

## Artículo

# Perspectivas en el diseño y desarrollo de productos para nutrición enteral

A. J. Pérez de la Cruz, J. Abilés y R. Pérez Abud

Unidad de Nutrición Clínica y Dietética. HU "Virgen de las Nieves". Granada.

### Resumen

La Nutrición Enteral es una técnica que aunque utilizada desde tiempos inmemoriales, ha sido en los últimos 25 años cuando ha experimentado un desarrollo considerable, pasando de ser un elemento terapéutico secundario, destinado exclusivamente a alimentar al paciente, a ocupar en la actualidad un papel importante que va mucho más allá del simple acto de nutrir.

La composición cuantitativa pero sobre todo la cualitativa, es objeto de un interesante debate en el que se busca un perfil que permita modular determinados aspectos de la respuesta del organismo mediante el enriquecimiento con distintos nutrientes. Ello incluye desde el mantenimiento del trofismo intestinal y de la "barrera intestinal" antibacteriana, tan importante para prevenir el temido fracaso multiorgánico, hasta la atenuación del Síndrome de la Respuesta Inflamatoria Sistémica, pasando por los conceptos de alimentación inmunomoduladora, alimentación organoespecífica, farmaconutrientes o econutrición.

En ésta nueva dinámica han adquirido importancia determinados nutrientes como la glutamina, arginina, nucleótidos, ácidos grasos de la serie  $\omega$ -3 y antioxidantes diversos, así como la manipulación de otras moléculas de naturaleza no nutricional, como hormonas, factores de crecimiento, citoquinas y bloqueantes.

Estos aspectos que suponen para el futuro unas apasionantes vías de investigación, nacen del mejor conocimiento que se va teniendo de la fisiopatología de procesos tan graves como la sepsis, y de la reacción del organismo ante el ayuno y la agresión grave, de modo que se está intentando modular dicha respuesta a través de cambios en la composición cuantitativa y cualitativa de las fórmulas.

(*Nutr Hosp* 2006, 21:100-10)

Palabras clave: *Nutrición enteral. Inmunonutrición. Citoquinas. Respuesta inflamatoria sistémica. Arginina. Glutamina. Nucleótidos.  $\omega$ -3.*

**Correspondencia:** A. J. Pérez de la Cruz  
Unidad de Nutrición Clínica y Dietética  
Hospital Universitario Virgen de las Nieves  
Avda. Fuerzas Armadas, s/n.  
18014 Granada  
E-mail: antonioj.perez.sspa@juntadeandalucia.es

### PERSPECTIVES IN THE DESIGN AND DEVELOPMENT OF NEW PRODUCTS FOR ENTERAL NUTRITION

#### Abstract

Enteral nutrition is a technique that even though it was used in times immemorial, in the last 25 years has suffered a considerable development, from being considered a secondary therapeutic weapon destined only to feed the patient, to occupying an important status that goes beyond the single act of nourishing.

The quantitative composition but overall the qualitative one, is object of an interesting argument in which a profile allowing the modulation of certain aspects of the organism response through the supplementation with different nutrients is searched. That includes from the keeping of the intestinal trophism and of the anti-bacteria intestinal barrier, so important to avoid the frightening multiple organ dysfunction, up to the lessening of the Systemic Response Inflammatory Syndrome (SRIS), going through the immuno-modulative feeding concepts, specific-feeding, pharmaco-nutrient or eco-nutrition.

In this new dynamic not only certain nutrients such as glutamine, arginine, nucleotides,  $\omega$ -3 fatty acids and many antioxidants have acquired importance, but also the manipulation of other molecules of a non-nutritional nature, such as hormones, cytokines and blockers.

These aspects that imply passionate ways of investigation for the future are born from the better knowledge that is being acquired from such a severe pathophysiology processes such as sepsis and the organism response before fast and severe aggression; therefore, the modulation of that response through changes in the quantitative and qualitative formulas composition is being attempted.

(*Nutr Hosp* 2006, 21:100-10)

Key words: *Enteral nutrition. Immuno-nutrition. Cytokines. Systemic inflammatory response. Arginine. Glutamine. Nucleotides.  $\omega$ -3 fatty acids.*

La Nutrición Enteral podemos considerarla como una técnica relativamente moderna y en continuo desarrollo, que en su concepto literal puede dar cabida a un amplio abanico de posibilidades que abarca desde infusiones de líquidos no calóricos, pasando por dietas de tipo culinario, hasta las modernas dietas órgano-específicas administradas mediante sofisticadas técnicas.

Aunque hemos asistido a su rápida difusión en los últimos 30 años, constan descripciones de su utilización siglos antes de Cristo, existiendo excelentes revisiones en la literatura acerca de la aplicación de ésta técnica y de su evolución a lo largo del tiempo<sup>1-3</sup> en las que aparecen tanto los principios nutritivos utilizados, como los dispositivos y técnicas para su aplicación.

Considerando las modernas formulaciones, el primer hito importante apareció en 1950 cuando Greenstein y Winitz desarrollan las llamadas fórmulas «elementales» o definidas, en donde los elementos nutrientes estaban compuestos por cantidades conocidas de aminoácidos cristalinos, azúcares simples, ácidos grasos esenciales, minerales y vitaminas. Tras su utilización en ratas, fueron aplicadas en voluntarios humanos, demostrándose capaces de mantener la composición corporal y el peso durante períodos de 4 meses<sup>4-6</sup>. Su aplicación en pacientes quirúrgicos graves fue descrita en 1969 por Stefen y Randall<sup>6</sup> con excelentes resultados, y a partir de ahí se suceden de forma ininterrumpida los trabajos que demuestran su eficacia tanto cuando se trata de enfermedades digestivas como cuando el intestino se mantiene íntegro.

Si bien las primitivas dietas enterales químicamente definidas iban dirigidas a patologías específicas, fundamentalmente digestivas (las llamadas “*dietas elementales*” o “*elementales de 1ª generación*”), rápidamente la industria desarrolló formulaciones aplicables a situaciones clínicas que cursan con funcionalismo intestinal normal o poco alterado, y que pueden presentarse en el marco de patologías de variada índole: traumatismos (fundamentalmente faciales), comas de diversa etiología, procesos neurológicos, ventilación mecánica, etc., que imposibilitan una alimentación adecuada.

Nacieron así aquellos preparados que se conocen con el nombre de “*dietas poliméricas estándar*” ajustadas a las necesidades diarias de nutrientes, usando como referencia las RDA (Recommendation Dietary Intake), y que pueden constituir un soporte nutritivo exclusivo *ad aeternum* en multitud de situaciones clínicas. Actualmente, aunque estas dietas estándar constituyen el mayor contingente utilizado, por su aplicabilidad a la mayoría de los pacientes, se siguen desarrollando dietas específicas, utilizables en patologías restringidas, en donde al menos en teoría, su uso puede tener ventajas sobre las dietas convencionales.

Esta evolución ha incluido tanto la composición cuantitativa y cualitativa, como las formas de presentación, (polvo, líquido, “natillas”, “flanés”), concentración, saborización, y mecanismos de administración. La evolución ha sido tal, que en función de su fácil mani-

pulación, poca demanda de trabajo, asepsia en su manejo, fiabilidad, facilidad de administración, sabor y tolerancia, han desplazado por completo las antiguas mezclas que de forma tan engorrosa se preparaban en las Unidades de Nutrición Clínica y Dietética de nuestros hospitales.

Por otro lado, los conocimientos recientes sobre la importancia de mantener intacta la función de “*barrera intestinal*” antibacteriana mediante el aporte de nutrientes, ha variado totalmente el concepto de la nutrición enteral, que se ha convertido no solo en un soporte de apoyo, sino en una arma terapéutica de cara a prevenir procesos tan graves como el fallo multiorgánico; convirtiéndose por tanto en una técnica que va más allá del simple acto de alimentar y nutrir.

Así pues, ha sido el descubrimiento del papel del intestino en la respuesta inmune y la popularización de la nutrición enteral, lo que ha permitido no sólo suplir de manera exógena las necesidades metabólicas y nutricionales de los pacientes, sino también incorporar otros componentes que pueden aportar beneficios sobre las respuestas inmunológica, metabólica e inflamatoria, modificando la respuesta orgánica o contribuyendo a la recuperación del organismo.

## El intestino como órgano de defensa

El intestino es el órgano con el mayor número de células inmuno-competentes que están en contacto con el bolo alimenticio, y procesan miles de antígenos alimenticios y bacterianos. Entre el 70 y el 80% del tejido linfóide se encuentra alrededor del sistema intestinal, como Tejido Linfóide Asociado al Intestino, denominado con las siglas GALT (gut-associated lymphoid tissue) distribuido en la mucosa, placas de Peyer, submucosa, ganglios linfáticos mesentéricos y lámina propia.

La presencia o ausencia de nutrientes (absorbibles o no absorbibles) en la luz intestinal, modula: el tránsito intestinal; la diferenciación, maduración y crecimiento celular; la movilización de células de la cripta; y la función tanto de células epiteliales como inmunes.

Por otra parte, en el contenido intestinal se encuentran más de 500 especies de microorganismos con una concentración que en el colon puede alcanzar 1.010 UCF/g. Si además tenemos en cuenta que la superficie intestinal es de 150 m<sup>2</sup> (15 veces superior a la superficie de la piel), entenderemos que hay una “frontera” muy grande entre el contenido intestinal potencialmente dañino y el resto del organismo, que hay que proteger. De ahí la importancia de cuidar tanto la *barrera* intestinal que suponen las capas pre-mucosas y la mucosa en sí, como el resto de células que conforman la protección inmune. Esto implica la conservación de las condiciones fisiológicas que conlleva la presencia de nutrientes en la luz intestinal.

Cuando no se utiliza la vía enteral, la mucosa se desestructura y disminuye de grosor lo que provoca que se pierda el efecto barrera que suponen estas capas.

En efecto, el GALT se atrofia cuando el aparato digestivo no recibe nutrientes, lo que sucede no solo durante el ayuno, sino también en el curso de la Nutrición Parenteral Total (NPT). De Witt y cols.<sup>7</sup> 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 este autor, 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 puede conducir a nuevas modalidades terapéuticas que beneficiarían a los pacientes en los que la vía parenteral sea la única alternativa posible.

Estudios posteriores pusieron de manifiesto la trascendencia de mantener un aporte mínimo de nutrición enteral, aunque el paciente esté recibiendo NPT, con el objeto de "nutrir al intestino" y evitar la atrofia mucosa desencadenante de la traslocación bacteriana.

### **Desnutrición, agresión y sistema inmune**

La asociación de desnutrición con una disminución en la resistencia a la infección, ha sido un hecho conocido desde hace años, describiéndose de manera empírica, que los pacientes desnutridos sometidos a intervención quirúrgica, tienen una mortalidad más alta que los bien nutridos, al tiempo que presentaban una mayor incidencia de complicaciones infecciosas.

La descripción ulterior de la respuesta inmunológica mediada a través de pruebas de hipersensibilidad retardada y el recuento total de linfocitos en sangre periférica, señaló para este grupo de pacientes una estrecha relación entre el mal estado inmunológico y el desarrollo de infección postoperatorio y mortalidad debida a sepsis.

También se describió que, la inmunodepresión secundaria a la desnutrición, puede ser corregida con una nutrición adecuada; no obstante los enfermos con sepsis aguda pueden presentar episodios similares sin ayuno o desnutrición previa. En tales circunstancias, la nutrición enteral o parenteral puede prevenir la desnutrición, pero no hay evidencia de que disminuya la morbilidad y/o la mortalidad de manera significativa<sup>8</sup>.

En la actualidad se ha avanzado mucho en este campo, pero las perspectivas futuras son amplias en función de los avances que van apareciendo en el conocimiento de la fisiopatología de la agresión y de la acción específica de determinados nutrientes.

Efectivamente, son múltiples las patologías que pueden incidir sobre el estado inmunitario, de modo que ante la presencia de cualquier noxa, se desencadena una rápida respuesta del huésped, a través de la activación de cascadas bioquímicas y celulares, que inducen

la producción de mediadores celulares y de células inmunes efectoras, lo que se denomina el *Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica* (SRIS) caracterizado por la presencia de un estado hiperdinámico e hipercatabólico, mediado por elementos inflamatorios derivados del huésped, y que una vez activados tienen un curso evolutivo progresivo, seguido de una regresión lenta, siempre y cuando se haya logrado controlar el mecanismo iniciador del proceso y no se hayan añadido alteraciones secundarias como hipoperfusión o desnutrición entre otras.

La respuesta a la agresión incluye una serie de alteraciones metabólicas, hormonales e inmunológicas, que vienen modificadas tanto por factores dependientes del huésped (edad, sexo, enfermedad de base, estado nutricional, factores genéticos), como por la propia agresión *per se* (tipo, intensidad, duración). Se producen cambios en los diferentes tipos de mediadores: en los celulares (linfocitos, leucocitos polimorfonucleares, sistema monocito/macrófago, las propias células endoteliales, etcétera), en los mediadores moleculares primarios (citoquinas y sistema del complemento) y en los moleculares secundarios (radicales de oxígeno libres, eicosanoides, proteinasas y oxidantes tóxicos). Del equilibrio entre la activación, producción, síntesis y liberación de toda esta compleja serie de mediadores va a depender en última instancia el estado de la inmunocompetencia y la susceptibilidad a las infecciones<sup>9,10</sup>.

La pérdida de la competencia inmune en la situación de estrés se caracteriza por: un aumento de las concentraciones plasmáticas de las citoquinas proinflamatorias (TNF, IL-6, IL-8), una disminución de los niveles de las citoquinas reguladoras (IL-1, IL-2, IL-10, IFG), una desmedida activación del sistema monocito/macrófago, junto con descenso de la proliferación linfocitaria y una menor potencia bactericida de los neutrófilos.

La consecuencia de todo ello es un estado de inmunosupresión relativa con descenso local y sistémico de linfocitos y de macrófagos, un estado de hipercatabolismo con pérdidas muy elevadas de nitrógeno y una lesión de la mucosa del tracto gastrointestinal que aumenta la permeabilidad del intestino.

En éstas situaciones es necesario investigar si la manipulación del soporte nutritivo con nutrientes específicos, puede ser capaz de frenar la reacción hipercatabólica, constituyendo atractivas vías de investigación la utilización de la nutrientes órgano-específicos, factores de crecimiento o el bloqueo selectivo de las citoquinas y/o mediadores lipídicos.

Este amplio campo incluye la utilización de hormonas (insulina, glucagon, hormona del crecimiento, IGFs 1 y 2, EGF y GLP-2), esteroides (dandroleno, nafridofurilo), bloqueantes (somatostatina, somatostatina, fentolamina) y otras vías de exploración como la utilización de anticuerpos anti-TNF y anti IL1, la IL-1 alfa y beta, el clenbuterol o el metaprolenol.

Especial interés constituyen los efectos metabólicos de la hormona de crecimiento, en cuanto que juega un

papel importante en el transporte de aminoácidos, en la estimulación celular de la síntesis proteica, de ADN/ARN y de poliaminas, en la estimulación de la lipólisis y en la inhibición de la insulina, contribuyendo a la disminución de la grasa corporal y aumento de masa magra.

La manipulación de las citoquinas puede suponer en el futuro un gran avance. Efectivamente, el TNF es una citoquina íntimamente ligada a los fenómenos catabólicos que abarca desde el paciente crítico al oncológico, o en temas tan dispares como la obesidad o el ejercicio. El TNF tiene un efecto hipercatabólico marcado, inhibe la lipoproteinlipasa, la acetil-CoA carboxilasa, la síntesis de ácidos grasos y la síntesis de triglicéridos a partir de los carbohidratos.

Del mismo modo, la manipulación de las IL-1 podría utilizarse en el soporte nutricional puesto que conlleva un aumento de síntesis de Reactantes de Fase Aguda, del Factor Inductor de Proteólisis, cambios en la inmunidad humoral y celular, elevación en los niveles de insulina, glucagón, ACTH y glucocorticoides, y en definitiva determina un aumento de la neoglucogénesis.

Grandes expectativas constituyen para el futuro las líneas abiertas con la utilización de antioxidantes, puesto que se ha observado que cualquier agresión que sea capaz de inducir una situación de estrés metabólico, desencadena una producción masiva de especies reactivas de oxígeno (ROS). Estas moléculas atacan a todo tipo de sustratos biológicos, especialmente ácidos grasos poliinsaturados, proteínas y ADN con pérdida de sus funciones, generando lo que se conoce como estrés oxidativo (EO).

Las consecuencias de ésta producción excesiva de ROS pueden ser nocivas para los pacientes, sobre todo cuando los mecanismos de defensa antioxidante endógenos están disminuidos. El desequilibrio entre pro-oxidantes y antioxidantes está involucrado en patologías tan diversas como el cáncer (pulmón, estómago, mama, colon), arteriosclerosis, artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria intestinal, procesos de tipo neurodegenerativo (enfermedad de Alzheimer, Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica y enfermedades cerebrovasculares), fibrosis quística, cataratas, algunas formas de diabetes, e incluso en procesos tan graves como el síndrome de distrés respiratorio del adulto.

La capacidad antioxidante puede estar comprometida en estas enfermedades por la redistribución y la utilización incrementada de las proteínas del plasma, como expresión de una respuesta inflamatoria aguda; o bien por la presencia de un estado nutricional deficiente y/o un aporte insuficiente de sustancias nutritivas.

Por todo ello, el papel de las ROS y los antioxidantes en el desarrollo de las enfermedades ha venido creciendo en importancia, hasta el punto que varios compuestos del sistema ROS-antioxidantes son considerados hoy nutrientes específicos, por lo que el papel de la nutrición enteral en el control del estrés metabólico mediante el

control del EO, es una vía de investigación con muchas expectativas, que aún está en sus comienzos.

En este marco, se ha estudiado la administración de nutrientes con efectos antioxidantes, con la idea de proteger los tejidos y órganos de las consecuencias adversas del ataque de las ROS, si bien no está claramente demostrada ni su bondad, ni la seguridad, ni la dosis de los mismos, ya que el aporte de cantidades elevadas de algunos de ellos pueden actuar como pro-oxidantes.

Ello abre nuevas posibilidades de investigación en la nutrición enteral en donde jugarán un papel capital las cantidades de antioxidantes, para corregir el control termodinámico y cinético de los sistemas enzimáticos, la modificación de la síntesis de enzimas (traducción del ARN mensajero), la activación/inactivación de los factores de transcripción, y en fin, para intentar conseguir un aumento de la síntesis y un descenso de la degradación proteica.

La exploración del sistema antioxidante incluye no solamente modificar las cantidades de las vitaminas clásicas (tocoferoles, ácido ascórbico y beta-carotenos) y oligoelementos (selenio, zinc y cobre), sino que también hay que continuar investigado acerca de la manipulación de enzimas (superóxido dismutasa, catalasa, glutatión peroxidasa y glutatión reductasa), y otras moléculas antioxidantes (manganeso, flavonoides, taurina, ubiquinona, metionina, melatonina, cisteína, N-acetil-cisteína, urato y bilirrubina). Todo ello supone nuevas perspectivas de cara al futuro desarrollo de la nutrición enteral.

### **Modulación de la función inmunológica mediante la nutrición**

Conceptos como el de nutrición órgano-específica, se han incorporado con fuerza al lenguaje clínico a la hora de hablar de nutrición enteral, de modo que mientras en los años 70 y 80 del siglo pasado, las investigaciones se centraban casi con exclusividad en la alimentación por vía parenteral, y el ayuno "terapéutico" era una práctica habitual en diversas patologías: paciente crítico, fracaso renal, enfermedad inflamatoria intestinal, etc., a partir de la década de los 90, el mejor conocimiento de la fisiología intestinal y el de su papel como órgano endocrino y de defensa inmunitaria, ha permitido el relanzamiento de la nutrición como arma terapéutica.

Actualmente se sabe que ciertos componentes de las formulaciones de nutrición enteral o parenteral pueden afectar de manera adversa la función inmunológica, mientras que otros pueden reestablecerla o aumentar las respuestas. Este nuevo concepto ha llevado a clasificar y seleccionar los nutrientes y su vía de administración como agentes inmunomoduladores o nutrientes-específicos.

Entre los numerosos compuestos estudiados se incluyen:

- Carbohidratos: Fructosa, sorbitol, xilitol, glicerol.
- Grasas: MCT, SCT, n-3, n-9.
- Sustancias nitrogenadas: Nucleótidos, AACR, arginina, glutamina.
- Antioxidantes: Vitaminas A, C, E, betacarotenos.
- Poliaminas.
- Hormonas: Insulina, esteroides (nandrolona, estanozolol).
- Bloqueantes: alfa-adrenérgico (fentolamina, timoxamina), beta-adrenérgico.
- Factores de crecimiento: HG, IGF-1.
- Citoquinas y anticitoquinas: TNF, IL-1, IL-2, IL-6.
- Otros mediadores: Naftidrofurilo, pentobarbital, clembuterol, metaproterenol.

De éstos sustratos, los que cuentan actualmente con una base experimental para poder ser considerados como inmunonutrientes, también llamados farmaconutrientes o nutrientes sistema específicos, son la arginina, la glutamina, los aminoácidos de cadena ramificada, los ácidos grasos de la serie omega-3, los nucleótidos, la fibra dietética y los antioxidantes (que incluyen a los oligoelementos y vitaminas).

### Arginina

Es un aminoácido semiesencial que se convierte en esencial durante la fase de crecimiento y en situaciones hipermetabólicas y sépticas. Participa en el ciclo de la urea, regulando la detoxificación del amonio. Estimula la liberación de hormonas anabólicas y de factores de crecimiento, incrementando así mismo la secreción de hormonas pituitarias, pancreáticas y suprarrenales. Interviene en el proceso de cicatrización y ejerce una actividad reguladora del mismo. Participa en la síntesis de poliaminas que modulan la división, diferenciación y crecimiento celulares<sup>9,11,12</sup>, y es el único sustrato para la síntesis de óxido nítrico (NO).

La producción excesiva de NO característica del SRIS, provoca hipotensión y disminución de las resistencias vasculares pulmonares y sistémicas. El NO también se ha implicado en la regulación de la respiración celular y es posiblemente responsable de los trastornos de la utilización de oxígeno en la sepsis<sup>13,14</sup>.

Hoy se discute el posible perjuicio de la suplementación con arginina de acuerdo con el papel central del NO en el SRIS; parece demostrado su efecto positivo en la cicatrización en estudios animales pero no así en humanos, mientras que el efecto inmune está probado en ambos, siendo un factor determinante la dosis a utilizar.

La suplementación de arginina mejora la supervivencia en modelos de trauma y hemorragia. Mejora el flujo coronario en pacientes con enfermedad coronaria, aumenta el tiempo de claudicación en los pacientes con enfermedad vascular periférica y disminuye la tensión arterial en pacientes con trasplante renal y hemodiálisis. Sin embargo, su utilización en el paciente crítico es objeto de una viva controversia<sup>13,14</sup>.

### Glutamina

La glutamina es el aminoácido más abundante en el cuerpo humano, representando el 60% del pool de aminoácidos libres del músculo esquelético y un 20% del pool de aminoácidos libres en el plasma. Constituye un sustrato para la producción de amonio en los riñones y funciona como portador de nitrógeno entre los tejidos. Es un precursor para la biosíntesis de purina y pirimidina y se piensa que es el combustible oxidativo primario para las células de división celular rápida como enterocitos y linfocitos, al tiempo que también sirve para regular la síntesis de proteínas e inhibir su degradación.

La glutamina ha sido tradicionalmente clasificada como un aminoácido no esencial por que puede ser sintetizado a partir de sus precursores en casi todos los tejidos. Por esta razón y porque es inestable en soluciones acuosas, las fórmulas de nutrición parenteral total no han sido suplementadas con glutamina hasta que recientemente se han incluido como dipéptidos.

Durante los estados catabólicos, traumatismos y quemaduras, los depósitos de glutamina se agotan y la biosíntesis frecuentemente no responde a las demandas incrementadas de los tejidos que metabolizan de preferencia glutamina, como el enterocito. Por eso, en pacientes hipercatabólicos, la glutamina puede ser un aminoácido esencial.

Los estudios clínicos han demostrado que la glutamina reduce las complicaciones infecciosas, estancia hospitalaria y mejora el balance nitrogenado. Reduce la mortalidad y previene alteraciones en la permeabilidad de la mucosa digestiva. Mejora la respuesta inmunitaria, disminuye la hiperaminoacidemia en el trauma y aumenta los niveles de GH e insulina y produce arginina.

### Nucleótidos

Los nucleótidos son los precursores del DNA Y RNA y permiten la transferencia energética celular a través del NAD y NADP. Son necesarios para mantener una función inmunológica normal y se piensa que durante situaciones de estrés, como en el trauma o sepsis, el déficit de nucleótidos puede ser responsable de las alteraciones inmunológicas de los pacientes. Esto es debido a que algunas células de replicación rápida, como linfocitos T y enterocitos, fallan en su capacidad para sintetizar nucleótidos y dependen de los aportes procedentes de la dieta para ser capaces de mantener la síntesis proteica y su rápida proliferación. Por ello la suplementación de la dieta con ARN al 25% o con bases pirimidínicas, especialmente uracilo, pueda ser beneficioso como defensa frente a la agresividad bacteriana y para mantener una función inmunitaria normal.

Se ha observado que mientras que las dietas sin nucleótidos suprimen de manera selectiva las células T-Helper, la suplementación de la dieta con estos sustratos beneficia tanto a estas células, como a las pobla-

ciones de macrófagos y a la proliferación de los enterocitos de la mucosa intestinal.

### Ácidos grasos $\omega$ -3

El interés de los lípidos a lo largo de estos últimos años se ha ido incrementando a medida que se han ido conociendo sus implicaciones en numerosos mecanismos biológicos, entre ellos los procesos de regulación de la inflamación y de la respuesta inmune.

Los lípidos de la dieta, además de servir como fuente de ácidos grasos esenciales, fuente calórica y como portadores de vitaminas liposolubles, son un componente estructural fundamental de las membranas celulares donde regulan su fluidez e intervienen en la actividad de los receptores, por lo que juegan un importante papel en la respuesta inmunológica, tanto a nivel del mantenimiento de las estructuras celulares, como a nivel de la comunicación intra- e intercelular.

El ácido linoleico ( $\omega$ -6) y sus derivados, el ácido araquidónico, el ácido linolénico ( $\omega$ -3) y sus productos derivados, ácido eicosapentanoico y docosahecanoico, reflejan los niveles circulantes de los lípidos.

El ácido linoleico es potencialmente pro inflamatorio al estimular la producción de interleuquina 1 (IL 1), el factor de necrosis tumoral alfa (TNF) y la IL 6 la cual estimula la síntesis de eicosanoides. La adición de ácidos grasos poliinsaturados  $\omega$ -3 (PUFAs  $\omega$ -3) limita este efecto proinflamatorio: los PUFAs  $\omega$ -3 inhiben la conversión del ácido linoleico al ácido araquidónico. Además, los PUFAs  $\omega$ -3 reemplazan a los PUFAs  $\omega$ -6 en los fosfolípidos de las membranas celulares, lo cual está asociado con la producción de prostaglandinas y leucotrienos de las series 3 y 5 con una reducción del potencial pro inflamatorio.

Por lo tanto, los ácidos grasos  $\omega$ -3, que están incluidos en las principales fórmulas comerciales disponibles para inmunonutrición tienen un papel antiinflamatorio<sup>9</sup>. Sin embargo la utilización de los PUFA  $\omega$ -3 basada exclusivamente en sus propiedades antiinflamatorias quizá sea contraproducente, siendo precisos ensayos clínicos aleatorizados con inmunonutrición para que en primera instancia se pruebe que no hacen daño.

Existen así mismo algunas atractivas vías de investigación destinadas a conseguir revertir la caquexia cancerosa con la adición de ácidos grasos  $\omega$ -3 a las fórmulas de nutrición enteral.

### Antioxidantes: oligoelementos y vitaminas

En general realizan funciones enzimáticas, actúan en la regulación de procesos metabólicos, forman parte de macromoléculas, intervienen en la actividad hormonal y en la respuesta al estrés oxidativo, etc.

Las alteraciones inmunológicas provocadas por déficit de oligoelementos y vitaminas han sido amplia-

mente recogidas en la literatura. Sin embargo no se conocen con seguridad cuáles son los requerimientos de estos elementos en las diferentes enfermedades.

Se sabe, por ejemplo, que la administración de dosis muy elevadas de vitamina C y elevadas de vitamina A y hierro determinan efectos beneficiosos en modelos animales con lesiones térmicas; y 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; sin embargo, queda por determinar cuál es la cantidad óptima de vitaminas y elementos trazas durante el tratamiento de un infección establecida en humanos.

También es sabido que los excesos de determinados micronutrientes provocan alteración de la respuesta inmune; así el exceso de hierro aumenta la virulencia bacteriana y el elevado aporte de zinc puede afectar la función de linfocitos T y granulocitos; sin embargo el déficit de éstos y otros oligoelementos provocan alteraciones importantes de la respuesta inmune. Por ello, aunque se asume que sus necesidades están aumentadas en la enfermedad grave, resulta difícil determinar con exactitud los requerimientos óptimos de oligoelementos y vitaminas en las diferentes situaciones patológicas, constituyendo de cara al futuro una sugerente vía de investigación.

### Fibra dietética, pre y pro bióticos

La fibra dietética comprende un conjunto muy heterogéneo de moléculas complejas, que ha ido aumentando con los años a medida que se han descubierto nuevos componentes. Basándose en los avances más reciente, la definición propuesta por diversos autores es "cualquier componente de la dieta que alcanza el colon sin ser absorbido en un intestino humano sano". Esta definición no restringe la fibra dietética a los carbohidratos clásicos sino también a otras sustancias, como la lignina, inulina y fructooligosacáridos<sup>17</sup>.

Algunas fibras de carácter soluble, sufren fermentación anaerobia por la flora bacteriana colónica, con producción de ácidos grasos de cadena corta (butirato, propionato y lactato) y la consiguiente disminución del pH intraluminal. El butirato es la principal fuente de energía para el colonocito.

Los ácidos grasos de cadena corta, son generados en el colon como consecuencia de la fermentación bacteriana de la fibra de la dieta por especies de *Bifidobacterium* y *Lactobacillus Eubacterium*. Estos ácidos grasos son rápidamente absorbidos por la mucosa intestinal y constituyen una fuente importante de sustratos para el metabolismo del colonocito, estimulan el trofismo de la mucosa, la absorción de agua y sodio e inducen la producción de enzimas que favorecen la regeneración de la mucosa<sup>18,19</sup>.

El ácido graso de cadena corta más estudiado ha sido el butirato, del que se demostró que tiene un efecto

antiinflamatorio directo, debido a la inhibición de la transcripción del factor nuclear *k-B* en el núcleo y su subsecuente unión al AND, lo que previene la transcripción de los mediadores proinflamatorios. Se ha visto también, que inhiben la activación y proliferación de linfocitos y la actividad de mieloperoxidasa en neutrófilos, responsable de lesiones tisulares específicas.

En estudios realizados en humanos y animales, se ha comprobado que la ingestión de “fibra resistente” se acompaña de un incremento de *Lactobacillus* y *Bifidobacillus* en el colon y un aumento en la concentración fecal de butirato<sup>20</sup>.

Las fibras son, sin embargo ineficaces en ausencia de flora. El suministro de bacterias ácido lácticas específicas ofrecen una herramienta para modular la respuesta en fase aguda y limitar la sobreinfección. Existe evidencia de que las bacterias ácido lácticas y las fibras actúan conjuntamente y potencian sus efectos recíprocamente. Por lo tanto se puede esperar tener efectos clínicos más beneficiosos combinando varias bacterias ácido lácticas y varias fibras<sup>21</sup>.

Existe ya una formulación prometedora que incluye cuatro tipos de bacterias ácido lácticas (de actividad prebiótica) y cuatro fibras distintas (de actividad prebiótica), y que posee una alta bioactividad; incluyendo la capacidad de adhesión del moco, capacidad de fermentación, índice antioxidante, factor de transcripción NF- $\kappa$ B, influencia en la liberación de citoquinas, etc.<sup>21</sup>.

Aún no es posible identificar claramente los mecanismos involucrados en la relación causa-efecto entre la modulación del sistema inmune por el consumo de bacterias ácido lácticas y los beneficios para la salud. En este sentido hay que incidir en el estudio de factores que pueden influir en los resultados obtenidos como son: genética y edad del sujeto, así como la dosis, tipo de bacterias ácido lácticas y frecuencia del consumo de un determinado producto. El estudio sobre estos factores va a ser clave para entender las repercusiones y los motivos por los cuales determinadas bacterias ácido lácticas pueden tener un mayor o menor efecto en ciertas circunstancias.

## Revisión de la evidencia

La utilización de fórmulas enriquecidas en determinados nutrientes ha dado lugar a gran número de estudios y meta-análisis<sup>16,22,23</sup> destinados a comprobar la utilidad de la utilización de dichas formulaciones, lo que ha permitido profundizar en el conocimiento del mecanismo de acción de cada inmunonutriente y en cómo, mediante la acción conjunta de éstos, se puede fortalecer el sistema inmune y se protege contra la actividad oxidativa y el exagerado proceso inflamatorio característico del SRIS, que a menudo determina una parálisis del sistema inmunitario durante los primeros días de la enfermedad, y cambios importantes en la microcirculación.

En los ensayos clínicos realizados se han utilizado habitualmente dos tipos de dietas: 1) dieta enteral control, isocalórica e isonitrogenada, y 2) dieta enteral

enriquecida con ácidos grasos omega-3, arginina y nucleótidos.

En este sentido se ha intentado evidenciar con desigual fortuna, la utilidad de estos nutrientes, en donde la discrepancia de los resultados obedece principalmente a cuestiones metodológicas, pero también a que, sobretudo en pacientes críticos, el papel de la nutrición ocupa a menudo un puesto secundario, diluido entre la gran variabilidad de factores que pueden condicionar la evolución clínica de los enfermos.

## Inmunonutrición en pacientes traumatizados

Los pacientes con traumatismos habitualmente están bien nutridos en el momento del ingreso hospitalario, característica no compartida con otros procesos igualmente graves. En aquellos con lesiones severas donde no es posible la alimentación normal *per se*, se recomienda la nutrición enteral precoz para reducir la infección subsiguiente, principalmente porque la duración del SRIS puede ser prolongada. Por lo tanto, la población de pacientes con trauma representa una buena oportunidad para evaluar la inmunonutrición comparada con la alimentación nutricional estándar. La mayoría de los estudios que incluyen fórmulas inmunomoduladoras y un control isonitrogenado tienen un tamaño muestral limitado. El único estudio con una población idónea, desafortunadamente utilizó una fórmula control inapropiada pues contenía bajas cantidades de proteínas, por lo que no se sabe con seguridad si la fórmula que mejora la inmunidad es superior a la alimentación convencional isonitrogenada<sup>24</sup>.

Los datos no son contundentes a favor de la inmunonutrición, aunque sugieren un beneficio. Los únicos 2 ensayos bien controlados realizados por Méndez y cols.<sup>25</sup> y Kusdk y cols.<sup>26</sup> tuvieron resultados radicalmente diferentes, uno favorables y el otro negativo en cuanto a las reducciones de las complicaciones infecciosas. La mayor diferencia fue que en el ensayo favorable se utilizó una fórmula experimental que contenía cantidades sustancialmente menores de arginina (6,6 g/l comparada con 14 g/l) y no contenía nucleótidos, surgiendo la inquietud de que la cantidad y cualidad exacta de los constituyentes de la fórmula podría ser un elemento de importancia.

## Inmunonutrición en la cirugía del cáncer gastrointestinal

El segundo grupo en que el beneficio de la inmunonutrición podría ser evidente, es en pacientes con cirugía electiva del tracto gastrointestinal superior o con cáncer faríngeo. Al contrario que en los pacientes traumatizados, la malnutrición subyacente hace que esta población sea más vulnerable a las complicaciones de cualquier tipo, incluyendo las infecciosas.

Braga y cols.<sup>28</sup> realizaron un seguimiento de seis meses a pacientes con una pérdida de peso mayor al 10% del peso corporal, que fueron asignados aleatoriamente a tres tratamientos diferentes: inmunonutrición pre y postoperatoria, inmunonutrición pre-operatoria más una fórmula control postoperatoria y fórmula control única postoperatoria, observando que: El grupo que recibió inmunonutrición antes o después de la cirugía tuvo menores complicaciones que aquellos alimentados con la fórmula control postoperatoria. A pesar de que el análisis estadístico no confirmó esto, el uso de la inmunonutrición tanto antes como después de la cirugía en pacientes malnutridos mostró una tendencia a ser más eficaz.

Los únicos autores que consideraron a la mayoría de los pacientes malnutridos por separado fueron Riso y cols.<sup>29</sup>. En su estudio, los pacientes con cáncer de cabeza y cuello no mostraron un mayor beneficio de la inmunonutrición; al subgrupo mal nutrido le fue administrado este tratamiento comparado con la fórmula control, mostrándose beneficios en términos de infección de las heridas y complicaciones.

Cuando se evalúan los resultados de los estudios referentes a la utilización de fórmulas inmunomoduladoras en pacientes con cáncer gastrointestinal, se hacen evidentes defectos sustanciales en su diseño. Los ensayos más grandes<sup>30,31</sup> no son análisis de intención de tratar en toda la población alimentada, porque aquellos que eran intolerantes a 3.000 ml no fueron examinados posteriormente en la asignación aleatoria.

Otro grupo de investigación ha publicado dos importantes estudios: preoperatorio más nutrición postoperatoria (inmunonutrición comparada con el control)<sup>32,33</sup> o nutrición postoperatoria como único tratamiento (inmunonutrición comparada con el control) que incluyó a un grupo comparativo de nutrición parenteral total<sup>34-39</sup>. Parece ser que cada nueva publicación puede representar un análisis de una subpoblación de sus pacientes o ser un reanálisis con pacientes adicionales. Esto es particularmente preocupante porque puede representar un sesgo en la evaluación de los resultados.

La publicación más reciente de este grupo fue un ensayo controlado aleatorizado de inmunonutrición comparado con fluidos intravenosos en pacientes que no estaban significativamente malnutridos al momento del estudio y que no habían sido incluidos en ninguna publicación anterior<sup>40</sup>. Dos subestudios de inmunonutrición fueron realizados: preoperatorio por 5 días solamente y ambos preoperatorio y postoperatorio. En los dos se encontró un beneficio significativo de la inmunonutrición en cuanto a las infecciones postoperatorias y la duración de la estancia hospitalaria.

Estos estudios a pesar de sus posibles defectos metodológicos, sugieren un beneficio de la inmunonutrición en cuanto a complicaciones infecciosas en pacientes con cáncer del tracto gastrointestinal superior que reciben cirugía.

## Inmunonutrición en pacientes críticos

El grupo de pacientes en el cual existen la mayoría de las dudas en cuanto a riesgo vs beneficio de las dietas inmunomoduladoras es en la población de UCI, ya que la heterogeneidad de pacientes es mayor en los mismos que en cáncer gastrointestinal, trauma, u otras patologías igualmente graves, y por ello, la variabilidad de los resultados no debería ser sorprendente.

Tres amplios estudios de pacientes de UCI han sido publicados<sup>22,27,41</sup> aunque uno<sup>41</sup> utilizó una fórmula control discutible porque proporcionó menos proteínas. En ese estudio particular, se obtuvieron más muertes en el grupo de inmunonutrición y no se encontró ningún beneficio. La inmunonutrición redujo la mortalidad en el segundo estudio<sup>27</sup>, mientras que en el tercero<sup>22</sup>, que incluye mayor número de pacientes, no se encontró diferencia con el grupo control en el análisis de intención de tratar. Así pues es controvertido recomendar las dietas inmunomoduladoras en esta población.

Una lectura más detallada de los dos estudios<sup>22,27</sup> que utilizan una fórmula nutricional control apropiada revela que la gran diferencia en la proporción de pacientes que recibieron una cantidad adecuada de nutrientes es una de las razones que podría explicar la controversia en los resultados. La alimentación se consideró adecuada cuando el aporte fue mayor de 833 ml/día, alcanzada solo en el 26% de los pacientes. El estudio no mostró ningún beneficio de inmunonutrición en el análisis de intención de tratar (aunque el 26% que representó a los bien alimentados, si mostró beneficios marcados cuando se los comparó con los controles bien alimentados). En contraste, la extrapolación de datos dados en el estudio de Galban y cols.<sup>27</sup> sugiere que aproximadamente el 84% de pacientes recibieron más de 820 ml/día, y aquí la inmunonutrición redujo la mortalidad.

En el discutido estudio de UCI de Bower y cols.<sup>41</sup> se observó que, aún cuando se obtuvieron resultados negativos, hubo una reducción de la estancia hospitalaria en pacientes con inmunonutrición comparados con el grupo control alimentado con menos proteínas, en el que se encontró una tolerancia mayor de 821 ml/día (probablemente aquellos que estaban menos críticos). No está claro si el cálculo de estancia consideró el número de muertes (mayor con inmunonutrición, aunque no significativamente).

Un subgrupo de pacientes de la UCI, con quemaduras, fueron evaluados en dos estudios de inmunonutrición<sup>42,43</sup>. Sólo en uno de ellos, el grupo control, tuvo una fórmula inmunomoduladora adecuada, la cual no mostró beneficio sobre la estándar.

Una alternativa para explicar la inefectividad de la inmunonutrición en algunos estudios de UCI es que, la población está tan enferma, que ninguna manipulación dietética puede ser lo suficientemente poderosa para modificar el curso de la enfermedad. Sin embargo, en



el estudio de Galban y cols.<sup>27</sup> el grupo que más se benefició con la intervención fue aquel con valores de APACHE (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation) de entre 10 y 15.

No está claro aún, cuales son los constituyentes más efectivos para mejorar la respuesta inmunológica, ya que generalmente, los componentes no han sido rigurosos e independientemente evaluados en muchos ensayos. En estudios humanos algunos autores han examinado los indicadores de la función inmune como una alternativa para valorar resultados clínicos definitivos. En pacientes tratados con una fórmula inmunomoduladora, se observó un incremento de linfocitos T activados, gamma interferón y células natural killer, y altas concentraciones de inmunoglobulinas M y G, en comparación con una fórmula control. En otros estudios, la fagocitosis de los leucocitos polimorfonucleares y el Distrés respiratorio mejoró notablemente. Por otro lado, se observó una disminución de interleuquina 6 y factor de necrosis tumoral alfa en el postoperatorio.

### **Cantidad y tiempo de la inmunonutrición**

La evidencia existente sugiere que a menos que la inmunonutrición sea administrada en cantidades suficientes en función del proceso de base, los resultados no son sorprendentes. Esto está en relación al hecho de que para maximizar los beneficios de la inmunonutrición, los pacientes requieren una administración mayor a 800 ml/día.

El efecto de la duración de la inmunonutrición se aprecia más claramente en el ensayo de Braga y cols.<sup>28</sup>, en el cual, los pacientes quirúrgicos malnutridos, fueron aleatoriamente asignados a recibir por yeyunostomía 1.000 ml de una fórmula inmunomoduladora o una fórmula control isonitrogenada durante siete días previos a la cirugía y una semana en el período postoperatorio.

Se observaron ventajas en el análisis por intención de tratar en el grupo experimental, quienes tuvieron una reducción de las complicaciones infecciosas. Este hallazgo es más sorprendente cuando se contrasta con otros ensayos en pacientes quirúrgicos en los cuales los resultados de muchos de los análisis de intención para tratar fueron negativos.

La importancia de la duración, cantidad y tiempo de la inmunonutrición, se analiza en dos estudios del mismo grupo de pacientes con cáncer gastrointestinal intervenidos quirúrgicamente<sup>30,31</sup> a los que se les administró inmunonutrición o una fórmula isonitrogenada e isocalórica. En el primer estudio de 164 pacientes asignados aleatoriamente a inmunonutrición o dieta control, no mostraron diferencias significativas en las complicaciones entre los grupos<sup>30</sup>. Sin embargo, se observó que a los cinco días de la cirugía, las complica-

ciones se redujeron en el grupo de pacientes tratados con la fórmula inmunomoduladora.

En el segundo estudio de este grupo<sup>31</sup>, los pacientes fueron asignados a tratamiento nutricional pre y postoperatorio, con inmunonutrición o una dieta control, observándose una reducción del número total de complicaciones con la inmunonutrición. Desafortunadamente, en ninguno de estos estudios los resultados fueron presentados como análisis con intención de tratar, por lo que los resultados no son concluyentes.

### **El futuro de la nutrición enteral**

A pesar de los numerosos estudios publicados, los meta-análisis realizados y el gran esfuerzo que industria e investigadores realizan para demostrar la evidencia científica de los beneficios de las dietas inmunomoduladoras, aún no disponemos de afirmaciones categóricas acerca de su utilidad, más cercana en los pacientes quirúrgicos que en los críticos, lo cual no debe de llevarnos al pesimismo sino por el contrario debe de impulsar vías de investigación futuras destinadas a definir las características cuanti y cualitativas que deben poseer las fórmulas.

Después de casi 20 años de investigación, 18 ensayos aleatorizados en 2.348 pacientes críticamente enfermos, y millones de dólares invertidos. ¿Por qué no se puede demostrar un efecto positivo del tratamiento asociado con las dietas inmunomoduladoras? ¿Se necesitan más ensayos para probar las bondades de estos nutrientes especiales? o, ¿Tenemos que preguntarnos si hay problemas fundamentales con nuestros avances para demostrar la hipótesis de que determinados nutrientes con propiedades metabólicas e inmunológicas mejorarán los resultados en los pacientes críticamente enfermos? Quizá el problema es más complejo por el hecho de que los múltiples nutrientes con propiedades inmunomoduladoras se combinan en unos productos nutricionales únicos y probados en poblaciones de pacientes muy heterogéneas<sup>44</sup>.

Los conocimientos actuales para determinar aquellos nutrientes claves que podrían tener efectos positivos en pacientes críticamente enfermos no están definidos. Necesitamos un nuevo paradigma científico para iluminar las perspectivas futuras, que puede enfocarse en nutrientes simples, estudiados en forma disociada, probados en extensas poblaciones de pacientes homogéneos y en ensayos clínicos aleatorizados diseñados rigurosamente. Quizá la etiqueta "Inmunonutrición" representa el "antiguo" concepto y la "Farmaconutrición" podría ser el pilar del nuevo paradigma.

El futuro de la nutrición enteral pasa por la valoración correcta del estado nutritivo mediante el establecimiento de criterios basados en la historia clínica, examen físico y pruebas de laboratorio que permitan identificar correctamente aquellos grupos de riesgo de padecer malnutrición y su relación con el pronóstico clínico. También hay que profundizar en el desarrollo

de técnicas objetivas de valoración nutricional con el mismo fin, constituyendo áreas potenciales los test de función muscular y el análisis de la composición corporal.

En el Síndrome del Intestino Corto, la nutrición enteral que tan acertadamente ha sustituido en numerosas ocasiones a la NPT, puede suponer un apoyo importante de forma precoz tras la actuación quirúrgica, constituyendo vías futuras la profundización en el conocimiento de los patrones de motilidad intestinal y regulación del tránsito, el análisis de los factores de crecimiento, así como las mejoras en el trasplante intestinal.

Respecto a la Enfermedad Inflamatoria Intestinal, tan emergente en la actualidad, aparte de profundizar en su fisiopatología, pero sobre todo en su etiología, se mantienen incógnitas como el determinar el alcance de la eficacia de la nutrición enteral como terapia en la enfermedad de Crohn esteroide resistente o dependiente, o el determinar su utilidad perioperatoria para disminuir el tamaño de la resección y las complicaciones, así como determinar la eficacia de nutrientes específicos, y las relaciones entre factores dietéticos y actividad inflamatoria.

En las pancreatitis agudas, es necesario comprobar las ventajas de las fórmulas sin grasas, el diseño de otras específicas, así como demostrar realmente la importancia del lugar de infusión.

En los pacientes con enfermedades caquetizantes, son necesarios estudios controlados para determinar el efecto de la nutrición enteral en la composición corporal, estado funcional, calidad de vida y resultados clínicos en pacientes con caquexia. Igualmente es necesario el establecimiento de criterios objetivos para identificar pacientes que pueden beneficiarse a largo plazo del soporte nutricional, evaluar los efectos potenciales de nutrientes específicos: glutamina, arginina, ARN, ácidos grasos  $\omega$ -3 y otros, así como el mejor modo para estudiar la composición corporal.

En cuanto al soporte perioperatorio habrá que profundizar en confirmar sus ventajas frente a la NPT, incluyendo resultados a largo plazo y la relación coste-beneficio. Son necesarios estudios controlados para evaluar la eficacia de la nutrición enteral perioperatoria en pacientes con alto riesgo de complicaciones postoperatorias, y es necesario continuar evaluando los efectos potenciales de determinados nutrientes con objeto de comprobar la mejoría de la función inmune, de la respuesta inflamatoria y la recuperación de la cirugía.

Por último en el paciente crítico, se necesitan estudios clínicos que demuestren la eficacia de la nutrición enteral que incluyan: mortalidad, morbilidad, función de órganos, estancia en UCI y en el hospital, rehabilitación en el tiempo y calidad de vida. También es necesario definir el tiempo de nutrición enteral, la cantidad y la calidad de los distintos nutrientes, con especial interés en el papel de nutrientes específicos y el posible efecto beneficioso de las hormonas anabólicas, la hormona de crecimiento y el bloqueo de las citoquinas catabólicas.

La nutrición enteral adquirirá mayor importancia, el estudio del intestino como barrera, como órgano de secreción interna, como liberador de hormonas y de polipéptidos activos será clave para el desarrollo de nuevas formulaciones. El desarrollo de la *econutrición* como recontaminante intestinal y para favorecer digestión y absorción ocupará un puesto preferente al igual que el desarrollo de *formulaciones órgano-específicas* dirigidas a entidades clínicas concretas, así como el de formulaciones con efecto *farmacnutriente* frente a infecciones.

El efecto farmacológico de diversos nutrientes seguirá investigándose. 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  $\omega$ -3 con que se puede actuar sobre las situaciones de inmunodeficiencia que acompañan a la desnutrición, al cáncer, a las intervenciones quirúrgicas graves o los fenómenos de inmunidad de variada etiología; o bien 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 próximos años.

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 requerirán muchos años de investigación hasta que se definan indicaciones, dosis idóneas, pautas y la seguridad en su utilización.

Asimismo, la nutrición profiláctica o preventiva antes de intervenciones quirúrgicas programadas está aún por desarrollarse. Deberá ser práctica habitual el reconocimiento previo de la desnutrición y la corrección preoperatoria en determinados grupos de pacientes, tributarios de intervenciones quirúrgicas, que se presentan habitualmente con déficit nutricional, o con alteraciones de otra índole, inmunitarias, carenciales, etcétera, que ensombrecen el pronóstico.

Está claro que, la tendencia actual, y de futuro, pasa por conseguir mejorar la situación inmunológica del paciente a través del uso de nutrientes específicos y lograr así una mejor respuesta frente al estrés que produce su situación patológica. El efecto coste-beneficio de estas actuaciones será muy positivo en términos de sanidad global.

Así pues, el debate acerca de los efectos de manipular las formulaciones a utilizar está servido y la historia de la Nutrición Enteral... sólo acaba de comenzar.

## Referencias

1. Bliss DV: Feeding per rectum: as illustrated in the case of the late President Garfield and others. *Med Rec* 1882; 22:64-69.
2. Randall HT: En: The History of Enteral Nutrition. Edited by Rombeau & Cladwell. WB Saunders Company. Vol 1. 1984.
3. McCamish A, Bounous G, Geraghty M: The History of Enteral Nutrition: past and Present Perspectives. Edited by Rombeau & Rolandelli RH. WB Saunders Company. Vol 1. 1997.
4. Winitz M, Graff J, Gallagher N y cols.: Evaluation of chemical diets as nutrition for man-in-space. *Nature* 1965; 205:741-743.

5. Winitz M, Seedman DA, Graff J: Studies in metabolic nutrition employing chemically defined diets. I. Extended feeding of normal human adults males. *Am J Clin Nutr* 1970; 23:525-545.
6. Stephens RV, Randall HT: Use a concentrated, balanced, liquid elemental diet for nutritional management of catabolic states. *Ann Surg* 1969; 170:642-667.
7. De Witt RC, Wu Y, Regenaar KB, King BK y cols.: Bommbein recovers gut-associated lymphoid tissue and preserves immunity to bacterial pneumonia in mice receiving total parenteral nutrition. *Ann Surg* 2000; 231:1-8.
8. Culebras Fernández JM, Paz Arias R, Jorquera Plaza F y cols.: Nutrición en el paciente quirúrgico: inmunonutrición. *Nutrición Hospitalaria* 2001; 16:67-77.
9. Grimble R: Immunonutrition. *Current Opinion Gastroenterol* 2005; 21:216-222.
10. Stechmiller J, Childress B, Porter T: Arginine Immunonutrition in Critically Ill Patients: a Clinical Dilemma. *American Journal of Critical Care* 2004; 13 (1):17-23.
11. Koretz L: Immunonutrition: can you be what you eat? *Current Opinion in Gastroenterology* 2003; 19:134-9.
12. Bansal V, Ochoa J: Arginine availability, arginase, and the immune response. *Current Opinión in Clinical Nutrition and Metabolic Care* 2003; 6:223-228.
13. Álvarez W, Mobarhan S: Finding a place for immunonutrition. *Nutr Rev* 2003; 6 (6 pt 1):214-8.
14. Wray C, Mammen J, Hasselgren P: Catabolic Response to Stress and Potential Benefits of Nutrition Support. *Nutrition* 2002; 18:971-77.
15. Gadek J, De Michele S, Karlstad M y cols.: Effect of enteral feeding with eicosapentaenoic acid, gamma-linoleic acid, and antioxidants in patients with acute respiratory distress syndrome. Enteral Nutrition in ARSD Study Group. *Crit Care Med* 1999; 27:1409-20.
16. Gogos C, Ginopoulos P, Apostolidou E y cols.: Dietary omega-3 polyunsaturated fatty acids plus vitamin E restore immunodeficiency and prolong survival for severely ill patients with generalized malignancy: a randomized control trial. *Cancer* 1998; 82:395-402.
17. Ha M, Jarvis MC and Mann JI: A definition for dietary fibre. *European Journal of Clinical Nutrition* 2000; 54:861-64.
18. Bengmark S: Immunonutrition: role of Biosurfactants fiber, and probiotic bacteria. *Nutrition* 1998; 14 (7/8):585-94.
19. Lembo T: Fiber and its effect on colonic function in health and disease. *Current Opinion in Gastroenterology* 1998; 14:1-5.
20. Goh J, Morain C: Review article: nutrition and adult inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17:307-320.
21. Bengmark S, Ortiz de Urbina J: Nutrición Enteral: pasado y futuro. *Nutrición Hospitalaria* 2004; 19:110-120.
22. Atkinson S, Sieffert E, Bihari D: Aprospective, randomized, double-blind, controlled clinical trial of enteral immunonutrition in the critically ill. Guy's Hospital Intensive Care Group. *Crit Care Med* 1998; 26:1164-72.
23. Houdijk A, Rijnsburguer E, Jansen J y cols.: Randomised trial of glutamine-enriched enteral nutrition on infectious morbidity in patients with multiple trauma. *Lancet* 1998; 352:772-776.
24. Moore FA, Moore EE, Kudsk KA y cols.: Clinical benefits of an immune enhancing-diet for early post injury enteral feeding. *Journal of Trauma* 1994; 37:607-15.
25. Méndez C, Jurkovich C, García I y cols.: Effects of immune-enhancing in critically injured patients. *Journal of Trauma* 1997; 42:933-40.
26. Kudsk.
27. Galbán C, Montejo J, Mesejo A y cols.: An immune-enhancing enteral diet reduces mortality rate and episodes of bacteremia in septic intensive care unit patients. *Critical Care Medicine* 2000; 28:643-8.
28. Braga M, Gianotti L, Nespoli L y cols.: Nutritional approach in malnourished surgical patients: a prospective randomized study. *Arch Surg* 2002; 137:174-80.
29. Riso S, Aluffi P, Brugnani M y cols.: Postoperative enteral immunonutrition in head and neck cancer patients. *Clinical Nutrition* 2000; 19:407-12.
30. Senkal M, Mumme A, Eickhoff U y cols.: Early postoperative enteral immunonutrition: clinical outcome and cost-comparison analysis in surgical patients. *Crit Care Med* 1997; 25: 1489-96.
31. Senkal M, Zumtobel V, Bauer KH y cols.: Outcome and cost-effectiveness of perioperative enteral immunonutrition in patients undergo elective upper gastrointestinal tract surgery: a prospective randomized study. *Arch Surg* 1999; 134:1309-16.
32. Braga M, Gianotti L, radaelli G y cols.: Perioperative immunonutrition in patients undergoing cancer surgery: results of a randomized double-blind phase 3 trial. *Arch Surg* 1999; 134 (4):428-33.
33. Gianotti L, Braga M, Frotis C y cols.: A prospective, randomized clinical trial on perioperative feeding with an arginine-, omega-3 fatty acid-, and RNA-enriched enteral diet: effect on host response and nutritional status. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1999; 23:314-20.
34. Gianotti L, Braga M, Vignali A y cols.: Effect of route of delivery and formulation of postoperative nutritional support in patients undergoing major operations for malignant neoplasms. *Arch Surg* 1997; 132:1222-9.
35. Braga M, Vignali A, Gianotti L y cols.: Benefits of early postoperative enteral feeding in cancer patients. *Infusionsther Transfusionsm* 1995; 22:280-4.
36. Di Carlo V, Gianotti L, Balzano G y cols.: Complications of pancreatic surgery and the role of perioperative nutrition. *Dig Surg* 1999; 16:320-6.
37. Braga M, Vignali A, Gianotti L y cols.: Immune and nutritional effects of early enteral nutrition after major abdominal operations. *Eur J Surg* 1996; 162:105-12.
38. Gianotti L, Braga M, Gentilini O y cols.: Artificial nutrition after pancreaticoduodenectomy. *Pancreas* 2000; 21:344-51.
39. Braga M, Gianotti L, Vignali A y cols.: Artificial nutrition after major abdominal surgery: impact of route of administration and composition of the diet. *Crit Care Med* 1998; 26:24-30.
40. Gianotti L, Braga M, Nespoli L y cols.: A randomized controlled trial of preoperative oral supplementation with a specialized diet in patients with gastrointestinal cancer: *Gastroenterology* 2002; 122:1763-70.
41. Bower RH, Cerra FB, Bershady B y cols.: Early enteral administration of a formula (IMPACT) supplemented with arginine, nucleotides, and fish oil in intensive care unit patients: results of a multicenter, prospective, randomized, clinical trial. *Crit Care Med* 1995; 23:436-49.
42. Gottschlich MM, Jenkins M, Warden GD y cols.: Differential effects of three enteral dietary regimens on selected outcome variables in burn patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1990; 14:225-36.
43. Saffle JR, Wiebke G, Jennings K y cols.: Randomized trial of immune-enhancing enteral nutrition in burn patients. *J Trauma* 1997; 42:793-800.
44. Heyland D, Rupinder Dhaliwal: Immunonutrition in the critically ill: from old approaches to new paradigms. *Intensive Care Med* 2005; 31:501-503.