

Revisión

Nutrición en el paciente quirúrgico: inmunonutrición

J. M. Culebras-Fernández*, R. de Paz-Arias***, F. Jorquera-Plaza** y A. García de Lorenzo****

* Jefe de Servicio de Cirugía II. Hospital de León. ** Sección de Digestivo, Hospital de León.

*** Servicio de Hematología, Hospital Universitario La Paz, Madrid. **** Servicio de Cuidados Intensivos, Hospital Universitario La Paz, Madrid. España.

Resumen

La desnutrición juega un papel fundamental en la aparición de complicaciones, que ensombrecen la actividad quirúrgica, entorpeciendo los mecanismos de respuesta inmune, con lo que se ven dañados los procesos de síntesis y regeneración de tejidos, así como la lucha contra la infección. La administración preoperatoria y postoperatoria de dietas enriquecidas con una serie de sustancias de diversa naturaleza, que se han incluido en el grupo de sustancias "inmunonutrientes" disminuye la aparición de complicaciones postoperatorias. Cada día se conoce mejor el mecanismo o mecanismos de acción de cada inmunonutriente y cómo, mediante la acción conjunta de éstos, se fortalece el sistema inmune y se protege contra la exagerada reacción inflamatoria postquirúrgica.

(Nutr Hosp 2001, 16:67-77)

Palabras clave: Cirugía. Inmunonutrición.

NUTRITION IN THE SURGICAL PATIENT: IMMUNONUTRITION

Abstract

Malnutrition plays an important role in the rate of postoperative complications that interfere with our surgical activity, impairing immune response mechanisms; synthesis and regeneration processes are damaged and the fight against infection is altered. Preoperative and postoperative administration of diets enriched with diverse substances included under the name of "immunonutrients" reduces the rate of complications. Our knowledge about the mechanisms of action of each immunonutrient is increasing as well as the fact that the combined action of these substances improves the immune system and protects the organism against the negative effect of the systemic inflammatory response syndrome.

(Nutr Hosp 2001, 16:67-77)

Key words: Immunonutrition. Surgery.

Introducción

Las complicaciones que ensombrecen la actividad quirúrgica se pueden clasificar en dos apartados: 1) las derivadas de la técnica quirúrgica, y 2) las que se relacionan con una incapacidad del organismo para reparar los tejidos dañados o reconstruidos quirúrgicamente. Del primer apartado es evidente que una cirugía adecuadamente planificada, ejecutada con técnica pulcra y evitando al máximo la lesión tisular, por defecto o por exceso en el gesto quirúrgico, será la mejor manera de mejorar los resultados. En cuanto al apartado segundo, el estudio en profundidad del meta-

bolismo quirúrgico, de los procesos de cicatrización de los tejidos y de las defensas del huésped contra la infección han sido tema de investigación y controversia durante los últimos años.

En definitiva, lo que interesa que acontezca después de la intervención es que se resuelva el proceso por el que se ejecuta (p. ej., extirpación de un tumor, eliminación de un foco infeccioso, supresión de un obstáculo obstructivo). La forma de medir la evolución de una intervención se centra en cuantificar la estancia postoperatoria (sujeta a muchos factores pero que debe entenderse como el plazo de tiempo que transcurre hasta que el paciente puede seguir el curso clínico en su domicilio), la aparición de complicaciones (infección alejada de la herida: urinaria, pulmonar, infección de la herida o de la cavidad abdominal), la aparición de fístulas (fallo de la cicatrización, contaminación o mala técnica) y la mortalidad operatoria.

La desnutrición tiene un papel fundamental en la aparición de complicaciones pero lo hace no "per se",

Correspondencia: Jesús M. Culebras.
Apartado 1351.
24080 León.
Correo electrónico: culebras@nora.es

Recibido: 2-10-2001.
Aceptado: 23-2-2001.

sino porque entorpece los mecanismos de respuesta inmune y se modifica la respuesta inflamatoria, con lo que los procesos de síntesis, de regeneración de los tejidos y la lucha contra la infección se ven dañados.

Desde hace más de sesenta años se sabe, de manera empírica, que los pacientes desnutridos sometidos a intervención quirúrgica por úlcus tienen menos mortalidad que los normonutridos¹.

Factores que influyen sobre la infección

Detrás de una infección subyace un desequilibrio entre la virulencia de los gérmenes y las defensas del huésped. El desarrollo de la investigación clínica en el campo de la inmunidad en relación con la infección requiere grandes inversiones en tecnología para el estudio del sistema inmunitario y tropieza con la dificultad de seleccionar situaciones clínicas en las que sólo incida una única variable, como factor etiopatogénico hipotéticamente inductor de inmunodepresión. Lo habitual es que se den varios factores al unísono y, así, encontramos situaciones cómo que un paciente canceroso esté asimismo desnutrido, haya sido sometido a una o varias intervenciones quirúrgicas de elevado estrés y presente un proceso infeccioso complicado, con grave repercusión en el organismo.

Infección y desnutrición están íntimamente relacionadas y cada una, por separado, puede inducir o potenciar a la otra. Por tanto, nuestras manipulaciones sobre cada uno de los factores tendrán, lógicamente, repercusión sobre el otro. Hasta qué punto y de qué manera esto sucede es motivo de preocupación científica y los progresos que en este campo se van haciendo contribuyen notablemente a mejorar el devenir de nuestros pacientes².

Datos empíricos que apoyan la hipótesis de que la desnutrición induce infección

La infección, desde tiempo inmemorial, ha desempeñado un papel importante en el control demográfico humano. Las epidemias, en siglos pasados, han devastado entre el 50% y el 90% de algunos pueblos, hecho que podría relacionarse fácilmente con déficit nutricional previo. En el momento actual, algunas poblaciones asiáticas y africanas, con alta tasa de marasmo, siguen presentando una elevada mortalidad por enfermedad infecciosa.

La industrialización y el progreso científico del mundo occidental han conducido de forma indirecta a una explosión demográfica. En los últimos 300 años, la población mundial ha aumentado desde 500 a 6.000 millones, paralelamente a una mejoría en los métodos agrícolas y a una mayor posibilidad de obtención de alimentos. Todo parece indicar que a mejor nutrición, menos infecciones aunque, evidentemente, se trata de una observación empírica³.

En las últimas décadas la relación desnutrición-infección se ha hecho más patente. A nivel hospitalario,

el grado de desnutrición es importante, observándose una correlación entre el grado de desnutrición y complicaciones infecciosas postoperatorias. En pacientes grandes quemados se ha evidenciado claramente el efecto que la desnutrición impone en el desarrollo de la infección.

La supervivencia de los grandes quemados se ha incrementado gracias no sólo a las mejoras de reanimación y utilización de antibióticos, sino también y, especialmente, al mejor control metabólico y soporte nutricional que, de modo evidente, contrarresta de manera importante los graves deterioros nutricionales de estos pacientes⁴. La nutrición por vía enteral en quemados de más de un 50% de su superficie, a partir del 5.º día de la agresión, ha logrado reducir la mortalidad en un 80%⁵.

Evidencias científicas experimentales de que la desnutrición es causa de infección

Desde el punto de vista teórico, el paciente desnutrido grave es candidato a desarrollar infecciones, bien sea por la pérdida de fuerza que supone el déficit de masa muscular, lo que facilita infecciones respiratorias, por cicatrización defectuosa, o bien por menores niveles de inmunoglobulina. Cada día aumenta el número de estudios científicos que relaciona claramente desnutrición con infección aportando información sobre los mecanismos patogénicos puestos en juego. Muchos estudios han sido realizados en sujetos quemados una vez pasada la primera fase hipermetabólica, pues en este momento los pacientes, básicamente, se ven afectados de una desnutrición grave, sobre todo si la quemadura fue importante, sin que se sobreañadan otras variables que puedan alterar su sistema inmunológico⁶.

En los pacientes quemados se producen alteraciones inmunitarias cuya intensidad está en relación con el porcentaje de superficie quemada y el tiempo transcurrido tras la quemadura. Aparece un déficit en la respuesta inmunitaria inespecífica, expresado en disminución de la actividad del complemento, al igual que de la opsonización, la actividad fagocitaria del neutrófilo, el número de macrófagos y la lisis bacteriana. También se aprecia un déficit en la respuesta inmunitaria específica, caracterizado por disminución en las inmunoglobulinas séricas, en la producción de anticuerpos en respuesta a antígenos y en el número y la función de los linfocitos T, con disminución de los linfocitos B. Todos estos hallazgos son idénticos a los que se detectan en niños desnutridos graves de los países subdesarrollados. La supervivencia en este grupo es de 50%, siendo la causa de muerte del otro 50% la sepsis incontrolada. Este mismo tipo de pacientes, nutridos con dietas ricas en proteínas (siendo un 25% de las calorías de origen proteico), muestra un aumento de las cifras de transferrinemia, C₃, proteínas séricas, Ig G, y mejoría de la opsonización, con supervivencia de hasta un 100%. Queda claro, por tanto, que la des-

nutrición proteica conduce a inmunodepresión y a sepsis y que la renutrición mejora este efecto adverso.

Idénticas conclusiones fueron obtenidas en animales de experimentación sometidos a quemaduras de un 30% de su superficie, en los que se llegó a estimar que la necesidad calórica diaria para mantener el peso tras la fase inmediata posterior a la quemadura era del orden de 175 kcal/kg/día, siendo preciso emplear dietas con un 20-30% de proteínas para reducir la aparición de sepsis⁷⁻⁹.

Mazolewski y cols.¹⁰ han puesto de manifiesto recientemente, en pacientes sometidos a cirugía de reducción de volumen pulmonar para tratamiento de enfisema grave, que la desnutrición se asocia a una mayor incidencia de infecciones y a anomalías en la respuesta inmunológica, tanto humoral como celular. La asociación de EPOC en el grupo desnutrido contribuye a una mayor mortalidad por causa respiratoria¹¹. La falta de reserva grasa y de masa muscular, que influye sobre la fuerza muscular, el tamaño de las fibras musculares intercostales y el peso y espesor del diafragma, podrían ser la causa última.

Mecanismos inmunológicos frente a la infección

El sistema inmunitario constituye uno de los mecanismos de defensa más importantes contra los agentes agresores externos, bacterias, virus, parásitos, etc., y también frente a otros internos, vg. las células tumorales, capaces de producir autoanticuerpos. Este sistema se compone de dos partes: el sistema inmunitario inespecífico o innato y el sistema de adaptación o sistema inmunológico específico. Aunque, en general, ambos sistemas funcionan simultáneamente, tienen algunas características peculiares que merece la pena describir.

El sistema inmunológico inespecífico está integrado, por una parte, de barreras anatómicas y, por otra, de un sistema de fagocitos, mecanismo por el cual se produce la ingestión celular de material extraño. En las lesiones, los microorganismos, con sus endotoxinas, pueden activar el sistema de complemento y originar que los mastocitos se degranulen.

El sistema de complemento es un mecanismo complejo de cascada de proteínas que promueve las funciones de fagocitosis, neutralización viral y destrucción de células infectadas por virus. Los defectos en el sistema de complemento se asocian con un aumento de la susceptibilidad a las infecciones bacterianas. La degranulación de los mastocitos produce liberación de histamina. Estos mediadores inflamatorios, junto con los productos derivados de la destrucción de la membrana celular, aumentan la permeabilidad vascular, causando un cúmulo de proteínas de fase aguda y de complejos inmunes que promueve la fase celular de la inflamación aguda.

La fase celular del sistema inmunológico inespecífico incluye fagocitos circulantes y fijos. Inicialmente, los neutrófilos se adhieren a los microorganismos pa-

tógenos para, después, fagocitarlos y aniquilarlos. La fagocitosis se ve facilitada por el fenómeno denominado opsonización o revestimiento de las bacterias con el complemento o las inmunoglobulinas. Las opsoninas activan los neutrófilos, a consecuencia de lo cual se produce un mecanismo oxidativo que incluye la formación de peróxido de hidrógeno y radicales libres de oxígeno. Estas sustancias aniquilan las bacterias y los neutrófilos, con liberación de productos de desecho tóxicos. Aunque esta respuesta es beneficiosa cuando se realiza de manera moderada, la prolongación de la fase inflamatoria puede ser lesiva para el huésped.

El sistema inmunológico específico lo constituyen la inmunidad humoral y la inmunidad mediada por células. Los linfocitos B que maduran en la médula ósea, responden a la estimulación de ciertos antígenos para convertirse en células plasmáticas que sintetizan y segregan anticuerpos, las inmunoglobulinas. La inmunidad mediada por células se basa fundamentalmente en los linfocitos T derivados del timo. Las células que poseen antígenos, tales como los macrófagos, son responsables del desencadenamiento de la respuesta inmune. La interacción entre los antígenos y los macrófagos conduce a la producción de interleucina-1 (IL-1) por medio del metabolismo del ácido araquidónico. Esta IL-1, producida por los macrófagos, hace que las células T produzcan interleucina-2 (IL-2) y otras linfocinas. La producción de IL-2 ayuda a estimular las células T y B a formar clones que transportan receptores específicos al antígeno sensibilizado. Así se constituye la memoria de las células que, tras una nueva exposición al mismo antígeno, proliferan y liberan linfocinas que, en colaboración con los macrófagos, pueden destruir el antígeno. Los efectos en la inmunidad mediada por células se relacionan con infecciones de bacterias, micobacterias, virus, hongos y parásitos.

Las células T son responsables de la hipersensibilidad retardada, del rechazo de injertos, de la destrucción de microorganismos patógenos y de la destrucción de células malignas y, además, reúnen las características de otras células inmunológicas. Las subpoblaciones de células T incluyen las células T "helper", que pueden ayudar a las células plasmáticas a producir anticuerpos y liberar linfocinas que modulan la interacción entre los linfocitos y otras células. Las células T supresoras pueden destruir células diana, inhibir la respuesta de anticuerpos o inhibir la respuesta inflamatoria.

Desnutrición e inmunidad

La asociación de desnutrición con una disminución en la resistencia a la infección ha sido una observación frecuente a lo largo de siglos. Estudios clásicos en niños de países en vías de desarrollo sugieren que el grado de compromiso inmunológico depende del grado de malnutrición proteico-calórica, de la presencia de infección y de la edad de la instauración de la desnutrición¹². En

las sociedades industrializadas la desnutrición calórico-proteica ha sido descrita con mayor frecuencia en pacientes hospitalizados y en la tercera y cuarta edad. La asociación entre desnutrición e hipersensibilidad cutánea retardada, evaluada según técnica descrita por Meakins y cols.¹³ y McLean y cols.¹⁴, ha permitido utilizar este test como una herramienta para evaluar el estado nutricional. En España, el Comité Nacional de Infección Quirúrgica español ha desarrollado un mapa de respuesta inmunológica en población sana española, que sirve de guía o comparación para las poblaciones desnutridas¹⁵.

De la desnutrición se sabe que deprime la producción de anticuerpos, la función de las células fagocíticas y los niveles de complemento. Parece que también afecta la respuesta mediada por linfocitos T de manera adversa. La subpoblación de células T helper parece ser la más afectada y se asocia con una disminución de linfocinas. La depresión de la respuesta inmunológica mediada por células T está en general asociada con un aumento de la susceptibilidad a las infecciones por virus y por hongos más que por bacterias. Un estudio reciente en pacientes en período preoperatorio puso de manifiesto que los sujetos anérgicos en el momento de su ingreso en el hospital tenía mayor riesgo de sepsis y de morir por una causa de origen séptico¹⁶. Este estudio y la evidencia animal indirecta sugieren que la inmunocompetencia mediada por células T puede ser importante en la defensa frente a la infección bacteriana.

En general, la inmunosupresión resultante de una desnutrición proteico-calórica crónica puede ser corregida con un soporte nutricional que revierta la desnutrición. Los enfermos agudos con sepsis pueden, sin embargo, aparecer en situación de inmunosupresión sin ayuno o desnutrición previa. En tales circunstancias, la nutrición convencional enteral o parenteral puede prevenir una situación de desnutrición generalizada posterior, pero no hay evidencia de que disminuya la morbilidad y mortalidad de manera significativa. Parece ser que ciertos componentes de las formulaciones de nutrición enteral o parenteral pueden afectar de manera adversa la función inmunológica, mientras que otros pueden restablecer la función inmunológica deprimida o aumentar las respuestas. Esta afirmación induce a seleccionar los nutrientes y su vía de administración como agentes inmunomoduladores.

Modulación de la función inmunológica mediante la nutrición

Proteínas y aminoácidos

El contenido de proteínas en la dieta, su liberación como proteína intacta en contraposición a la liberación como aminoácidos, y la concentración de los aminoácidos individualmente en la dieta, ha demostrado que tiene influencia en la respuesta inmunológica del huésped. Alexander y cols.³ han estudiado los

efectos de diversos nutrientes en la respuesta a las quemaduras y al trauma. En estudios previos evaluaron el papel de dietas progresivamente crecientes en su contenido de proteínas en niños que tenían quemaduras del 60% de la superficie corporal. El aumento de la ingesta de proteínas dietéticas de 15% a 23% originó unos mayores niveles de proteínas totales séricas de transferrina, de complementos C3, de inmunoglobina G y de índice de opsonización. De manera más espectacular, la supervivencia aumentó de un 56% en el grupo control a un 100% en el grupo que recibió elevadas cantidades de proteínas, incluso a pesar de que los pacientes de este último grupo recibieron menos de sus necesidades energéticas calculadas que las que recibió el grupo control.

Experimentos realizados en conejos de indias con quemaduras han puesto de manifiesto que los animales que recibieron la dieta intravenosa tenían una mayor pérdida de peso corporal y mayor pérdida de peso mucoso en el intestino delgado que el grupo de animales alimentados con dieta idéntica por vía transgástrica¹⁷. Trocki y cols.¹⁸ investigaron el valor de los aminoácidos administrados por vía enteral frente a la proteína intacta. Los animales que recibieron la proteína intacta tenían un peso corporal significativamente mejor, mejoría en el balance nitrogenado, mayores niveles de proteínas séricas y de complemento y un aumento del peso mucoso del intestino delgado, mayor que los animales que recibieron la misma cantidad de equivalente proteico en forma de aminoácidos libres. Utilizando un modelo animal similar, pero modificando los componentes proteicos de la dieta, estos investigadores no encontraron efecto beneficioso al enriquecer la dieta con aminoácidos de cadena ramificada¹⁹. Enriquecieron la dieta con arginina, hasta un 2% de las calorías totales y observaron una reducción en la mortalidad por quemaduras, una mejoría en la respuesta de hipersensibilidad retardada y mayor aclaramiento de las bacterias de los lugares intradérmicos tras inyección tópica²⁰.

Arginina

La arginina es un aminoácido semiesencial que se convierte en esencial durante las fases de crecimiento y que puede ser esencial en las situaciones hipermetabólicas y sépticas. La arginina es necesaria para la síntesis de colágeno en la cicatrización de las heridas. La suplementación con arginina produce un aumento de la cicatrización de las heridas y mejora la función inmunológica de los animales mediante la disminución de la disfunción de células T, que se asocia normalmente a los traumatismos. La administración de arginina a ratas en fase postraumática también produjo una mejora en la respuesta inmune, manifestada por un aumento del peso del timo, aumento de la celularidad en el timo y aumento de la blastogénesis de las células T. La administración de 30 g de arginina por vía oral en voluntarios humanos, produce un aumento

en la transformación blastogénica de linfocitos cuando son estimulados por mitógenos.

La arginina parece ser que modifica la inducción y desarrollo de tumores malignos a través de sus efectos sobre el sistema inmunológico²¹. En diversos modelos de animales con lesiones malignas, la arginina ha puesto de manifiesto una disminución de la incidencia de tumores después de la exposición a carcinógenos, aumento del período de latencia, retardo del crecimiento y distribución de las metástasis, acortamiento del intervalo requerido para la regresión del tumor y aumento de la supervivencia del huésped. Heys y cols.²² han comprobado que administrando l-arginina durante tres días antes del inicio de quimioterapia a pacientes de cáncer de mama, la respuesta al tratamiento oncológico es mejor (medida histopatológicamente) que en los pacientes que recibieron placebo. El retardo del crecimiento del tumor y de la distribución de las metástasis puede estar en relación con un incremento de la función fagocítica de los macrófagos²³. Respuestas adicionales frente a los tumores son el aumento de la blastogénesis de células T en respuesta a la concavalina A y un aumento de la producción de IL-2 por los esplenocitos²⁴. En animales con tumores altamente inmunogénicos, los huéspedes han demostrado un aumento de su reactividad frente a los antígenos tumorales. De estas observaciones parece derivarse que la arginina puede tener un efecto antitumoral, tanto a través del sistema inespecífico inmune como del sistema específico. Otros trabajos en animales²⁵ han puesto de manifiesto que la arginina mejora la función inmune y retarda el crecimiento tumoral en los animales desnutridos con tumores inmunogénicos, pero no en los animales inoculados con tumores no inmunogénicos. Daly y cols.²⁶ evaluaron la suplementación de arginina en una dieta enteral durante el período postoperatorio de pacientes cancerosos. Los adultos con tumores gastrointestinales recibieron una dieta modular suplementada, o bien con 25 g de arginina por día, o con una cantidad isonitrogenada de glicina (43 g por día)²⁷. La respuesta de los linfocitos periféricos a los mitógenos concavalina A y a la fitohemaglutinina disminuyó en ambos grupos durante el primer día de postoperatorio, pero volvió a la línea basal hacia el día cuarto y superó los niveles iniciales en el día séptimo en el grupo que recibió arginina. En aquellos que recibieron glicina, la respuesta de los linfocitos periféricos continuó disminuida, incluso hasta después del día séptimo. Estos resultados ponen de manifiesto que el suplemento de arginina puede ser beneficioso para preservar o restituir la función inmunológica de los pacientes que han sufrido un traumatismo o que son sometidos a intervención quirúrgica.

Lípidos

Observaciones recientes han puesto de manifiesto que los lípidos de la dieta, además de servir como fuente de ácidos grasos esenciales, fuente calórica y

como portadores de vitaminas liposolubles, pueden afectar de manera muy importante, tanto el sistema inmune específico como inespecífico²⁸. La composición lipídica de las células inmunológicas, es decir, de los monocitos, macrófagos, linfocitos y leucocitos polimorfonucleares, refleja la composición de los ácidos grasos de los lípidos recibidos en la dieta²⁹. Las células del sistema inmune son capaces de sintetizar ácidos grasos no esenciales, pero dependen de los lípidos plasmáticos circulantes para obtener sus ácidos grasos esenciales. Los ácidos grasos poliinsaturados, el ácido linoleico (omega 6) y sus derivados, el ácido araquidónico, el ácido linolénico (omega 3) y sus productos derivados, ácido eicosapentaenoico y decaenoico, reflejan los niveles circulantes de los lípidos. Son precisamente los productos del ácido araquidónico, los eicosanoides, los que tienen un efecto muy potente sobre la función inmunológica.

De las prostanoideas, la prostaglandina E-2 (PGE-2) puede ser la más importante. La PGE-2 modula la función inmunológica. Esta sustancia, en muy bajas concentraciones, induce la diferenciación de los linfocitos a células T. Sin embargo, a mayores concentraciones se realiza un efecto inmunosupresivo³⁰. La sobreproducción de PGE-2 deprime las funciones de las células incluyendo la respuesta a los mitógenos, la proliferación clonal, la producción de linfocinas y la migración y generación de células citotóxicas. La actividad citotóxica de los monocitos es también inhibida por la PGE-2. La PGE-2 puede estar en relación con las enfermedades reumáticas, puesto que grandes cantidades inhiben las células T supresoras que, normalmente, limitan la cantidad del factor reumatoide producido por las células B con ayuda de las células T-helper.

Los leucotrienos son los mayores activadores de los leucocitos que son producidos a los pocos minutos de la estimulación mitogénica. Son un quimiotáctico muy poderoso y pueden estimular a los leucocitos a que se agreguen y adhieran a las células endoteliales. También estimulan la actividad de las células "natural killer" y pueden ayudar a activar la lipooxigenasa y la ciclooxigenasa en otras células.

Las dietas con alta concentración de aceite de pescado, rico en ácidos grasos poliinsaturados omega-3, son una forma de disminuir los niveles de ácido araquidónico en las células disminuyendo, por tanto, los eicosanoides y su efecto inmunosupresivo. Mochizuky y cols.³¹ han descrito un efecto negativo, en animales quemados, de una dieta que contiene más de 15% de calorías como aceite de girasol, rico en ácido linoleico. Posteriormente, han comprobado dietas que tenían únicamente 15% de las calorías administradas, bien como ácido linoleico, como aceite de girasol (aproximadamente un 78% de linoleico) o como aceite de pescado. Los animales que recibieron la dieta que contenía aceite de pescado³² alcanzaron un mayor peso esquelético, mayor peso corporal, mayor inicio de opsonización y mayor peso del bazo que aquellos

que recibieron la dieta de ácido linoleico. Los animales que recibieron aceite de girasol mostraron una respuesta intermedia. La hipersensibilidad cutánea retardada se vio deprimida en aquellos que recibieron ácido linoleico o aceite de girasol, pero no en los que recibieron aceite de pescado. Estos hallazgos y los anteriormente descritos condujeron a la formulación de una dieta especial para pacientes con quemaduras graves. Esta dieta proporciona un 20% de energía como proteína, 2% como arginina y 0,5% como histidina y cisteína. El contenido de grasas es del 15% de las calorías no proteicas, siendo la mitad derivadas de un aceite de pescado y, el resto, de una fuente de energía de ácido linoleico. Un carbohidrato complejo proporciona el 85% de las calorías no proteicas³³. En un estudio prospectivo de pacientes quemados, esta dieta produjo una reducción del índice de infección y de la mortalidad y una disminución de la duración de la estancia hospitalaria, en comparación con otras dos dietas disponibles en el mercado y diseñadas para pacientes gravemente enfermos o traumatizados.

El tipo de lesión, así como la presencia de infección, condiciona la composición más idónea de la dieta terapéutica. Un aumento en la dieta de ácidos grasos poliinsaturados omega-6 puede mejorar la respuesta del huésped frente al desarrollo de la infección. En huéspedes que tengan infección crónica, probablemente sea necesaria una dieta muy diferente. Hay que evitar proporcionar nutrientes que aumenten el crecimiento microbiano y su virulencia. Estudios realizados en animales con infección crónica sugieren que el total de calorías ha de ser menor que el metabolismo energético basal, la ingesta de proteína es probable que tenga que ser reducida y el contenido de grasas quizás deba ser considerablemente mayor que el que se utiliza en quemados o en politraumatizados³⁴⁻³⁶.

Nucleótidos

Los nucleótidos de la dieta pueden ser necesarios para mantener la función inmunológica normal. La hipersensibilidad cutánea retardada, la proliferación linfocítica estimulada por mitógenos, el rechazo de injertos, y la enfermedad del huésped frente a un injerto, se suprimen con una dieta sin nucleótidos³⁷. Añadir ARN al 0,25% a la dieta previene la inmunosupresión. No proporcionar nucleótidos suprime de manera selectiva las células T-helper y la producción de IL-2. Parece ser que el sustrato importante es el uracilo, mientras que la adenina no previene la inmunosupresión en una dieta libre de nucleótidos. El suplemento de la dieta, con ARN o con bases pirimidínicas, tal vez sea necesario para mejorar la supervivencia frente a la agresividad bacteriana y para mantener una función inmunitaria normal.

Van Buren y cols.³⁷ compararon la eficacia relativa de arginina, el aceite de pescado y suplementos de nucleótidos dietéticos para contrarrestar la inmunosu-

presión inducida por una dieta libre en proteínas. Una dieta para ratas se comparó entonces con:

1. Una dieta basada en un hidrolizado de caseína isocalórica que no contenía nucleótidos.
2. Una dieta libre de nucleótidos suplementada con 0,25% de levadura de ARN.
3. Aceite de maíz, aceite de pescado y una combinación de fuentes lipídicas con aceite de pescado y de maíz.
4. Una dieta libre de nucleótidos suplementada con arginina.

Todas las dietas restauraron el peso en animales previamente tratados con una dieta libre en proteínas; sin embargo, solamente la dieta suplementada con ARN, la dieta con aceite de pescado y la dieta estándar originaron una mejoría significativa en el índice de estimulación de ganglios linfáticos poplíteos. Tanto las células T-helper y las poblaciones de macrófagos parece ser que se beneficiaron de la suplementación de ARN.

Vitaminas y elementos traza

No se conoce con seguridad cuáles son los requerimientos exactos de vitaminas y elementos traza en las diferentes enfermedades. Peck y Alexander³⁶ han encontrado efectos beneficiosos en un modelo de conejo de Indias con lesión térmica proporcionándole vitamina C en dosis 25 veces superior a sus requerimientos diarios, vitamina A en cinco veces los requerimientos diarios y hierro entre dos y cinco veces los requerimientos diarios. Las cantidades beneficiosas de otros elementos traza todavía no han sido determinados. El tratamiento previo con vitamina E en dosis entre 25 y 250 veces superior a los requerimientos diarios, aumentó la supervivencia después de una infección por *Pseudomonas aeruginosa* en ratones sometidos a lesiones térmicas. Está todavía por determinar cuál es la cantidad óptima de vitaminas y elementos traza durante el tratamiento de una infección establecida.

El fenómeno de translocación bacteriana intestinal y la vía de administración de la dieta. El GALT. Papel de la glutamina. Probióticos

Aunque el fenómeno de la translocación bacteriana se conoce desde hace 100 años, todavía no tenemos una explicación clara sobre el mecanismo de transporte microbiano. Se ha propuesto como posible mecanismo de paso de bacterias de la luz intestinal a los ganglios y a los territorios distales, la captación epitelial activa y transporte mediante fagocitos. A la translocación se le atribuye un papel fundamental en el origen de la sepsis por gérmenes presentes en la luz intestinal en pacientes gravemente enfermos y con sistema inmunitario deprimido³⁸. En este mecanismo parece tener un papel importante la integridad de la mucosa intestinal. La translocación bacteriana se produce en presencia de hipotensión, endotoxemia y

grandes quemaduras. La glutamina es el agente nutricional preferido por el enterocito y por los linfocitos y en los pacientes con situación grave de estrés se produce una depleción muy importante de glutamina.

La administración en animales de experimentación de dieta elemental líquida, químicamente definida, induce translocación bacteriana espontánea a los ganglios linfáticos³⁹, hecho probablemente relacionado con la alteración de la microflora intestinal. El fenómeno es revertido al volver a establecer en los animales una dieta normal⁴⁰. La translocación bacteriana desde el intestino altera el sistema inmunitario⁴¹. Queda claro que la translocación bacteriana es un factor importante en el origen de la sepsis y que la translocación puede modularse con la alimentación. La nutrición enteral precoz disminuye la translocación bacteriana, que se observa con nutrición parenteral total y ayuno absoluto. La suplementación de fórmulas alimentarias con sustancias preferidas por el intestino, tal como la glutamina⁴² o los ácidos grasos de cadena corta⁴³, contribuye a mejorar la integridad de la barrera mucosa intestinal.

El GALT (gut-associated lymphoid tissue) o tejido linfóide asociado al intestino se atrofia cuando el aparato digestivo no recibe nutrientes, lo que sucede no sólo durante el ayuno, sino también en el curso de la nutrición parenteral total. De Witt y cols.⁴⁴ han demostrado que la estimulación del sistema nervioso entérico (con nutrición enteral o con bombesina por vía parenteral) promueve la función del GALT, tanto a nivel local como sistémico, lo que disminuye la incidencia de neumonía nosocomial. Según De Witt y cols., cinco días de NPT en un modelo experimental de rata, comparado con dieta normal, reduce la masa de GALT, los niveles de IgA en intestino y pulmón y aumenta la mortalidad por causa infecciosa respiratoria. Esta diferencia se puede revertir si a la NPT se le añade el neuropéptido bombesina. Esta observación de De Witt y cols. puede conducir a nuevas modalidades terapéuticas que beneficiarían a los pacientes en los que la vía parenteral sea la única alternativa posible.

Nuestros propios estudios en modelos de experimentación y en humanos han contribuido a clarificar el efecto beneficioso de la glutamina y, más recientemente, de la glicina. La administración parenteral de fórmulas enriquecidas con glutamina o con dipéptidos de alanil-glutamina no produce alteraciones en el metabolismo oxidativo hepático y en el grupo que recibió el dipéptido se observó una mayor protección frente a los radicales libres, medida a través de las concentraciones de TBARS en hígado⁴⁵. Tras hemorragia grave en ratas⁴⁶ la administración por vía enteral de glutamina protege de manera significativa frente al estrés oxidativo hepático inducido por la pérdida de sangre. Actualmente estamos investigando los posibles efectos beneficiosos de soluciones enterales enriquecidas con un 5% de glicina después de un shock hemorrágico. Nuestros resultados preliminares de-

muestran que la glicina por vía enteral previene las lesiones hepáticas causadas por el shock hemorrágico en la rata, probablemente a través de una disminución en la disponibilidad de óxido nítrico y del mantenimiento en el cociente entre sustancias oxidantes y antioxidantes⁴⁷. En un ensayo multicéntrico, prospectivo y aleatorizado en el que se incluyeron 259 pacientes, portadores de neoplasia gastrointestinal, comparamos dos pautas de soporte nutricional postoperatorio⁴⁸. Un grupo recibió nutrición enteral total enriquecida con glutamina durante un período entre siete y catorce días en el postoperatorio inmediato; el grupo control recibió por vía parenteral una nutrición parenteral estándar, isocalórica e isonitrogenada. El grupo que recibió suplemento de glutamina por la vía enteral mejoró estadísticamente en todos sus parámetros nutritivos y se observó una tendencia hacia la mejoría en el estado funcional.

Houdijk y cols.⁴⁹ han comparado recientemente una dieta enteral enriquecida con glutamina con una dieta estándar isocalórica e isonitrogenada, administradas durante cinco días seguidos en pacientes politraumatizados graves mediante un estudio prospectivo en el que incluyeron 70 pacientes. El grupo suplementado con glutamina tuvo menor incidencia de neumonía, sepsis y bacteriemia.

La nutrición parenteral total enriquecida con dipéptidos de glutamina tiene efectos beneficiosos después de cirugía mayor sobre el balance de nitrógeno, el mantenimiento de la concentración plasmática de glutamina, la recuperación de los linfocitos, la generación de leucotrienos y sobre la estancia hospitalaria, según un ensayo clínico, prospectivo, doble ciego realizado por Morlion y cols.⁵⁰.

La utilización precoz de nutrición enteral puede también tener un efecto beneficioso al amortiguar un poco el hipermetabolismo postraumático⁵¹. Moore y cols. compararon dietas similares administradas por vía enteral y por vía parenteral después de un traumatismo. Las infecciones ocurrieron solamente en el 9% de los pacientes alimentados por vía enteral y, sin embargo, aparecieron en un 37% de los pacientes que recibieron nutrición por vía parenteral⁵².

Los probióticos son microorganismos vivos que, tras su ingesta, ejercen beneficios sobre la salud que no tienen que ver con un efecto nutritivo⁵³. El balance ecológico de la flora intestinal puede ser manipulado de manera favorable mediante la ingesta de probióticos, con compuestos que favorezcan el crecimiento de bacterias probióticas (prebióticos) o con ambos a la vez. Las bacterias con actividad probiótica son en general lactobacilos y bifidobacterias, ciertas clases de *Escherichia* y otros organismos no bacterianos como el *Saccharomyces boulardii*. La eficacia terapéutica de los probióticos se debe a su capacidad de fijarse a los enterocitos, lo que les permite competir con otros gérmenes patógenos y desplazarlos. Los probióticos se fijan a receptores de la membrana que activan señales para la síntesis de citocinas. Alteran la flora intestinal

produciendo ácido láctico, bacteriocinas y péptidos antimicrobianos, activos frente a patógenos como el *E. coli*, *Streptococcus*, *Clostridium*, bacteroides y *Salmonella*. Hay razones fundadas para pensar que con probióticos se podrá llevar a cabo una política de interferencia para tratar las infecciones de patógenos antibiótico resistentes, en situaciones de inmunosupresión o en los pacientes críticos⁵⁴.

Ensayos clínicos que demuestran cómo determinados tipos de soporte nutricional disminuyen las complicaciones infecciosas en algunas circunstancias quirúrgicas. La inmunonutrición

Nutrición parenteral total

Merece la pena recordar el resultado inesperado en un gran estudio prospectivo, quizás el más ambicioso y costoso que se haya realizado para evaluar la nutrición parenteral. El Grupo Cooperativo de Hospitales de Veteranos de EE.UU⁵⁵ realizó un ensayo que duró diez años y en el que se invirtió un millón de dólares. Después de depurar los pacientes incluidos, tras muchas dificultades, la muestra quedó constituida por 395 pacientes, distribuidos aleatoriamente para recibir NPT durante 7 a 15 días antes de cirugía y 3 días después de cirugía. El Grupo control no recibió nutrición parenteral perioperatoria. La hipótesis era que la nutrición parenteral perioperatoria disminuye la incidencia de complicaciones serias después de cirugía mayor abdominal o torácica en pacientes desnutridos. En el estudio se recoge que las complicaciones mayores durante los primeros 30 días fueron similares en ambos grupos, así como la mortalidad global a los 90 días. Pero el resultado inesperado del estudio fue que hubo mayor número de infecciones en el grupo que recibió nutrición parenteral total que en el grupo control (14,1 frente a 6,4%; $p = 0,01$). Hubo ligeramente menos complicaciones no infecciosas en el grupo control. El aumento de infecciones apareció fundamentalmente en pacientes levemente malnutridos o con buen estado de nutrición. Estos pacientes no demostraron obtener beneficio de la NPT. Los pacientes severamente malnutridos que recibieron NPT tuvieron menos complicaciones no infecciosas que los controles (5 frente a 43%; $p = 0,03$). Los autores concluyeron que el uso de la NPT preoperatoria debe limitarse a pacientes severamente malnutridos, a no ser que haya otras indicaciones específicas.

Otros estudios realizados con nutrición parenteral total durante el período preoperatorio⁵⁶, durante entre tres y cinco días preoperatoriamente⁵⁷ o con una pérdida de peso corporal de 5 kg o menos⁵⁸, no han sido concluyentes en cuanto a los efectos beneficiosos de la NPT en cáncer gastrointestinal.

Sin embargo, Bozzetti y cols.⁵⁹ han evaluado 90 pacientes portadores de cáncer gástrico o colorrectal, con una pérdida de 10% de peso corporal habitual.

Los distribuyeron aleatoriamente para recibir NPT durante nueve días antes de la intervención y postoperatoriamente durante diez días. El control no recibía soporte nutritivo preoperatorio y en el postoperatorio se le administraba nutrición parenteral hipocalórica (85 g de nitrógeno y 940 cal. diariamente). El primer grupo tuvo un 37% de complicaciones frente al 57% del grupo control, siendo en este último la mortalidad superior de manera significativa. Bozzetti y cols. concluyen que con diez días de NPT antes de la intervención y nueve días después se pueden reducir las complicaciones en un tercio y prevenir la mortalidad en los pacientes severamente malnutridos con cáncer gastrointestinal. Con este estudio se sustentan los resultados parciales obtenidos por el estudio de veteranos en EE.UU. una década antes y por Meyenfeldt⁶⁰.

Nutrición enteral

En los últimos años se ha llevado a cabo una serie de ensayos clínicos con el fin de demostrar que mediante la administración preoperatoria y postoperatoria de una dieta enriquecida con una serie de sustancias (inmunonutrientes) a pacientes que iban a ser intervenidos quirúrgicamente, disminuía la incidencia de complicaciones postoperatorias. Se ha podido además conocer el mecanismo de acción de cada inmunonutriente y cómo, mediante la acción conjunta de éstos, se fortalece el sistema inmune y se protege contra la actividad oxidativa y el exagerado proceso inflamatorio (síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS)), así como los cambios microvasculares que tienen lugar como consecuencia de una intervención quirúrgica, traumatismo y estancia en UCI. A su vez, la puesta en marcha del SRIS tiene como consecuencia inmediata una parálisis de la inmunidad durante los primeros días de postoperatorio.

En todos los ensayos clínicos realizados se han utilizado dos tipos de dietas: 1) dieta enteral control, isocalórica e isonitrogenada, y 2) dieta enteral enriquecida con ácidos grasos omega-3, arginina y nucleótidos.

El enriquecimiento de una dieta con ácidos grasos omega-3, disminuye la lesión de isquemia/reperfusión hepática que limita la producción de eicosanoides vasoconstrictores. Precisamente en estudios realizados por Koller y cols.⁸ se demuestra la influencia que tiene la administración de una dieta enriquecida con ácidos grasos omega-3 en la síntesis de los mediadores de la inflamación por leucocitos de pacientes intervenidos quirúrgicamente, siendo precisamente este ionóforo (el inmunonutriente omega-3) el responsable del aumento de la síntesis de LTB₅ por los leucocitos, responsable de la atenuación de la exagerada reacción inflamatoria posquirúrgica, hecho también demostrado por Peter Fürst⁶¹.

El enriquecimiento de la dieta con arginina ayuda a proteger contra la lesión de isquemia/reperfusión al mejorar la microperfusión hepática; consecuentemen-

te, los radicales libres son retirados, previniendo así la lesión celular y la iniciación de la cascada inflamatoria. Por último, el enriquecimiento con nucleótidos acrecenta la proliferación de los enterocitos de la mucosa intestinal.

Heyland ha realizado un metaanálisis de 210 publicaciones que describen ensayos aleatorios prospectivos comparando nutrición parenteral total con tratamiento estándar (suero glucosalino y dieta oral convencional) en pacientes quirúrgicos y críticos⁶². El análisis global muestra que, aunque la nutrición parenteral total no tuvo efecto sobre la mortalidad, los pacientes con NPT tendieron a un índice menor de complicaciones aunque no alcanzaron significación estadística. Estratificando los pacientes, pudo observarse que si se incluían sólo los pacientes desnutridos sí que se observaba una disminución estadísticamente significativa en las complicaciones con la utilización de NPT.

Heys⁶³, en otro metaanálisis de once ensayos clínicos controlados en los que se comparaba nutrición enteral convencional frente a nutrición enteral enriquecida con nutrientes “clave” (glutamina, arginina, nucleótidos, ácidos grasos omega-3) solos o en combinación, observó en el segundo grupo una disminución de complicaciones infecciosas y a una reducción significativa de la estancia hospitalaria.

Ensayos clínicos con arginina, nucleótidos y ácidos grasos omega-3

Senkal y cols.⁶⁴, en un estudio prospectivo multicéntrico doble ciego, incluyeron 154 pacientes de unidades de cuidados intensivos quirúrgicos sometidos a cirugía gastrointestinal por tumores a los que se administró nutrición enteral por catéter de yeyunostomía. Un grupo recibió dieta enteral con arginina, nucleótidos y ácidos grasos omega-3 y el otro dieta isocalórica e isonitrogenada estándar. El estudio se centró en las complicaciones infecciosas: sepsis, neumonía, infección del tracto urinario, sepsis de catéter venoso central, infección de la herida operatoria y fugas anastomóticas. Las complicaciones fueron similares en el postoperatorio inmediato (entre 0 y 5 días), pero en la fase posterior el número de complicaciones fue significativamente inferior en el grupo que recibió inmunonutrición que el sometido a una dieta enteral estándar. El análisis económico de las complicaciones ocurridas demostró un incremento en costes de 68% para el grupo con nutrición estándar.

Braga y cols.⁶⁵, en un estudio prospectivo doble ciego en el que incluyeron 206 pacientes con tumores de colon, recto, estómago y páncreas, utilizaron dietas enterales enriquecidas con arginina, ácidos grasos omega-3 y nucleótidos durante siete días preoperatoriamente. Durante el postoperatorio, administraron la misma fórmula a través de infusión en el yeyuno. Pudieron demostrar que la administración perioperatoria de esta dieta enteral redujo de manera significativa las

infecciones postoperatorias y la estancia hospitalaria. En esta misma serie de pacientes, Gianotti y cols.⁶⁶ concluyen que el uso perioperatorio de inmunonutrición tiene una buena relación coste-eficacia debido a un ahorro sustancial en los medios precisos para tratar las complicaciones postoperatorias.

Consideraciones finales

La tendencia actual es diseñar nuevas formulaciones nutritivas con efectos farmacológicos terapéuticos, capaces de modular el sistema inmunológico. De esta manera, al favorecer el sistema inmunológico, se aumenta el efecto directo del huésped frente a la infección.

Se investiga sobre sustancias que tengan capacidad de fijar determinadas bacterias patógenas en la luz intestinal, prebióticos y probióticos, evitando así su translocación a través de la barrera intestinal. La nutrición, en su lucha contra la infección, camina hacia fórmulas órgano-dirigidas, moduladas para entidades clínicas concretas, administradas por la vía de mayor efecto, en el momento más apropiado y con la secuencia más idónea.

A la vista de todos los progresos realizados en los últimos años no es de extrañar que nos intrigue lo que nos deparará, no ya el próximo milenio en su totalidad, sino, digamos, los próximos cincuenta años. Vale la pena hacer un ejercicio mental, imaginando lo que vendrá.

La vía enteral será cada día más importante en el contexto de la nutrición artificial. La importancia del intestino como barrera, su trascendencia como órgano de secreción interna, fabricante de múltiples hormonas y sustancias activas, junto al menor coste y el menor riesgo de las potenciales complicaciones, le permitirá ganar terreno frente a la parenteral. La administración de microorganismos tras su manipulación genética que, actuando en simbiosis, nos ayuden en la digestión y absorción a nivel intestinal, probablemente sea una posibilidad que se popularice. De cualquier modo, el tándem enteral-parenteral deberá tenerse siempre en mente para cualquier tipo de soporte nutritivo.

El tema de la relación calorías nitrógeno en las nutriciones artificiales dista mucho de estar resuelto. En las nutriciones a corto plazo, los depósitos adiposos propios del paciente no deberán olvidarse y, si bien el concepto de “protein sparing” de Blackburn está olvidado, en nutriciones a corto plazo la utilización de agentes anabolizantes, con la hormona de crecimiento u otros factores, neuropéptidos, etc., y muchos otros por definir, descubrir o diseñar, permitirá la utilización eficaz de nutriciones parenterales hipocalóricas con eficacia. La adición de alimentos, medicamentos y de nutrientes funcionales, contribuirá de manera específica, con sus efectos antioxidantes o reduciendo los procesos inflamatorios, a revertir situaciones metabólicas de difícil o imposible manejo en el momento

actual. La utilización de neuropéptidos para estimular el GALT puede abrir una nueva vía terapéutica.

El efecto farmacológico de diversos nutrientes seguirá desarrollándose. Profundizar en el conocimiento de la glutamina, cuya eficacia ya está demostrada en diversas patologías y circunstancias; el efecto positivo de la arginina, la vitamina E y de los ácidos grasos de tres eslabones en la cadena sobre las situaciones de inmunodeficiencia que acompañan a la desnutrición, el cáncer, las intervenciones graves o los fenómenos de inmunidad de variada etiología; el efecto de la alanina-glutamina sobre el metabolismo oxidativo hepático, son sólo puntas de lanza de lo que nos ha de sorprender en los lustros que vienen.

Los factores de crecimiento, a través de su eficacia en el intestino corto, en la cicatrización de heridas y quemaduras y en la potenciación de la absorción de nutrientes por vía enteral merecerán muchos años de investigación hasta que se definan indicaciones, dosis idóneas, pautas y la seguridad en su utilización.

La nutrición profiláctica o preventiva antes de intervenciones quirúrgicas programadas está por desarrollarse. Determinados grupos de pacientes, tributarios de intervenciones quirúrgicas, se presentan habitualmente con situaciones nutritivas deficitarias, o con alteraciones de otra índole, inmunitarias, carenciales, etc., que ensombrecen el pronóstico. El adecuado reconocimiento previo y su corrección preoperatoria será práctica habitual, a veces incluso de manera ambulatoria y por la vía enteral u oral. El efecto coste-beneficio de estas actuaciones será muy positivo en términos de sanidad global.

Referencias

1. Studley HO: Percentage of weight loss: a basic indicator of surgical risk in patients with chronic peptic ulcer. *JAMA*, 1936, 106:458-460.
2. Souba WW: Nutritional support. *New Engl J Med*, 1997, 336:41.
3. Alexander JW: Nutrition and Infection. New perspectives for an old problem. *Arch Surg*, 1986, 121:966-972.
4. Alexander L y cols.: Beneficial effects of aggressive protein feeding in severely burned children. *Ann Surg*, 1980, 192:505-517.
5. Christou NV: Predicting septic related mortality of the individual surgical patient based on admission host-defense measurements. *Can J Surg*, 1986, 424-428.
6. Fisher JE y Alexander JW: Relevance of nutrition for sepsis. The Third Ross Conference: ED Ross Laboratories. Columbus, Ohio USA, 1982.
7. Dominioni L y cols.: Prevention of severe postburn hypermetabolism and catabolism by immediate intragastric feeding. *J Burn Care Rehabil*, 1984, 5:106-112.
8. Dominioni L y cols.: Gastrostomy feeding in normal and hypermetabolic burned guinea pigs: A model for a study of enteral diets. *J Burn Care Rehabil*, 1984, 5:100-105.
9. Dominioni L y cols.: Enteral feeding in burn hypermetabolism. Nutritional and metabolic effects of different level of caloric and protein intake. *JPEN*, 1985, 9:269-279.
10. Mazolewski P, Turner JF, Baker M, Kurtz T y Little AG: The impact of nutritional status on the outcome of lung volume reduction surgery. A prospective study. *Chest*, 1999, 116:693-696.
11. Gray-Donald K, Gibbons L, Shapiro SH: Nutritional status and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Crit Care Med*, 1996, 153:961-966.
12. Chandra RK: Nutrition, immunity and infection: present knowledge and future directions. *Lancet*, 1983, 1:688-691.
13. Meakins JL, Pietsch JB, Bubenick O y cols.: Delayed hypersensitivity: indicator of acquired failure of host defenses in sepsis and trauma. *Ann Surg*, 1977, 186:241-246.
14. MacLean LD, Meakins JL, Taguchi K y cols.: Host resistance in sepsis and trauma. *Ann Surg*, 1975, 182:207-211.
15. Cainzos M, Culebras JM, Lozano F, Alcaraz P, Balibrea JL, Bouza E, Davila D, Ferreira V y cols.: A study of delayed hypersensitivity response in healthy people in Spain: Spanish National Tables. *JPEN*, 1993, 17:454-457.
16. Christou N, Tellado Rodríguez J, Chartrand L y cols.: Estimating mortality risk in preoperative patients using immunologic, nutritional and acute-phase response variables. *Ann Surg*, 1989, 210:69-77.
17. Saito H, Trocki O, Alexander JW y cols.: The effect of route of nutrient administration on the nutritional state, catabolic hormone secretion, and gut mucosal integrity after burn injury. *JPEN*, 1987, 11:1-7.
18. Trocki O, Mochizuki H, Dominioni L y cols.: Intact protein versus free amino acids in the nutritional support of thermally injured animals. *JPEN*, 1986, 10:139-145.
19. Mochizuki H, Trocki O, Dominioni y cols.: Effect of a diet rich in branched chain amino acids on severely burned guinea pigs. *J Trauma*, 1986, 26:1077-1085.
20. Saito H, Trocki O, Wang SL y cols.: Metabolic and immune effects of dietary arginine supplementation after burns. *Arch Surg*, 1987, 122:784-789.
21. Barbul A: Arginine and immune function. *Nutrition*, 1990, 6:53-62.
22. Heys SD, Ogston K y Miller I: Potentiation of the response to chemotherapy in patients with breast cancer by dietary supplementation with L-arginine: results of a randomised controlled trial. *Int J Oncol*, 1998, 12:221-225.
23. Tachibana K, Mukai K, Hiraoka I y cols.: Evaluation of the effect of arginine-enriched amino acid solution on tumor growth. *JPEN*, 1985: 428-434.
24. Reynolds JV, Zhang SM, Thom AK y cols.: Arginine as an immunomodulator. *Surg Forum*, 1987, 38:415-418.
25. Reynolds JV, Thom AK, Zhang SM y cols.: Arginine, protein malnutrition and cancer. *J Surg Res*, 1988, 45:513-522.
26. Daly JM, Reynolds JV, Thom AK y cols.: Immune and metabolic effects of arginine in the surgical patient. *Ann Surg*, 1988, 208:512-523.
27. Daly JM, Reynolds JV y Sigal RK: Effect of dietary protein and amino acids on immune function. *Crit Care Med*, 1990, 18:586-593.
28. Kinsella JE y Lokesh B: Dietary lipids, eicosanoids and the immune system. *Crit Care Med*, 1989, 18:94-113.
29. Johnston PV y Marshall LA: Dietary fat, prostaglandins and the immune response. *Prog Food Nutr Sci*, 1984, 8:3-25.
30. Goodwin JS, Bankhurst AD y Messner RP: Suppression of human T-cell mitogenesis by prostaglandins: existence of a prostaglandin-producing suppressor cell. *J Exp Med*, 1977, 146:1719-1734.
31. Mochizuki H, Trocki O, Dominioni L y cols.: Optimal lipid content for enteral diets following thermal injury. *JPEN*, 1984, 8:638-646.
32. Alexander JW, Saito H, Trocki O y cols.: The importance of lipid type in the diet after burn injury. *Ann Surg*, 1986, 204:1-3.
33. Alexander JW y Gottschlich MM: Nutritional immunomodulation in burn patients. *Crit Care Med*, 1990, 18:s1 49-53.
34. Yamazaki K, Maiz A, Moldawer LL y cols.: Complications associated with the overfeeding of infected animals. *J Surg Res*, 1986, 40:152-158.
35. Alexander JW, Gonce SJ, Miskell PW y cols.: A new model for studying nutrition in peritonitis: the adverse effect of overfeeding. *Ann Surg*, 1989, 209:334-340.
36. Peck MD, Alexander JW, Gonce SJ y cols.: Low protein diets

- improve survival from peritonitis in guinea pigs. *Ann Surg*, 1989, 209:448-454.
37. Van Buren CT, Rudolph F, Kulkarni A y cols.: Reversal of immunosuppression induced by a protein-free diet: comparison of nucleotides, fish oil, and arginine. *Crit Care Med*, 1990, 18:s111-117.
 38. Edmiston CE Jr y Condon RE: Bacterial translocation. *Surg Gynecol Obstet*, 1991, 173:73-83.
 39. Shou J, Redmond HP, Leon P, Hofmann KP y Daly JM: Elemental diet alters macrophage function in mice. *J Surg Res*, 1991, 51:192-196.
 40. Mainous M, Xu DZ, Lu Q, Berg RD y Deitch EA: Oral-TPN-induced bacterial translocation and impaired immune defenses are reversed by refeeding. *Surgery*, 1991, 110:277-283.
 41. Deitch EA, Xu D, Qi L y Berg RD: Bacterial translocation from the gut impairs systemic immunity. *Surgery*, 1991, 109:269-276.
 42. Herskowitz y Souba W: Intestinal glutamine metabolism during critical illness: a surgical perspective. *Nutrition*, 1990, 6:199-206.
 43. Palacio JC y Rombeau JL: Dietary Fiber: a brief review and potential application to enteral nutrition. *NCP*, 1990, 5:99-106.
 44. De Witt RC, Wu Y, Renegar KB, King BK, Li J y Kudsk KA: Bombesin recovers gut-associated lymphoid tissue and preserves immunity to bacterial pneumonia in mice receiving total parenteral nutrition. *Ann Surg*, 2000, 231:1-8.
 45. Matilla B, Ortiz J, González P, García Díez F, Jorquera F, Culebras JM, González-Gallego J y Tuñón MJ: Effects of parenteral nutrition supplemented with glutamine or glutamine dipeptides on liver antioxidant and detoxication systems in rats. *Nutrition*, 2000, 16.
 46. Culebras JM, Poriadkov L, Pastor A, Tamazashvili T, González-Gallego J y Popova T: Glutamine protects against liver oxidative stress induced by haemorrhage in the rat. Surgical Infection Society Europe. 12th Annual Meeting Oslo 3-5 June 1999 Abstract Book.
 47. Mauriz JL, Matilla B, Culebras JM, González P y González-Gallego J: Dietary glycine decreases liver injury after hemorrhagic shock in rats. 13th Annual Meeting, Surgical Infection Society, Europe. Nijmegen, The Netherlands, May 25-27, 2000.
 48. González Huix F, Lledo S, Pérez de la Cruz A, Arias J, González-Hermoso F, García de Lorenzo A, Roig JV, Soriano A, Culebras J y cols.: Glutamine enriched enteral nutrition vs parenteral nutrition in the early postoperative period. Effects on nutritional status and clinical outcome. 38 World Congress of Surgery, International Surgical Week, Vienna, August 15-20 1999. Abstract Book.
 49. Houdijk AP, Rijnsburger E, Jansen J, Wesdorp RI, Weiss JK, McCamish MA y cols.: Randomised trial of glutamine-enriched enteral nutrition on infectious morbidity in patients with multiple trauma. *The Lancet*, 1998, 352:772-776.
 50. Morlion BJ, Stehle P, Wachtler P, Siedhoff HP, Koller M, Konig W, Furst P y Puchstein C: Total parenteral nutrition with glutamine dipeptide after major abdominal surgery. A randomized, double-blind, controlled study. *Ann Surg*, 1998, 227:302-308.
 51. Cerra FB, Holman RT, Bankey PE y cols.: Nutritional Pharmacology: its role in the hypermetabolism organ failure syndrome. *Crit Care Med*, 1990, 18:S154-158.
 52. Moore FA, Moore EE, Jones TN y cols.: TEN versus TPN following major abdominal trauma: reduced septic morbidity. *J Trauma*, 1989, 29:916-923.
 53. Guarner F y Schaafsma GJ: Probiotics. *Int Food Microbiol*, 1998, 39:237-238.
 54. O'Sullivan GC: Probiotics. *British Journal of Surgery*, 2001, 88:161-162.
 55. Veteran Affairs TPN Cooperative Study Group: Perioperative TPN in surgical patients. *N Eng J Med*, 1991, 325:525-532.
 56. Fan ST, Lau WY, Wong KK y cols.: Preoperative parenteral nutrition in patients with esophageal cancer: A prospective, randomized clinical trial. *Clin Nutr*, 1989, 8:23-27.
 57. Holter AR y Fisher JE: The effects of perioperative hyperalimentation on complications in patients with carcinoma and weight loss. *J Surg Res*, 1977, 23:31-34.
 58. Thompson BR, Julian TB y Stremple JF: Perioperative TPN in patients with gastrointestinal cancer. *J Surg Res*, 1981, 30:497-500.
 59. Bozzetti F, Gavazzi C, Miseli R y cols.: Perioperative total parenteral nutrition in malnourished, gastrointestinal cancer patients: A randomized, clinical trial. *JPEN*, 2000, 24:7-14.
 60. Von Meyenfeld MF, Meijerink WJH, Roufiart MMJ y cols.: Perioperative nutritional support: a randomized clinical trial. *Clin Nutr*, 1992, 11:180-186.
 61. Furst P: Old and new substrates in clinical nutrition. American Society for Nutritional Sciences. *J Nutr*, 1998, 128:789-796.
 62. Heyland DK, MacDonald S, Keefe L y Drover JW: Total Parenteral Nutrition in the critically ill patient. *JAMA*, 1998, 280:2013-2019.
 63. Heys SD, Walker LG, Smith I y Eremin O: Enteral nutritional supplementation with key nutrients in patients with critical illness and cancer. A metaanalysis of randomized controlled clinical trials. *Ann Surg*, 1999, 229:467-477.
 64. Senkal M, Mumme A, Eickhoff U, Geier B, Spath G, Wilfert D, Joosten U, Frei A y Kemen M: Early postoperative enteral immunonutrition: clinical outcome and cost-comparison analysis in surgical patients. *Crit Care Med*, 1997, 25:1489-1496.
 65. Braga M, Gianotti L, Radaelli G, Vignali A, Mari G, Gentilini O y Di Carlo V: Perioperative immunonutrition in patients undergoing cancer surgery. Results of a randomized double blind phase III trial. *Arch Surg*, 1999, 134:428-433.
 66. Gianotti L, Braga M, Frei A, Greiner R y Di Carlo V: Health care resources consumed to treat postoperative infections: cost saving by perioperative immunonutrition. *Shock*, 2000, 14:325-330.