadas por diversos tipos celulares. Uniéndose a receptores específicos estas sustancias regulan múltiples actividades celulares incluyendo la proliferación, migración y activación <sup>25</sup>.

Durante el proceso de cicatrización son producidas inicialmente por las plaquetas, posteriormente por los macrófagos y, finalmente, por los fibroblastos.

---

Las citocinas implicadas en la cicatrización pueden dividirse en 3 grupos:

- Factores de crecimiento.
- Interleucinas (IL).
- Factores estimuladores de las colonias (CSF).

En la fase inflamatoria de la cicatrización tienen una acción básicamente quimiotáctica, en la fase proliferativa regulan la multiplicación celular y en la de maduración la síntesis-degradación de colágena (Cuadro 1).

| <i>Citocina.</i>                             | <i>Efecto biológico.</i>                           |
|--|--|
| Factor de crecimiento derivado de plaquetas. | + Proliferación, quimiotaxis y síntesis de matriz. |
| Factor de crecimiento epidérmico.            | + Epitelización y proliferación.                   |
| Factor transformante de crecimiento alfa.    | + Angiogénesis y epitelización.                    |
| Factor de crecimiento fibroblástico.         | + Proliferación y angiogénesis.                    |
| Factor transformante de crecimiento beta.    | + Síntesis de matriz y proliferación.              |
| IL-1, IL-6 y IL-8.                           | + Proliferación de los fibroblastos.               |
| Granulocito-Macrófago-CSF.                   | + Proliferación de granulocitos y macrófagos.      |

Cuadro 1. Factores de crecimiento y cicatrización.

#### 4. FACTORES DETERMINANTES DEL PROCESO DE CICATRIZACION.

##### 4.1. Factores locales.

El primero de ellos es la adecuada perfusión tisular ya que es esencial para el aporte de nutrientes y oxígeno a los tejidos <sup>26</sup>.

Puesto que la influencia de los nutrientes supone un capítulo aparte en esta exposición, nos centraremos en las acciones del oxígeno tisular sobre el proceso de cicatrización.

---

En primer lugar, el oxígeno es necesario para la hidroxilación enzimática de los residuos de prolina y lisina en la formación de las cadenas de colágeno. Para que esta reacción se mantenga es necesaria una tensión de oxígeno tisular de 25mmHg. Se ha demostrado que los pacientes con suficiente perfusión de oxígeno sintetizaron más colágeno que aquellos pobremente perfundidos <sup>27</sup>. Estudios experimentales han demostrado una mayor rapidez en el proceso de angiogénesis de animales de experimentación colocados en ambientes con un 45% de oxígeno <sup>28</sup>.

De forma similar, también la velocidad de epitelización se vió acelerada por la hiperoxia <sup>29</sup>.

Finalmente, también la actividad antibacteriana de los leucocitos es regulada por sistemas oxígeno dependientes.

Para mantener una adecuada perfusión tisular que asegure la llegada de oxígeno a los tejidos, en el postoperatorio, es necesario <sup>26</sup>:

- Hidratación adecuada para mantener la volemia.
- Suplementos de oxígeno en los pacientes que lo requieran (EPOC...)
- Mantener la temperatura corporal.
- Mantener el gasto cardíaco.
- La anestesia peridural ha demostrado mejorar el flujo esplácnico.

## **4.2. Factores generales.**

### **4.2.1. Edad.**

No existe consenso sobre el efecto de la edad en el proceso de cicatrización <sup>7</sup>. En algunos estudios se ha demostrado una correlación significativa entre edad y síntesis de colágeno <sup>30,31</sup>.

También la incidencia de complicaciones anastomóticas aumenta con la edad en algunas series de pacientes <sup>32</sup>.

---

Sin embargo, en otros artículos se atribuyen pocos efectos al factor edad <sup>33</sup>.

#### **4.2.2. Sepsis.**

El estado séptico del paciente influye de forma negativa en la capacidad de cicatrización, como observó ya Carrel en 1924, en heridas de guerra <sup>34</sup>.

Recientes estudios han evidenciado la influencia negativa de la sepsis en la producción de hidroxiprolina <sup>35</sup>.

También la sepsis localizada en la cavidad abdominal influye negativamente en la consolidación de las anastomosis digestivas ya que disminuye la capacidad de síntesis de colágeno <sup>36</sup>.

Leeven propuso como mecanismo que el exudado fibrinopurulento presente en casos de peritonitis impide la fibroplasia y la angiogénesis y provoca una cicatrización por segunda intención <sup>37</sup>.

#### **4.2.3. Transfusiones.**

Las transfusiones de sangre disminuyen la respuesta inmunitaria y, por tanto, entorpecen la cicatrización <sup>38,39,40</sup>.

Un efecto adicional de dichas transfusiones es disminuir la producción de interleukina II por los linfocitos <sup>41</sup>.

#### **4.2.4. Diabetes.**

La diabetes de ambos tipos influye negativamente en la cicatrización <sup>42</sup>. Los mecanismos implicados serían la isquemia por microangiopatía y la hipoxia adicional por hiperviscosidad de la sangre.

---

---

#### **4.2.5. Fármacos.**

Los antiinflamatorios no esteroideos disminuyen la capacidad de síntesis de colágeno debido a que inhiben la síntesis de prostaglandinas <sup>43</sup>.

El efecto negativo de los esteroides en el proceso que nos ocupa está bien documentado. Actúan inhibiendo la respuesta inflamatoria y la angiogénesis <sup>42,44</sup>.

Los quimioterápicos disminuyen la contracción de la cicatriz y la proliferación de los fibroblastos <sup>46</sup>.

En el caso del 5-FU, el efecto negativo es la disminución de la síntesis de colágeno. No obstante, dicho efecto aminora si se esperan 72 horas después de la cirugía para administrar el fármaco <sup>47,48</sup>.

#### **4.2.6. Traumatismos.**

El traumatismo severo accidental o la cirugía mayor pueden influir negativamente en la capacidad de cicatrización. Los mecanismos implicados serían múltiples: el estrés ( que produciría liberación de catecolaminas, vasoconstricción y por lo tanto, hipoperfusión <sup>26</sup>), el shock por la hipoxia <sup>36</sup>, etc...

#### **4.2.7. Enfermedad neoplásica.**

Existen una serie de factores intrínsecos que pueden influir negativamente en la cicatrización de los enfermos neoplásicos, como son: anomalías en la vascularización <sup>49</sup> y la coagulación.

Por otra parte, la producción de mediadores tumor dependientes puede tener también un efecto adverso en el proceso de reepitelización<sup>49</sup>.

---



---

## 5. ESTUDIOS DE CICATRIZACION EN HUMANOS.

La capacidad de cicatrización es usualmente estudiada por uno de estos tres procedimientos: medición de la fuerza tensil o de ruptura de una anastomosis o herida, observación de la velocidad de reepitelización de una herida abierta o determinación de la cantidad de un producto del proceso de cicatrización <sup>26</sup>.

Los estudios de la fuerza tensil de las anastomosis en humanos son raros <sup>32</sup> y la velocidad de epitelización ha aportado datos heterogéneos y poco comparables en las distintas series publicadas <sup>51,52</sup>.

Los métodos más empleados son pués aquellos en los que se implanta un dispositivo en el que se acumula tejido de granulación o fluido de la herida. Uno de los dispositivos mencionados es el Cellstic, ideado por Viiljanto. Se trata de un tubo de Silastic con una pequeña pieza de celulosa en un extremo que se coloca en el tejido subcutáneo de la herida quirúrgica. Después de un periodo variable de tiempo es retirado y sometido a estudios citológicos y a análisis químico <sup>53,54</sup>.

Sin embargo, el método más ampliamente utilizado es el descrito por Goodson y Hunt en 1982 <sup>18</sup>. Un pequeño tubo de PTFE (Politetrafluoroetileno), de 1mm de diámetro, 7cm de longitud y 90 micras de poro, es colocado subcutáneamente en la región deltoidea del sujeto a estudiar, por un sencillo procedimiento quirúrgico (Figura 3).

---

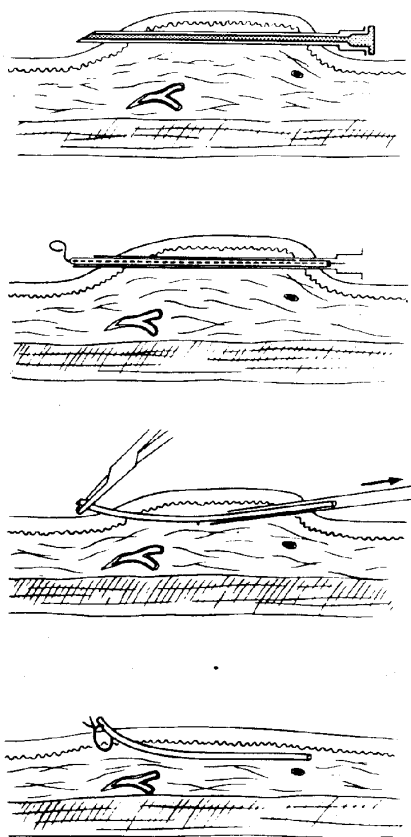


Fig 3. Colocación a nivel del tejido celular subcutáneo del catéter de PTFE, gracias a la introducción previa de una guía metálica, a través de una aguja. Sutura del catéter a la piel.

El organismo responde llenando el intersticio del catéter, que es retirado transcurridos de 7 a 14 días después de su colocación. Posteriormente se almacena a  $-14^{\circ}\text{C}$  hasta su análisis para la determinación de hidroxiprolina. Dicho aminoácido, como ya hemos visto, se encuentra casi exclusivamente en el colágeno y supone un 14 % de su peso<sup>55</sup>, con lo cual su determinación se convierte en un método indirecto para la valoración de la síntesis de colágeno.

Diversos estudios han demostrado que el contenido de colágeno se correlaciona bien con la fuerza tensil de la cicatriz <sup>56,57</sup>.

El método de Goodson y Hunt ha sido empleado en animales de experimentación<sup>18</sup>, en voluntarios sanos <sup>11,3,30</sup> y en pacientes quirúrgicos <sup>1</sup>.

Entre otros métodos cabe citar la determinación de la actividad de la prolinhidroxilasa cutánea empleada en otros estudios.<sup>58,59</sup>

## 6. NUTRICION Y CICATRIZACION.

### 6.1. Estado nutricional y cicatrización.

La importancia del estado nutricional en la curación de las heridas es conocida empíricamente desde hace décadas.

El concepto de la prioridad biológica de la herida en fase de curación, apuntado por More en *Metabolical Care of the Surgical Patient* (1959)<sup>60</sup>, sugiere ya la necesidad de substratos biológicos o nutrientes para el proceso de cicatrización.

Los primeros estudios experimentales fueron llevados a cabo en roedores y demostraron los efectos negativos de la malnutrición en el proceso de curación de las heridas y anastómosis <sup>61,62,63</sup>.

Posteriormente Irvin<sup>64</sup>, reportó efectos positivos de la nutrición parenteral postoperatoria, también en animales de experimentación.

Los mecanismos a través de los cuales los nutrientes influyen en el proceso de reparación de las heridas, fueron descritos por McLaren <sup>65</sup> (Cuadro 5).

| <b>Nutriente</b>           | <b>Función</b>   |
|----------------------------|--|
| <b>Proteínas</b>           | Mitosis y migración celular. Síntesis y secreción de proteínas, especialmente colágeno. Síntesis y secreción de factores de crecimiento. |
| <b>Hidratos de Carbono</b> | Provisión de ATP para la actividad celular.  |
| <b>Vitamina C</b>          | Síntesis de colágeno. Mitosis y migración celular. Sistema inmunitario.  |
| <b>Zinc</b>                | Mitosis celular. Síntesis de proteínas. Maduración del colágeno.   |
| <b>Vitaminas A y B</b>     | Maduración del colágeno.   |
| <b>Hierro</b>              | Liberación de oxígeno en los tejidos.  |

**Cuadro 5. Funciones de los nutrientes en la cicatrización.**

De forma resumida, podemos decir que grasas e hidratos de carbono aportan energía, que las proteínas son desglosadas en aminoácidos para la síntesis de colágeno y que los micronutrientes y vitaminas son necesarios para las reacciones enzimáticas.<sup>66,67,68</sup>

Durante varias décadas, los estudios en humanos han demostrado la influencia negativa del deficiente estado nutricional en la cicatrización. Así, Casey<sup>66</sup>, estudió la relación entre varios parámetros nutricionales y la incidencia de complicaciones derivadas del fallo de la cicatrización y halló que aquellos sujetos con cifras bajas de albúmina y transferrina eran los que presentaban una incidencia más elevada de dichas complicaciones.

Estudios similares confirmaron el valor predictivo de la hipoalbuminemia<sup>57,69</sup>, si bien posteriormente Koster et al<sup>69</sup>, comprobaron que las cifras de transferrina constituían un indicador más fiable del estado nutricional.

Haydock y Hill<sup>1</sup> reportaron la relación entre malnutrición, diagnosticada a través del peso y las medidas antropométricas, y el descenso en el acúmulo de hidroxiprolina en los tubos subcutáneos de PTFE, utilizando el ya descrito método de Goodson y Hunt.

Los mismos autores, en estudios posteriores<sup>70,71</sup> demostraron el efecto positivo en la nutrición enteral postoperatoria, en pacientes con malnutrición de base.

También la nutrición enteral en el postoperatorio inmediato ha demostrado incrementar la síntesis de hidroxiprolina<sup>71,72</sup>.

Incluso Kiyama, en un estudio en roedores, demuestra que la vía enteral tiene efectos beneficiosos “per se” en la capacidad de cicatrización, estudiada por el mismo método.

---

---

Desde un punto de vista algo distinto, Windsor<sup>9</sup> demostró que la ingesta reciente correcta de alimentos era más importante que el estado nutricional de base en la capacidad de síntesis de hidroxiprolina.

En resumen, está universalmente aceptado que la malnutrición se asocia a un mayor número de complicaciones derivadas del proceso de cicatrización y que la nutrición artificial, sea parenteral o enteral, en el postoperatorio inmediato, mejora los parámetros nutricionales y la capacidad de síntesis de colágeno. Sin embargo, la correlación entre aumento de la síntesis de colágeno y la disminución de las complicaciones de la cicatrización no ha sido claramente demostrada, ya que se han obtenido resultados dispares<sup>73,74</sup>.

## **6.2 Efectos específicos de algunos nutrientes en la cicatrización.**

Una vez establecida la importancia del estado nutricional y de la nutrición artificial aportada, en general, sobre la cicatrización, conviene revisar los efectos específicos de algunos nutrientes sobre la misma.

Este enfoque encaja con la reciente tendencia de la llamada terapia nutricional, es decir, el tratamiento o la prevención de problemas concretos con nutrientes específicos.

### **6.2.1 Arginina.**

La arginina juega un papel importante para múltiples procesos fisiológicos, además de ser un aminoácido incorporado a las proteínas.

Este aminoácido dibásico, que contiene cuatro átomos de nitrógeno por molécula, ha sido clasificado como semiesencial<sup>75,76</sup> ya que es necesario para el desarrollo óptimo de los roedores jóvenes pero no esencial para el organismo adulto.

---

En condiciones normales los requerimientos humanos de arginina quedan cubiertos con la producción endógena. Sin embargo, en periodos de stress la arginina endógena puede resultar insuficiente.

Sintéticamente podríamos decir que la arginina influye en el proceso de cicatrización, regula la actividad endocrina y potencia la respuesta inmune.

### 6.2.1.1 Metabolismo de la arginina.

La fuente primaria de arginina en los mamíferos es el ciclo de la urea<sup>77</sup>. A su vez, la arginina actúa como precursor de la síntesis de óxido nítrico, ornitina, urea, poliaminas, prolina, agmatina, glutamato y proteínas, por lo que influye en múltiples procesos biológicos (Figura 5).

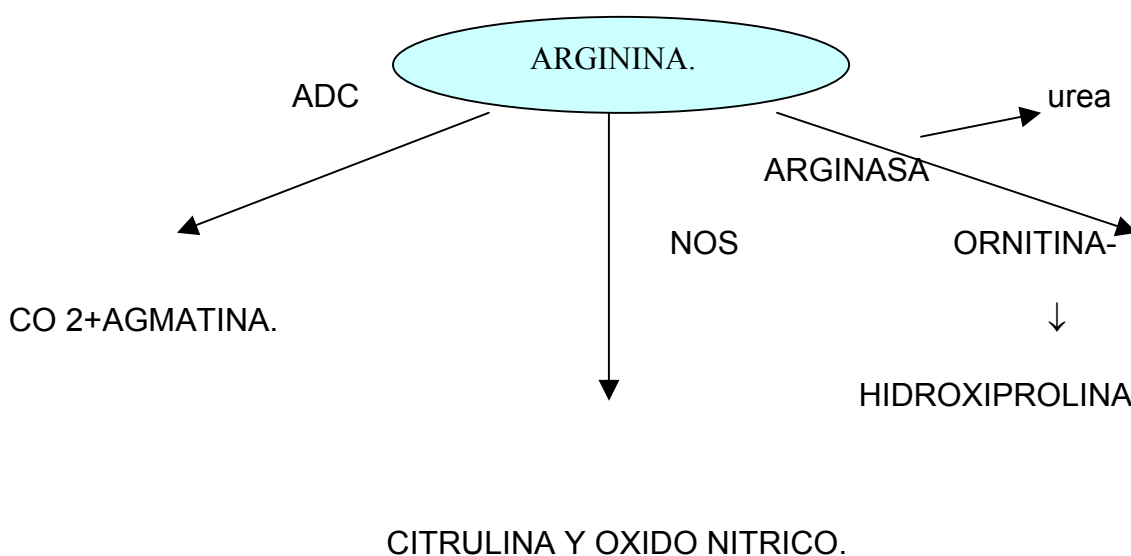


Figura 5. Vías metabólicas primarias de la arginina. ADC: Arginin decarboxilasa., NOS: Oxido nítrico sintasa.

Ha sido identificada como único precursor del óxido nítrico. En las fases precoces del proceso de cicatrización las células son estimuladas a metabolizar la arginina a través de la NOS, es decir, hacia la producción de óxido nítrico. Transcurridas 72 horas desde el inicio del proceso, la arginina es

metabolizada por la arginasa produciendo ornitina y un entorno favorable para la producción de colágeno<sup>78</sup>.

### 6.2.1.2 Acciones inmunológicas de la arginina.

Barbul demostró que los roedores alimentados con arginina mostraban un aumento de peso del timo<sup>79</sup>. Este efecto timotrófico, compartido con la ornitina, parece mediado por la hormona del crecimiento, ya que la hipofisectomía lo neutraliza<sup>80</sup>.

La arginina produce también un aumento de la respuesta de los linfocitos T frente a mitógenos y aloantígenos, del rechazo a aloinjertos y de la respuesta tumoral in vivo<sup>81</sup>.

Cuadro 3.

| <b>Acción</b>   | <b>Animales</b> | <b>Humanos</b> |
|---|-----------------|----------------|
| Estímulo de la respuesta mitogénica de los linfocitos | Si              | Si             |
| Estímulo del rechazo del aloinjerto                   | Si              | No testado     |
| Citotoxicidad tumoral in vivo                         | Si              | Si             |
| Respuestas antitumorales in vivo                      | Si              | No testado     |
| Supervivencia en sepsis                               | Si              | Si             |

Cuadro 3. Efectos inmunológicos de la arginina

### 6.2.1.3 Efectos secretagogos de la arginina.

Estimula la secreción de la hormona del crecimiento, prolactina, insulina y somatostatina, entre otras.

### 6.2.1.4 Acciones de la arginina sobre la cicatrización.

Los mecanismos a través de los cuales la arginina puede tener un efecto positivo sobre la cicatrización son múltiples<sup>82</sup> :

- a) Efecto farmacológico directo por aporte de nitrógeno.

- 
- b) Precursor de la síntesis de prolina y, por tanto, de colágeno.
  - c) Aumento de la respuesta inflamatoria de los linfocitos T, en las fases precoces vía poliaminas.
  - d) A través de la síntesis de óxido nítrico. Este radical es producido por múltiples tipos celulares a partir de la arginina : macrófagos, células endoteliales, fibroblastos, etc., durante las fases precoces de la cicatrización vía óxido nítrico sintasa, como ya vimos en la Figura 5<sup>77</sup>.

El óxido nítrico tiene las siguientes acciones sobre la cicatrización<sup>83,84,85,86</sup> :

- En los macrófagos tiene acción citotóxica.
  - En las células endoteliales produce relajación de la musculatura lisa, activando el enzima guanilato ciclasa.
  - En los fibroblastos estimula la producción de colágeno y la proliferación celular.
- e) Estímulo de la síntesis de hormona de crecimiento<sup>87</sup>. Barbul demostró, en un estudio, un incremento del depósito de hidroxiprolina en catéteres de PTFE en voluntarios sanos a los que se administró un suplemento oral de arginina de entre 17 y 25 gramos diarios.

En un estudio posterior, Kirk<sup>12</sup> reportó un aumento de un 52% en el contenido de hidroxiprolina en catéteres de iguales características, colocados en pacientes de más de 72 años.

En ambos estudios se comprobó también un aumento de la respuesta mitogénica de los linfocitos T frente a fitohemaglutinina y concanavalina A. Daly<sup>13</sup>, en un estudio en pacientes intervenidos de neoplasias malignas del tracto digestivo, demostró también una mejoría de la respuesta mitogénica de los linfocitos frente a los

---



---

mitógenos cuando se añadió a sus dietas enterales un suplemento de arginina.

### **6.2.2 Ácidos grasos omega-3.**

Estos ácidos grasos, que se encuentran en los aceites de pescado, producen potentes acciones biológicas entre las que se incluyen la acción antitrombótica, la antiarrítmica y la antiarteriosclerótica.

Tienen, además, una acción antiinflamatoria mediada por la inhibición de la síntesis de prostaglandinas<sup>88</sup>.

Alexander et al<sup>89</sup>, demostraron que la administración de ácidos grasos omega-3 en animales de experimentación, mejoraba la función inmunológica, probablemente a través de una alteración en la síntesis de las prostaglandinas de dienoico a trienoico prostaglandinas ya que las dienoico prostaglandinas (PG2) inhiben la maduración de los linfocitos T, la actividad citotóxica de las células T killer y de los macrófagos. También actúan a través de cambios en la composición de las membranas y los receptores.

En otro estudio se evidenció que la suplementación con dichos ácidos grasos mejoraba la supervivencia tras quemaduras, reducía el índice de infecciones y disminuía la inmunosupresión secundaria a transfusiones sanguíneas<sup>90,91,92</sup>.

Sin embargo, la mencionada acción antiinflamatoria de estos ácidos grasos sugirió la posibilidad de que pudieran ejercer una influencia negativa en el proceso de cicatrización, ya que la respuesta inflamatoria es de vital importancia en la primera fase de dicho proceso. No obstante, Albina, en un estudio llevado a cabo en roedores, demostró que aquellos a los que se administró una dieta enriquecida con ácidos grasos omega-3, no presentaban una menor capacidad de síntesis de colágeno y que la fuerza tensil de sus

---

---

cicatrices no se modificaba a los 10 días de la intervención, si bien a los 30 existía una ligera debilidad de las mismas.

### **6.2.3 Nucleótidos.**

Los nucleótidos son ubicuos en las células, sea en su forma mono o polimérica y son vitales para el funcionalismo celular. Una replicación de ADN requiere, por lo menos,  $10^9$  moléculas de nucleótidos, de lo cual se deduce fácilmente que determinados tejidos tengan elevadas necesidades de los mismos.

La fuente endógena de nucleótidos proviene de la síntesis de novo, a nivel del hígado, y de las vías de reutilización.

En condiciones normales, los sujetos sanos son casi independientes de las fuentes exógenas, empleando únicamente un 5 % de los nucleótidos de la dieta. Sin embargo, las necesidades externas se elevan de forma importante después de cirugía mayor, traumatismos o quemaduras<sup>93</sup>.

Los nucleótidos, en especial el uracilo, son necesarios para la normal maduración y función de los linfocitos T e influyen también en la inmunidad humoral<sup>94,95</sup>.

El rechazo de los trasplantes, la reacción injerto contra huésped y la hipersensibilidad cutánea retardada son inhibidos por una dieta deficiente en nucleótidos<sup>96</sup>.

Al ser, pues, necesarios en los procesos de replicación celular y respuesta inflamatoria, tienen gran importancia en el proceso de cicatrización, en especial en sus fases más precoces.

---

---

## 7. ESTUDIOS SOBRE DIETAS SUPLEMENTADAS CON ARGININA, RNA Y ACIDOS GRASOS OMEGA-3.

La cirugía mayor del tracto gastrointestinal conlleva una agresión biológica que fenotípicamente se traduce en una serie de fenómenos cardiovasculares y metabólicos, mediados fundamentalmente por el sistema simpático, encaminados a mantener la homeostasis, el transporte de gases y la nutrición celular. Los mismos fenómenos suceden en pacientes traumáticos, quemados y, en general en todos aquellos que precisan ingreso en las Unidades de Vigilancia Intensiva.

Entre estos fenómenos cabe destacar por su relevancia clínica, la retención hidrosalina, la proteólisis asociada a neoglucogénesis y la activación de la cascada inflamatoria. Dentro de esta última, cobra especial importancia la inmunosupresión postraumática que se traduce en la depresión de algunas funciones inmunológicas observables mediante pruebas de laboratorio e in vivo (anergia cutánea). Así, en pacientes quirúrgicos y críticos, es posible detectar una disminución de la activación linfocitaria (fundamentalmente de los linfocitos T) frente a aloantígenos<sup>11,62</sup> y una mayor actividad de mediadores inmunosupresores (PGE2, IL-4, IL-8, IL-10). Las causas últimas de la inmunosupresión postraumática así como su relevancia en la aparición de infecciones en el complejo contexto de un paciente postoperado son aún motivo de estudio y controversia.

Así, a principios de los años 90 nace la tendencia a emplear la nutrición artificial como vehículo de restauración inmunológica en el paciente crítico y en cirugía mayor gastrointestinal, basada en los estudios preliminares, que ya hemos revisado, especialmente de Barbul y Daly, sobre los efectos de la arginina en la inmunidad de voluntarios sanos. Se introducen así los términos de “farmaconutrición” e “inmunonutrición” para definir el empleo de la nutrición artificial no sólo con el objetivo de administrar al paciente los requerimientos nutricionales de proteínas, calorías y oligoelementos, sino con el de mejorar su estado inmunológico mediante la administración de sustratos nutricionales con capacidad inmunomoduladora tales como la arginina, los nucleótidos, glutamina o ácidos grasos omega-3.

---

Después de sus estudios preliminares sobre los efectos de la arginina, Daly<sup>13</sup>, en 1992, efectuó uno de los primeros ensayos sobre dietas suplementadas en pacientes quirúrgicos. Así, en pacientes intervenidos por neoplasias gastrointestinales, la administración en el postoperatorio inmediato de una dieta suplementada supuso una disminución de la estancia media, de las complicaciones infecciosas y de aquellas debidas al fallo del proceso de cicatrización ( 11 % versus 37 %). Se produjo también un aumento de los balances nitrogenados medios. Por otra parte, la respuesta mitogénica de los linfocitos se recuperó antes en el grupo al que se administró la dieta suplementada que en el grupo de control.

El propio autor reconoce, sin embargo, que el aporte de nitrógeno del grupo de la dieta suplementada fue superior y, por tanto, la necesidad de estudios posteriores donde dicha diferencia sea obviada.

Desde entonces se han efectuado múltiples estudios comparando una dieta enteral suplementada con fórmulas estándar en pacientes quirúrgicos, traumáticos o críticos.

Beale<sup>97</sup>, en 1999 efectuó un metaanálisis de doce estudios, sumando un total de 1482 pacientes, y concluyó que, aunque no existieron diferencias entre ambos grupos de pacientes en cuanto a mortalidad, el grupo de la dieta suplementada presentó menor porcentaje de infecciones.

En la Tabla I se recogen los estudios valorados por el autor, señalando los que fueron incluidos y los que no, y en este caso, los motivos de la exclusión.

---

**Tabla I. Estudios valorados en el metaanálisis de Beale, comparando dietas enterales estándar con dietas suplementadas. Dietas estándar: Osmolite<sup>R</sup>, Traumacal<sup>R</sup>, Vivonex<sup>R</sup>, Fresubin<sup>R</sup>, Promote<sup>R</sup>, Replete<sup>R</sup>. Dietas suplementadas: Impact<sup>R</sup>, Immun-Aid<sup>R</sup>, dietas experimentales. EH= Estancia hospitalaria. IC,IN: Isocalórico, isonitrogenado. SDRA= Síndrome del distress respiratorio del adulto.**

| <b>Estudio</b>                                  | <b>Población</b>     | <b>Dietas</b>  | <b>Efectos</b>  | <b>Comentarios</b>           |
|---|----------------------|--|---|------------------------------|
| <i>Cerra et al</i><br>1990 <sup>98</sup>        | Cirugía<br>n=22      | Impact <sup>R</sup> vs<br>Osmolite <sup>R</sup>                | No descenso<br>significativo de<br>infecciones, mortalidad<br>ni EH               | Incluido en<br>metaanálisis  |
| <i>Gottschlich<sup>99</sup><br/>et al, 1990</i> | Quemados<br>n=50     | Traumacal <sup>R</sup><br>vs Osmolite <sup>R</sup>             | Descenso significativo<br>en infecciones de<br>herida y EH                        | Incluido en<br>metaanálisis. |
| <i>Daly<sup>13</sup> et al</i><br>1992          | Cirugía<br>n=85      | Impact <sup>R</sup> vs<br>Osmolite <sup>R</sup>                | Disminución<br>significativa de<br>complicaciones de la<br>herida y EH            | Incluido en<br>metaanálisis. |
| <i>Moore<sup>100</sup> et al</i><br>1994        | Traumáticos<br>N=114 | Immun-Aid <sup>R</sup><br>vs Vivonex <sup>R</sup>              | Disminución<br>significativa en<br>abscesos abdominales<br>y fallo multiorgánico. | Incluido en<br>metaanálisis. |
| <i>Brown<sup>101</sup> et al</i><br>1994        | Traumáticos<br>n= 98 | Dieta<br>experimental<br>suplementada<br>vs dieta<br>estandard | Disminución<br>significativa de las<br>infecciones.                               |                              |
| <i>Daly<sup>102</sup> et al</i><br>1995         | Cirugía<br>n=60      | Impact <sup>R</sup> vs<br>Traumacal <sup>R</sup> .             | Disminución<br>significativa de<br>infecciones,<br>complicaciones y EH.           | Incluido en<br>metaanálisis. |

|   |  |   |   |   |
|---|--|---|---|---|
| <i>Bower</i> <sup>103</sup><br><i>al, 1995</i>        | <i>et</i><br>Medicina<br>n=36<br>Cirugía<br>n=12<br>Traumáticos<br>n=248 | Impact <sup>R</sup><br>vs<br>Osmolite <sup>R</sup> .                | Disminución<br>significativa de la EH<br>en los pacientes que<br>alcanzaron sus<br>necesidades<br>nutricionales y en los<br>sépticos. | Incluido en<br>metaanálisis.  |
| <i>Kudsk</i> <sup>104</sup><br><i>al, 1996</i>        | <i>et</i><br>Traumáticos<br>n= 35  | Immun-Aid <sup>R</sup><br>vs Promote <sup>R</sup> .                 | Disminución<br>significativa en<br>infecciones y EH   | Incluido en<br>metaanálisis.  |
| <i>Schilling</i> <sup>105</sup><br><i>al, 1996</i>    | <i>et</i><br>Cirugía<br>n=30   | Impact <sup>R</sup><br>vs<br>Fresubin <sup>R</sup>                  | Disminuciona<br>significativa<br>infecciones y EH.  | NO<br>en<br>metanálisis.  |
| <i>Senkal</i> <sup>106</sup><br><i>al 1997</i>        | <i>et</i><br>Cirugía n=<br>164   | Impact <sup>R</sup><br>vs<br>IC, IN                                 | Disminución<br>significativa en<br>infecciones tardías  | Incluido en<br>metanálisis.   |
| <i>Mendez</i> <sup>107</sup><br><i>al, 1997.</i>      | <i>et</i><br>Traumáticos<br>n= 43  | Dieta<br>experimental<br>suplementada<br>vs Osmolyte <sup>R</sup> . | Aumento de los días<br>de ventilación<br>mecánica.  | No<br>incluido. Mayor<br>nº de SDRA<br>en grupo<br>estudio.           |
| <i>Hasselman</i> <sup>108</sup><br><i>et al, 1997</i> | UCI  | Impact <sup>R</sup><br>vs<br>IC, IN.                                | Disminución de las<br>infecciones.  | No incluido.<br>Mayor nº de<br>infecciones<br>previas en un<br>grupo. |
| <i>Saffle</i> <sup>109</sup><br><i>et al, 1997.</i>   | <i>et al,</i><br>Quemados<br>n= 50                                       | Impact <sup>R</sup><br>vs<br>Replete <sup>R</sup> .                 | No se apreció efecto.   | No incluido.  |
| <i>Heslin</i> <sup>110</sup><br><i>al, 1997</i>       | <i>et</i><br>Cirugía<br>n=??   | Impact <sup>R</sup><br>vs<br>Dextrosa 5%                            | No se apreció efecto.   | Dosis<br>inadecuada<br>de dieta<br>administrada.                      |

|  |  |                                |    |  |                                 |
|--|--|--------------------------------|----|--|---------------------------------|
| <i>Weiman<sup>111</sup> et al, 1998.</i>   | Trauma<br>n= 32  | Impact <sup>R</sup><br>IC, IN. | vs | Disminución<br>NO<br>significativa en EH y<br>días de ventilación<br>mecánica. | Incluido en<br>metaanálisis.    |
| <i>Braga<sup>112</sup> et al, 1998</i>     | Cirugía n=<br>110  | Impact <sup>R</sup><br>IC, IN. | vs | Disminución<br>significativa en la<br>severidad de las<br>infecciones.         | Incluido en el<br>metaanálisis. |
| <i>Galbán<sup>113</sup> et al, 1998.</i>   | Sépticos<br>n= 181.  | Impact <sup>R</sup><br>IC, IN. | vs | Disminución<br>significativa de la<br>mortalidad.                              | Incluido en el<br>metaanálisis. |
| <i>Atkinson<sup>114</sup> et al, 1998.</i> | Medicina<br>n=222,<br>Cirugían=<br>732,<br>Traumáticos<br>n=36 | Impact <sup>R</sup><br>IC, In. | vs | Disminución<br>significativa en EH y<br>días de ventilación<br>mecánica        | Incluido en<br>metaanálisis.    |

A lo largo de la última década se han sucedido publicaciones de estudios clínicos sobre dietas inmunomoduladoras con todo tipo de diseños en función del periodo de administración, de la existencia y tipo del grupo control, del tamaño muestral, de las variables estudiadas, etc...Esta heterogeneidad hace difícil la obtención de conclusiones.

A continuación, se incluye un resumen de los últimos estudios sobre dietas suplementadas. El objetivo de estos estudios es estudiar la influencia de dichas dietas en la morbilidad en general, pero se centran en las complicaciones infecciosas y solo en algunos casos se menciona la influencia de dichas fórmulas en las complicaciones por fallo de la cicatrización, si bien los escasos resultados apuntan hacia una influencia positiva.

**Tabla II. Estudios recientes sobre dietas suplementadas.**Impact<sup>R</sup>: Dieta suplementada con arginina, RNA y ácidos grasos omega-3.

| Identificador                  | Métodos  | Intervenciones  | Participantes   |
|--------------------------------|--|---|---|
| Braga <sup>115</sup> 2002      | Diseño: 3 grupos paralelos.<br>Aleatorización: por ordenador.<br>N: 50, 50 y 50.<br>Sexo: 56% hombres.<br>Distribución: pacientes mal nutridos con neoplasia gastrointestinal sometidos a cirugía mayor. | 1. Impact <sup>R</sup> perioperatoria<br>2. Impact <sup>R</sup> pre-intervención + dieta convencional post<br>3. Dieta convencional perioperatoria<br>Vol administrado: 28 Kcal/Kg/d<br>Inicio: 7 días antes de la intervención, y hasta 7 días post.<br>Consigue goal nutricional. | Disminución de la tasa global de infecciones. 11% vs 24% vs 32%(grupos 1,2 y 3) p<0.02.<br>Disminución de la estancia hospitalaria en los grupos suplementados. |
| Di Carlo <sup>116</sup> 1999   | Diseño: 3 grupos paralelos.<br>N: 33, 35 y 32 .<br>Sexo: 62% hombres<br>Edad: 63, 62 y 62.<br>Distribución: pacientes quirúrgicos  | 1. Impact <sup>R</sup><br>2. Dieta habitual isonitrogenada e isocalórica.<br>3. Dieta parenteral.<br>Inicio a las 12 h post-intervención.<br>Objetivo: 25 Kcal/Kg/d<br>Vol administrado: 84% del previsto<br>No consigue goal al 100%.  | Morbilidad global:<br>grupo 1:33%<br>grupo2: 40%<br>grupo3: 52% p<0.01<br>Disminución severidad infecciones, fallos de sutura y estancia hospitalaria.          |
| Gianotti <sup>117</sup> 2000 a | Diseño: doble ciego, 2 grupos paralelos.<br>Aleatorización: sobres cerrados.<br>N: 102 y 104.<br>Sexo: 60.7%   | 1. Impact <sup>R</sup><br>2. Dieta isocalórica e isonitrogenada.<br>Inicio a los 7 días previos a la intervención, y hasta 7 días posteriores.  | Disminución de los costes significativa en el grupo con dieta suplementada.   |



|                               |  |   |  |
|-------------------------------|--|---|--|
|                               | <p>hombres.<br/>Edad: 60.8 y 61.1.<br/>Distribución: pacientes con neo gástrica, pancreática o colorectal, sometidos a cirugía mayor.</p>  | <p>Vol administrado: 1 l/día<br/>No consigue goal al 100%.</p>  |  |
| Gianotti <sup>118</sup> 2000b | <p>Diseño: abierto, con evaluación por equipos independientes, 3 grupos paralelos.<br/>Aleatorización: sobres cerrados.<br/>N:71, 73 y 68.<br/>Sexo: 63.2% hombres.<br/>Edad: 60.2, 59.8 y 61.1.<br/>Distribución: pacientes con neo gástrica, pancreática o colorectal, sometidos a cirugía</p> | <p>1. Impact<sup>R</sup><br/>2. Dieta isocalórica e isonitrogenada.<br/>3. Dieta parenteral.<br/>Inicio en las primeras 12 h post intervención (6h).<br/>Vol administrado: 25 kcal/día<br/>Consigue goal nutricional.</p>   | <p>Morbilidad global:<br/>Grupo1: 33.8%<br/>Grupo2: 43.8%<br/>Grupo 3: 58.8% <math>p &lt; 0.005</math><br/>Disminución de la estancia hospitalaria.</p>                |
| Gianotti <sup>119</sup> 2002  | <p>Diseño: 3 grupos paralelos.<br/>Aleatorización: generada por ordenador.<br/>N:102, 101, 102<br/>Sexo: 54.4% hombres.<br/>Edad: 62.3, 65.6, 63.4<br/>Distribución: pacientes con neoplasia gastrointestinal sometidos a cirugía mayor.</p>   | <p>1. Impact<sup>R</sup> pre-intervención<br/>2. Impact<sup>R</sup> pre y post-intervención<br/>3. No nutrición<br/>Inicio en los 5 días previos a la intervención, o en las 12 h post intervención.<br/>Vol administrado: 1 l/día pre-op, 1.5 l/día post-op<br/>Consigue goal nutricional.</p> | <p>Tasa global de infecciones:<br/>Grupo 1: 13.7%.<br/>Grupo 2: 15.8%.<br/>Grupo 3: 30.4%. <math>p &lt; 0.006</math>.<br/>Disminución de la estancia hospitalaria.</p> |
| McCarter <sup>120</sup>       | <p>Diseño: doble ciego, 3 grupos paralelos.</p>  | <p>1. Suplemento nutricional con arginina y ácido</p>   | <p>No halla diferencias en tasa de infecciones ni en la</p>  |

|                            |   |   |  |
|----------------------------|---|---|--|
|                            | N= 17, 16 y 17.<br>Sexo: 55% hombres.<br>Edad: 62, 64.5 y 66.<br>Distribución: pacientes oncológicos sometidos a cirugía abdominal mayor.   | omega-3.<br>2. Suplemento nutricional con arginina.<br>3. Suplemento nutricional.<br>Inicio: en los 7 días previos a la intervención.   | morbilidad global, ni en la mortalidad.<br>No diferencias en la estancia hospitalaria. |
| Senkal <sup>121</sup> 1999 | Diseño: doble ciego, grupos paralelos.<br>Aleatorización: mediante sistema computerizado.<br>N: 89 y 89.<br>Edad: 64 y 67.<br>Distribución: paciente oncológicos con cirugía mayor abdominal. | 1. Impact <sup>R</sup><br>2. Dieta habitual isoenergética.<br>Inicio 5 días pre-intervención y 12 h post-intervención.<br>Vol administrado: 3 l/día pre-op, 1.05 J/Kg/día post-op<br>Consigue goal nutricional. | Tasa global de infecciones:<br>Grupo 1: 14%<br>Grupo 2: 27%. p<0.05.                   |

El grupo de Braga, en Milan, ha realizados diversos estudios<sup>122,123,124,112</sup>. En ellos, cabe destacar el inicial interés por determinar la importancia de la nutrición perioperatoria: pre y postoperatoria .En su ultimo estudio del año 2002<sup>115</sup> separa los enfermos según su estado nutricional, con el objetivo de determinar si los beneficios nutricionales, dependen de dicho estado basal.

Se han efectuado otros muchos estudios, más heterogéneos en cuanto a tipo de paciente, dietas empleadas etc...que no han sido incluidos en el cuadro<sup>125-</sup>

### III. HIPOTESIS.

---

### III. HIPOTESIS.

La influencia positiva de dietas suplementadas con arginina, RNA y ácidos grasos omega-3 en el índice de complicaciones infecciosas y aquellas derivadas del fallo del proceso de cicatrización, es una observación habitual en pacientes quirúrgicos, traumáticos, quemados y críticos en general. ***En pacientes intervenidos por neoplasias gástricas, la administración en el postoperatorio de una dieta de este tipo, podría disminuir la tasa de complicaciones.***

La administración de arginina, RNA y ácidos omega-3 se ha visto que aumenta la producción de hidroxiprolina en animales de experimentación y en humanos sanos.

***Una dieta enteral suplementada con estas sustancias podría aumentar la producción de hidroxiprolina en pacientes con neoplasias gástricas.***

La capacidad de cicatrización, tanto en humanos como en animales de experimentación, es habitualmente estudiada midiendo la producción de hidroxiprolina y por tanto de colágeno. ***Debería existir una correlación entre síntesis de hidroxiprolina y complicaciones postoperatorias derivadas del fallo del proceso de cicatrización en pacientes con neoplasias gástricas.***

---

#### IV. OBJETIVOS.

---

#### **IV. OBJETIVOS.**

1. Determinar la tasa de complicaciones postoperatorias y, en concreto, de aquellas derivadas del fallo del proceso de cicatrización: dehiscencia de herida quirúrgica, evisceración y fallos de sutura , en pacientes intervenidos por neoplasias gástricas.
  2. Estudiar si la administración en el postoperatorio de una dieta enteral suplementada con arginina, RNA y ácidos grasos omega-3, disminuye la tasa de dichas complicaciones en las neoplasias gástricas intervenidas.
  3. Determinar la cantidad de hidroxiprolina (colágeno) sintetizada en el postoperatorio, según el método de Goodson y Hunt en pacientes con neoplasias malignas gástricas.
  4. Estudiar si la administración en dichos pacientes de una dieta enteral suplementada, frente a una fórmula hiperproteica standard, aumenta la producción de hidroxiprolina (colágeno).
  5. Estudiar si existe correlación entre capacidad de síntesis de hidroxiprolina y presentación de complicaciones derivadas del fallo del proceso de cicatrización.
-

V.PACIENTES Y METODOS.

---

## **V . PACIENTES Y METODOS.**

Se estudiaron prospectivamente 60 pacientes intervenidos por neoplasias gástricas en el Hospital de la Santa Creu i Sant Pau de Barcelona y en el Hospital de la Cruz Roja de Hospitalet de Llobregat, durante los años 1999 y 2000. El protocolo del estudio fue aprobado por el Comité de Ensayos Clínicos en ambas instituciones.

### **1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN.**

Se incluyeron pacientes con diagnóstico anatómo-patológico de neoplasia gástrica sometidos a intervención quirúrgica resectiva a los que se efectuaron gastrectomías parciales o totales. La finalidad de la cirugía pudo ser curativa o paliativa.

### **2. CRITERIOS DE EXCLUSION.**

Se consideraron criterios de exclusión los siguientes:

- Irresecabilidad de la neoplasia.
  - Antecedentes de radioterapia abdominal.
  - Infección preoperatoria activa.
  - Antecedente de administración de corticoides.
  - Antecedente de administración de inmunosupresores.
  - Alteración de la función hepática que contraindique nutrición artificial.
  - Alteración de la función renal.
  - Antecedentes de patología cardiovascular que contraindiquen un elevado aporte de sodio.
-



---

### **3. NUMERO DE SUJETOS.**

El cálculo de la muestra se llevó a cabo considerando la cantidad de hidroxiprolina en los catéteres subcutáneos de politetrafluoroetileno como variable principal del estudio.

Aceptando un riesgo alfa de 0.05 y un riesgo beta de 0.20 en un contraste bilateral, se precisan un mínimo necesario de 25 sujetos en cada grupo para detectar una diferencia igual o superior a 20 unidades en la cantidad de hidroxiprolina. Se asumió para este cálculo que la desviación estándar común era de 25 unidades, en base a los resultados obtenidos en un estudio piloto.

### **4. DISEÑO DEL ESTUDIO.**

Estudio randomizado, a doble ciego y en paralelo que incluyó dos grupos de pacientes.

El grupo A (n= 30) recibió en el postoperatorio inmediato la dieta enteral suplementada ( Impact. Novartis.S.A.). El grupo B (n =30) recibió en cambio una dieta hiperproteica standard. (Isosurce. Novartis.S.A.)

### **5. DESARROLLO DEL ESTUDIO.**

#### **5.1. Valoración preoperatoria.**

Una vez seleccionado un paciente, de acuerdo con los criterios de inclusión, se le realizó:

5.1.1. Una analítica sanguínea basal incluyendo los siguientes parámetros: Hb, leucocitos, linfocitos, tiempo de protrombina, urea, creatinina, ionograma, GOT, GPT, GGT, FA, bilirrubina, triglicéridos, colesterol, proteínas, albúmina, prealbúmina y transferrina.

5.1.2. Valoración del estado nutricional preoperatoria , que fue llevada a cabo por el Servicio de Farmacia en el Hospital de la Santa Creu i Sant Pau y por la

---

---

Unidad de Nutrición en el Hospital de la Creu Roja de l'Hospitalet de Llobregat.

Esta valoración incluirá:

- Peso actual en Kg.
- Peso habitual en Kg.
- % de pérdida de peso.
- Pliegue del tríceps en mm.
- Pliegue subescapular en mm.
- Metabolismo basal en Kcal según fórmula de Harris-Benedict (a).
- Requerimientos calóricos en Kcal. (b).

(a) *Fórmula de Harris- Benedict.*

*Varones=  $66+(13,7 \times \text{peso en Kg})+(5 \times \text{altura en cm}) - (6,8 \times \text{edad en años})$*

*Mujeres=  $655+(9,6 \times \text{peso en Kg})+(1,7 \times \text{altura en cm})-(4,7 \times \text{edad en años})$ .*

(b) *Requerimientos calóricos.*

*Metabolismo basal x 1,3.*

5.1.3.Consentimiento informado estándar del Hospital correspondiente.

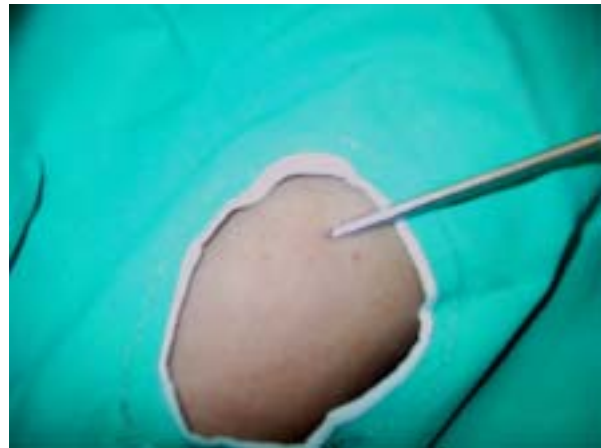
## **5.2. Intervención quirúrgica.**

En todos los casos se efectuó :

- Profilaxis quirúrgica con 1gr/ev. de cefazolina.
- Estadiaje TNM intraoperatorio.
- Técnica quirúrgica habitual.
- Yeyunostomía tipo Witzel sobre sonda de 12F.
- Colocación en tejido subcutáneo de región deltoidea derecha de catéter de PTFE ( International Polymer Engyneering, Tempe, Arizona) de 7cm de longitud , 1mm de diámetro interno y 90 micras de poro, esterilizado con óxido de etileno, según técnica de Goodson y Hunt.

En la Figura 4 se puede apreciar el catéter de PTFE y el dispositivo de colocación quirúrgica.

---



**Figura 4. Catéter de PTFE y dispositivo de colocación.**

---

-Registro de incidencias anestésicas y transfusiones.

### 5.3 Periodo posoperatorio.

#### 5.3.1 Nutrición enteral.

En el primer día postoperatorio, los pacientes fueron aleatorizados en dos grupos: A y B. Para la asignación aleatoria de ambos tratamientos se ha procedido a la aleatorización utilizando tablas de números aleatorios y mediante dados de múltiples caras, forzando la obtención final de una tabla equilibrada.

Los pacientes del grupo A iniciaron nutrición enteral con una dieta suplementada ( Impact. Novartis.S.A.) y los del grupo B con una dieta hiperproteica standard. (isosource. Novartis. S.A.).

La infusión de las dietas se realizó a través de la yeyunostomía.

#### 5.3.1.1 Composición de las dietas enterales.

La composición de ambas dietas enterales se especifica en la tabla III.

Tabla III. Composición (por 1000ml) de las dos dietas enterales.

|                           | <i>Impact<sup>®</sup></i> | <i>Isosource Protein<sup>®</sup></i> |
|---------------------------|---------------------------|--------------------------------------|
| Proteinas (g)             | 56                        | 66                                   |
| Caseina (N/6,38)          | 43                        | 66                                   |
| L-arginine                | 12                        | 0                                    |
| RNA (g)                   | 1.2                       | 0                                    |
| Fat (g)                   | 28                        | 40                                   |
| Linoleic acido            | 2.5                       | 11.7                                 |
| Omega-3 fatty acids       | 3.5                       | 1.7                                  |
| Ac.grasos cadena media. . | 6.2                       | 7.1                                  |
| Carbohydrates (g)         | 134                       | 148                                  |

|  |       |      |
|--|-------|------|
| <b>Maltodextrina</b>                   | 134   | 116  |
| <b>Sacarosa</b>                        | 0     | 32   |
| <b>Minerales y elementos traza</b>     |       |      |
| <b>Sodio (mg)</b>                      | 1.070 | 700  |
| <b>Potasio (mg)</b>                    | 1340  | 1350 |
| <b>Calcio (mg)</b>                     | 800   | 750  |
| <b>Magnesio (mg)</b>                   | 230   | 250  |
| <b>Fosforo (mg)</b>                    | 720   | 750  |
| <b>Chloride (mg)</b>                   | 1200  | 1070 |
| <b>Hierro (mg)</b>                     | 12    | 11   |
| <b>Zinc (mg)</b>                       | 15    | 11   |
| <b>Copper (mg)</b>                     | 1.6   | 1.4  |
| <b>Manganeso(mg)</b>                   | 2     | 2.2  |
| <b>Iodine (mcg)</b>                    | 150   | 120  |
| <b>Fluoride (mcg)</b>                  | 1600  | 1600 |
| <b>Chromium (mcg)</b>                  | 100   | 40   |
| <b>Molybdenum (mcg)</b>                | 160   | 54   |
| <b>Selenium (mcg)</b>                  | 50    | 46   |
| <b>Vitaminas</b>                       |       |      |
| <b>A (mcg)</b>                         | 1000  | 800  |
| <b>D3 (coleciferol) (mcg)</b>          | 6.8   | 3.6  |
| <b>E (da-tocopherol) (mg)</b>          | 30    | 10   |
| <b>K1 (mcg)</b>                        | 67    | 63   |
| <b>B1 (mcg)</b>                        | 1.2   | 1    |
| <b>B2 (mcg)</b>                        | 1.7   | 1.2  |
| <b>B6 (mcg)</b>                        | 1.5   | 1.4  |
| <b>B12 (mcg)</b>                       | 4     | 3    |
| <b>C (mg)</b>                          | 67    | 50   |
| <b>Folic ac. (mcg)</b>                 | 140   | 200  |
| <b>Biotina (mcg)</b>                   | 70    | 100  |
| <b>Niacina (mg)</b>                    | 16    | 14   |
| <b>Pantothenic ac. (mg)</b>            | 8     | 4.4  |
| <b>Choline (mg)</b>                    | 267   | 100  |
| <b>Agua (ml)</b>                       | 850   | 820  |
| <b>(Kcal)</b>                          | 1010  | 1220 |
| <b>(Kj)</b>                            | 4240  | 5120 |
| <b>Osmolarity (mOsm/l)</b>             | 298   | 350  |
| <b>Caloric concentration (Kcal/ml)</b> | 1     | 1.22 |
| <b>Non-proteic energy (Cal/gN)</b>     | 71    | 92   |
| <b>Total energy/gN (Cal/gN)</b>        | 91    | 118  |

### 5.3.1.2 Dosis, intervalo y vía de administración de la nutrición enteral.

Las dos dietas enterales tienen concentraciones de Kcal/ml y prot/ml. ligeramente distintas. Así, mientras la dieta suplementada (Impact.Novartis.S.A.) tiene 1 Kcal/ml y 56 gr de proteína/ml, la dieta hiperproteica standard (Isosource.Novartis.S.A.), aporta 1,2 Kcal/1000 ml y 66,2 gr de proteína/1000ml. Para igualar el aporte diario de Kcal y proteínas, los volúmenes de infusión de cada una de las dietas en 24 horas y, por tanto, las velocidades de infusión horaria, serán distintos.

Las dietas fueron administradas a través de la sonda de yeyunostomía, iniciándose la infusión a las 12 h del primer día postoperatorio.

Tabla IV. Velocidades de infusión de las dietas enterales en el postoperatorio.

| <b>DIA 1</b>              | <b>DIETA SUPLEMENTADA</b> | <b>DIETA ESTANDARD</b> |
|---------------------------|---------------------------|------------------------|
|                           | <b>GRUPO A</b>            | <b>GRUPO B</b>         |
| <b>VOLUMEN/ 24 h (ml)</b> | 480                       | 400                    |
| <b>KCAL/24H.</b>          | 480                       | 480                    |
| <b>VELOCIDAD EN ml/h</b>  | 20                        | 17                     |
| <b>GR.PROTEINA/24h</b>    | 26,88                     | 26,48                  |

| <b>DIA 2</b>              | <b>DIETA SUPLEMENTADA</b> | <b>DIETA ESTANDARD</b> |
|---------------------------|---------------------------|------------------------|
|                           | <b>GRUPO A</b>            | <b>GRUPO B</b>         |
| <b>VOLUMEN/ 24 h (ml)</b> | 750                       | 625                    |
| <b>KCAL/ 24 H.</b>        | 750                       | 750                    |
| <b>VELOCIDAD EN ml/h</b>  | 31                        | 26                     |
| <b>GR.PROTEINA/24 h</b>   | 42                        | 41,37                  |

| <b>DIA 3</b>              | <b>DIETA SUPLEMENTADA<br/>GRUPO A</b> | <b>DIETA ESTANDARD<br/>GRUPO B</b> |
|---------------------------|---------------------------------------|------------------------------------|
| <b>VOLUMEN/ 24 h (ml)</b> | 1200                                  | 1000                               |
| <b>KCAL/24 H.</b>         | 1200                                  | 1200                               |
| <b>VELOCIDAD EN ml/h</b>  | 50                                    | 42                                 |
| <b>GR.PROTEINA/24h.</b>   | 67,2                                  | 66,3                               |

DIA 4 Y SUCESIVOS.

Las Kcal se calcularon según los requerimientos calóricos de cada paciente y, a partir de éstos, el volumen y por tanto la velocidad de infusión para cada dieta.

La dieta enteral fue mantenida durante siete días como mínimo. Finalizado dicho periodo, si fue posible, se substituyó por la alimentación oral. Si ello no era factible, se mantenía la dieta enteral hasta conseguir una tolerancia oral correcta.

Durante los siete primeros días, los pacientes sólo ingerieron per os, agua e infusiones.

### **5.3.1.3. Criterios para modificar las pautas de infusión de las dietas.**

Cuando aparecieron síntomas de intolerancia a la dieta enteral, ésta fue interrumpida durante 12-18 horas y después, si clínicamente fue posible, reiniciada. Durante el periodo de interrupción, el paciente fue hidratado por vía endovenosa, según sus necesidades de aporte de líquidos y se trataron en lo posible los síntomas de intolerancia.

---

### **5.3.2. Criterios de retirada del estudio.**

Los pacientes fueron retirados del estudio en los siguientes casos:

- Intolerancia digestiva a la dieta enteral, pasadas 48 horas tras la intervención. Los pacientes fueron excluidos del ensayo y pasaron al protocolo de nutrición habitual.
- Salida accidental de la sonda de yeyunostomía o mal funcionamiento de la misma que impida el aporte adecuado para el paciente.
- Retirada accidental del catéter de PTFE antes de los siete días de la intervención quirúrgica.
- Insuficiencia renal aguda.
- Insuficiencia hepática aguda.
- Relaparotomía precoz (durante las primeras 48 horas) por sangrado, etc...que impida el inicio de la nutrición enteral.
- 

### **5.3.3. Tratamientos concomitantes.**

Sin ninguna restricción excepto:

- Corticoides.
- Inmunosupresores.
- Suplementos proteicos.

Si alguno de estos fármacos fuera indispensable para la buena evolución del paciente, éste quedaría excluido del estudio.

### **5.3.4. Valoración del cumplimiento.**

El personal de Enfermería anota el volumen diario final, real de dieta enteral administrada, en una hoja especialmente diseñada para ello. Hicieron constar igualmente si la dieta debió ser interrumpida, las causas y la duración de dicha interrupción.

---



## 6. VALORACION DE LA RESPUESTA.

### 6.1. Variables estudiadas.

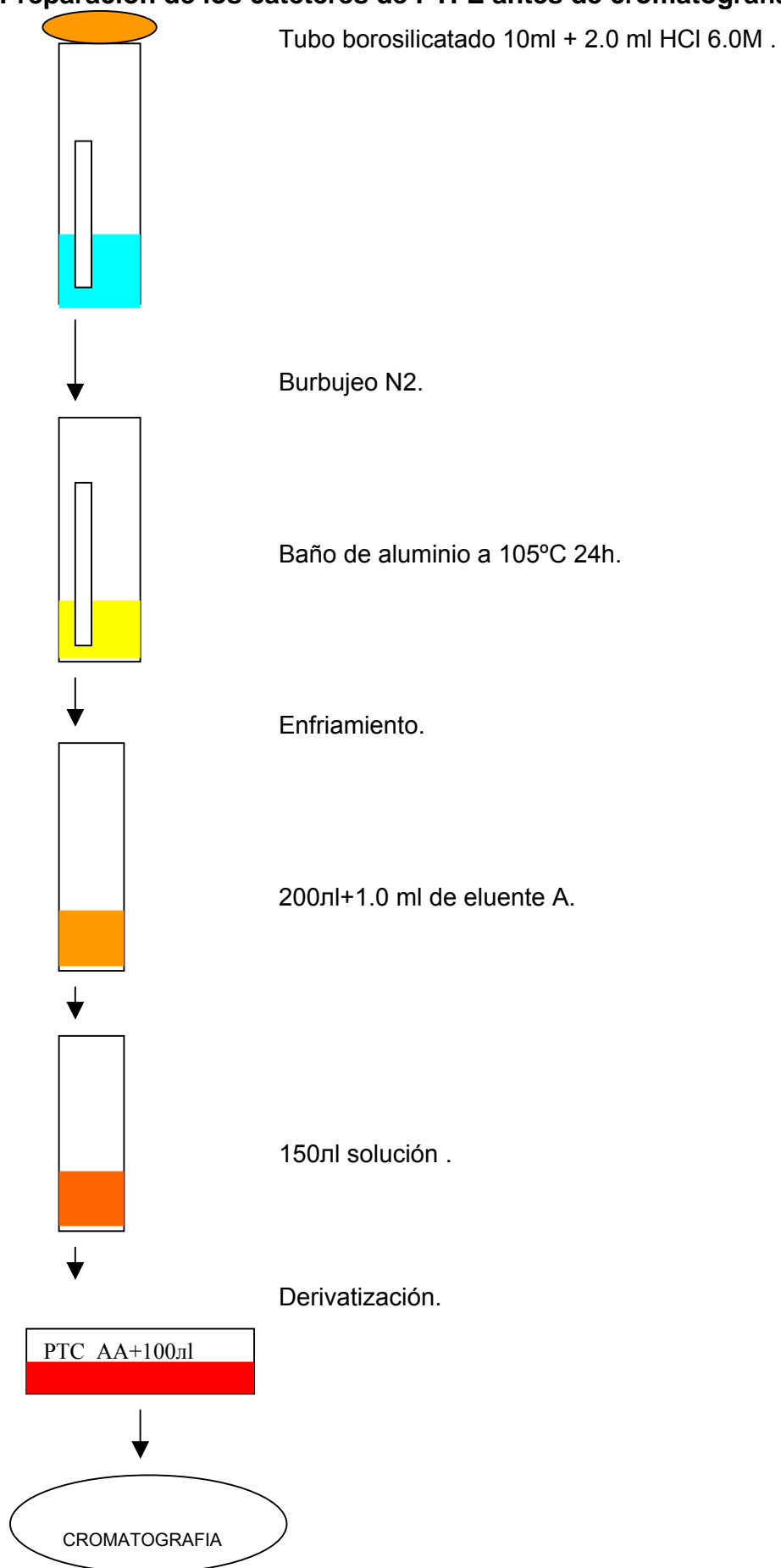
#### 6.1.1 Variable principal

La **variable principal** cuantifica bioquímicamente la capacidad de cicatrización y es la cantidad de hidroxiprolina en ngr/cm de catéter.

Los catéteres de politetrafluoroetileno, insertados en la region deltoidea derecha de los pacientes durante el acto operatorio según el método de Goodson y Hunt ya descrito, fueron retirados a los 7 días y mantenidos a -14°C hasta el momento de ser analizados.

En la Figura 6 se detallan los pasos seguidos para la preparación de dichos catéteres, por un proceso de hidrólisis ácida, hasta obtener una solución de aminoácidos que se inyectaron posteriormente en un cromatógrafo<sup>135</sup>. El procedimiento de derivatización seguido fue el de R.L. Heinrikson y S. C. Meredith<sup>136</sup>.

---

**Figura 6. Preparación de los catéteres de PTFE antes de cromatografía.**

Se elaboró después una recta de calibrado derivatizando diferentes cantidades de hidroxiprolina 60.66 uM ( 5, 10, 15, 20 y 25 µl) siguiendo estrictamente el mismo protocolo. La recta de calibrado de áreas de los picos de hidroxiprolina frente a la cantidad de hidroxiprolina derivatizada dió un coeficiente de correlación de 0.9996. Se obtuvieron así diferentes picos de hidroxiprolina interpolados en esta recta, correspondientes a cada una de las muestras analizadas.

Los resultados finales se expresaron en ngr de hidroxiprolina por cm de catéter, siguiendo el método original de Goodson y Hunt<sup>18</sup>.

### **6.1.2. Variables secundarias**

Las **variables secundarias** se refieren también al proceso de cicatrización pero son cualitativas : presencia o ausencia de complicaciones derivadas del fallo del proceso de cicatrización : fallos de sutura, evisceraciones, dehiscencias de herida quirúrgica, o de la inmunidad : infección de la herida, absceso intrabdominal, sepsis, neumonía, infecciones urinarias y otras infecciones postoperatorias.

---

## **7. CONTROL POSTOPERATORIO.**

### **7.1. Controles analíticos y clínicos.**

Se efectuarán dos analíticas sanguíneas, en los días cuarto y octavo del postoperatorio. En esos mismos días se realizará también balance nitrogenado. Al octavo día postoperatorio se volverá a realizar la valoración del estado nutricional del paciente, según los mismos parámetros descritos para la valoración en el preoperatorio.

### **7.2. Acontecimientos adversos: definiciones y tratamiento.**

Los acontecimientos adversos relacionados con la administración de la dieta enteral y la realización del estudio son los siguientes:

-Vómito. Es la expulsión más o menos violenta del contenido gástrico. Se recogieron el momento de inicio y fin de los mismos, el número de episodios y su cuantía según un sistema de cruces: 1, 2, 3 o 4 cruces según el vómito sea escaso, moderado, abundante o muy cuantioso.

Se administraron antieméticos por vía parenteral, tipo metoclopramida. Si persistían se suspendió la nutrición enteral y se reinstauró a las 12 horas si la clínica lo permitía. Si no hubo mejoría se dió un nuevo margen de 12 horas para seguir el mismo tratamiento. En caso de seguir el cuadro de vómitos, la nutrición fue definitivamente suspendida.

-Diarreas. La diarrea susceptible susceptible de modificaciones en la dieta enteral se define como A) Presencia de cinco o más deposiciones líquidas en 24 horas o b) Más de dos deposiciones de volumen superior a 1000cc en 245 horas.

Se disminuyó el ritmo de perfusión a la mitad y si la diarrea persistía a las 8 horas, se suspendió la nutrición, iniciando tratamiento con codeína o loperamida. A las 12 horas se revaloró a los pacientes y si la diarrea

---

---

había mejorado o desaparecido, se reiniciaba la dieta enteral. Si no era así, la dieta era suspendida definitivamente.

-Distensión abdominal, evidenciada clínicamente por aumento del perímetro abdominal, con timpanismo, posible bazuqueo y peristaltismo escaso y, radiológicamente por dilatación de asas intestinales. Se definió el momento de su inicio y su relación con la dieta enteral, así como la gravedad de la misma: leve cuando no interfiere con la administración de la dieta ni es percibida subjetivamente por el paciente, moderada cuando el paciente nota sensación de molestia abdominal y severa cuando nota dolor y la dieta debe ser suspendida al menos temporalmente.

En los casos en los que la gravedad de la distensión obligó a suspender la nutrición enteral, los pacientes fueron revalorados a las 12 horas y si habían mejorado, se reinició la dieta.

En caso de no existir mejoría transcurrido dicho periodo, se suspenderá definitivamente.

-Infección del catéter subcutáneo de PTFE situado en la región deltoidea, evidenciada por signos inflamatorios locales y/o cultivo positivo del mismo.

Se inició tratamiento antibiótico empírico. Si no existió mejoría se procedió a la retirada del catéter y el paciente fue eliminado del estudio.

-Salida accidental de la sonda de yeyunostomía. Se especificó el momento, la causa y las consecuencias clínicas para el paciente.

Los pacientes fueron, en estos casos, eliminados del estudio.

### **7.3. Morbilidad.**

#### **7.3.1. Complicaciones derivadas del fallo del proceso de cicatrización.**

Se constató su presencia o no y el momento de presentación :

-Dehiscencia de herida quirúrgica.

---

-Dehiscencia de la laparotomía con evisceración contenida o no.

-Dehiscencia de sutura digestiva, entendida como fallo en el proceso de cicatrización que provoca fuga del contenido digestivo a través de la mencionada sutura. Se diagnosticó clínicamente , por tránsito digestivo con contraste hidrosoluble y/o relaparotomía.

### **7.3.2. Complicaciones infecciosas.**

-Infección de la herida quirúrgica, definida como infección en el lugar de la incisión dentro de los treinta primeros días de la cirugía y que afecta piel, tejido subcutáneo y/o músculo sobre el plano fascial y que cumple alguno de los siguientes criterios: a) Presencia de material purulento procedente de la incisión o del drenaje colocado encima de la fascia b) Organismo aislado del cultivo del exudado de la herida. C) Diagnóstico del cirujano o médico. Se clasificará en leve, moderada o severa.

-Absceso intraabdominal, evidenciado por signos clínicos: fiebre, dolor abdominal, etc...; radiológicos (ecografía y/o TAC) o exploratorios (relaparotomía), con cultivo positivo. Se indicó el tamaño del absceso en cm y su repercusión en el paciente.

-Neumonía. Según criterios clínico-radiológicos.

-Sepsis, según los siguientes criterios: fiebre de más de 38°C, hipotensión u oliguria y/o hemocultivo positivo .

-Infección urinaria.

---

## **8. MORTALIDAD.**

Se recogieron los exitus acaecidos, fecha y causa inmediata así como causa antecedente.

## **9. ASPECTOS ETICOS.**

El presente estudio se llevó a cabo siguiendo rigurosamente las recomendaciones éticas internacionales para investigación y ensayos clínicos en humanos recogidas en la declaración de Helsinki (revisada en Tokio en 1975 y Venecia 1983) y siguiendo las recomendaciones del Ministerio de Sanidad español en materia de estudios clínicos.

Antes de iniciar el estudio, éste fue aprobado por el Comité Ético de Investigación del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau y por el Comité de Etica y Ensayos Clínicos del Hospital de la Cruz Roja de Hospitalet de Llobregat.

Todos los sujetos seleccionados para participar en el estudio otorgaron su consentimiento por escrito para participar en el mismo, una vez informados de la naturaleza, alcance y posibles consecuencias de participar en él . Anexos 1 y 2.

---

## ANEXO 1.INFORMACION

Nos dirigimos a Ud.para pedirle si desea participar en un estudio sobre nutrición, que se está llevando a cabo en el Servicio de Cirugía del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.Para ello, lo primero que deseamos es informarle lo más claramente posible sobre las características de dicho estudio.si al terminar de leer este escrito, tiene alguna duda, por favor no dude en preguntarnos.

La finalidad de este estudio es demostrar si,el uso de una dieta especial,enriquecida con determinadas sustancias nutritivas (en este caso se llaman arginina,RNA y acidos grasos omega-3) mejora la capacidad de los pacientes operados para cicatrizar las heridas,tanto externas,de la piel,como internas,del tubo digestivo.

Para ello escogemos pacientes con la enfermedad que Ud presenta,que vayan a ser operados y ,al azar,les asignamos o la dieta especial con los suplementos o una dieta standard que cubrirá igualmente sus necesidades nutritivas,similar en todo a las que se administran cuando no se está realizando un estudio como este.

Durante la operación,se le colocará una sonda,es decir,un pequeño tubo de plástico,en el intestino, que saldrá al exterior por un pequeño orificio en la piel y por la que,al día siguiente de la operación se le empezará a introducir la dieta.La dieta es un líquido,que entrará continuamente en su intestino,donde tiene que ser digerida.Si en algún momento la entrada de la dieta le causa molestias como distensión,náuseas,etc..el personal de Enfermería la interrumpirá durante unas horas,hasta que Ud. se encuentre mejor.Si,pasados dos días desde la operación viéramos que no le sienta bien este tipo de dieta,empezaríamos una alimentación por la vena,para mantenerlo bien nutrido y quedaría fuera del estudio.Si,en cambio,la dieta le sienta bien,le será

---



administrada durante siete días. Cuando acabe este periodo, si su estado lo permite, Ud seguirá alimentándose normalmente, por boca.

Además, durante la operación, y por tanto anestesiado, se le colocará un pequeño tubo de plástico de 1mm de grueso en la parte superior del brazo, fijado con un plástico transparente. Al cabo de siete días será retirado y nos servirá a nosotros para estudiar como cicatriza Ud.

El entrar a formar parte del presente estudio le puede reportar a Ud los siguientes beneficios:

- Una correcta nutrición sea cual sea la dieta que le toque tomar.

- Si le toca la dieta enriquecida, una posible mejoría de su capacidad para cicatrizar y luchar contra las infecciones.

Evidentemente también existen unos riesgos que tiene derecho a conocer:

- Intolerancia a la dieta que puede ser molesta para Ud.

- Complicaciones derivadas del pequeño tubo colocado en el brazo, como inflamación o dolor local.

- Complicaciones derivadas de la sonda de alimentación como son su salida accidental, su obstrucción, etc...

Queremos que Ud sepa que tiene derecho a retirarse del estudio si así lo desea en cualquier momento del mismo sin que en ningún momento se intente forzarlo a seguir y sin que esto afecte a la calidad de su tratamiento o del trato humano que le seguirá siendo dispensado.

Únicamente el personal que se ocupe de Ud: médicos, enfermeras, auxiliares, tiene acceso a sus datos de los que no se enterarán terceras personas.

El Hospital tiene contratada una póliza de seguros, que cubrirá cualquier riesgo derivado del ensayo.

---

No entrará Ud a formar parte de este estudio si no ha firmado un consentimiento escrito, después de pensar en toda la información que le hemos dado.

---

---

## ANEXO 2.CONSENTIMIENTO.

Título del ensayo:.....

Yo, (nombre y apellidos).....

-He leído la hoja de información que se me ha entregado.

-He podido hacer preguntas sobre el estudio.

-He recibido suficiente información sobre el estudio.

-He hablado con:(nombre del investigador).....

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

-Cuando quiera.

-Sin tener que dar explicaciones.

-Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.

Firma del participante.

Firma del investigador.

Fecha:.....

Fecha:.....

---

## VI.RESULTADOS.

---

## **VI .RESULTADOS .**

El análisis de los resultados se dividió en dos partes: valoración de la homogeneidad basal de ambos grupos y evolución postoperatoria tanto clínica como analítica.

### **1.HOMOGENEIDAD BASAL DE LOS DOS GRUPOS.**

#### **1.1. Factores demográficos.**

Sesenta pacientes , fueron incluidos y asignados randomizadamente a una de las dos dietas enterales. La edad media global fue 68+/-11 años. Globalmente, un 28% de los pacientes (n=17) eran fumadores habituales, 5 referían ingesta diaria de alcohol igual o superior a 40gr. y 10 (16.7%) tenían patología de base.

En cuanto a la forma de presentación clínica, la pérdida de peso (48% de los casos), la anorexia (45%), la astenia (45%) y el dolor abdominal (43.3%) fueron las más habituales. Diez pacientes presentaron hemorragia digestiva alta.

Las principales características demográficas y clínicas de los pacientes, se resumen en la Tabla V.

Como puede observarse, la edad fue significativamente más alta en el grupo control y el peso significativamente más elevado en el grupo que recibió la dieta enteral suplementada, si bien no existieron diferencias estadísticamente significativas en

---

| <b>Factor</b>                   | <b>Grupo A<br/>(n=30)</b> | <b>Grupo B<br/>(n=30)</b> | <b>P</b> |
|---------------------------------|---------------------------|---------------------------|----------|
| <b>Edad (Años)</b>              | 66.7 ± 8.3                | 69.2 ± 13.8               | 0.032    |
| <b>Sexo (nº(%) varones)</b>     | 17 (53.1%)                | 15 (46.9%)                | NS       |
| <b>Fumadores (nº(%))</b>        | 7 (23.3%)                 | 10 (33.3%)                | NS       |
| <b>Alcoholismo (nº (%))</b>     | 3 (10.0%)                 | 2 (6.7%)                  | NS       |
| <b>Patología de base.</b>       | 3 (10.0%)                 | 7 (23.3%)                 | NS       |
| <b>Peso actual. (Kg)</b>        | 66.4±5.7                  | 62.4±6.7                  | 0.015    |
| <b>Peso habitual (Kg)</b>       | 70.97±5.77                | 67.78±6.18                | 0.044    |
| <b>% pérdida peso (≥10%)</b>    | 5 (16.7%)                 | 8 (26.7%)                 | N.S.     |
| <b>Perímetro braquial (mm)</b>  | 25 (18-38)                | 25 (21-34)                | N.S      |
| <b>Pliegue tríceps(mm)</b>      | 21.17 ±6.56               | 20.07 ±6.65               | N.S      |
| <b>Metabolismo basal (Kcal)</b> | 1333.23±131.56            | 1243.97±129.4             | 0.010    |

**Tabla V. Características demográficas y clínicas de los pacientes.**

cuanto al porcentaje de pacientes que presentó una pérdida de peso igual o superior al 10% entre ambos grupos.

### 1.2 Datos de laboratorio preoperatorios.

No existieron diferencias significativas entre los dos grupos en ninguno de los 20 parámetros analíticos estudiados en el preoperatorio (Tabla VI).

Tabla VI. Datos de laboratorio basales.

|                                  | <i>Grupo A</i>    | <i>Grupo B</i>     |
|----------------------------------|-------------------|--------------------|
| Hemoglobina gr/dl                | 105,73 (20,01)    | 102,83 (28,80)     |
| Leucocitos.x10 <sup>9</sup> /L   | 7800 (3870-64390) | 7550 (4500-120000) |
| Limfocito (%)x10 <sup>9</sup> /L | 20,40 (10,53)     | 17,33 (9,55)       |
| T.protombina %                   | 91,77 (8,57)      | 89,53 (8,25)       |
| Plaquetas.x10 <sup>9</sup> /L    | Revisar valores   |                    |
| BUN                              | 6,93 (2,11)       | 6,33 (1,64)        |
| Creatinina μmol/L                | 98 (65-778)       | 91.5 (60-132)      |
| GOT μkat/L                       | ,50 (,29)         | ,49 (,27)          |
| GPT μkat/L                       | ,59 (,32)         | ,54 (,22)          |
| GGT μkat/L                       | 0.90 (0.25-22)    | 0.90 (0.17-24)     |
| Fosf. alcalina μkat/l            | 1,83 (,92)        | 1,60 (,83)         |
| Bilirrubina T μmol/L             | 6,64 (3,37)       | 6,73 (3,70)        |
| Na mmol/L                        | 140,27 (3,76)     | 140,87 (3,66)      |
| K mmol/L                         | 4,23 (,60)        | 4,14 (,53)         |
| Triglyceridos mmol/L             | 1,50 (,94)        | 1,36 (,47)         |
| Colesterol mmol/L                | 2,80 (1,03)       | 3,11 (1,21)        |
| Proteinas totales gr/L           | 65,67 (7,51)      | 62,73 (8,30)       |
| Albumina gr/L                    | 31,58 (8,08)      | 29,75 (9,27)       |
| Prealbumina gr/L                 | ,18 (,04)         | ,18 (,04)          |
| Transferina gr/L                 | 1,46 (,36)        | 1,49 (,37)         |

### 1.3. Intervención quirúrgica.

El porcentaje de pacientes a los que se practicó una gastrectomía total fue similar en ambos grupos (43.3% (13/30) grupo a vs. 46.7% (11/30) grupo B).

No existieron diferencias significativas en cuanto al tipo de reconstrucción ( Y de Roux, Billroth I o Billroth II) ni el tipo de sutura (manual o mecánica). Tabla 3. Ambos grupos fueron también comparables en términos de requerimientos transfusionales, tiempo operatorio y equipo quirúrgico. Tabla VII.

**Tabla VII. Datos quirúrgicos de ambos grupos de pacientes.**

|                                | <i>Group A</i> |       | <i>Group B</i> |       | <i>P</i> |
|--------------------------------|----------------|-------|----------------|-------|----------|
| <b>Tipo de resección</b>       |                |       |                |       | N.S      |
| <b>Gastrectomía parcial</b>    | 17             | 56.7% | 16             | 53.3% |          |
| <b>Gastrectomía total</b>      | 13             | 43.3% | 14             | 46.7% |          |
| <b>Reconstrucción</b>          |                |       |                |       | N.S.     |
| <b>Billroth I</b>              |                |       | 2              | 6.7%  |          |
| <b>Billroth II</b>             | 19             | 63.3% | 15             | 50%   |          |
| <b>Roux-en-Y</b>               | 11             | 36.7% | 12             | 40%   |          |
| <b>Otros</b>                   |                |       | 1              | 3.3%  |          |
| <b>Sutura</b>                  |                |       |                |       | N.S.     |
| <b>Manual</b>                  | 23             | 76.7% | 28             | 93.3% |          |
| <b>Mecánica.</b>               | 7              | 23.3% | 2              | 6.7%  |          |
| <b>Via de acceso enteral.</b>  |                |       |                |       |          |
| <b>Yeyunostomía</b>            | 30             | 100 % | 30             | 100%  | -----.   |
| <b>Unidades de sangre.</b>     |                |       |                |       | N.S.     |
| <b>=&lt;2</b>                  | 8              | 72.7% | 7              | 63.6% | .        |
| <b>&gt;2</b>                   | 3              | 27.3% | 4              | 36.4% |          |
| <b>Profilaxis antibiót.</b>    | 28             | 93.3% | 30             | 100%  | N.S.     |
| <b>Localización tumor</b>      |                |       |                |       | N.S.     |
| <b>Cardias</b>                 | 6              | 20%   | 7              | 24.1% |          |
| <b>Cuerpo</b>                  | 9              | 30%   | 9              | 31.0% |          |
| <b>Antro.</b>                  | 15             | 50%   | 13             | 44.8% |          |
| <b>Tiempo operatorio (min)</b> | 173.0 (29.5)   |       | 172.7 (43.4)   |       | N.S.     |



No existieron diferencias significativas entre ambos grupos en la proporción de adenocarcinomas indiferenciados 20% (n=6) en el grupo A vs. 36,7% (n=11) en el grupo B,  $p < 0.15$ .

#### **1.4. Parámetros de la nutrición enteral.**

El volumen medio diario de nutrición enteral administrado, fue comparable en ambos grupos, que recibieron también aportes medios diarios por Kg de peso similares de Kcal, Proteínas y Nitrógeno. Tabla 4.

Globalmente, 17 pacientes presentaron algún tipo de intolerancia a la dieta. El síntoma más frecuente fueron náuseas (n=13, 21.7%), seguido de vómitos (n=3), distensión abdominal (n=2) y diarrea (n=1). Estos síntomas fueron menos frecuentes en los pacientes del grupo A que en los del grupo B ( 5 (16%) vs. 12 (40%),  $p < 0.045$ ).

La duración media de la nutrición enteral fue similar en ambos grupos (6,9 días grupo A vs 7 días grupo B).

Los requerimientos calóricos se alcanzaron en un 70% de los pacientes, sin que existieran diferencias significativas entre ambos grupos en cuanto a dicha proporción.

El tiempo medio de duración de la nutrición enteral fue similar en ambos grupos ( 6.9+1.4 días en el grupo A vs 7+1.5 días en el B). La tolerancia oral fue conseguida antes del décimo día postoperatorio en el 75, 9% de pacientes del grupo A y en el 75% de los del grupo B.

**Tabla VIII. Parámetros de la nutrición enteral en ambos grupos.**

---

| <b>Media (rango) :</b>     |                     |                      |    | <b>25 ( 21 - 34 )</b> |
|----------------------------|---------------------|----------------------|----|-----------------------|
| <b>Volumen diario (ml)</b> | 1300 ( 1200-1500 )  | 1300 ( 1050 - 1400 ) |    |                       |
| <b>Kcal/Kg/dia</b>         | 21 ( 19 - 28 )      | 23 ( 20 - 30 )       | Ns | 20 ± 6.6              |
| <b>Proteinas/Kg/dia</b>    | 78 ( 75 - 84 )      | 80 ( 77 - 92 )       | Ns | 1243.9 ± 129.4        |
| <b>Nitrogeno/Kg/dia</b>    | 0.18 ( 0.16 - 0.2 ) | 0.18 ( 0.17 - 0.19 ) | Ns | 1603.6 ± 160.03       |

## 2. EVOLUCION POSTOPERATORIA.

### 2.1 Parámetros analíticos.

Cuando estudiamos la evolución de los parámetros analíticos en el periodo postoperatorio pudimos apreciar que existían diferencias significativas absolutas entre los dos grupos con respecto a dos de los valores estudiados: los linfocitos (grupo A media 20,4% DS.10,53 frente a grupo B 17,33% con DS 9,55.) y proteínas totales (grupo a media 65,67 gr/l +/- 7,51 frente a grupo B 62,73 +/- 8,30).

Los parámetros que presentaron un cambio significativo a través del tiempo fueron el porcentaje de linfocitos, el tiempo de protrombina, el colesterol, las proteínas totales y la albúmina. Esto significó en todos los casos un descenso del valor estudiado al 4º día postoperatorio con reascenso al 8º.

Estudiando la interacción entre tipo de dieta y cambios a lo largo del tiempo existieron diferencias significativas solo para la prealbúmina, es decir en el grupo A se produjo un descenso al 4º día postoperatorio menor que en el grupo B y una recuperación más acusada al 8º día de la intervención. Tabla IX.

|  | <b>Preop</b> | <b>Día 4</b> | <b>Día 8</b> |
|--|--------------|--------------|--------------|
| <b>Linfocitos %</b>                            |              |              |              |
| Grupo A  | 20.4 ± 10.5  | 12.5 ± 7.5   | 22.7 ± 19.1  |
| GrupoB   | 17.3 ± 9.5   | 11.2 ± 6.4   | 15.2 ± 5.9   |
| Time effect p < 0.0005; Group effect p : 0.026 |              |              |              |
| <b>Proteínas totales</b>                       |              |              |              |
| Grupo A  | 65.6 ± 7.5   | 56.8 ± 6.8   | 60.6 ± 6.2   |
| GrupoB   | 62.7 ± 8.3   | 53.3 ± 5.6   | 55.7 ± 6.08  |
| Time effect p < 0.0005; Group effect p : 0.014 |              |              |              |
| <b>Prealbumina</b>                             |              |              |              |
| Grupo A  | 0.17 ± 0.05  | 0.15 ± 0.04  | 0.18 ± 0.04  |
| Grupo B  | 0.18 ± 0.03  | 0.13 ± 0.03  | 0.15 ± 0.04  |
| Time effect p < 0.0005; Group effect p : 0.18  |              |              |              |
| <b>Albumina</b>                                |              |              |              |
| Grupo A  | 31.5 ± 8.1   | 24.4 ± 6.1   | 26.7 ± 5.9   |
| Grupo B  | 29.7 ± 9.2   | 22.6 ± 4.7   | 24 ± 4.8     |
| Time effect p < 0.0005; Group effect p : 0.14  |              |              |              |
| <b>Transferrina</b>                            |              |              |              |
| Grupo A  | 1.46 ± 0.35  | 1.47 ± 0.39  | 1.52 ± 0.4   |
| Grupo B.                                       | 1.49 ± 0.36  | 1.31 ± 0.35  | 1.51 ± 0.59  |
| Time effect p < 0.142; Group effect p : 0.578  |              |              |              |

**Tabla IX. Diferencias en los principales parámetros analíticos.Evolución en el tiempo.**

Esta evolución de algunos parámetros analíticos en el tiempo queda mejor expresada a través de los gráficos 2 y 3.

En ellos vemos como en el caso de las proteínas, la albúmina y la prealbúmina, existe una curva en el tiempo.

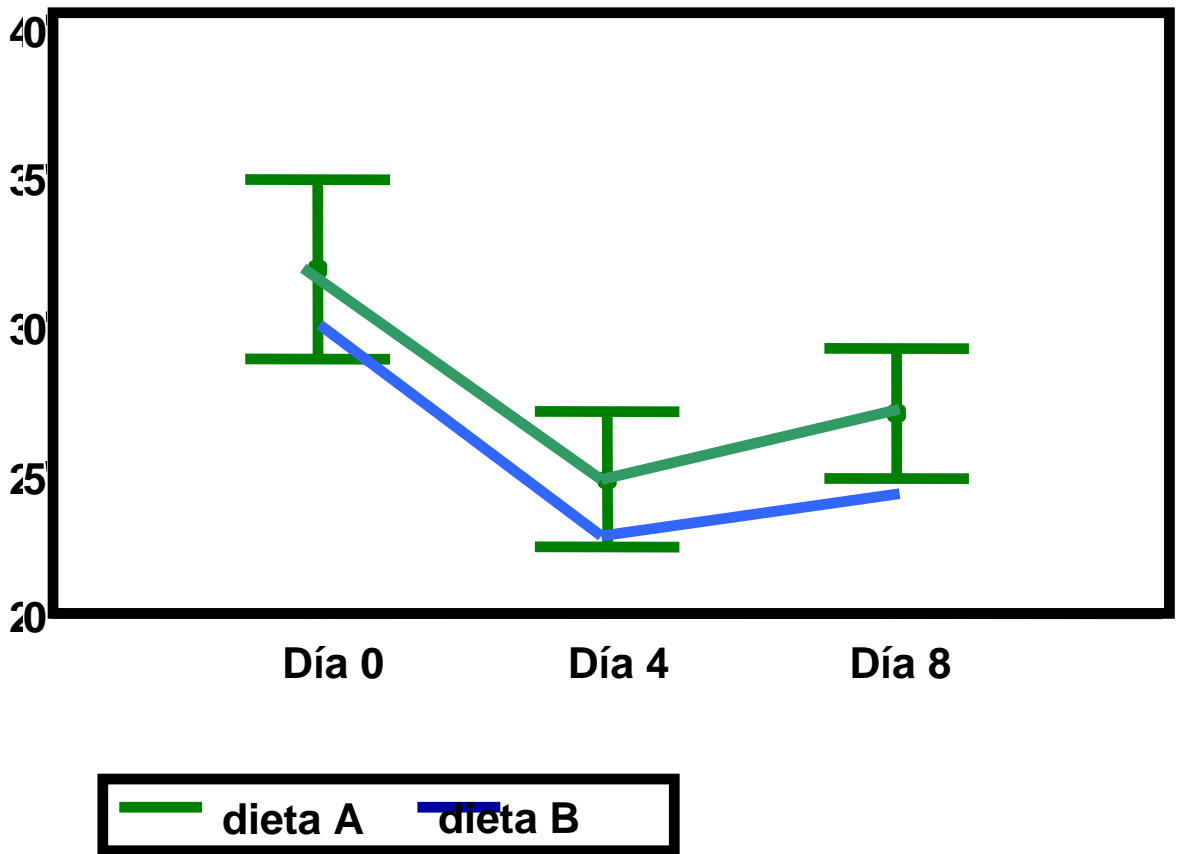


Gráfico 2. Albúmina. Evolución en el tiempo.

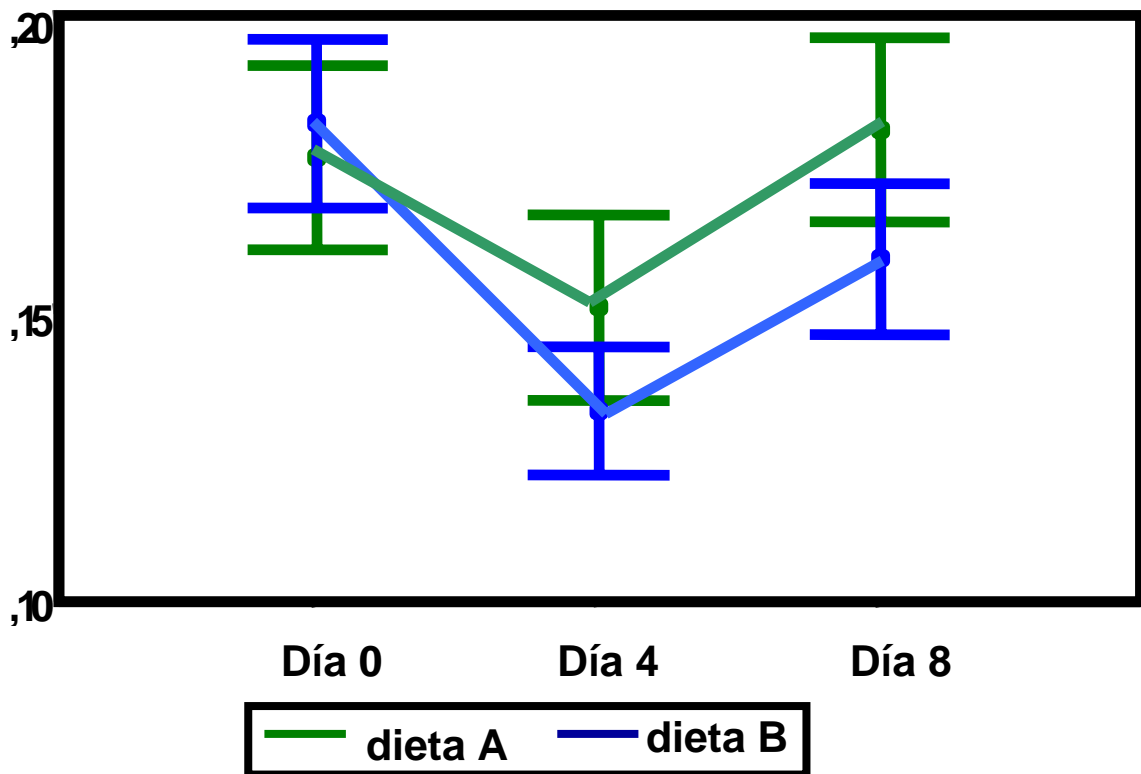


Gráfico 3. Prealbúmina. Evolución en el tiempo.

En resumen podemos afirmar que en casi todos los parámetros el descenso del valor al 4º día postoperatorio fue menor en el grupo A que en el B y la recuperación al 8º día más acusada en el Grupo A, si bien esta diferencia sólo fue estadísticamente significativa para la prealbúmina.

En cuanto a los balances nitrogenados, fueron superiores en el grupo A (4.51+-2.31grN2) que en el B (2.40+-2.20 grs N2) y la diferencia fue estadísticamente significativa ( $p < 0.005$ ).

## 2.2 Morbilidad.

La morbilidad global fue del 13,3 % en el grupo A ( 4 pacientes presentaron complicaciones) y del 43,3% en el grupo B ( 13 pacientes presentaron una o más complicaciones). La diferencia global fue estadísticamente significativa ( $p < 0,0099$ ).

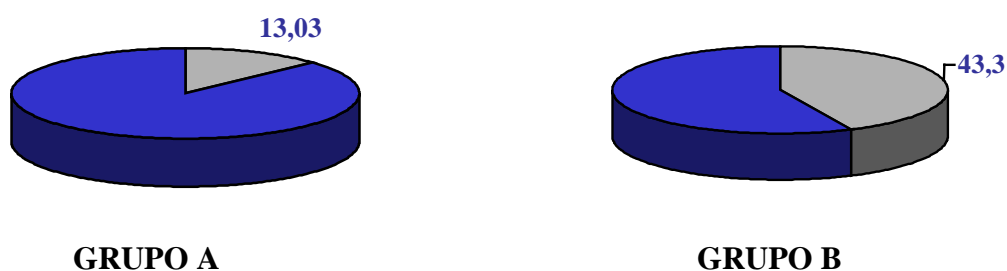


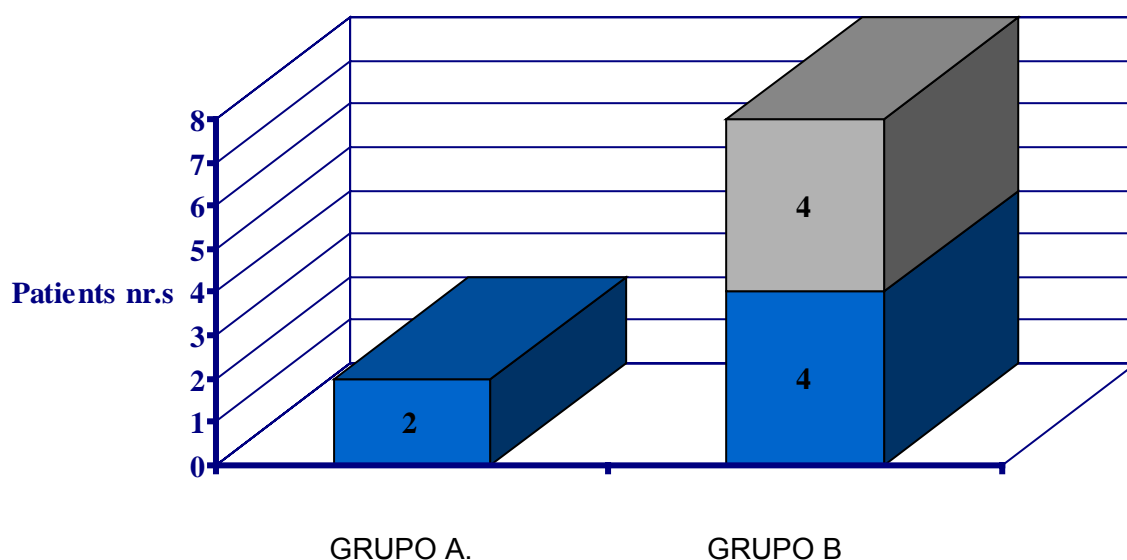
Gráfico 4. Diferencias morbilidad global entre los grupos.

### 2.3.1. Complicaciones infecciosas.

En el grupo A , 2 pacientes presentaron complicaciones infecciosas ( 6,7%) correspondiendo a una infección urinaria y una infección de la herida quirúrgica.

En el grupo B , 8 pacientes sufrieron procesos infecciosos en el postoperatorio (26,7%).

**Gráfico 5. Complicaciones infecciosas en ambos grupos.**

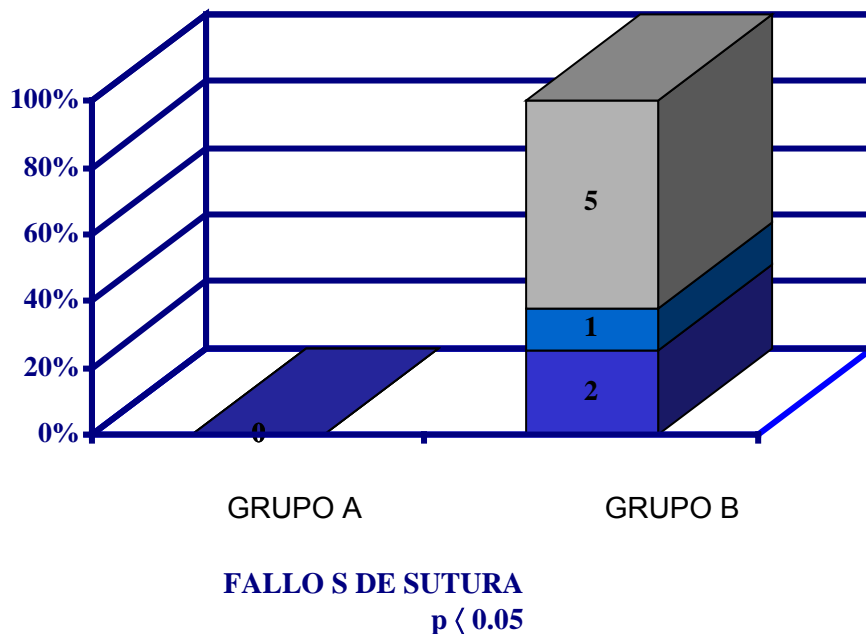


### 2.2.2. Complicaciones por fallo del proceso de cicatrización.

No se detectaron complicaciones derivadas del fallo del proceso de cicatrización en el grupo a de pacientes.

En cambio en el grupo B, 8 pacientes presentaron dicho tipo de complicaciones correspondiendo 2 de ellas a dehiscencias de la herida operatoria, 1 a una evisceración y 5 a fallos de sutura.

Las diferencias fueron significativas considerando globalmente todos los fallos del proceso de cicatrización ( $p < 0,004$ ) y separadamente los fallos de sutura ( $p < 0,005$ ).



**Gráfico 6. Complicaciones por fallo de la cicatrización, en ambos grupos.**

### 2.2.3. Intolerancia a la dieta enteral.

En 17 pacientes (28.3%), se observó algún tipo de intolerancia a la dieta enteral. El síntoma más frecuente fue náuseas en 13 casos (21.7%), seguido de vómitos en 3 pacientes, distensión abdominal en 2 y diarrea en 1.

Se observó que los síntomas y signos de intolerancia fueron menos frecuentes en el grupo A (5 casos) que en el grupo B (12 casos) (16% versus 40%,  $p=0.045$ )

#### **2.4 Estancia hospitalaria media.**

La estancia hospitalaria media fue superior en el grupo B: 15 días(10-22) con respecto al A: 13( 11-20).  $P < 0,02$ .

#### **2.5. Mortalidad.**

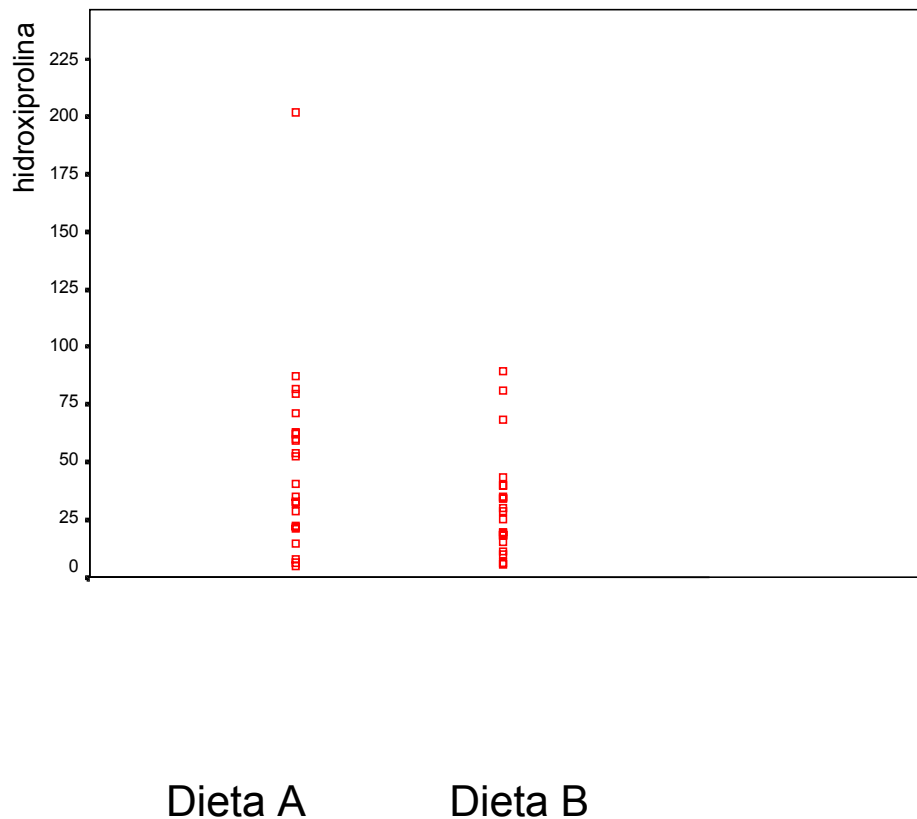
En el grupo de pacientes a los que se administró la dieta suplementada se produjo un caso de exitus (3,3%) frente a 2 casos en el grupo de la dieta hiperproteica standard (6,7%). No existieron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a mortalidad.  $P < 0.03$

### **3. ESTUDIO DE LA SINTESIS DE HIDROXIPROLINA.**

La cantidad media de hidroxiprolina acumulada en los catéteres subcutáneos fue de  $55.57 \pm 32.64$  nmol/cm de catéter en el grupo A y de  $30.06 \pm 19.98$  nmol/cm de catéter en el grupo B. La diferencia entre ambos grupos fue estadísticamente significativa ( $p < 0.0029$ ).

---





**Grafico 7. Diagrama con las cantidades de hidroxiprolina en ambos grupos.**

#### **4. Correlación entre síntesis de colágeno y complicaciones por fallo de la cicatrización.**

Cuando se estudió la relación entre fallos del proceso de cicatrización y capacidad de síntesis de colágeno ( hidroxiprolina), se vió que en el grupo de pacientes que presentaron dichos fallos, los niveles de hidroxiprolina en los catéteres tendían a ser menores que en el grupo de pacientes que no presentó complicaciones de la cicatrización, si bien las diferencias no fueron estadísticamente significativas.

---

|                                   | <b>Complicaciones pared</b> |              | <b>p-valor</b> |
|-----------------------------------|-----------------------------|--------------|----------------|
|                                   | Si                          | No           |                |
| <b>Cantidad de hidroxiprolina</b> | 22,01±9,29                  | 45,67±30,49  | 0,058          |
|                                   | 19,8 (10,2-34,2)            | 34,7 (5-112) |                |

**Tabla X. Correlación complicaciones pared- cantidad de hidroxiprolina.**

---

VII.DISCUSION.

---

---

## VII .DISCUSION.

### 1. Parámetros nutricionales preoperatorios.

En la valoración nutricional preoperatoria, no se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos en el perímetro braquial y el pliegue del tríceps, es decir no existían diferencias en cuanto a la masa muscular braquial.

En cambio, el peso preoperatorio fue significativamente más elevado en el grupo de la dieta suplementada ( 70.9+-5.77 Kg) que en el grupo control ( 67.7+-6.18 Kg).

Esto no supone , a priori, ninguna ventaja adicional para el primer grupo de pacientes ya que el grado de desnutrición viene dada obviamente por el tanto por ciento de pérdida de peso. Ya que se considera que existe desnutrición grave en aquellos pacientes que presentan una pérdida de peso de más del 10%, se comparó entre ambos grupos la proporción de pacientes que presentaba dicha pérdida y no se hallaron diferencias significativas entre ambos.

Puede considerarse que nuestros pacientes presentaban desnutrición grave en una proporción bastante elevada comparados con otras series de pacientes quirúrgicos con neoplasias gastrointestinales<sup>110</sup>.

Los requerimientos calóricos fueron superiores en el grupo de la dieta suplementada pero en ambos grupos se alcanzaron los objetivos nutricionales. Este es un aspecto cuya importancia ha sido remarcada en los últimos estudios<sup>115</sup> ya que, obviamente, es difícil valorar los efectos de un determinado tipo de dieta si no se ha administrado la cantidad necesaria correspondiente a los requerimientos calóricos individuales.

---

---

## **2. Parámetros analíticos.**

Entre ambos grupos no existieron diferencias significativas en cuanto a los veinte parámetros analíticos preoperatorios estudiados.

Las medias globales estuvieron dentro de los límites normales en ambos grupos con respecto a la albúmina, prealbúmina y proteínas totales. Los niveles medios de transferrina, en cambio, estuvieron por debajo de los valores normales en ambos grupos.

Sin embargo, si consideramos en cada grupo la proporción de pacientes que presentaban disminución de los parámetros mencionados vemos que ésta era elevada. No existieron diferencias significativas entre ambos grupos en cuanto a dicha proporción.

## **3. Nutrición enteral.**

Como ya se ha mencionado, entre las dos formulas enterales empleadas, además de la presencia o no de suplementos existían diferencias en cuanto a contenido proteico y aporte calórico (por 1000 ml). Gracias a la infusión de volúmenes diarios algo distintos, se consiguió que los pacientes de ambos grupos recibieran el mismo aporte diario de Kcal/Kg de peso, proteínas/ Kg de peso y gr de N2/Kg de peso, a diferencia de estudios previos como el de Daly<sup>102</sup> en los que la diferencia de aporte de nitrógeno , superior en el grupo de la dieta suplementada, introduciría un factor adicional , además de la suplementacion, de diferencia entre ambos grupos de pacientes, que podría explicar los mejores resultados en el grupo suplementado.

Existió intolerancia a la dieta enteral en el 28.3% de nuestros pacientes, siendo más frecuente en el grupo control que en el grupo de la dieta suplementada.

Se consiguió tolerancia oral correcta a los 10 días de la intervención quirúrgica en el 75,4% de los pacientes. Esto corrobora la experiencia previa en cuanto a la idoneidad de la nutrición enteral precoz en el postoperatorio inmediato<sup>136,138</sup>.

---

#### **4. Evolución de los parámetros analíticos.**

Aquellos parámetros que presentaron una variación a través del tiempo, con una curva descendente al 4º día postoperatorio y reascenso al 8º día, son concordantes con los parámetros clásicamente definidos como indicadores del estado nutricional y con los resultados obtenidos en estudios previos<sup>139,115</sup>.

Sólo en la prealbúmina esta variación a través del tiempo fue significativamente diferente entre ambas dietas, siendo el descenso menos acusado en la dieta suplementada y la recuperación más rápida.

En el resto de los parámetros, la tendencia fue la misma, pero no se llegó a la diferencia con significación estadística.

Finalmente, los balances nitrogenados fueron más positivos en el grupo estudio que en el control de forma estadísticamente significativa.

#### **5. Variables cualitativas.Morbilidad.**

La morbilidad global fue inferior en el grupo de la dieta suplementada (13.3%), que en el grupo control (43.3%). Esto se corresponde bien con los trabajos de otros autores<sup>115,121</sup>.

A su vez, la tasa de infecciones considerada globalmente, fue también inferior en el grupo A, que en el B (6.7% vs 26.7%). En los más recientes estudios sobre dietas llamadas inmunomoduladoras también se halló una disminución de la tasa de infecciones considerada globalmente (Ver Tabla II), aunque la tasas específicas de cada tipo de infección no presentaron diferencias estadísticamente significativas, el bajo índice de cada una de ellas haría necesario un número muy elevado de casos para alcanzar la significación<sup>115</sup>.

Clínicamente, la disminución de las infecciones, concordaría bien con los estudios previos que demostraban una mejoría de la inmunidad tanto celular con humoral en pacientes tratados con dietas suplementadas<sup>11,12</sup>.

Por otra parte, las complicaciones derivadas del fallo del proceso de cicatrización, aparecieron todas en el grupo control (n= 8). Si bien podrían haber influido otros factores, como la edad, que era superior en dicho grupo control, un análisis

---

---

multivariado demostró que el único factor predictivo independiente de la evolución de los pacientes fue el tipo de dieta.

Cabe destacar que en los recientes estudios mencionados anteriormente, con referencia al tema de las infecciones postoperatorias, solo en algunos se menciona explícitamente la disminución de las complicaciones de pared, ya que dichos estudios tenían como objetivo el análisis de la influencia de las dietas suplementadas en la inmunidad y no en el proceso de cicatrización.

La estancia hospitalaria media, fue significativamente inferior en el grupo que recibió la dieta enteral con suplementos, resultado que concuerda también con la de otros autores<sup>115,121</sup>.

En cuanto a la mortalidad no existieron diferencias significativas entre ambos grupos, si bien el número de casos fue muy reducido (n=3).

## **6. Variables cuantitativas. Hidroxiprolina y cicatrización.**

La fuerza e integridad de todo tejido reparado reside en la síntesis y entrecruzamiento de colágeno. La submucosa es la capa más fuerte de la pared intestinal y es la responsable de la fuerza tensil de las anastomosis. La submucosa se compone casi enteramente de fibras de colágeno<sup>140</sup>.

La hidroxiprolina es un aminoácido que se encuentra casi exclusivamente en el colágeno y supone un 14 % de su peso, con lo cual su determinación se convierte en un método indirecto para la valoración de la síntesis de colágeno. La cantidad de hidroxiprolina puede expresarse por área<sup>141</sup>, segmento de longitud<sup>142</sup>, peso de tejido húmedo<sup>143</sup>, peso de tejido seco<sup>144</sup> o por contenido de nitrógeno<sup>145</sup> o por cm de cateter de PTFE como en nuestro caso, según el método de Goodson y Hunt<sup>18</sup>.

La relevancia de la medición de la hidroxiprolina como indicador de la cicatrización puede ser cuestionada en base a observaciones que demuestran que la resistencia de una cicatriz aumenta en fases tempranas con la cantidad de colágeno, pero posteriormente continua aumentando aún decreciendo la cantidad de colágeno.

---

---

Es muy probable, por tanto, que sean el grado de entrecruzamiento del colágeno y su orientación espacial determinantes de la resistencia de la cicatriz y no el contenido total de colágeno, por lo que la hidroxiprolina solo expresa la síntesis de colágeno y no su estado madurativo ni su resistencia. Sin embargo la hidroxiprolina sigue siendo un método indirecto válido, disponible en la actualidad para la medición objetiva de la capacidad de cicatrización y el que siguen utilizando muchos autores.

En el caso de los humanos además el método más utilizado en estudios es el de Goodson y Hunt<sup>18</sup>, ya que otros métodos, como el “ Cellstic” de Viljanto<sup>53</sup> han sido utilizados en contados estudios y han caído en el desuso.

Las cantidades de hidroxiprolina por cm de catéter observadas en nuestros pacientes, no pueden ser comparadas con otros estudios en pacientes quirúrgicos al no haberse efectuado antes dicha medición en este tipo de pacientes. En general hasta ahora, se evaluaba la capacidad de cicatrización en pacientes quirúrgicos solo clínicamente.

Comparadas en cambio con estudios sobre cicatrización en voluntarios sanos, se aprecian cifras inferiores en nuestros pacientes<sup>11,12</sup>.

Como ya se ha mencionado, en el grupo de la dieta suplementada, la cantidad media de hidroxiprolina por cm de cateter fue significativamente superior a la de del grupo control ( 55,57nmol/cm cat. versus 30,06nmol/cm cat. ).

Sin embargo, el dato obtenido más importante fue que esto se correlacionó con un número de complicaciones derivadas del fallo del proceso de cicatrización (evisceraciones, dehiscencia de herida y dehiscencias anastomóticas) significativamente menor en el grupo de la dieta suplementada.

Además cuando de forma específica se dividieron los pacientes en aquellos que presentaron fallos de cicatrización (8 pacientes) y los que no (52 pacientes), se vió que los primeros tenían unos niveles medios de hidroxiprolina inferiores a los segundos( 22.01+-9,29 versus 45.67+-30.49 nmol/cm ), aunque la diferencia no alcanzó la significación estadística ( p=0.058).

---



Esta correlación es muy importante ya que el método de Goodson y Hunt al haber sido empleado hasta ahora, solo en voluntarios sanos y no en pacientes quirúrgicos, no había podido ser valorado en paralelo con la valoración clínica de la cicatrización.

Por lo tanto, la tendencia observada en cuanto a mayor síntesis de hidroxiprolina es igual a mejor capacidad de cicatrización reforzaría la utilidad de dicho método en humanos, cuando hasta ahora solo se habíaa estudiado en roedores<sup>8,146</sup>.

---

## 7. Comentario final.

Las intervenciones quirúrgicas por neoplasias del tracto gastrointestinal siguen estando asociadas a una morbilidad postoperatoria muy elevada, con los costes que ello conlleva desde el punto de vista humano y sanitario.<sup>146,148.</sup>

Ya hemos visto el interés surgido en la última década por el estudio de el efecto de las dietas suplementadas con arginina, glutamina, ácidos omega-3 y nucleótidos en la morbilidad general de los pacientes quirúrgicos. Estos nutrientes parecen tener un efecto en la modulación de la respuesta inmune e inflamatoria de los pacientes quirúrgicos.<sup>149,150,151,152.</sup> Los más recientes estudios sugieren que su administración perioperatoria podría disminuir las complicaciones infecciosas y la estancia hospitalaria.<sup>153,154.</sup>

Sin embargo, ninguno de estos estudios fue diseñado para estudiar de forma separada la influencia de dichas dietas en la cicatrización, si bien en algunos se menciona una tendencia a la disminución de los fallos de sutura en los grupos de las dietas suplementadas.

Los estudios preliminares sobre el efecto de la arginina en la síntesis de colágeno, llevados a cabo principalmente por el grupo de Barbul, en roedores y voluntarios sanos apuntaban hacia el posible beneficio de la suplementación con dicho aminoácido podría tener en el proceso de cicatrización.

No hemos hallado estudios en que se administren de forma aislada ácidos grasos omega-3 o nucleótidos y se estudie la capacidad de cicatrización pero, los efectos reportados de dichos nutrientes sobre la respuesta inflamatoria hacían pensar en un posible efecto positivo sobre la capacidad de cicatrización.

---

Los estudios pues en los que nos basábamos, al haber sido efectuados en individuos sanos, se hacia difícil saber si el aumento de la capacidad de síntesis de hidroxiprolina, y por lo tanto de colágeno, se traduciría realmente, de forma clínica, en una mejoría de la capacidad de cicatrización.

Demostrar si existía dicha correlación era el objetivo fundamental de este estudio.

Los resultados obtenidos confirman dicha correlación ya que el grupo de la dieta suplementada presentó un porcentaje de complicaciones derivadas del fallo del proceso de cicatrización significativamente menor que el grupo control y unas cantidades de hidroxiprolina significativamente superiores que dicho grupo control.

El empleo en un mayor número de casos parece justificado y acabaría de demostrar dicha hipótesis.

---

VIII. CONCLUSIONES.

---

---

## VIII. CONCLUSIONES.

1. La administración en el postoperatorio inmediato de una dieta enteral suplementada con arginina, RNA y ácidos grasos omega-3 disminuye la tasa global de complicaciones y la tasa específica de complicaciones por fallo de la cicatrización en pacientes con neoplasias gástricas.
  2. La dieta suplementada produjo un aumento en la síntesis de hidroxiprolina, y por tanto de colágeno en los pacientes a los que fue administrada.
  3. Los pacientes que no presentaron complicaciones por fallo del proceso de cicatrización tuvieron, en nuestro estudio, cifras más altas de hidroxiprolina, ello corrobora la correlación entre síntesis de hidroxiprolina- capacidad de cicatrización, si bien la diferencia no fue estadísticamente significativa.
  4. La anterior correlación, reafirma la utilidad del método de Goodson y Hunt en el estudio de la capacidad de cicatrización en humanos.
-

IX. BIBLIOGRAFIA.

---

**IX . BIBLIOGRAFIA.**

1. Haydock DA, Hill GL: *Impaired wound healing in surgical patients with varying degrees of malnutrition.* J. Parent. Ent. Nutr.. Vol 10: 550-554, 1986.
  2. Pollack SV : *Wound healing: a review. III Nutritional factors affecting wound healing.* J. Dermatol.Surg. Oncol. Vol 5:615, 1979.
  3. Holt DR, Kirk SJ, Regan MC, Hurson M and Barbul A: *Effect of age on wound healing in healthy human beings.* Surgery, 112:293; 1992.
  4. Daly JM, Reynolds J, Thom A, Kinsle L et al: *Immune and Metabolic Effects of Arginine in the Surgical Patient.*Ann Surg; 208. 512-523, 1988.
  5. Tartter PI, Martinelli G, Steinberg B et al: *Changes in peripheral T-cell subsets and natural killer cytotoxicity in relation to colorectal cancer surgery.* Cancer. Detect. Prev. Vol 9: 359-364, 1986.
  6. Allum WH, Powell DJ, McConkey CC and Fielding JW: *Gastric cancer: a 25-year review.* Br.J.Surg., 76: 535-40, 1989.
  7. Haydock DA, Hill GL: *Improved wound healing in surgical patients receiving intravenous nutrition.* Br. J. Surg. 74: 320-323, 1987.
  8. Delany HM et al. *Effect of postoperative nutritional support on skin wound and comon anastomosis healing.* J. Parent. Ent. Nutr. ;14: 357-361, 1990.
  9. Windsor JA, Knight GS and Hill GL: *Wound helaing response in surgical patients: recent food intake ia more important than nutritional status.* Br. J. Sur; 75: 135-137, 1988.
  10. Hoover HC, Ryan JA, Anderson AJ et al: *Nutritional benefits of immediate postoperative jejunal feeding of an elemental diet.* AM. J. Surg; 139: 153, 1980.
-

- 
11. Barbul A, Lazarou SA, Efron DT, Wasserkrug HL, Efron G: *Arginine enhances wound healing and lymphocyte immune responses in humans*. *Surgery*; 108: 331-337, 1990.
  12. Kirk SJ et al. *Arginine stimulates wound healing and immune function in elderly human beings*. *Surgery*; 114: 155-160, 1993.
  13. Daly JM et al. *Enteral nutrition with supplemental arginine, RNA and omega-3 fatty acids in patients after operation: Immunologic, metabolic, and clinical outcome*. *Surgery*; 112: 56-67, 1992.
  14. Albina JE, Gladden P, and Walsh WR: *Detrimental effects of Omega-3 fatty acid-enriched diet on wound healing*. *J Parent Ent Nutr*; 17(6): 519-521, 1993.
  15. Van Buren CT, Kulkarni AD and Rudolph FB; *The role of nucleotides in adult nutrition*. *J. Nutr*; 124: 160S-164S, 1994.
  16. Jyonouchi H: *Nucleotide actions on humoral immune responses* *J. Nutr.* ; 138S-143S., 1994.
  17. Forrest L. *Current concepts in soft connective tissue wound healing*. *Br.J. Surg*; 70: 133-140, 1983.
  18. Goodson WH, and Hunt TK: *Development of a new miniature method for the study of wound healing in human subjects*. *J Surg Res* ; 33: 394-398.1982.
  19. Lindblad WJ and Diegelman RF: *Quantification of hydroxyproline isomers in acid hydrolysates by high performance chromatography*. *Anal Biochem*, 136: 65-74, 1984.
  20. White MB, Barbul A: *Principios generales de la cicatrización. Clínicas Quirúrgicas de Norteamérica*. Vol 3, 1997. McGraw-Hill Interamericana.
  21. Forrest L: *Current concepts in soft connective tissue wound healing*. *Br. J. Sur.* Vol. 70: 133-140, 1983.
  22. Prockop DJ, Kivirikko KI: *Collagens: Molecular biology, diseases, and potentials for therapy*. *Annu Rev Biochem* 64: 403,1995.
-



- 
23. Graham MF, Blowquist P. The alimentary canal. In: Cohen IK, Diegelman RF, Lindblad WJ, eds. *Wound Healing: Biochemical and Clinical Aspects*. Philadelphia: WB Saunders; 1992: 433-449.
  24. Thornton FJ, Barbul A: *Cicatrización de las vías gastrointestinales*. En: *Cicatrización. Clínicas quirúrgicas de Norteamérica*. Vol 3, 1997. McGraw-Hill Interamericana.
  25. McKay IA, Leigh IM: *Epidermal cytokines and their roles in cutaneous wound healing*. Br. J. Derm. 124:513-518, 1991.
  26. Whitney JD, Heitkemper MM: *Modifying perfusion, nutrition, and stress to promote wound healing in patients with acute wounds*. Heart and lung. Vol.28 N 2, 123-133, 1999.
  27. Jonsson KJ, Jensen JA, Goodson WH et al. *Tissue oxygenation, anemia, and perfusion in relation to wound healing in surgical patients*. Ann Surg, 214: 605-613; 1991.
  28. Knighton DR, Siver IA, Hunt TK. *Regulation of wound healing angiogenesis-effect of oxygen gradients and inspired oxygen concentration*. Surg, 90: 262-9; 1981.
  29. Pai MP, Hunt TK, . *Effect of varying oxygen tensions on healing of open wounds*. Surg Gynecol Obst, 135: 756-8; 1972..
  30. Lenhardt J, Hpf H, Marker E et al : *Perioperative Collagen Deposition in Elderly and Young Men and Women*. Arch.Surg. Vol 135:74 Jan 2000.
  31. Xiao L, Eneroth PHE, Qureshi GA: *Nitric oxide synthase pathway may mediate human natural killer cell cytotoxicity*. Scan.J Immun. 42:505; 1995.
  32. Van der Kerkof PC, Van Bergen B, Spruijt K and Kuiper JP: *Age-related changes in wound healing*. Clin.Exp. dermatol. 19: 369;1994.
  33. Gerstein AD, Philips TJ, Rogers GS and Gilchrest BA: *Wound healing an aging*. Dermatol.Clin. 11:749;1993.
  34. Carrel A : *Effet d'un abcés a distance sur cicatrisation s'une plaie aseptique*. C.R. Soc. Biol. Paris. 90:333, 1924
-

- 
35. Clark MA, Plank LD, Hill GL: *Wound Healing Associated with Severe Surgical Illness*. World J. Surg. 24:648-654; 2000.
  36. Ahrendt GM, Tantry US, Barbul A: *Intra-Abdominal Sepsis Impairs Colonic Reparative Collagen Synthesis*. Am J of Surg. Vol 171:102-7, 1996.
  37. LeVeen ER, Wapnick J, Falk S et al: *Effects of prophylactic antibiotics on colonic healing*. Am J Surg 131:47, 1976.
  38. Greatorex G, Whitaker BL, Dixon RA: *Anastomotic failure in relation to blood transfusion and blood loss*. Proc R Soc Med 63:751, 1970.
  39. Schrock TR, Deveney CW, Dunphy JE: *Factors contributing to leakage of colonic anastomoses*. ANN Surg 177: 513, 1973.
  40. Tadros T, Wobbes T, Hendriks T: *Blood transfusion impairs the healing of experimental intestinal anastomoses*. Ann Surg 215: 276, 1992.
  41. Tadros T, Wobbes T, Hendriks T: *Opposite effects of interleukin-2 on normal and transfusion suppressed healing of experimental intestinal anastomoses*. Ann Surg 218: 800, 1993.
  42. Stadelman WK, Digenis AG, Robin GR: *Impediments to Wound Healing*. Am J Surg 176(Suppl 2 ): 39S-47S; 1998.
  43. Kulick MI, Smith SA, Halder K: *Oral ibuprofen: evaluation of its effect on peritendinous adhesions on the breaking strength of a tenorrhaphy*. J Hand Surg 11 A: 110-120; 1986.
  44. Hunt TK : *Disorders of wound healing*. World J Surg 4: 271-277; 1980.
  45. Stephens FO, Dunphy JE, Hunt TK: *Effect of delayed administration of corticosteroids on wound contraction*. Ann Surg 173: 214-218; 1971.
  46. Graves G, Cunningham P, Raaf J: *Effect of chemotherapy on healing of surgical wounds*. Clin Bull 10: 144-149; 1980.
  47. Weiber S, Graf W, Glimelius B, et al: *The effect of 5-fluorouracil on wound healing and collagen synthesis in left colon anastomoses. An experimental study in the rat*. Eur Surg Res 26: 173, 1994.
-

- 
48. Weiber S, Graf W, Glimelius B, et al: *Experimental colonic healing in relation to timing of 5-fluouracil therapy*. Br J Surg 81: 1677, 1994.
  49. Carlson GL. *The influence of nutrition and sepsis upon wound healing*. Journal of Wound Care; 8(9): 471-474, 1999.
  50. Lindsedt E, and Sandblom P: *Wound healing in man tensile strenght of healing wounds in some patients groups*. Ann. Surg. 181:842, 1975.
  51. Sandblom P, Petersen P and Muren A: *Determination of the tensile strength of the healing wound as a clinical test*. Acta Chir Scand. 105:252, 1953.
  52. Gerstein AD, Phillips TJ, Rogers GS and Gilchrest BA: *Wound healing and aging*. Dermatol. Clin 11:749,1993.
  53. Viljanto J, and Raekallio : *Wound healing in children as assesed by the CELLSTIC method*. J.Pediatr.Surg. 11: 43, 1976.
  54. Bellón JM, Bujan J, Manzano L, Garcia-Honduvilla, et al: *Mecanismos celulares y moleculares implicados en las fases iniciales del proceso reparativo de heridas quirúrgicas*. Cir Esp. Vol 61 (5) : 319-324, 1997.
  55. Eyre DR: *Collagen: molecular diversity in the body's protein scaffold*. Science 207: 1315,1980.
  56. Sandblom P: *The tensile strenght of healing wounds. An experimental study*. Act Chir Scand 89,1994.
  57. Lindstedt E, Sandblom P: *Wound healing in man: Tensile strenght of wound ealing wounds in some patients groups*. Ann Surg; 181:842-846; 1975.
  58. Fullana F, Grande L, Fernández Llamazares J, González Mestre V y Salvá JA.: *Skin Prolylhydroxylase Activity and Wound Healing*. Eur Surg Res;25: 370-375, 1993.
  59. Than Than, McGee JOD, Sokhi GS and Blumgart LH: *Skin prolylhydroxylase in patients with obstructive jaundice*. Lancet, 1974: 807-808.
  60. Moore FD,. *Metabolic Care of the Surgical Patient*. WB Saunders Co Philadelphia, 1959.
-

- 
61. Greenhalgh DG, Gamelli RL: *Is impaired wound healing caused by infection or nutritional depletion?*. Surgery 102: 306-312, 1987.
  62. Daly JM, Vars HM, Dudrick SJ: *Effects of protein depletion on strength of colonic anastomoses*. Sur Gynecol Obstet, 134: 15-21, 1972.
  63. Irvin TT, Hunt TK: *Effect of malnutrition on colonic healing*. Ann Surg 180: 765-772, 1974.
  64. Irvin TT: *Effects of malnutrition and hyperalimentation on wound healing*. Surg Gynecol Obst 146: 33-37, 1978.
  65. Rollins H: *Nutrition and Wound Healing*. Nursing Standard; 11(51): 49-52, 1997.
  66. Casey J, Bergan JJ, Yao JST, Fahey V, Pawloski J. *Correlation of immune and nutritional status with wound complications in patients undergoing vascular operation*. Surgery Vol 93 (6): 822-827.
  67. Collins JP, MacCarthy ID, Hill GL: *Assesment of protein nutrition in surgical patients. The value of anthropometrics*. Am J Clin Nutr 32: 1527-30, 1979.
  68. Carlson GL. *The influence of nutrition and sepsis upon wound healing*. J Wound Care Vol 8 (9): 471-474, 1999.
  69. Koster H, Shapiro A: *Serum proteins and wound healing*. Arch Surg 41: 723-725, 1940.
  70. Haydock DA, Hill GL: *Improved wound healing response in surgical patients receiving intravenous nutrition*. Br J Surg 74: 320-323, 1987.
  71. Scroeder D, Gillanders I, Mahr K et als: *Effects of immediate postoperative enteral nutrition on body composition, muscle function, and wound healing*. JPEN 15: 376-383, 1991.
  72. Bozzetti F, Terno G, Longoni C. *Parenteral Hyperalimentation and wound healing*. Surg Gyn Obst Vol 141, 1975.
  73. Heatley RV, Williams RHP, Lewis MH: *Pre-operative intravenous feeding . A controlled trial*. Postgrad Med J 55: 541-545, 1979.
-

- 
74. Muller JM, Brenner U, Dienst C et al: *Preoperative parenteral feeding in patients with gastrointestinal carcinoma*. Lancet 1: 68-71, 1982.
  75. Rose WC. *The nutritive significance of the aminoacids and certain compounds*. Science 86: 298-300, 1937.
  76. Efron D and Barbul A. *Role of arginine in immunonutrition*. J Gastroenterol 35(Suppl XII) : 20-23, 2000.
  77. Schaffer mr, Tantry V, Van Wesep RA, Barbul A: *Nitric oxid metabolism in wounds*. J Surg Res Jul 15; 71(!): 25-31, 1997.
  78. Lee RH, EfronD, Tantry V, Barbul A: *Nitric oxid in the healing wound: a time course study*. J Surg Res Nov; 101(1): 104-108, 2001.
  79. Barbul A, Rettura G, Levenson SM, SeifterE: *Arginine: thymotropic and wound healing promoting afent*. Surg Forum 28: 101-103., 1977.
  80. Barbul A, Rettura G, Levenson SM, Seifte E: *Wound healing and thymotrofic effects or arginine: pituitay mechanism of action*. AMM J Clin Nutr 37: 786-794, 1983.
  81. Heys S, Segar A, Payne A, Bruce D, Kernohan N Eremin O: *Dietary supplementation with L-arginine: modulation of tumor-infiltratins lymphocytes in patients with colorectal cancer*. Br J Surg 84: 238-241, 1997.
  82. Wu G, Meininger CJ, Knabe DA, Bazer FW, Rhoads JM: *Arginine nutrition in development, health and disease*. Curr Opin Clin Nutr Metab Care Jan 3(1): 59-66, 2000.
  83. Witte MB, Barbul A: *Role of nitric oxide in wound repair*. Am J Surg Apr; 183(4): 406-412, 2002.
  84. Kampfer FS, Wezler C, Peilschifter J: *Nitric oxide drives skin repair: novel functions of an established mediator*. Kidney Int 61(3): 882-888, 2002.
  85. Schwentker A, Vodovotz Y, Weller R, Billiar T: *Nitric oxide and wound repair: role of cytokines?*. Nit Ox Aug; 7 (1)(: 1, 2002.
-

- 
86. Shi , Most D, Efron DT, Tantry V, Barbul A: *The role of iNOS i wound healing.* Surgery Aug; 130(2): 225-229.
  87. Barbul A, Rettura G, Levenson SM: *Wound healing and thymotropic effects of arginine: A pituitary mechanism of action.* Amm J Clin Nutr 37: 786-794, 1983.
  88. Simopoulos AP: *Omega-3 fatty acids in health and disease an in growth and development.* Am J Clin Nutre 54: 438-463, 1991.
  89. Alexander JW: *Immunonutrition: the role of omega-3 fatty acids.* Nutrition, Jul-Aug; (7-8): 627-633, 1998.
  90. Chuntrasakul C et al: *Metabolic and immune effects of omega-3 fatty acids supplementation in immunocompromised patients.* J Med Assoc Thai, May; 81(5):334-343,1998.
  91. Grimm H, Mayer K, Mayser P, Eingenbrod E: *Regulatory potential of omega-3 fatty acids in immunological and inflammatory processes.* Br J Nutr, Jan; 87 Suppl(1): S 59-67, 2002.
  92. Yaqoob P: *Monounsaturated fatty acids and immune function.* Eur J Clin Nutr, Aug; 56 Suppl(3): S9-13,2002.
  93. Albina JE, Gladder P, Walsh WP: *Detrimental Effects of an Omega-3 Fatty Acid-Enriched Diet on Wound Healing.* J PEN, Vol17, N°6: 519-521, 1993.
  94. Pizzini RP, Kumar S, Kulkarni AD, Rudolph FB, Van Buren CT. *Dietary nucleotides reverse malnutrition and starvation-induced immunosuppresion.* Arch Surg 125: 86-90, 1990.
  95. Van Buren CT, Kulkarni AD, Rudolph FB. *The Role of Nucleotides in Adult Nutrition.* J Nutr 124: 160S-164S, 1994.
  96. Jyonouchi H: *Nucleotide Actions on Humoral Immune Responses.* J Nutr 124: 138s-143S, 1994.
  97. Beale R: *Immunonutrition in the ICU.* Inter J Int Car, Spring 1999.
-

- 
98. Cerra FB, Lehman S, Konstantinides N et al: *Effect of enteral nutrient on in vitro tests of immune function in ICU patients: a preliminary report*. Nutrition (6)84-87., 1990.
  99. Gottschlich MM, Jenkins M, Warden GD et al. *Diferential effects of three enteral dietary regimens on selected out-come variables in burn patients*. J Parent Ent Nutr; 14: 225-236, 1990.
  100. Moore FA, Moore EE, Kudsk KA et al. *Clinical benefits of an immune-enhancing diet for early postinjury enteral feeding*. J Trauma; 37: 607-615, 1994.
  101. Brown RO, Hunt H, Mowatt-Larson CA et al. *Pharmacotherapy*; 14: 314-320, 1994.
  102. Daly JM, Weintraub FN, Shou J et al. *Enteral nutrition during multimodality therapy in upper gastrointestinal cancer patients*. Ann Surg; 221: 337-338, 1995.
  103. Bower RH, Cerra FB, Bershasky B et al. *Early enteral administration of a formula (IMPACT) supplemented with arginine, nucleotides and fish oil in intensive care unit patients: results of a multicenter, prospective, randomized, clinical trial*. Crit Care Med 1995; 23:436-449, 1995.
  104. Kudsk KA, Minard G, Croce MA et al. *A randomized trial of isonitrogenous enteral diets after severe trauma: an immune-enhancing diet reduces septic complications*. Ann Surg; 224:531-540, 1996.
  105. Schilling J, Vranjes N, Fierz W et al: *Clinical outcome and immunology of postoperative arginine, omega-3 fatty acids, and nucleotide-enriched enteral feeding: a randomized prospective comparison with standard enteral and low calorie/low fat IV solutions*. Nutrition; 12: 423-429; 1996.
  106. Senkal M, Mumme A, Eickoff U et al . *Early postoperative enteral immunonutrition: clinical outcome and cost-comparison analysis in surgical patients*. Crit Care Med; 25: 1489-1496, 1997.
  107. Mendez C, Jurkovich GJ, García I et al. *Effects of an immune-enhancing diet in critically injured patients*. J Trauma; 42: 933-941, 1997.
-

- 
108. Hasselman M, Kummerlen C, Bryg DJ et al. *Enteral feeding supplemented with artinine, fish oil and nucleotides( IMPACT) reduces infection rate and improves immune status in critically ill patients.* Intensive Care Med; 23: 2 136; 1997.
  109. Saffle JR, Wbke G, Jennings K et al. *Randomised trial of immune-enhancing enteral nutrition in burn patients.* J Trauma; 42: 793-802, 1997.
  110. Heslin MJ, Latkany L, Leung D et al: *A propective, randomized trial of early enteral feeding after resection of upper gastrointestinal malignancy.* AnnSurg; 226: 567-580, 1997.
  111. Weiman A, Bastian I, Grotz M et al. *The influence of an immune-enhanced diet on systemic inflammatory response syndrome in patients with severe multiple injury.* Nutrition; 14: 165-172, 1998.
  112. Braga M, Gianotti L, Vignali A et al. *Artificial nutrition after major abdominal surgery: impact of route of administration and composition of the diet.* Crit CareMed; 26:24-30, 1998.
  113. Galbán C, Celata S Marco P et al. *An immune-enhancing enteral diet reduces mortality and episodes of bacteriemia in septic ICU patients.* J Parent Ent Nutr; 22: S13, 1998.
  114. Atkinson S, Sieffert E, Bihari D on behalf of the Guy's Hospital Intensive Care Broup. *A prospective randomized double-blind clinical trial of enteral immunonutrition in the critically ill.* Crit Care Med; 26: 1164-1172, 1998.
  115. Braga M, Gianotti L, Nespoli L, Radaelli G, Di Carlo V. *Nutritional approach in malnourished surgical patients: A prostective randomized study.* Arch Surg, 137: 174-180, 2002.
  116. Di Carlo V, Gianotti L, Balzano G, Zerbi A, Braga M. *Complications of pancreatic surgery and the role of perioperative nutrition.* Digestive Surgery, VL:16(4):320-6, 1999.
  117. Gianotti L, Braga M, Frei A, Greiner R, Di Carlo V. *Health care resources consumed to treat postoperative infections: cost saving by perioperative*
-



---

*immunonutrition*. Shock, Sep;14(3):325-30, 2000.

118. Gianotti L, Braga M, Gentilini O, Balzano G, Zerbi A, Di Carlo V. *Artificial nutrition after pancreaticoduodenectomy*. Pancreas, Nov; 21(4):344-51, 2000.

119. Gianotti L, Braga M, Nespoli L, Radaelli G, Beneduce A, Di Carlo V: *A randomized controlled trial of pre-operative oral supplementation with a specialized diet in patients with gastrointestinal cancer*. Gastroenterology, 122: 1763-1770, 2002.

120. McCarter MD, Gentilini OD, Gomez ME, Daly JM. *Preoperative oral supplement with immunonutrients in cancer patients*. JPEN: 22(4):206-11, 1998.

121. Senkal M, Zumtobel V, Bauer KH, Marpe B, Wolfram G, Frei A, Eickhoff U, Kemen M. *Outcome and cost-effectiveness of perioperative enteral immunonutrition in patients undergoing elective upper gastrointestinal tract surgery: a prospective randomized study*. Archives of Surgery, Dec; 134(12):1309-16, 1999.

122. Braga M, Vignali a, Gianotti I et al. *Immune and nutritional effects of early nutrition after major abdominal operations*. European Journal of Surgery, ; 162(2): 105-112, 1996.

123. Braga M, Vignali A, Gianotti L et al. *Benefits of early postoperative enteral feeding in cancer patients*. Infusionstherapie und Transfusionsmedizin, 22(5): 280-284, 1995.

124. Braga M, Gianotti L, Radaelli G, Vignali A et al. *Perioperative immunonutrition in patients undergoing cancer surgery: results of a randomized double-blind phase 3 trial*. Archives of Surg, 134(4): 428-433, 1999.

125. Alivizatos V, Adamopoulos S, Zorbalas A, Felekis D. *Tolerance of early, posoperative nasojejunal immunonutrition in patients undergoing elective gastrintestinal surgery*. NCP, 16(2): S115, 2001.

126 Clemmer TP, Oniki TA. *Introduction of immune-enhancing enteral formulas correlates with reduction in nosocomial infection rates in an intensive care unit*. JPEN, 24(1): S26, 2000.

127. Heller AR, Fischer S, Rossel T, Geiger S, Siegert G, Ragaller M, Zimmermann T.

---

- 
- Koch T. *Impact of n-3 fatty acid supplemented parenteral nutrition on haemostasis patterns after major abdominal surgery.* [Journal Article] British Journal of Nutrition. 87 Suppl 1:S95-101, January., 2002.
128. Homann HH, Kemen M, Senkal M, Birkenbeil AK, Neumann H, and Zumtobel V. *Influence of arginine, RNA and omega-3-fatty acid supplemented enteral nutrition on postoperative humoral immunity in cancer patients undergoing major upper gastrointestinal surgery.* Clin-Nutr, 11 Spec Suppl:30-1, 1992.
129. Kenler AS, Swails WS, Driscoll DF, DeMichele SJ, Daley B, Babineau TJ et al. *Early enteral feeding in postsurgical cancer patients. Fish oil structured lipid-based polymeric formula versus a standard polymeric formula.* Annals of Surgery, 223(3):316-333, 1996.
130. Kummerlen CH, Hasselmann M, Pasquali JL, Bryg DJ, Tuslane PA, Altieri M et al. *Does the initial immune status influence the immunologic effects and the infection rate in critically ill patients fed with an enteral nutrition formula enriched with arginine, fish oil and nucleotides (Impact)?.* CLIN NUT; 16 (Suppl 2): 48, 1997.
131. Mansoor O, Cornio N, Gillart P, Vasson P, Remesy C, Doyon F, Coplo C et al. *An arginine enriched enteral nutrition improves nitrogen balance in post-operative patients.*
132. Preiser Jc, Berré J, Van Gossum A, Vincent JL, Carpentier YA. *Effects of enteral feeding supplementation with arginine and vitamins A, C and E in critically ill patients.* JPEN, 22(1): 15,1998.
133. Vasconcelos MI, Faintuch J, Tirapegui J. *Clinical irrelevance of immune-stimulating diet in elderly critically-ill patients.* JPEN,25(1), 2000.
134. Wu GH. Zhang YW. Wu ZH. *Modulation of postoperative immune and inflammatory response by immune-enhancing enteral diet in gastrointestinal cancer patients.* [Journal Article] World Journal of Gastroenterology. 7(3):357-62, June.,2001.
-

- 
135. Lindblad WJ, Diegelmann RF. *Quantification of hydroxyproline isomers in acid hydrolysates by high-performance liquid chromatography.* Anal Biochem; 138: 390-395, 1984.
136. Heinrichson RL, Meredith SC. *Method for hydrolysis.* Anal Biochem; 136: 65-74, 1984.
137. Gianotti L, Jeffrey L et al. *Post Injury Hypermetabolic Response and Magnitude of Translocation: Prevention by Early Enteral Nutrition.* Nutr. 10(3): 225-231, 1993.
138. Saito H, Trocki O, Alexander JW, Kopcha R, Heyd T, Joffe SN. *The effect of route of nutrient administration on the nutritional state, catabolic hormone secretion and gut mucosal integrity after burn injury.* JPEN , 11: 1, 1987.
139. Rombeau JL and Rolandelli R. *Nutrición Clínica. Alimentación enteral.* Mc Graw-hill Interamericana. Mexico, 1998.
140. Hendriks T, Mastboom WJB. *Healing of experimental anastomoses. Parameters of repair.* Dis Colon Rect; 33: 891-901, 1990.
141. Stromberg BV, Klein L. *Localized healing of small intestinal anastomosis.* Am Surg; 8: 579-581.
142. Blomquist P, Jiborn H, Zederfelt B. *The effect of relative bowel rest on healing of colonic anastomoses. Breaking strenght and collagen in the colonic wall following left colonic resction and anastomosis in the rat.* Acta Cjir Scand; 150: 671-675.
143. Wise L, Mcalister W, Stein T, SchuckP. *Studies on the healing of anastomoses of small and large intestines.* Surg Gynecol Obstet; 141: 190-194, 1975.
144. Jonsson K, Jiborn H, Zederfelt B. *Mechanical and biochemical alterations in the intestinal wall adjacent to an anastomosis.* Am J Surg; 151: 387-390, 1986.
145. Rolandelli RH, Koruda MJ, Settle RG, Rombeau JL. *The effect of enteral feedings supplemented with pectin on the healing of colonic anastomoses in the rat.* Surgery; 99: 703-707, 1986.
-

- 
146. Greenhalgh DG and Gamelli RL. *Is impaired wound healing caused by infection or nutritional depletion?*. Surgery, 102(2): 306-312, 1997.
147. Caldwell FT, Wallace BH, Cone JB, Manuel L. *Control of the hypermetabolic response to burn injury using environmental factors*. Ann Surg; 485, 1982.
148. Wilmore DW, Long JM, Mason AD. *Catecholamines, mediators of hypermetabolic response to thermal injury*. Ann Surg; 180: 653, 1974.
149. Kinney JM, Felig P. *The metabolic response to injury and infection*. In: Degroot LJ, Cahill GF, Odell WD, eds. Endocrinology. New York: Gryne and Stratton, 1979.
150. Tracey KJ, Beutler B, Lowry SF et al. *Shock and tissue injury induces by recombinant human cachectin*. Science: 234: 470°, 1985.
151. Alexander JW, Gianotti L, Pyles T, Carey MA, Babcock GF. *Distribution and survival of Escherichia Coli translocating from the intestine after thermal injury*. ANN Surg; 213: 558, 1991.
152. Gianotti L, Pyles T, Alexander JW, Carey M, Babcock GF. *Impact of blood transfusion and burn injury on microbial translocation and bacterial survival*. Transfusion: 32:312, 1992.
153. Deitch EA. *Bacterial translocation of the gut flora*. J Trauma; 30: S184, 1990.
154. Border JR, Hassett J, La Duca J et al . *The gut origin septic states in blunt multiple trauma, in the ICU*. ANN Surg; 206: 427, 1987.
-