RCAN

Rev Cubana Aliment Nutr 2011;21(1):129-146

Revisión temática

AANEP Asociación Argentina de Nutrición Enteral y Parenteral

INMUNONUTRICIÓN Y TRAUMA

Andrés Luciano Nicolás Martinuzzi[1], *Eduardo Ferraresi Zarranz*[2].

RESUMEN

La Inmunonutrición se ha erigido en una subespecialidad de la terapia nutricional que ha despertado numerosas expectativas desde la aparición en el mercado de líneas de productos enterales que incorporaban nutrientes con una acción farmacológica orientada específicamente a la modulación de la actividad del sistema inmune. No obstante las promesas que encerraba el uso de tales "dietas de inmunomodulación", lo cierto es que los resultados documentados hasta la fecha de ensayos clínicos no han revelado reales beneficios. Incluso se tienen reportes discordantes sobre que la administración de tales dietas pudiera ser perjudicial en el paciente atendido por trauma. La presente revisión temática pretende actualizar el tema, analizar los resultados observados después del uso de las "dietas de inmunomodulación" en el paciente traumatizado, y contextualizar los contradictorios resultados, a la vez que elaborar recomendaciones sobre la administración de las mismas, junto con el diseño de los esquemas de infusión y las acciones para el seguimiento de tales terapias.

Descriptores DeCS: *Inmunonutrición / Nutrición enteral / Trauma / Dietas de inmunomodulación.*

[1] Especialista en Terapia Intensiva. Coordinador de Terapia Intensiva. Clínica CMIC del Neuquén. Neuquén. Pcia. Neuquén. Patagonia. República Argentina. [2] Especialista en Cuidados críticos. Hospital General Interzonal de Adultos "Rodolfo Rossi". La Plata, Pcia. Buenos Aires. Experto en Soporte Nutricional certificado por la AANEP Asociación Argentina de Nutrición Enteral y Parenteral.

Recibido: 24 de Marzo del 2011. Aceptado: 8 de Junio del 2011.
Andrés Luciano Nicolás Martinuzzi. Neuquén. Pcia. Patagonia. República Argentina.
Correo electrónico: alnmartinuzzi@gmail.com

INTRODUCCIÓN

Tras el trauma, todo paciente injuriado sufre una serie de cambios adaptativos de tipo metabólico y circulatorio, como parte de la respuesta al estrés, que se conocen colectivamente como "Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica" (SIRS). Tales cambios están mediados a través del sistema neuroendocrino, que incluye efectos moduladores paracrinos; y la activación del sistema inmune. El SIRS puede colocar al sujeto en un estado de hipercatabolismo que resulta en la subsiguiente pérdida de proteínas tanto constitutivas como funcionales. Debido al limitado impacto del soporte nutritivo convencional para mejorar el recambio proteico en situaciones de injuria grave, se han desarrollado nuevos agentes nutritivos denominados "inmunonutrientes" (también conocidos como "nutrientes inmunomoduladores") que, además de preservar la masa magra corporal y la función inmune, pueden ser capaces potencialmente de disminuir la respuesta metabólica a la agresión.[1]

Las así llamadas "dietas de inmunodulación" fueron recibidas inicialmente con gran entusiasmo, pero la experiencia acumulada del uso de las mismas solo trajo decepción y frustración, en particular ante la constatación de magros resultados ante costos incrementados de la terapia de apoyo nutricional enteral. Se tienen reportes que concluyen incluso que la administración de tales terapias puede ser perjudicial para el paciente crítico. En vista de lo anterior, y desde la posición del autor en su desempeño en una Unidad de Terapia Intensiva, es el objetivo de esta revisión analizar la bibliografía reciente sobre el rol de la inmunonutrición en el trauma, para así tratar de definir los alcances e implicaciones de la misma en la evolución del paciente traumatizado. La revisión está basada en los resultados de una búsqueda bibliográfica estructurada realizada con los siguientes criterios:

Fecha de publicación: Posterior al año 2000
Idioma: Español e ingles
Bases de datos: Medline/Pubmed, Cochrane, Lilacs
Palabras clave: Inmunonutrición/Immunonutrition, politrauma, trauma múltiple/multiple trauma, centro de trauma/trauma center, enfermedad crítica/critical illness.
Tipo de publicación: Publicaciones originales, meta-análisis, revisiones sistemáticas, estudios prospectivos randomizados y controlados y estudios observacionales.
Criterios de inclusión: Documentos sobre nutrición en pacientes politraumatizados/trauma múltiple
Criterios de exclusión: Documentos que hagan referencia a pediatría. Documentos cuya población sean pacientes no críticos. Documentos no disponibles en idioma español o inglés. Documentos de modelos experimentales en animales.

Respuesta metabólica al estrés

Antes de discutir la utilidad potencial de las dietas inmunomoduladoras (DIM) en el paciente crítico (sea por enfermedad/trauma), se debe comprender bajo qué situación metabólica se encuentra el mismo. La respuesta metabólica al estrés representa habitualmente un estado dinámico entre el "Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica" (SIRS) y el "Síndrome compensatorio anti-inflamatorio" (CARS).[2] La respuesta metabólica a la injuria (también llamada "estrés metabólico") activa una serie de mediadores del sistema neuroendocrino, que se extiende a influencias moduladoras paracrinos, entre los cuales se pueden mencionar el cortisol,

las catecolaminas, el glucagón y la hormona del crecimiento. La activación del sistema inmune determina la liberación de citoquinas, como el factor de necrosis tumoral (TNF), e interleuquinas como la IL-1 y la IL-2, entre otras. Esta respuesta fisiológica tiene por objeto incrementar el aporte de oxígeno a los tejidos, en un contexto de aumento de la demanda de dicho "nutriente", como así también producir la energía necesaria que permita sostener las funciones vitales, la respuesta inflamatoria, la función inmune, y la reparación y cicatrización tisulares. Para esto es necesario priorizar el envío de sustratos hacia áreas con elevadas demandas metabólicas como son el hígado, heridas y células mononucleares.[2]

Clásicamente se distinguen dos fases evolutivas durante el estrés metabólico. Las características de las mismas se exponen en la Tabla 1. La fase **EBB** (también denominada como fase de hipometabolismo ó choque) se caracteriza primordialmente por hipovolemia, hipotensión, hipoxia tisular e hipometabolismo. Los cambios observados durante la fase **EBB** se deben a la intensa actividad simpática, que ocasiona caída del gasto cardíaco, y con ello, disminución del transporte y consumo de oxígeno, el gasto energético, y la temperatura corporal, todo ello asociado a un aumento de las concentraciones sanguíneas de la glucosa, lactato y ácidos grasos libres. La fase **FLOW** (reconocida ésta como fase de hipermetabolismo) se desarrolla en el período post-reanimación luego de alcanzada la estabilidad hemodinámica y la correcta saturación tisular de oxígeno. Durante la fase **FLOW** existe un aumento del gasto cardíaco, la frecuencia cardíaca y respiratoria; del transporte y consumo de oxígeno; y de la temperatura corporal. También se observa en esta fase un estado de hipermetabolismo, dado por el aumento del gasto energético, y con ello, del consumo de oxigeno y la producción de CO_2. Se ha reportado que el gasto energético alcanza un pico entre los días 3° – 4°

Tabla 1. Características de las fases del estrés metabólico.

Fase Ebb	Fase Flow
Choque	*Catabolismo*
Caída de la perfusión tisular	Aumento y liberación de glucocorticoides
Velocidad metabólica disminuida	Velocidad metabólica aumentada.
VO_2 disminuido	VO_2 aumentado
	Glucagón aumentado
	Liberación de catecolaminas.
Hipotensión	Liberación de citocinas y mediadores
Hipotermia	lipídicos
	Producción de proteínas fase aguda
	Excreción urinaria de nitrógeno aumentada
	Velocidad metabólica aumentada
	Disfunción tisular en el empleo de nutrientes

El nitrógeno corporal, proveniente del músculo esquelético, el tejido conectivo y el intestino delgado, constituye la principal fuente de sustratos energéticos durante el estrés metabólico. La respuesta metabólica inicialmente constituye un mecanismo de defensa ante la injuria, pero en dependencia de la gravedad y duración, puede llegar a convertirse en un factor deletéreo para la condición del enfermo, ya que conduce en poco tiempo a una depleción proteica crítica, con riesgo vital si esta situación se prolonga en el tiempo.[3]

después de ocurrido el trauma, para después disminuir progresivamente, pero los valores del mismo persisten elevados sobre los niveles basales hasta el 10° día, aproximadamente. El gasto energético suele incrementarse entre 1.5-2.0 veces sobre los propios del estado basal del individuo, pero suelen observarse aumentos mayores en dependencia del tipo y la gravedad del estrés.[4] La intensidad de la respuesta metabólica se encuentra en estrecha relación con la injuria y la cantidad de mediadores inflamatorios activados.[3] De ocurrir una intercurrencia, el estrés metabólico puede reactivarse, y solo vuelve a declinar cuando la complicación ha sido controlada. La presencia de una injuria mantenida en el tiempo puede determinar la perpetuación del SIRS, lo que a su vez puede llevar a una disfunción multiorgánica.

Los cambios metabólicos descritos son inducidos y mantenidos por mediadores de la inflamación, que a su vez pueden ser influidos por las intervenciones nutricionales. La administración de glucosa no tendrá efecto inhibitorio sobre la proteólisis, la neoglucogénesis hepática y la lipólisis. A su vez, la energía nutricional aportada en exceso por encima de las necesidades estimadas, sea ésta en forma de glucosa u otro sustrato, promoverá la lipogénesis y aumentará la producción de CO_2, como así también el riesgo de esteatosis hepática.[4] Khorana *et al.* evaluaron si la nutrición enteral (NE) con inmunonutrientes podía modular el nivel de citocinas en pacientes con trauma craneoencefálico (TCE) entre moderado y grave, y nutridos de forma continua con una sonda nasogástrica, mediante un estudio aleatorizado, a doble ciegas.[5] Cuarenta pacientes fueron asignados a cualquiera de 2 grupos: **Grupo A**: *Inmunonutrición enteral* vs. **Grupo B**: *Nutrición enteral convencional*. Como efecto de la terapia nutricional se midieron los niveles séricos de interleucinas IL-6 y IL-10 en los días 1° (post-injuria, y antes del inicio de la terapia), 3° y 5°; respectivamente. La terapia nutricional no modificó los niveles de IL-10. En el Grupo A se observó una reducción significativa de los valores de IL-6 en el día 3° ($p = 0.002$), al compararla con la observada en el Grupo B. Los autores concluyeron que la inmunonutrición enteral podía reducir los niveles séricos de citoquinas en el paciente con TCE a corto plazo.

Metabolismo proteico en la respuesta al trauma: Durante la respuesta metabólica consecutiva a la injuria traumática se produce una movilización masiva del nitrógeno corporal como consecuencia del incremento marcado del catabolismo proteico. Las fuentes de nitrógeno son el músculo esquelético, el tejido conectivo y el intestino delgado. Todo el sustrato nitrogenado se dirige hacia el hígado y otros sitios con intensa actividad metabólica para ser utilizado en la producción de energía y la síntesis proteica. Esto se puede evidenciar por la tasa de excreción del nitrógeno urinario (NU), que se hace proporcional al grado de estrés, y puede sobrepasar los 20-30 gramos en un día.[3-4] Debe hacerse notar que las proteínas corporales cumplen importantes funciones biológicas, y participan de estructuras indispensables para la salud de la célula, y por lo tanto, el catabolismo proteico representa pérdida de estructuras y/o funciones.[4]

El aumento del catabolismo de las proteínas va de la mano de una disminución importante de la tasa de síntesis proteica, sin importar la condición de las mismas. Los cambios en la síntesis hepática de proteínas se pueden medir con la presencia en la sangre periférica de albúmina, prealbúmina, y transferrina, entre otras. Estos se producen por el efecto combinado de una desviación de la captación hepática de aminoácidos (AA) y un aumento de la síntesis de

proteínas de fase aguda como la proteína C reactiva, la α-1-antitripsina, el fibrinógeno, y la ceruloplasmina.[2] El aporte de AA exógenos en estas condiciones es mandatorio, dado que permite aumentar la síntesis proteica total. Sin embargo, éstos no son efectivos para frenar la tasa catabólica proteica absoluta. La persistencia de la reducción de la masa muscular esquelética, a pesar del aporte de AA exógenos, se debe a la acción persistente de los mediadores proinflamatorios a nivel muscular. Esta actividad hipercatabólica disminuirá sólo al mermar la intensidad del SIRS, y no por el aporte exógeno de nutrientes.

Durante el estrés metabólico ocurre una reorientación de la síntesis proteica hepática, influida por una regulación de tipo paracrina entre la célula de Küpffer y el hepatocito. El macrófago hepático, una vez activado, produce citoquinas como las IL-1, IL-6, y TNF; y prostaglandinas como la PGE_2. Estas señales inicialmente estimularían la síntesis hepática de proteínas de fase aguda, y posteriormente actuarían disminuyendo la síntesis de proteínas viscerales. Las modificaciones del metabolismo hepático proteico se mantienen durante algunos días más después de haberse logrado la normalización de los agentes pro-inflamatorios inductores.[6]

Como una consecuencia adicional de la degradación de las proteínas musculares, se liberan no solo AA ramificados (AAR) como la valina, la leucina y la isoleucina, sino también AA no ramificados que son transportados al hígado para ser utilizados en la síntesis de proteínas de fase aguda y otras destinadas a la reparación tisular.

Metabolismo de los hidratos de carbono: En los pacientes críticos existe una alteración del metabolismo de los carbohidratos que se caracteriza por un aumento de la neoglucogénesis hepática unida a una resistencia periférica incrementada a la acción de la insulina (de tipo posreceptor), a pesar de existir niveles circulantes elevados de la hormona. Producto de estas alteraciones metabólicas, en el estrés metabólico se observa hiperglucemia, pobre utilización de la glucosa, e intolerancia al aporte exógeno de la misma.[3] La presencia de una gran cantidad de sustratos neoglucogenéticos, como lactato, alanina y glicerol; así como el aumento de las hormonas contrarregulatorias y la acción de mediadores de la inflamación, son factores determinantes del incremento de la producción hepática de glucosa. Las hormonas tales como la epinefrina y el cortisol, y la relación glucagón-insulina, juegan un papel primordial en la respuesta metabólica al estrés.[2]

La reducción de la actividad de la enzima piruvato dehidrogenasa observada en este escenario determina una disminución de la utilización del ácido pirúvico como sustrato del ciclo de Krebs, que se traduce en una mayor conversión del mismo en lactato. En el paciente con trauma, el ciclo de Cori, que representa la conversión hepática de lactato y alanina en glucosa, está muy activo, lo que constituye un mecanismo adaptativo que permite entregar glucosa y energía a la periferia en condiciones anaeróbicas.

Metabolismo de las grasas: Las modificaciones experimentadas por el metabolismo de las grasas están en estrecha relación con la fase del estrés metabólico. Así, durante la fase **EBB**, tanto la lipólisis como la oxidación de ácidos grasos libres se encuentran disminuidas. Además, en esta etapa están reducidos los niveles circulantes de ácidos grasos libres y cuerpos cetónicos. La resistencia a la insulina observada en la fase **FLOW**, hipermetabólica, determina que la glucosa no pueda ser completamente oxidada en la periferia. Como consecuencia de esto, la mayor parte de los requerimientos energéticos durante esta fase son aportados por las grasas, a pesar de existir un aumento

de la neoglucogénesis y de los niveles circulantes de glucosa. Durante el estrés metabólico, los tejidos insulinosensibles están capacitados para utilizar grasas en vez de glucosa como fuente energética; esto es posible gracias al incremento de los niveles plasmáticos de cortisol, epinefrina y glucagón, hormonas que, además, suprimen la cetogénesis hepática.

El tejido adiposo constituye la principal fuente de ácidos grasos libres. La enzima lipoprotein-lipasa (LPL) es la responsable de la hidrólisis de los triglicéridos (TG), y su actividad se encuentra aumentada en diferentes situaciones como la respuesta a la cirugía, el trauma y la sepsis; mientras que la insulina es el principal inhibidor de la actividad de la misma. Durante el estrés existe un incremento de la lipólisis, y con ello, de la movilización de las grasas contenidas en el tejido adiposo; en respuesta a la acción de las hormonas de contrarregulación. Como resultado de ello se liberan triglicéridos (TG) a la periferia, los cuales son hidrolizados ulteriormente hasta ácidos grasos libres y glicerol. Los ácidos grasos libres resultantes de la hidrólisis de los TG pueden seguir diferentes vías metabólicas, a saber, la oxidación en el músculo esquelético; la oxidación en el hígado promoviendo así la neoglucogénesis; el aporte de energía; y la actuación como cofactores necesarios para la síntesis de glucosa. Los ácidos grasos liberados en exceso, y no utilizados por los tejidos, pueden reesterificarse en el hígado primero, para convertirse en TG después. Los TG resintetizados se depositan en el hígado, contribuyendo entonces a la aparición del hígado graso observado en el estrés metabólico. El déficit de carnitina, siempre presente en el trauma grave, puede empeorar esta condición.[2]

En el estrés metabólico los cuerpos cetónicos plasmáticos están muy disminuidos, lo que estaría condicionado por el hiperinsulinismo, ya que la insulina disminuye la producción hepática de cetonas, mientras incrementa la utilización periférica de las mismas.[2] También se puede observar un déficit de ácidos grasos de cadena larga, pero la administración de los mismos puede conducir a un incremento del metabolismo del ácido araquidónico y con ello, la aparición de metabolitos con propiedades proinflamatorias como las prostaglandinas y los tromboxanos, sobre todo si cuando dichos ácidos grasos se aportan en forma de ω6. Sin embargo, la administración de ácidos grasos pertenecientes a la serie ω3 puede servir para reducir la producción de prostaglandina E2 y tromboxano A2.[3]

La influencia de la Inmunonutrición enteral sobre el recambio proteico y los trastornos descritos del metabolismo fue estudiada por Chuntrasakul *et al*. mediante el empleo de un nutriente enteral enriquecido con glutamina, arginina y ácidos grasos ω3 (DIM) en 36 sujetos mayores de 15 años de edad atendidos por trauma grave (ISS Injury Severity Score entre 15-30: 16) o quemaduras graves (superficie corporal afectada entre 30-60%: 20).[7] El aporte de los nutrientes enterales se inició en el día 2° de la lesión (PID2). Se tomaron muestras de sangre en los PID2, PID6 y PID11 para las determinaciones hematológicas, bioquímicas e inmunológicas. La DIM modificó positivamente en el PID11 los niveles séricos de proteínas totales: *DIM* = 6.5 ± 1.3 $g.dL^{-1}$ vs. *Nutrición enteral convencional* = 5.6 ± 1.2 $g.dL^{-1}$ ($p = 0.03$); triglicéridos: *DIM* = 128.4 ± 53.5 $mg.dL^{-1}$ vs. *Nutrición enteral convencional* = 186.3 ± 84.1 $mg.dL^{-1}$ ($p = 0.02$). Los autores concluyeron que la inmunonutrición enteral en el paciente crítico atendido por trauma/quemadura fue tan bien tolerada como la nutrición enteral convencional, y puede producir una mejoría significativa en los niveles observados

tardíamente de proteínas totales y triglicéridos.

Alteraciones metabólicas en la falla orgánica múltiple: La perpetuación del SIRS, producto de un inadecuado manejo de los factores causales, o de las complicaciones aparecidas durante la evolución del mismo, puede conducir a una falla orgánica múltiple (FOM).[1] Durante la FOM se deprime la neoglucogénesis hepática, por lo que puede aparecer hipoglucemia; aumenta la concentración sanguínea de ácido láctico; y disminuye la capacidad del hígado para sintetizar proteínas. A su vez, el aporte exógeno de proteínas en esta etapa sólo contribuirá a incrementar la producción hepática de urea y con una elevación de sus valores en la sangre del paciente. En lo que toca al metabolismo graso, durante la FOM se observa una disminución tanto de la captación como la oxidación de las grasas, y se produce una disminución de la cetogénesis y el aclaramiento de los TG, lo que causa un aumento de los triglicéridos circulantes. Existe, además, un aumento de la lipogénesis que se traduce en un incremento del cociente respiratorio por encima de la unidad. La disminución de la actividad de la enzima LPL, el déficit de carnitina, y la aparición frecuente de falla hepática, son elementos que contribuyen a generar esteatosis hepática durante la FOM.

Soporte nutricional y metabólico en el trauma

La preservación del eje hígado-tubo digestivo es esencial para modificar proactivamente la respuesta inflamatoria, así como disminuir la traslocación bacteriana. El estímulo de las células Kupffer, esenciales en estos esfuerzos, solo se consigue mediante el aporte de nutrientes a través de la luz enteral. Por ello, la nutrición enteral adquiere un significado determinante en el apoyo nutricional durante el trauma. Si ésta se instala precozmente, podría conducir a la modulación de la respuesta inmunoinflamatoria, y consecuentemente, a la reducción de la ocurrencia de infecciones en el paciente crítico. La incorporación de glutamina en las dietas enterales en forma de dipéptidos puede mejorar la respuesta inmune y la capacidad de adaptación y respuesta del tubo digestivo a la agresión, y de este manera, cambiar para bien el pronóstico del enfermo.

No obstante, las alteraciones metabólicas que acompañan al trauma (y que se han descrito en los párrafos previos) serán determinantes para la efectividad de los esquemas de apoyo nutricional enteral. Debido al estado clínico del enfermo, la terapia nutricional puede contribuir a incrementar las complicaciones de todo tipo (pero en particular las metabólicas) que suelen presentarse en el paciente crítico; mientras que por otro lado, puede que no sirva para satisfacer las metas nutricionales avanzadas.[2] Por lo tanto, en estas circunstancias se hace necesario que el diseño del esquema de soporte nutricional del paciente crítico tenga en cuenta tanto el estado nutricional previo a la injuria, como el nivel corriente de estrés metabólico, y la presencia de complicaciones y fallo orgánico.

Si bien el aporte de energía y nitrógeno (en forma de proteínas) al paciente hipercatabólico no logra frenar la pérdida proteica, sí permite incrementar la síntesis hepática de proteínas esenciales para la defensa contra la agresión y la reparación de los tejidos injuriados. Luego, el logro de esta meta se constituye en el motivo fundamental por el cual un soporte nutricional adecuado permitiría disminuir la morbimortalidad asociada al trauma y acortar la recuperación del paciente críticamente enfermo.[2]

Durante la fase **EBB** del estrés metabólico postraumático, donde existe una

disminución tanto del consumo de O_2 como del gasto energético, la terapia estará orientada hacia la restauración del transporte y el consumo de O_2 por los tejidos. Para ello será necesario efectuar una adecuada reanimación del paciente mediante la reposición de fluidos, el uso de drogas vasoactivas, y la correcta oxigenación, por solo citar a las más prioritarias. El apoyo nutricional en esta etapa del estrés metabólico post-traumático no solo es innecesario, sino que puede ser deletéreo.[2] Ya con el paciente en la fase **FLOW** se vuelve prioritario realizar un soporte nutricional acorde a las demandas nutricionales de un paciente que requiere de sustratos tanto para la reparación tisular como el funcionamiento de los sistemas de la economía. El soporte nutricional conducido según modos convencionales de pensamiento y actuación no es suficiente para alcanzar los objetivos planteados, por lo que se hace necesaria la búsqueda de herramientas para satisfacer las metas expuestas en la Tabla 2. Es en esa línea que la inmunonutrición ha irrumpido en los últimos años como una posibilidad tecnológica a tener en cuenta en el apoyo nutricional del paciente con trauma.[3]

Tabla 2. Metas a alcanzar en el soporte nutricional del enfermo con trauma grave.

- Proveer un soporte nutricional acorde a la condición médica del paciente, el estado metabólico, y la vía de administración aconsejable.
- Prevenir y/o corregir las deficiencias de macro- y micronutrientes.
- Apuntalar los trastornos metabólicos, y promover la reparación tisular y/o la función de órganos.
- Evitar complicaciones relacionadas con los aportes nutricionales inadecuados y/o insuficientes, y los procedimientos de infusión de los nutrientes: enteral, parenteral, mixto.

La inmunonutrición se puede definir como la intervención nutricional realizada con fórmulas tanto enterales como parenterales que incorporan substratos que en modelos experimentales y/o tras ensayos en seres humanos han demostrado efectos positivos sobre la modulación del sistema inmune y mejorías en el recambio proteico.[1] En tal sentido, se han propuesto como inmunonutrientes sustratos tan diversos como lípidos, aminoácidos y nucleótidos, por un lado; y micronutrientes con propiedades antioxidantes como vitaminas y minerales.

Los ácidos grasos de cadena corta (SCFA), como el ácido β-hidroxibutírico; los ácidos grasos polinsaturados esenciales (AGPI) de la serie ω3, como los ácidos ω-linolénico, eicosopentanoico (EPA), y docosohexanoico (DXA); y los de la serie ω6, como el ácido γ-linolénico; se han propuesto como lípidos con propiedades inmunonutricionales.[8] Éstos adquieren importancia como componentes estructurales de las membranas celulares, y en virtud de ello, pueden regular el metabolismo celular al influir sobre la fluidez de las mismas, así como la afinidad por los receptores celulares. De los AGPI de la dieta se obtendrán eicosanoides con diferentes actividades metabólicas: las prostaglandinas de la serie 3 y los leucotrienos de la serie 5 exhiben una menor actividad inflamatoria e inmunosupresora.[9] Por su parte, el ácido γ-linolénico actúa como un precursor de la prostaglandina PGE1 distintiva por su actividad anti-inflamatoria, antiagregante y vasodilatadora. Se sabe que la incorporación de lípidos a las membranas celulares mediante técnicas de nutrición artificial puede lograrse en aproximadamente cuatro días. Sin embargo, la proporción exacta de lípidos más útil en el tratamiento de la respuesta metabólica a la agresión no se conoce todavía, y

probablemente sea propia para cada paciente.[10]

También se han identificado aminoácidos con propiedades inmuno-nutricionales, como la arginina y la glutamina. También se incluyen en esta categoría los precursores de la glutamina, como los aminoácidos de cadena ramificada, entre ellos, el ácido α-cetoglutarato. La glutamina cumple importantes funciones metabólicas, y es considerada actualmente como un aminoácido condicionalmente esencial en situaciones de agresión, debido a que se encuentra en déficit a nivel muscular durante las mismas. La glutamina es fundamental para la síntesis de proteínas y nucleótidos, a la vez que constituye el combustible preferencial para el sistema inmune y el enterocito, por lo que es un factor trófico para el tubo digestivo. La glutamina forma parte de la amoniogénesis renal, y ejerce un papel importante en la regulación del equilibrio ácido-base. Es también un precursor de la síntesis de arginina a nivel renal, y parece que sus efectos a nivel del sistema inmune están mediados por esta vía. La glutamina es una fuente clave de energía para el intestino, y ayuda a mantener la salud e integridad del mismo, e incluso lo protege del daño producido por la hipoperfusión intestinal.[1,3]

Sin embargo, puede que la glutamina no sea tan efectiva en el apoyo nutricional del paciente críticamente enfermo con trauma. Spindler-Vesel *et al*. se enfocaron en la influencia de la glutamina, péptidos especificados, simbióticos y prebióticos sobre la permeabilidad intestinal y las repercusiones clínicas de tal efecto.[11] Para ello, 113 pacientes mayormente jóvenes, con ISS de 30 ± 11 y APACHE II de 13 ± 7 se asignaron aleatoriamente a cualquiera de 4 grupos posibles: *Grupo A*: NE suplementada con glutamina; *Grupo B*: Fibra fermentable con lactobacilos; *Grupo C*: Dieta enteral a base de péptidos; y *Grupo D*: Fórmula enteral estándar con simbióticos; respectivamente. La tasa de complicaciones infecciosas fue mayor en el Grupo A; mientras que el Grupo D presentó el menor porcentaje de complicaciones infecciosas, con una ocurrencia significativamente reducida de episodios de neumonía. Coincidentemente, los niveles séricos de procalcitonina (PCT) fueron menores en el Grupo D. Luego, los pacientes a los que se les administró simbióticos incorporados con el nutriente enteral mostraron una menor permeabilidad intestinal, y con ello, un menor riesgo de desarrollar traslocación bacteriana. Otro estudio citado en la literatura internacional también falló en encontrar un beneficio claro de la glutamina en el paciente críticamente por trauma.[12] Soguel *et al.* evaluaron el impacto de este aminoácido sobre la función orgánica y sus repercusiones clínicas con 46 pacientes traumatizados y 40 grandes quemados apareados según la gravedad, la edad y el sexo, que recibieron 500 mL de una solución enteral que contenía 30 gramos de glutamina, además de selenio, zinc, y vitamina E por un máximo de 10 días. La tolerancia intestinal fue buena, pero la dosis prescrita de 500 mL solo se entregó en raras ocasiones: *Quemados*: 22 g/día de glutamina; *Traumatizados*: 16 g/día. Los puntajes empleados en la caracterización del paciente, como el SOFA, no difirieron significativamente entre los grupos. Los valores de proteína C reactiva (PCR) disminuyeron más rápidamente en los pacientes intervenidos. Si bien la infusión de glutamina y antioxidantes fue tolerada por el enfermo, su administración no se tradujo en una mejoría significativa. Quedó la interrogante para futuros estudios si dosis más altas de glutamina resultan en mejores resultados clínicos.

La arginina es un aminoácido dibásico incorporado en la dieta, u originado endógenamente después de síntesis en el

ciclo de la urea.[1] Durante el trauma y la sepsis el pool corporal de la arginina se deprime significativamente, y es por ello que, al igual que la glutamina, se le considera como un aminoácido condicionalmente esencial. De hecho, la arginina es indispensable en la eliminación del amonio mediante el ciclo de la urea,[3] mejora el balance nitrogenado, contribuye a la síntesis de poliaminas, ATP y nucleótidos cíclicos; e interviene en la síntesis de colágeno y con ello, acelera la cicatrización tisular.[1] La arginina es también un estímulador de la proliferación linfocitaria y de la actividad de los linfocitos y los macrófagos; y es el substrato de la síntesis de óxido nítrico (NO), conocido por su actividad bactericida, viricida y tumoricida, por lo que se constituye en un importante eslabón entre los sistemas cardiovascular e inmunológico.[1]

Sin embargo, y no obstante todas las acciones beneficiosas descritas para la arginina, todavía su impacto en una mejor evolución del paciente traumatizado está por demostrarse. El Grupo Canadiense de Trabajo, después de analizar 22 estudios sobre el uso de fórmulas enterales enriquecidas con arginina (4 de Nivel I: ensayos aleatorizados, a doble ciegas, con intención de tratar; y 18 de Nivel II: aquellos que incluyeron al menos alguno de los criterios anteriores) concluyó (y cito): *"Basados en 4 estudios de Nivel I y 18 de Nivel II, nosotros no recomendamos la suplementación de arginina en las dietas para los pacientes críticamente enfermos, dado que este comité no encuentra efecto positivo sobre la mortalidad e infecciones. En el subgrupo de estudios de alta calidad no se encuentra el efecto beneficioso esperado, pero éste sí está presente en los trabajos de baja calidad"*. Adicionalmente, el grupo justificó su recomendación con el potencial aumento de mortalidad asociado al uso de estas dietas enriquecidas con arginina, sobre todo en los pacientes sépticos, más allá de su elevado costo.[13] Se debe señalar que entre esos 22 estudios se encontraban 7 hechos específicamente con pacientes traumatizados, pero solamente los descritos por Kudsk y Tsuei fueron incluidos en el nivel I.[13] Ahora bien, una relectura crítica de tales trabajos, independientemente de la calidad metodológica de los mismos, pudo revelar que el uso de dietas enriquecidas con arginina no trajo perjuicio apreciable para el paciente traumatizado, mientras que se observó un beneficio (aunque no significativo) en lo que respecta a un riesgo menor de infecciones, como se refleja en la Tabla 3.

Tabla 3. Influencia de las dietas enriquecidas con arginina sobre la mortalidad y el riesgo de desarrollo de infecciones en el paciente traumatizado.

Referencia	Efecto sobre la mortalidad	Efecto sobre el riesgo de infecciones
	RR (IC 95%)	RR IC 95%
Moore *et al.*	0.46 (0.04 – 4.92)	0.83 (0.37 – 1.86)
Brown *et al.*	1.06 (0.07 – 15.62)	0.28 (0.09 – 0.87)
Kudsk *et al.*	1.40 (0.54 – 3.60)	0.48 (0.22 – 1.08)
Engel *et al.*	0.95 (0.66 – 14.3)	1.20 (0.45 – 3.23)
Weiman *et al.*	0.41 (0.09 – 1.88)	1.51 (1.01 – 2.27)
Tsuei *et al.*	2.79 (0.12 – 64.48)	1.13 (0.57 – 2.25)
Para todos los trabajos	0.98 (0.49 – 1.96)	0.86 (0.52 – 1.42)

Fuente: Canadian Practice Group. Critical Care Clinical Practice Guidelines. Kingston, Ontario, Canada: 2009 (13)

Las vitaminas E, A y C han sido conocidas desde siempre por sus propiedades como anti-oxidantes naturales.

Sin embargo, todavía no se tienen datos concluyentes sobre la efectividad de las mismas después de su inclusión en dietas de inmunonutrición. La vitamina A reúne el retinol (precursor del retinal y el ácido retinoico) y los α- y los β-carotenos, involucrados en procesos tan disímiles como la visión y el control de la transcripción genética. Por su parte, la vitamina E comprende los γ- y los α-tocoferoles, que han sido implicados en la protección de las membranas biológicas y la operación de sistemas removedores de especies reactivas de oxígeno, como el de la glutatión-peroxidasa. La vitamina C (nombre por el cual se conoce al ácido ascórbico) no sólo protege a la célula del daño por estrés oxidativo, sino que, además, participa como coenzima en numerosas e importantes rutas metabólicas, incluyendo las responsables de la síntesis del colágeno. El consumo de alimentos ricos en vitamina C como frutas y vegetales puede prevenir la aparición de cánceres de la cavidad oral, el esófago y el estómago. Los hábitos dietéticos incorrectos que fallen en satisfacer las necesidades diarias de estas vitaminas pueden ocasionar cuadros clínicos característicos, como trastornos de la visión (que pueden evolucionar hacia la ceguera nocturna y la pérdida de la visión), anemias hemolíticas, polineuropatías, e inmunodeficiencias, en particular, debido a la afectación de la capacidad oxidativa de los macrófagos.[1,3-4] No obstante, a pesar de las acciones biológicas descritas para estas vitaminas, el impacto de las mismas en las dietas de inmunonutrición no pasa de ser contradictorio e inconsistente, a pesar de los numerosos ensayos conducidos. En el mismo sentido, no abundan los trabajos específicamente orientados a la evaluación de la suplementación de pacientes traumatizados con estas vitaminas.

El selenio es un cofactor de numerosos sistemas moleculares de protección contra las especies reactivas de oxígeno (EROs). Varios estudios han demostrado la existencia de una asociación inversa entre la ingestión de selenio y la ocurrencia de tumores. El aporte suplementario de selenio junto con la dieta regular parece proteger al organismo del desarrollo de tumores del pulmón, el marco cólico y la próstata. Los ingresos deficientes de selenio producen cuadros de inmunodeficiencia, mientras que la administración de este oligoelemento restaura las funciones inmunológicas. Sin embargo, no se encontraron trabajos que hayan evaluado el efecto clínico de este mineral en forma aislada en el paciente con trauma.[4]

El zinc participa directamente en las funciones biológicas de la timulina, la actividad de las polimerasas de los ácidos nucleicos (y con ello, la regulación de la expresión genómica), la proliferación y diferenciación de las células involucradas en la respuesta inmune, la síntesis de factores mediadores y reguladores del sistema inmune, y la actuación de metaloenzimas implicadas en el mantenimiento del *status* inmune del organismo. La deficiencia de zinc provoca atrofia linfoidea, depresión de la respuesta inmune celular, aumento del número de linfocitos T inmaduros, disminución del número de placas formadoras de anticuerpos en bazo, y reducción de la fagocitosis linfocitaria.[4]

Además del selenio y el zinc, otros minerales también se han estudiado por sus posibles propiedades inmunomoduladoras. El hierro es necesario para la óptima función de los neutrófilos, linfocitos, y las células conocidas como "asesinas naturales"; pero podría ejercer efectos pro-inflamatorios, por lo cual no estaría indicado en el paciente con trauma.[4] El cobre es necesario para la diferenciación, maduración y activación de las diferentes células inmunocompetentes. Si en un paciente con trauma se comprueba que la función del sistema retículo-endotelial

está deprimida, y disminuida la actividad microbicida de los fagocitos, esto pudiera atribuirse al papel del cobre en diferentes sistemas enzimáticos relacionados con la protección antioxidante como los de la Superóxido-dismutasa y el citocromo P450.[1,4]

Los ribonucleótidos: sillares estructurales de los ácidos ribonucleicos (ARN) son esenciales para sostener las tasas de replicación de células como los enterocitos y los linfocitos, pero se sintetizan a un alto costo energético. En situaciones de agresión metabólica, el uso de dietas deprivadas de nucleótidos puede resultar en cuadros de inmunosupresión.

De la Inmunonutrición a la Farmaconutrición

La posibilidad de explotar las propiedades inmunoduladoras de varios nutrimentos mediante la incorporación de los mismos en las "dietas de inmunodulación" ha sido explorada en numerosas publicaciones a lo largo de estos últimos 10 años.[14-15] Si se asegura la tolerancia del paciente hacia las mismas, tanto antes como después de situaciones de estrés metabólico, las dietas de inmunonutrición pueden reducir las complicaciones sépticas que se observan en el paciente con trauma, mejora la respuesta al tratamiento médico-quirúrgico (incluida la ventilación mecánica), y acorta la estadía en la UCI.[14-15]

Varios autores han destacado que en el transcurso de la enfermedad crítica se afecta la integridad de la mucosa intestinal, y se deteriora la defensa celular, situaciones éstas que unidas a la respuesta inflamatoria (sea ésta local o sistémica) presente en el enfermo, ameritarían la indicación de la inmunonutrición enteral. A pesar de tales premisas, los resultados disponibles de los ensayos clínicos publicados son contradictorios. Un metaanálisis de los estudios disponibles hasta el año 2000 mostró un menor riesgo de infección, menos días en asistencia ventilatoria, y una estancia más corta en la UCI y el hospital tras el uso de las dietas de inmunonutrición, por lo que se formuló un grado de recomendación para el uso de las mismas.[14] Sin embargo, los beneficios reportados solo se observaron cuando las cantidades de la DIM consideradas como críticas para el efecto inmunomodulador fueron toleradas en aquellos pacientes previamente clasificados como desnutridos, mientras que en los enfermos aquejados de sepsis grave, choque e insuficiencia de órganos, tales dietas no fueron efectivas, e incluso les acarrearon perjuicios. En condiciones tan graves, la inflamación sistémica puede ser intensificada de manera indeseada por el aporte de arginina y ácidos grasos insaturados, lo que, a su vez, afectaría directamente la defensa celular y la respuesta del organismo a la inflamación y la agresión metabólica. En vista de ello, se recomendó que se debe tener presente que en el paciente que se presenta con SIRS el aporte de sustratos inmunomoduladores puede mejorar la inmunidad, pero agravar la inflamación sistémica.

Bastian *et al*. realizaron un ensayo clínico controlado, prospectivo, aleatorizado, a doble ciegas, con 29 pacientes que habían sufrido trauma severo, que fueron asignados para recibir ya sea una DIM o una dieta estándar.[16] La DIM (que contenía arginina, ácidos grasos ω3 y nucleótidos) redujo significativamente el número de días con SIRS, así como la ocurtrencia del FMO. La puntuación SOFA (empleada para caracterizar la gravedad clínica del enfermo) disminuyó en los día 3°, 8° y 11° de observación. La mejoría clínica observada se reflejó en costos hospitalarios disminuidos. Los autores concluyeron que (y vuelvo a citar): *"en el período de*

recuperación después de un trauma (1-72 horas después de la lesión) debe lograrse una limitación de la respuesta inflamatoria de las células inmunocompetentes lo antes posible (< 72 horas). La única estrategia a disposición de los médicos al cuidado de los pacientes traumatizados es la inmunonutrición, y debe considerarse seriamente como un enfoque racional la mejora de la función inmunológica y la reducción de las complicaciones sépticas en pacientes críticamente enfermos o heridos".

Se debe hacer notar que se puede encontrar una excelente revisión del tema en cada uno de los años reseñados en este ensayo. En una de ellas, McCowen expresó que *"a pesar de los defectos en muchos estudios, se ha visto con la inmunonutrición una tendencia constante a la reducción de las complicaciones infecciosas, especialmente en pacientes con trauma o sujetos a cirugía de cáncer de las vías digestivas superiores".*[17] Entre los defectos que han impedido el logro de los objetivos propuestos con la inmunonutrición se tiene la falla en la entrega de volúmenes adecuados de los nutrimentos inmuno-duladores: puede ser necesaria una cantidad mínima de la DIM para la reducción efectiva de las infecciones. Cuando los volúmenes administrados son bajos, la inmunonutrición no es mejor que una dieta genérica isonitrogenada. Para justificar los resultados diferentes entre trabajos previos y actuales, McCowen sostuvo que *"en los estudios más recientes, los médicos han sido cada vez más agresivos con la nutrición enteral, y esto se ha reflejado en una mejora de los resultados de la inmunonutrición*". La gravedad de la enfermedad pudiera afectar el éxito de la inmunonutrición: el uso de la DIM pudiera ser más útil en las enfermedades moderadas antes que las graves. Más allá del alcance de cualquier intervención nutricional, se puede lograr la mejoría de una enfermedad entre leve a moderada sin que el tipo administrado de nutrición enteral importe. McCowen concluye que: *"Si los ensayos futuros pueden considerar estos puntos vitales, se podría alcanzar un nivel 1 de recomendación a favor de la inmunonutrición, aunque se carezca en la actualidad de evidencia para la mayoría de las indicaciones clínicas".*[17]

Otra revisión aparecida en el 2004 volvió a documentar los beneficios de las DIM, después de la observación de numerosos metaanálisis publicados hasta ese momento.[18] Los beneficios de la inmunonutrición enteral parecen ser más pronunciados en los pacientes operados del TGI. No obstante, no se pueden sacar conclusiones definitivas en el caso de la enfermedad crítica debido a la heterogeneidad de los pacientes, y el escaso número de ensayos clínicos. El autor de la revisión concluyó que eran necesarias más investigaciones para determinar qué pacientes eran los indicados para recibir inmunonutrición enteral, cuál era la combinación óptima de los nutrientes tenidos como inmunomoduladores, y lo que, a su juicio, era más importante, si las DIM eran seguras.

Los beneficios de los inmunonutrientes en los pacientes con estrés inflamatorio, y la superioridad de la nutrición enteral sobre la parenteral en el tratamiento del paciente crítico, fueron establecidos en una revisión aparecida en el 2005.[19] Siempre de acuerdo con esta revisión, los efectos beneficiosos de la inmunonutrición fueron más evidentes en los pacientes desnutridos; la glutamina, los ácidos grasos ω3, y otros antioxidantes fueron beneficiosos en los pacientes de diversos orígenes y poblaciones, aunque el uso de la L-arginina no estuvo exento de riesgos, por cuanto se han anotado efectos tanto beneficiosos como adversos, sobre todo en pacientes sépticos; el intestino delgado desempeña un papel importante en

el metabolismo de los aminoácidos condicionalmente esenciales como la glutamina y la arginina, ya que, si bien pueden sintetizarse a partir de otros aminoácidos en condiciones naturales, su formación está limitada en estas circunstancias, como se ha comentado anteriormente; y las enzimas arginasa y sintetasa del óxido nítrico compiten por la arginina en las células inmunocompetentes, y juegan roles fundamentales en la evolución clínica del paciente durante la infección. Junto con todo lo anterior, el autor identificó a los ácidos grasos de la familia ω6 como deletéreos, debido a sus efectos pro-inflamatorios; para recomendar el uso de los ω3, de probada acción anti-inflamatoria. Es más: la combinación de los mismos con triglicéridos de cadena mediana (TCM) y aceite de oliva (fuente de ácido oleico: un ácido graso poliinsaturado de la familia ω9) puede ser más eficaz que los lípidos intravenosos de uso habitual.

No obstante todo lo apuntado previamente, los beneficios de la inmunonutrición enteral se han extraído de ensayos con pocos pacientes, o no controlados contra un placebo: *"El error más importante en estos estudios es la evaluación del estado nutricional del paciente y el nivel de soporte necesario"*.[20]

En un intento por asentar todas estas inconsistencias, Marik y Zaloga compilaron la revisión más completa hasta el momento en que se escriben estas líneas sobre el papel de la inmunonutrición en el paciente críticamente enfermo y el impacto de la misma sobre la mortalidad, la ocurrencia de infecciones nosocomiales, y la estadía hospitalaria.[21] Los resultados de 24 ensayos clínicos aleatorizados (Enfermos: 3,013; UCIs médicas: 12; Unidaes de quemados: 5; Unidades de trauma: 7) aparecidos en MEDLINE, EMBASE, y Cochrane, fueron estratificados según el tipo de DIM y el estado basal del paciente. De la búsqueda se excluyeron los ensayos que incluyeron la nutrición parenteral como terapia concurrente, y aquellos que no incluyeron un grupo control en el diseño experimental. Las DIM empleadas se distribuyeron de la manera siguiente: Complementadas con Glutamina: 6; Arginina: 4; Arginina + Glutamina: 2; Arginina + Aceite de pescado: 9; Arginina + Glutamina + Aceite de pescado: 2; y Aceite de pescado: 3; respectivamente. La DIM empleada redujo el número de infecciones (OR = 0.63; IC 95%: 0.47 – 0.86; $p < 0.05$); pero no tuvo ningún efecto sobre la mortalidad ni la estadía hospitalaria. Los mejores resultados se observaron en los pacientes que recibieron una DIM enriquecida con aceite de pescado: una fuente reconocida de ácidos grasos poliinsaturados del tipo ω3, en lo que constituyó el hallazgo más consistente e impresionante de esta revisión. El empleo de dicha formulación redujo el riesgo de mortalidad (OR = 0.42; IC 95%: 0.26 – 0.68; $p < 0.05$); la ocurrencia de infecciones (OR = 0.45; IC 95%: 0.25 – 0.79; $p < 0.05$); y los días de estadía hospitalaria (Reducción observada = -6.28 días; IC 95%: [-9.92; -2.64]; $p < 0.05$) en los pacientes con SIRS. Los resultados observados apoyan la extensa literatura existente sobre la asociación entre los ácidos grasos ω3, la disminución del tenor de la respuesta inflamatoria, y la mejoría de la función inmune.[21] A la conclusión de este meta-análisis se pudo establecer que la DIM complementada con aceite de pescado puede mejorar la evolución de los pacientes atendidos en la UCI, mientras que las dietas que contenían arginina (combinadas o no con glutamina) no parecen ofrecer ventajas adicionales sobre las dietas genéricas en este tipo de pacientes.

Las razones para estos resultados tan contradictorios, habida cuenta de la extensa literatura existente sobre las propiedades de los inmunonutrientes, parecen descansar en

la cantidad del sustrato administrado con el volumen infundido de la DIM. Los mejores resultados se observaron siempre que se administró el volumen requerido para la acción esperada del inmunonutriente. Y ése parece ser el talón de Aquiles de la inmunonutrición enteral en la práctica cotidiana de la UCI. Al describir los indicadores de calidad del soporte nutricional en una UCI médica, De Jonghe observó que en el mejor de los casos solo se administraba el 73% de las cantidades prescritas del nutriente enteral.[22] Similares resultados fueron encontrados por el autor después de una encuesta concluida en la UCI de un hospital interzonal general de agudos de la ciudad de La Plata.[23] Consciente de esta realidad, Heyland ha propuesto la "farmaconutrición": estrategia terapéutica mediante la cual los inmunonutrientes deberían ser infundidos independientemente del esquema de nutrición enteral, preferiblemente por vía parenteral, para así poder administrar la dosis necesaria para el logro del efecto inmunomodulador.[24]

CONCLUSIONES

Desde la primera descripción del SIRS en 1992, y la realización de la influencia del mismo en la evolución del paciente traumatizado/críticamente enfermo, la ciencia médica ha tratado de dominarlo, frenarlo, e incluso evitarlo. Esto ha llevado a una discusión que se antoja eterna sobre los beneficios (no siempre demostrados fehaciente y exhaustivamente) de los inmunonutrientes en la sepsis, el SDRA, y el trauma raquimedular, entre otras condiciones críticas. Pareciera que tras tantos años de discusiones finalmente se ha comprendido que lo más importante ante la presencia del SIRS es la búsqueda de un equilibrio compensatorio que no incline el brazo de la balanza hacia el CARS. Llegado este punto, se puede afirmar que la inmunonutrición ha demostrado ser *segura*, al menos en el paciente traumatizado, pero lo que cabría preguntase es: *¿Es útil?* La evidencia de la que se dispone es, en mi parecer, todavía contradictoria e inconcluyente, aunque prometedora. La inmunonutrición puede resultar en una disminución de los niveles séricos de citoquinas distintivas de la respuesta inflamatoria como la IL-6.[5] La inmunonutrición también puede producir una mejoría del recambio proteico, medida de los valores de las proteínas plasmáticas totales,[7] aun cuando esta mejoría debería haberse reflejado en un marcador más específico como la pre-albúmina.

Evaluar cuál es el mejor sustrato inmunomodulador parece ser una labor en principio bastante complicada, dado que la mayoría de los ensayos clínicos se realizaron con DIM que incluían todos los inmunonutrientes. La glutamina es el *"caballo de Troya"* de la inmunonutrición. Sin dejar de hacer observar que este sustrato parece enfrentar una importante presión comercial, como se ha apuntado anteriormente,[25] lo cierto es que el uso de la glutamina como inmunomodulador está fundamentada teóricamente, si bien la evidencia observada después de numerosos ensayos clínicos no habla a favor de ello. No obstante, la mayoría de los autores de tales ensayos ha concluido que la dosis teórica necesaria para el efecto inmunomodulador no fue alcanzada, lo que podría explicar la falla en la respuesta esperada.[26] Por otro lado, la evidencia es concluyente sobre la ausencia de beneficios de la arginina en la población crítica general, no restringida; y la concluyente contraindicación del uso de la misma en el paciente séptico.[27] En lo que respecta al trauma, el efecto de la arginina no es tan claro, y si el análisis se restringe a la mortalidad como variable-efecto, los resultados son contradictorios, y los

beneficios observados se contraponen a los perjuicios registrados. Aun así, la arginina pudiera ejercer un beneficio moderado en el paciente traumatizado.[13] La evidencia es más sólida en lo referido a las DIM enriquecidas con aceite de pescado: se ha constatado una reducción significativa de la mortalidad, las infecciones, y la estadía hospitalaria tras el uso de las mismas. En consecuencia, el aceite de pescado promete ser, a la luz de los estudios consultados, el sustrato inmunomodulador más efectivo si se le compara con la glutamina y la arginina.[10,21]

De todas formas hay cuestiones por resolver antes de emitir recomendaciones grado "A" sobre la inmunonutrición enteral en el paciente traumatizado. La mayoría de los autores ha encontrado errores metodológicos reiterados en los ensayos clínicos con estos sustratos, siendo el más encontrado el incumplimiento del aporte enteral programado, y por ende, la administración de dosis bajas de los sustratos inmunomoduladores indicados como para observar un efecto significativo.[16-17,20-21] Otro error frecuente en los ensayos reseñados es el uso de fórmulas enriquecidas con varios sustratos, en vez de que contengan un solo inmunomodulador, lo que ha impedido que se pueda evaluar fehacientemente la efectividad de cada uno de ellos por separado.[21]

Se acepta sin cuestionamiento alguno la recomendación de Bastian *et al*. de que: *"...en el periodo de recuperación después del trauma (1 – 72 horas) debe lograrse lo antes posible una limitación de la respuesta inflamatoria"*.[16] Durante la redacción de esta monografía, decidí investigar en los trabajos revisados y anteriormente citados, si se evaluaba la evolución de los pacientes que recibían DIM dentro de esa ventana de tiempo. Para mi decepción, pocos trabajos lo tenían en cuenta como una variable importante del diseño experimental. En el trabajo citado más arriba, conducido en un hospital de agudos de ciudad de La Plata, si bien el trauma representó el 20% de los ingresos anuales, se observó que aquellos enfermos que iniciaban el soporte nutricional después de las 24 horas de lograda la estabilidad hemodinámica (y que se consideró entonces como NE tardía) presentaron una mayor tasa de mortalidad.[23] Quizás en el paciente traumatizado se presenta una situación similar a la que sucede en aquellos que padecen un choque prolongado con la consiguiente deuda de oxígeno. Pasado cierto umbral crítico de tal deuda, ésta no puede ser satisfecha aunque se logren niveles suprafisiológicos de disponibilidad de oxigeno. Ensayando un "atrevido" paralelismo, si en un paciente con un trauma grave el SIRS se prolonga en el tiempo sin que se adopten las medidas necesarias para modular la duración e intensidad del mismo, se produciría un déficit de sustratos inmunomoduladores endógenos que no podría ser subsanado con las DIM, máxime si las mismas se inician tardíamente (lo cual es la regla más que la excepción) y sin alcanzar los valores prescritos de entrega.

En concordancia con lo anterior, el paradigma de la farmaconutrición propuesto por Heyland, y con ello, el aporte endovenoso de los farmaconutrientes, no podría llegar en mejor momento.[24] La aplicación de tal paradigma no solo mejoraría el aporte subterapéutico de los inmunonutrientes, como se ha reportado continuamente, sino que permitiría la comparación de los efectos de los inmunonutrientes por separado, así como las posibles asociaciones y sinergismos; pero por sobre todas las cosas se podría iniciar el aporte de los mismos en forma suficiente, adecuada, precoz y segura.

Para finalizar, me gustaría decir que, según mi propio criterio y a la luz de trabajos selectos, si bien la nutrición enteral

es indudablemente un pilar en el tratamiento del paciente crítico, el uso de las, en su momento prometedoras DIM no ha resultado en una recomendación grado A para el trauma después de al menos 20 años de investigación. Las potencialidades de la inmunonutrición enteral todavía la hacen una terapéutica muy atrayente, y es por eso que muchos autores siguen las investigaciones en esta línea. Lamentablemente, salvo escasas excepciones, la evidencia acumulada no ha sido de mucha ayuda para el avance de afirmaciones incuestionables. Hago votos entonces porque las futuras investigaciones puedan poner certeza a nuestras buenas intenciones.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO

La mayoría de los trabajos revisados sobre la inmunonutrición fueron realizados en poblaciones heterogéneas de enfermos, en su mayoría convalecientes de citorreducción quirúrgica de neoplasias del tracto digestivo, así como pacientes críticos de causa diversa. Se encontraron excelentes trabajos sobre inmunonutrición y trauma, pero describiendo efectos observados en modelos animales de experimentación, y no era la intención incluirlos en esta revisión.

SUMMARY

Immunonutrition has become a subspecialty of nutritional support arising many expectations since the arrival to the market of enteral products lines which incorporated nutrients with a pharmacological action specifically oriented to modulate the activity of the immune system. Notwithstanding the promises implied in the use of such "immunomodulation diets", the truth is results documented up to this date from clinical trials have failed in reveal real benefits. There are even contradictory reports stating that administration of such diets could be harmful for patients assisted with trauma. The present review pretends to review the subject, to assess the results observed after the use of the "immunomodulation diets" in the trauma patient, and to put in perspective these discordant reports, as well as to set forth recommendations for their administration, along with the design of infusion schemes and actions for monitoring such therapies.

Subject headings: Immunonutrition / Enteral nutrition / Trauma / Immunomodulation diets.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bihari D. Immunonutrition in the critically ill. JPEN J Parenter Enteral Nutr 2002; 26:67-9.
2. Kecskes C. Soporte nutricional en el paciente traumatizado. En: Terapia Intensiva SATI (Editor: Ceraso D). Cuarta Edición. Editorial Panamericana. Buenos Aires: 2007. pp 1039-1044.
3. Arenas Márquez H, Arenas Moya D. Inmunonutrición. En: Nutrición enteral y parenteral (Editores: Arenas Márquez H, Anaya Prado R). Primera Edición. MacGraw-Hill Interamericana. Ciudad México: 2007. pp 174-184.
4. Stahel PF, Smith WR, Moore EE. Role of biological modifiers regulating the immune response after trauma. Injury 2007;38:1409-22.
5. Khorana J, Rerkasem K, Apichartpiyakul C *et al*. Immuno-nutrition and cytokine response in patients with head injury. J Med Assoc Thai 2009;92:188-94.
6. Berger MM, Binnert C, Chiolero RL, Taylor W, Raffoul W, Cayeux MC, Benathan M, Shenkin A, Tappy L. Trace element supplementation after major burns increases burned skin trace element concentrations and modulates local protein metabolism but not whole-body substrate metabolism. Am J Clin Nutr 2007;85:1301-6.
7. Chuntrasakul C, Siltham S, Sarasombath S, Sittapairochana C *et al.* Comparison of a immunonutrition formula enriched

arginine, glutamine and omega-3 fatty acid, with a currently high-enriched enteral nutrition for trauma patients. J Med Assoc Thai 2003;86:552-61.
8. Tashiro T. N-3 polyunsaturated fatty acids in pharmaconutrition and inmunonutrition. J Gastroenterol 2000; 35(Suppl 12):24.
9. Hasselmann M, Reimund JM. Lipids in the nutritional support of the critically ill patients. Curr Opin Crit Care 2004; 10:449-55.
10. Mayer K, Seeger W. Fish oil in critical illness. Curr Opin Nutr Metab Care 2008;11: 121-7.
11. Spindler-Vesel A, Bengmark S, Vovk I, Cerovic O, Kompan L. Synbiotics, prebiotics, glutamine or peptide, in early enteral nutrition: a randomized study in trauma patients. JPEN J Parenter Enteral Nutr 2007;31:119-26.
12. Soguel L, Chioléro RL, Ruffieux C, Berger MM. Monitoring the clinical introduction of a glutamine and antioxidant solution in critically ill trauma and burn patients. Nutrition 2008;24:1123-32.
13. Canadian Practice Group. Critical Care Clinical Practice Guidelines. Kingston, Ontario, Canada: 2009. Disponible en: http://www.criticalcarenutrition.com/docs/cpg/4.1a_arginine_FINAL.pdf. Consultado por última vez: 28 de Diciembre del 2010.
14. Suchner U, Kuhn KS, Fürst P *et al*. The scientific basis of immunonutrition. Proc Nutr Soc 2000;59:553-63.
15. Schneider H, Atkinson SW. Immunonutrition- fact or fad. J Nutr Health Aging 2000; 4:120-3.
16. Bastian L, Weimann A. Immunonutrition in patients after multiple trauma. Br J Nutr 2002; 87(Suppl 1):S133-S134.
17. McCowen KC, Bistrian BR. Immunonutrition: problematic or problem solving? Am J Clin Nutr 2003; 77:764-70.
18. Saito H. Immunonutrition. Nippon Geka Gakkai Zasshi 2004;105:213-7.
19. Grimble RF. Immunonutrition. Curr Opin Gastroenterol 2005;21:216-22.
20. Jeejeebhoy KN. Enteral feeding. Curr Opin Gastroenterol 2005;21:187-91.
21. Marik PE, Zaloga GP. Immunonutrition in critically ill patients: a systematic review and analysis of the literature. Intensive Care Med 2008;34:1980-90.
22. De Jonghe B, Appere-De-Vechi C, Fournier M, Tran B, Merrer J, Melchior JC, Outin H. A prospective survey of nutritional support practices in intensive care unit patients: What is prescribed? What is delivery? Crit Care Med 2008;24:215-22.
23. Martinuzzi A, Ferraresi E, Orsatti M *et al*. Estado del soporte nutricional en una unidad de Cuidados críticos. RNC Publicación científica sobre Nutrición clínica 2011;20:5-12.
24. Jonesa N, Heyland DK. Pharma-conutrition: a new emerging paradigm. Curr Opin Gastroenterol 2008;24:215-22.
25. Buchmam AL. Glutamine: commercially essential or conditionally essential? A critical appraisal of the human data. Am J Clin Nutr 2001;74:25-32.
26. Schulman AS, Willcutts KF, Claridge JA *et al*. Does the addition of glutamine to enteral feeds affect patient mortality? Crit Care Med 2005;33:2501-6.
27. Zhou M, Martindale R. Immune-modulating enteral formulations: optimum components, appropriate patients, and controversial use of arginine in sepsis. Current Gastroenterology Reports 2007; 9:329-37.