



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MÉXICO

CENTRO UNIVERSITARIO UAEM AMECAMECA

LICENCIATURA EN NUTRICIÓN

“Efecto de una fórmula comercial (Perative) de alimentación enteral adicionada con arginina en el paciente crítico con estabilidad hemodinámica en eventos de tendencia a hipotensión en una Unidad de Cuidados Intensivos en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán” durante el periodo 2006 - 2012”

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE LICENCIADA EN NUTRICIÓN

PRESENTA:

ESMERALDA PUEBLAS RAMÍREZ

DIRECTOR DE TESIS

LN. MIRIAM VALENCIA HERRERA

DIRECTOR EXTERNO

MNH. JOSÉ LUIS VILLANUEVA JUÁREZ

Amecameca, Estado de México, 2018

“Efecto de una fórmula comercial (Perative) de alimentación enteral adicionada con arginina en el paciente crítico con estabilidad hemodinámica en eventos de tendencia a hipotensión en una Unidad de Cuidados Intensivos en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán” durante el periodo 2006 - 2012”

AGRADECIMIENTOS

Agradezco a mis asesores, revisores, por el apoyo, su tiempo, sobre todo por los conocimientos transmitidos para poder llevar acabo la culminación de esta tesis, ya que sin su ayuda no hubiese sido posible.

GRACIAS.

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	01
ANTECEDENTES	03
RECONOCIENDO AL PACIENTE EN ESTADO CRÍTICO	03
MONITOREO HEMODINÁMICO EN ENFERMEDAD CRÍTICA	04
PRINCIPALES SIGNOS CLÍNICOS MONITOREADOS	04
<i>Temperatura</i>	04
<i>Presión arterial</i>	05
PACIENTE CON ESTABILIDAD HEMODINÁMICA	06
RESPUESTA METABÓLICA AL TRAUMA	07
<i>Fases de la respuesta metabólica a trauma</i>	09
SÍNDROME DE RESPUESTA INFLAMATORIA SISTÉMICA	11
<i>Mediadores en Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica</i>	13
RESPUESTA INMUNE	14
ARGININA	16
<i>Composición química</i>	16
<i>Fuentes y síntesis de arginina</i>	17
<i>Metabolismo de la arginina en condiciones de estrés</i>	18
<i>Vía de la arginasa en situaciones de estrés</i>	21
<i>Vía de óxido nítrico sintasa en situación de estrés</i>	23
<i>Óxido nítrico</i>	25
SOPORTE NUTRICIONAL	25
JUSTIFICACIÓN	28

PLANTEAMIENTO DE PROBLEMA	30
OBJETIVOS	32
HIPÓTESIS	32
MATERIALES Y MÉTODOS	33
<i>Diseño del estudio</i>	33
Definición de grupos y control de variables	33
<i>Grupos de estudio</i>	34
<i>Criterios de selección (inclusión y exclusión)</i>	34
<i>Control de variables</i>	35
<i>Esquema de diseño de estudio</i>	38
<i>Composición nutricional de fórmulas comerciales</i>	39
<i>Determinación del aporte de energía en fórmulas comerciales</i>	41
<i>Estimación de requerimiento de energía de pacientes</i>	41
<i>Análisis estadístico</i>	41
RESULTADOS Y DISCUSIÓN	42
CONCLUSIONES	66
SUGERENCIAS	68
REFERENCIAS	69
ANEXOS	78

INTRODUCCIÓN

Los pacientes ingresados a la Unidad de Cuidados Intensivos presentan un proceso agudo de enfermedad multisistémico que causa inestabilidad hemodinámica y trastornos fisiológicos que amenazan la vida en cuestión de minutos u horas,²⁻⁵ además esto se puede considerar como un síndrome complejo caracterizado por cambios metabólicos, neuroendocrinos, neuropsiquiátricos, e inmunológicos.^{6,8} Los principales signos clínicos asociados incluyen: hipotensión (Presión Arterial Media < 65 mm Hg), taquicardia, taquipnea, nivel reducido de gasto urinario y alteración de la conciencia. La presencia de dos o más de estos signos sugiere que el paciente presenta enfermedad crítica.^{4,81}

La presión arterial media sistémica es definida como la presión de perfusión que permite la autorregulación del radio de los vasos arteriales en el organismo para mantener un flujo constante de sangre y proteger el funcionamiento de estos.¹⁵ Una presión arterial media inferior a 60 – 65 mm Hg, condiciona hipotensión prolongada, lo que se asocia a pobres resultados clínicos, debido a que se genera falla orgánica por hipoperfusión de los vasos arteriales.¹⁶

Medir la presión arterial representa un paso obligado en la evaluación hemodinámica de los pacientes con enfermedad crítica debido a que es una fuente de información sobre el desempeño del sistema cardiovascular y de perfusión tisular.¹⁷⁻¹⁸ La adecuada presión de perfusión es demostrada por una presión arterial media mayor a 65 mm Hg, misma que representa un signo de resucitación adecuado o de estabilidad hemodinámica, lo que en consecuencia muestra evidencia de una apropiada irrigación en órganos y tejidos.^{10,23}

La respuesta inicial al proceso agudo, tal como: enfermedad crítica o el trauma, resulta en lo que se conoce como respuesta metabólica, que se caracteriza por un incremento en la disponibilidad de glucosa, aminoácidos y ácidos grasos libres.²⁵ Así mismo, consiste en la reorganización de los flujos de sustratos energéticos y estructurales para atenuar las alteraciones producidas en el organismo.^{28,29} Se caracteriza por el incremento en la producción de hormonas contrarreguladoras, tales como: catecolaminas, cortisol, glucagón y hormona de crecimiento, las cuales

inducen un catabolismo descontrolado a través de la proteólisis, lipólisis, y glucogenólisis.²⁷⁻³⁰

Las demandas metabólicas estimulan la producción de mediadores neuroendocrinos e inflamatorios (citocinas proinflamatorias) para satisfacer las necesidades de los procesos de reparación.²⁹ La respuesta inflamatoria, se sugiere, puede ser modulada mediante algunos sustratos nutricionales definidos como “agentes farmacológicamente eficaces”, siendo la arginina uno de ellos.⁴⁶ La arginina se emplea en el soporte nutricional, donde ha sido sugerida por sus propiedades anabólicas, capacidad de realzar el sistema inmune, influir a nivel celular, mejorar la microcirculación,^{47,80} realza la retención de nitrógeno y la síntesis de proteína.⁵⁹

El metabolismo de la arginina, según la vía metabólica, contribuye a la expresión de cierto patrón de citocinas, mismo que en última instancia es determinado por el proceso de enfermedad.⁴⁵ La arginina en los procesos de enfermedad proviene de la descomposición de la proteína corporal y de la síntesis de *novo* endógena, lo que la hace un amino ácido esencial.⁴⁸

Su metabolismo en estos estados de enfermedad, se ve alterada la homeostasis de las vías metabólicas,^{14,50,59,61,62} es decir, la arginina no se metaboliza mediante la vía de la arginasa,^{60,66,68} si no que predomina el metabolismo enzimático de la vía óxido nítrico sintasa, en especial a través de la isoforma que está activada por procesos inflamatorios (óxido nítrico sintasa inducible),^{72,73} lo que condiciona una producción excesiva en la cantidad de óxido nítrico, sobre todo en la pared vascular del endotelio, condición que se caracteriza por vasodilatación arterial excesiva, caída de la presión arterial, hipotensión y daño microvascular.^{72,73}

Por consiguiente, la seguridad y eficacia de la arginina en enfermedad crítica es cuestionable.⁵⁹ Además, se le ha implicado en la intensificación de la respuesta inflamatoria al realzar la producción de óxido nítrico, lo que conlleva a experimentar una respuesta inflamatoria mayor y causar disminución de la presión arterial media recomendada.³⁰⁻⁵⁹

ANTECEDENTES

RECONOCIENDO AL PACIENTE EN ESTADO CRÍTICO.

Todo paciente admitido a un hospital tiene el riesgo de convertirse en enfermo agudo debido a su diagnóstico asociado a comorbilidades.¹ La enfermedad crítica es un proceso agudo y multisistémico que causa inestabilidad o trastornos fisiológicos que amenazan la vida (Ej.: falla cardiovascular, respiratoria y neurológica), y que en ausencia de intervención médica, puede generar como resultado una significativa morbilidad y mortalidad en cuestión de minutos u horas.²⁻⁵

La enfermedad crítica presenta dos entidades patológicas; la enfermedad crítica aguda y la enfermedad crítica crónica. El periodo de transición varía entre cada paciente dependiendo de su condición de pre-morbilidad y no cuenta con un punto en concreto de demarcación.⁶⁻⁷ No es simplemente una enfermedad aguda o crónica, si no, un síndrome complejo caracterizado por: cambios metabólicos, neuroendocrinos, neuropsiquiátricos, e inmunológicos.^{6,8}

Los principales signos clínicos asociados incluyen: hipotensión, taquicardia, taquipnea, nivel reducido de gasto urinario y alteración de la conciencia. La presencia de dos o más de estos signos sugiere que el paciente presenta enfermedad crítica. Así, la probabilidad de mortalidad del paciente internado puede ser pronosticada por el número de anomalías fisiológicas que presente.^{4,81}

Además, el paciente en estado crítico puede presentar episodios repetidos de shock, infección, hipotensión e hipoperfusión en órganos y tejidos. La hipoperfusión se presenta a partir de varias causas subyacentes acopladas con cambios en la microcirculación del organismo, que conlleva a una alteración en el transporte y utilización ineficiente del oxígeno en el tejido, disfunción orgánica y muerte.^{5,9-10}

MONITOREO HEMODINÁMICO EN ENFERMEDAD CRÍTICA

El monitoreo hemodinámico juega un rol importante en el manejo o terapia actual del paciente crítico. Esencialmente, es de utilidad desde dos puntos de vista: primero, cuando el problema ha sido reconocido (ayuda a identificar procesos fisiopatológicos de base para la terapia apropiada); segundo, más preventivo (permite realizar acciones de monitoreo, antes de que surja un problema significativo). Así, permite la atención individualizada, basada en la respuesta específica del paciente a la terapia y puede proveer una alerta temprana de inminente déficit de perfusión o de inestabilidad.¹¹⁻¹²

El uso de exámenes físicos - clínicos seleccionados permite hallazgos que han sido replicados y validados por los resultados en metodologías más invasivas y sirven como marcadores sustitutos en el diagnóstico de inestabilidad hemodinámica y para determinar la eficacia al tratamiento.¹³

La valoración clínica básica del paciente crítico incluye la medición de signos vitales: gasto cardíaco, frecuencia respiratoria, presión sanguínea, temperatura corporal y la realización de una exploración física.¹¹ Otras técnicas de examen clínico empleadas como prueba diagnóstica de inestabilidad hemodinámica incluye; gasto urinario, estado mental, alteración en la temperatura y presión sanguínea. Estas mediciones han sido incluidas en sistemas de puntuación de severidad de la enfermedad, en guías de consenso para el tratamiento de enfermedad crítica y en protocolos para pruebas clínicas aleatorizadas. Por lo tanto, pueden ser usadas para clasificar a pacientes con una enfermedad o síndrome, para seguir la respuesta a la terapia, estratificar el riesgo, identificar a pacientes asintomáticos con enfermedad, o bien, para descartar la enfermedad.¹³

PRINCIPALES SIGNOS CLÍNICOS MONITOREADOS

Temperatura

La temperatura es una variable vital en la identificación de la enfermedad y afecta en muchos estados patológicos. Temperaturas extremas pueden conducir a

deshidratación, disfunción del sistema nervioso central, coagulopatía y anomalías tanto en la frecuencia como en el ritmo cardíaco.¹¹

El calor conlleva a incremento de la tasa metabólica asociado con escalofríos, lo que puede contribuir a isquemia de miocardio y a la destrucción de tejido, predisponiendo al paciente a falla renal aguda por rhabdomiólisis. Además, es uno de los criterios para síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, lo que la hace importante en el diagnóstico temprano de sepsis y para monitorear la respuesta al tratamiento.¹¹

La hipertermia severa, típicamente definida como una temperatura corporal mayor o igual a 40°C, afecta la función intestinal y puede contribuir a la aparición de una respuesta inflamatoria sistémica diseminada.¹⁴

Presión arterial

La presión arterial media (PAM) sistémica es definida como la presión de perfusión media durante todo el ciclo cardíaco. Es la base para la autorregulación de algunos órganos, tales como el riñón, corazón, y cerebro. La autorregulación es la adaptación automática en el radio de los vasos arteriales en un órgano para mantener un flujo constante de sangre sobre una presión media arterial, en un rango de 60 – 150 mm Hg, para proteger el funcionamiento del órgano. La presión arterial media es generalmente cercana a la presión diastólica debido a que la diástole representa alrededor de 2 tercios del ciclo cardíaco cuando la frecuencia cardíaca media es cercana a 60 latidos/minuto. Esta relación esta expresada en fórmulas bien conocidas en el medio clínico¹⁵:

$$\text{PAM} = \text{PAD} + (\text{PAS} - \text{PAD}) / 3 \text{ o bien } \text{PAM} = [\text{PAS} + (\text{PAD} \times 2)] / 3$$

Donde:

PAM = Presión Arterial Media.

PAD = Presión Arterial Diastólica.

PAS = Presión Arterial Sistólica.

2 = Constante numérico.

3 = Constante numérico.

Una presión arterial media inferior a 60 – 65 mm Hg condiciona hipotensión prolongada asociándose con pobres resultados clínicos, lo que genera falla orgánica debido a hipoperfusión.¹⁶

Medir la presión arterial representa un paso obligado en la evaluación hemodinámica de pacientes debido a que es una fuente primaria de información sobre el desempeño del sistema cardiovascular y de perfusión tisular. En todas las condiciones clínicas la monitorización de la presión arterial debe ser lo más precisa posible.¹⁷⁻¹⁸

PACIENTE CON ESTABILIDAD HEMODINÁMICA

Los datos documentados y/o variables fisiológicas hemodinámicas proporcionan un valor pronóstico, diagnóstico, y ayudan a guiar las intervenciones terapéuticas (tratamiento adecuado), lo que permite seguir un esquema de actuación para optimizar de forma más adecuada las medidas de reanimación hemodinámica que, en última instancia, puede mejorar el pronóstico del paciente.^{10,19-20}

Las medidas de reanimación hemodinámica deben instaurarse de inmediato (idealmente dentro de las primeras 6 horas) basada en hallazgos físicos, signos vitales, presión venosa central, y gasto urinario, los cuales pueden fallar para detectar hipoxia tisular persistente. Una estrategia de reanimación más definitiva implica una manipulación orientada a objetivos de la precarga, poscarga y contractibilidad cardiovascular para lograr un equilibrio sistémico entre la demanda y entrega de oxígeno. Los principales puntos finales o criterios usados para confirmar el logro de tal equilibrio, se incluye, la normalización de valores en la mezcla de saturación venosa de oxígeno, concentración de lactato arterial, déficit

de base, pH y en la consecución rápida de valores de presión de perfusión adecuados en los tejidos (presión arterial media).^{10, 21-22}

Los signos de resucitación adecuada, de acuerdo a la campaña de sobrevivir a la sepsis, incluye: un volumen (reanimación con líquidos) apropiado que conlleve a una presión venosa central entre 8 – 12 mm Hg, apropiada presión de perfusión demostrada como una presión arterial media mayor a 65 mm Hg, evidencia de perfusión de órganos incluyendo el gasto urinario alrededor de 0.5 ml/kg/h y evidencia de adecuada oxigenación a través de una saturación de oxígeno de la vena cava superior de alrededor del 70 % o una mezcla de saturación venosa de oxígeno, mayor a 65 %.^{10,23}

Por consiguiente, el término, estabilidad hemodinámica en el paciente con enfermedad crítica hace referencia, en el ámbito clínico y médico, a todo tipo de maniobras que permiten la reanimación del paciente a través de intervenciones terapéuticas.

RESPUESTA METABÓLICA AL TRAUMA

Darwin postula que *“no es el más fuerte ni el más inteligente el que sobrevive. Es el más adaptable al cambio.”* Esta expresión resulta trascendental después de una agresión potencialmente mortal que provoca una enfermedad grave. En términos de respuesta metabólica, el principio de homeostasis de Claude Bernard (*“la constancia del medio interno es la condición para una vida libre e independiente”*) es relevante en la enfermedad crítica cuya homeostasis debe ser restaurada lo más pronto posible para sobrevivir a una agresión.²⁴

La especie humana sobrevive a la enfermedad y al trauma, debido a que el organismo ha desarrollado mecanismos naturales de defensa para hacer frente a la gran diversidad de agresiones, las cuales están acompañadas en su mayoría de inanición temporal. Consiguientemente, la respuesta inicial a la agresión aguda, tal como la enfermedad crítica o el trauma, resulta en un incremento en la disponibilidad de glucosa, aminoácidos y ácidos grasos libres. Sin embargo, la utilización de estos sustratos es reducida y preferencialmente va encaminada hacia órganos vitales

como el cerebro o el sistema inmune. Los cambios se han visto como adaptativos o benéficos, ya que puede reducir o redireccionar el consumo de energía, posponer el anabolismo, y al mismo tiempo activar la respuesta inmune.²⁵

Los carbohidratos, grasas y proteínas se almacenan en parte como glucógeno y en parte como lípidos, siendo los sustratos que proporcionan energía en forma de Adenosín Trifosfato (ATP). En circunstancias normales, estos sustratos se obtienen de la alimentación, absorción, y se procesan por diferentes vías metabólicas. Como la ingesta de alimentos no es un proceso continuo, el organismo, tiene que utilizar entre las comidas los sustratos de energía de sus reservas.²⁶

Durante la enfermedad crítica, trauma o infección severa, los requerimientos de energía están limitados generalmente debido a que la ingesta voluntaria no está disponible, por lo cual el organismo tiene que consumir sus propias reservas para cubrir los requerimientos energéticos que difieren de la inanición a corto o largo plazo. La enfermedad en estado crítico está asociada con cambios metabólicos significativos, que tienen un profundo efecto en el estado nutricional del paciente, la magnitud de las alteraciones metabólicas y de nutrición, varía con el nivel de estrés, la severidad de la enfermedad, tipo de lesión, tipos de disfunción orgánica, y el mismo estado de nutrición.²⁶⁻²⁷

La respuesta que desarrolla el organismo a un trauma severo, infección aguda, o cualquier tipo de agresión, es el estrés metabólico, mismo que desencadena una respuesta inicial con el objetivo de conservar la energía para el funcionamiento de órganos vitales, modular el sistema inmunológico y retrasar el anabolismo. Así mismo, consiste en la reorganización de los flujos de sustratos estructurales y energéticos para atenuar las alteraciones producidas en el organismo.²⁸⁻²⁹

La respuesta metabólica al estrés es compleja, e involucra la activación neuroendocrina, inflamatoria/inmune, hormonas del tejido adiposo y hormonas gastrointestinales. Se caracteriza por un incremento en la producción de hormonas contra-reguladoras, tales como: catecolaminas, cortisol, glucagón, y hormona de crecimiento. Las hormonas contra-reguladoras inducen catabolismo descontrolado, aumento del gasto de energía, balance energético negativo y acumulativo, se

oponen a los efectos anabólicos de la insulina, por ende resistencia a insulina, lo que da como resultante hipermetabolismo e hipercatabolismo con pérdida de las reservas de energía corporal a través de la proteólisis, lipólisis y glucogenólisis.^{27,30}

La etiología del hipermetabolismo durante el estrés es incierto, por lo que se ha propuesto como una dicotomía de “empujar y tirar”, es decir, el metabolismo bien puede ser empujado hacia los niveles más altos por el entorno neurohormonal existente, y tirar (jalar) por las demandas metabólicas del área de lesión o infección, lo que estimula la producción de mediadores neuroendocrinos e inflamatorios (citocinas) para satisfacer las demandas de los procesos de reparación.²⁹

Los componentes neuroendocrinos inician a segundos o minutos del trauma o agresión activando el sistema nervioso simpático y el eje hipotálamo-pituitaria. Las adipocinas tales como: leptina, resistina y adiponectina liberadas del tejido graso, potencialmente contribuyen a la respuesta metabólica.²⁹⁻³⁰

El componente inflamatorio/inmune es activado en días y conlleva a la liberación de mediadores de inflamación tales como: Factor de Necrosis Tumoral Alfa (TNF α), Interleucina-1 (IL-1) e Interleucina-6 (IL-6), en consecuencia se consigue el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS).³⁰

Fases de la respuesta metabólica al trauma

La respuesta metabólica al trauma se describe en tres fases; ebb, flow y anabólica (Figura 1):

1. **Fase ebb o de shock temprano.** Inicia en minutos y persiste por horas, se caracteriza por decremento inicial del metabolismo, su breve duración limita la relevancia clínica.
2. **Fase flow o fase catabólica.** Se produce después de la compensación de shock, se asocia a utilización de sustratos y aumento del recambio metabólico, activación de sistema inmune innato e inducción de respuesta de fase aguda hepática. Resulta en un incremento del estado catabólico con un significativo incremento en el consumo de energía y de oxígeno.

3. Fase anabólica o de convalecencia. Resíntesis de sustratos y restauración tisular.^{26,31-35}

FASE EBB (HIPODINÁMICA)	FASE FLOW (HIPERDINÁMICA)	FASE ANABÓLICA
Hipo-metabolismo (Disminución):	Hipercatabolismo	Se produce restauración tisular
Gasto cardiaco (hipoperfusión tisular)	Aumenta gasto energético: (1.5 - 2 veces basal)	Fase anabólica de reparación
Transporte y consumo de oxígeno	Aumenta temperatura corporal	Fase anabólica de "Crecimiento"
Tasa metabólica de manera aguda	Balance de nitrógeno negativo	
Temperatura corporal	Aumento de nivel de hormonas de estrés	
Resistencia a insulina (Hiperglucemia)	Normal o aumento de nivel de insulina	
Disminuye nivel de insulina	Resistencia a insulina (Hiperglucemia)	
Aumento de glucosa sanguínea	Utilización de sustratos mixtos	
Liberación de ácidos grasos	Mayor consumo de O ₂ y producción de CO ₂	
Aumento de lactato (Acidosis láctica)	Gluconeogénesis, Proteólisis y Lipólisis	
Liberación de hormonas de estrés	Inmunosupresión	
Activación inmune		

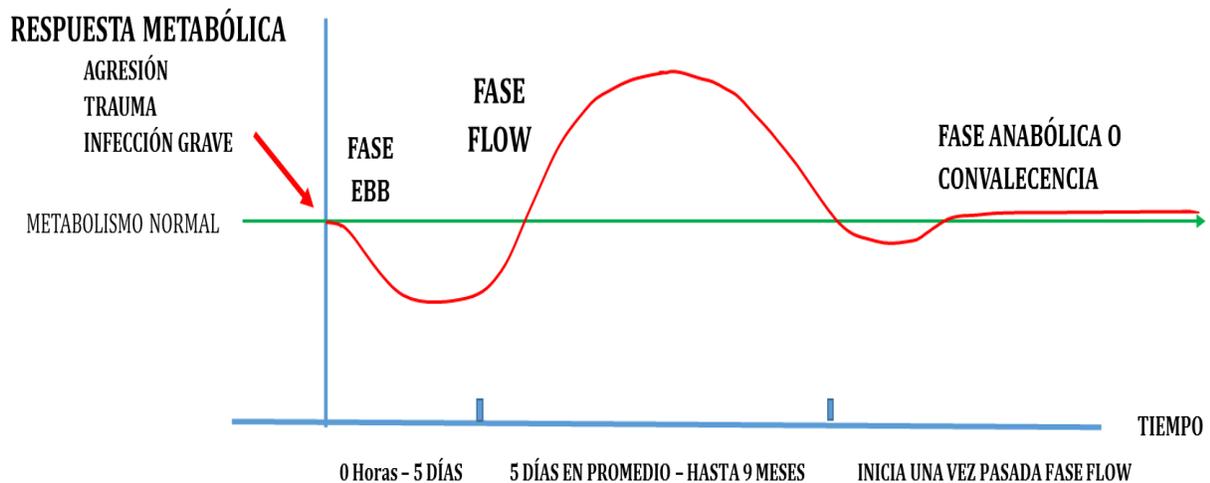


Figura 1. Respuesta metabólica a trauma y/o estrés. Representación esquemática de los cambios metabólicos en respuesta a la agresión en cada una de las fases. La línea horizontal trata de representar la homeostasis metabólica. La línea curva muestra el comportamiento metabólico que se produce en el organismo en cada una de las fases.^{26,31-35}

SÍNDROME DE RESPUESTA INFLAMATORIA SISTÉMICA

El American College of Chest Physicians propuso que el término síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) se empleará para describir la respuesta inflamatoria de una agresión, ya sea de origen infeccioso o secundario a una variedad de procesos no infecciosos, tales como, trauma, pancreatitis, shock hemorrágico entre otros.³⁶ (Figura 2)

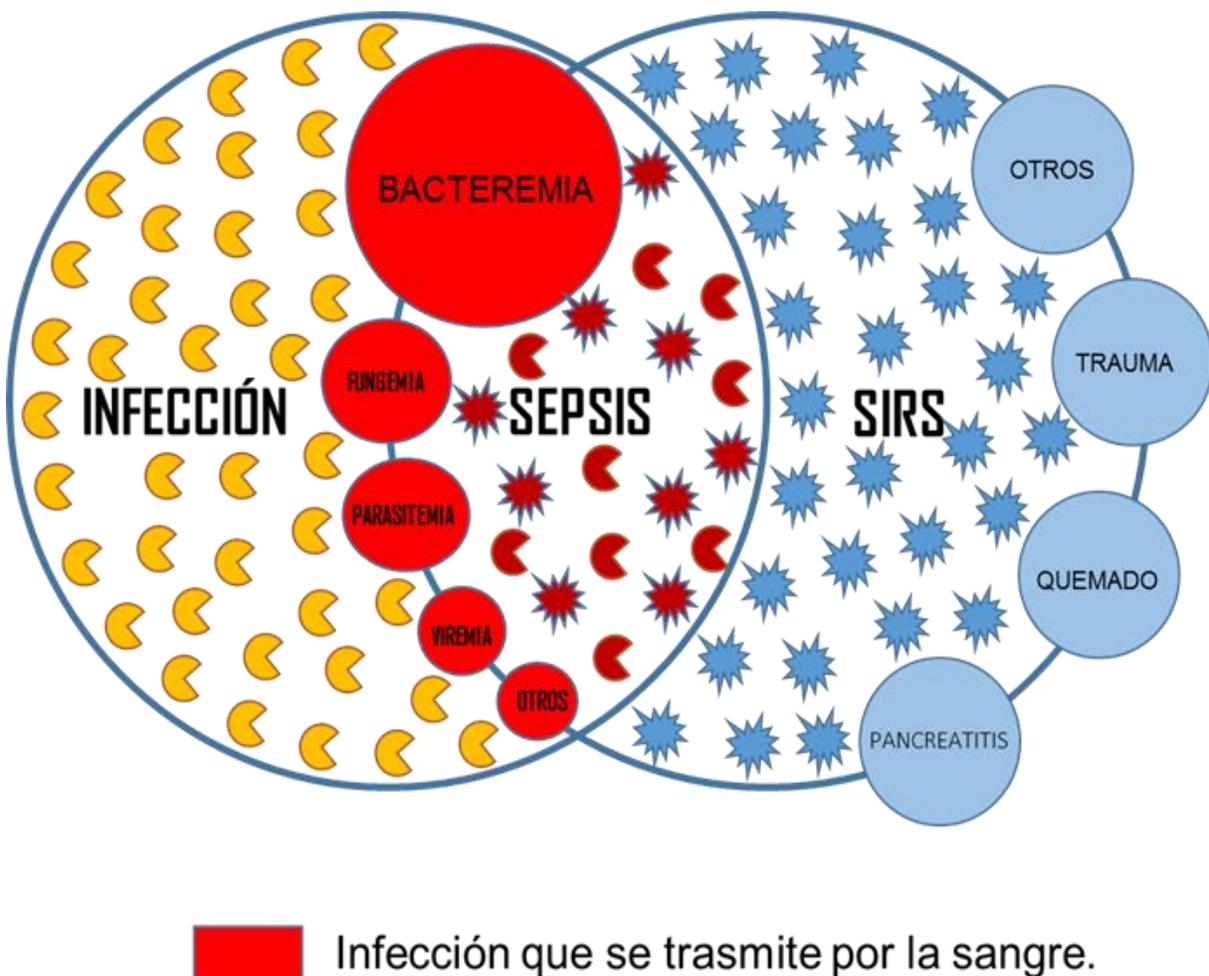


Figura 2. Interrelación entre el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica y procesos fisiopatológicos que lo pueden causar de forma directa y de manera secundaria.³⁶⁻³⁷

Cuando el SIRS se debe a un proceso infeccioso se define como sepsis, así mismo, si está última se acompaña de hipoperfusión y/o falla orgánica y/o hipotensión refractaria a reanimación con líquidos, se cataloga como sepsis severa. Si esta situación no se controla y sobre todo si no se recupera con intervenciones terapéuticas se presenta el síndrome de disfunción orgánica múltiple (MODS), lo que indica 2 o más fallas orgánicas y por consiguiente una elevada mortalidad.³⁶⁻⁴¹

La incidencia de pacientes que cumplen con criterios para SIRS (Tabla 1) se estima en un tercio de hospitalizados, mayor al 50 % en una unidad de terapia intensiva (UTI) y mayor de 80 % en quirúrgicos en una UTI. La severidad del SIRS también influye en la susceptibilidad a la infección, vía el sistema inmune innato.³⁶⁻³⁷

Tabla 1: Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica.

Manifestación Clínica	
Temperatura	> 38° C ó < 36 °C
Frecuencia cardíaca	> 90 latidos/minuto
Frecuencia respiratoria	> 20 respiración/minuto PaCO ₂ < 32 mm Hg
Leucocitos (WBC)	> 12000 células/mcL (Leucocitosis) < 4000 células/mcL (Leucopenia) > 10 % células/mcL Formas inmaduras (Bandas)

La respuesta inflamatoria a gran variedad de agresiones clínicas se manifiesta por dos o más de las características descritas en la tabla.³⁶⁻³⁷

°C: Grados centígrados, **mm Hg:** Milímetros de mercurio, **mcL:** Microlitro

La inflamación aguda típicamente es de duración relativamente corta (horas–días), va encaminada a erradicar a los microorganismos o irritantes y a potencializar la

reparación del tejido. La inflamación se caracteriza por vasodilatación, exudación de líquido rico en proteína (plasma), y migración de células (neutrófilos y macrófagos) hacia el sitio de agresión, en algunos casos la activación de la cascada de coagulación y se concentra en contener la respuesta a la agresión.⁴²⁻⁴³

La respuesta sistémica durante la agresión es estimulada por la reacción inflamatoria inicial, activación del sistema de complemento (*formado por numerosas proteínas plasmáticas circulantes y asociadas a membranas celulares como parte de la inmunidad innata, esencial en la defensa contra infecciones, respuesta de anticuerpos, y eliminación de restos apoptóticos*) y la liberación de mediadores inflamatorios, mismos que pueden conllevar a inflamación excesiva conduciendo a daño tisular, causar descompensación fisiológica, disfunción orgánica y muerte.⁴²⁻⁴³

La vasodilatación inducida por inflamación inicialmente involucra arteriolas, seguido por la apertura de nuevos lechos microvasculares con el propósito de facilitar la liberación de mediadores solubles y células inflamatorias. La inflamación sistémica severa tal como en sepsis, la vasodilatación generalizada puede causar hipotensión y shock, debido a la acción de óxido nítrico y de citocinas proinflamatorias.⁴³

Mediadores en Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica

La respuesta orgánica al estrés o infección es un balance entre mediadores proinflamatorios y mediadores antiinflamatorios. La respuesta inicial en el sitio local de la agresión y/o invasión infecciosa está asociado con la liberación de mediadores proinflamatorios. Si la defensa local es incapaz de contener la infección, los mediadores inflamatorios son liberados hacia la circulación sistémica. Los mediadores antiinflamatorios son liberados subsecuentemente para sub-regular esta respuesta y mantener la homeostasis. Si la respuesta antiinflamatoria es excesiva, el paciente desarrolla inmunosupresión y un riesgo para infección secundaria.⁴¹

Las citocinas son un grupo de proteínas secretadas en respuesta a estímulos inflamatorios o estímulos por antígenos que están mediados tanto por la inmunidad

natural como la inmunidad adquirida. El efecto inicial es local; sin embargo, éstas tienen receptores tipo-específicos y de alta afinidad en varios órganos blanco, lo que resulta en una variedad de efectos sistémicos.⁴¹

Existen varios mediadores de inflamación importantes en infección y SIRS como son:

- **TNF- α (Factor de necrosis tumoral alfa).** Es activado por macrófagos y monocitos. Es un importante mediador de la cascada inflamatoria debido a que sobre-regula la producción de varias citocinas proinflamatorias.⁴¹
- **IL-1 (Interleucina 1).** Induce hipotensión y potencializa el efecto de TNF- α y el de IL-6. En caso de que sea capaz de sobre-regular su propia producción, el efecto combinado aumenta el colapso de la circulación sistémica.⁴¹
- **NO (Óxido nítrico).** Es un componente endógeno con efectos en muchos sistemas orgánicos. En especial, está asociado con alteraciones hemodinámicas como es vasodilatación por una producción excesiva de óxido nítrico debido a la activación enzimática de óxido nítrico sintasa inducible por citocinas inflamatorias (IL-1, IL-2, TNF- α e interferón gamma).⁴¹

RESPUESTA INMUNE

Sobrevivir a la enfermedad crítica depende, en gran medida, de una respuesta óptima de los órganos y sistemas del organismo. Un componente central es la respuesta inmune, que puede ser dividida en dos áreas: defensa celular local y de respuesta inflamatoria sistémica. Cuando es apropiada, servirá para luchar contra la infección, coordinar la respuesta metabólica y participar en el proceso de sanación de heridas. Pero si la respuesta inmune es disfuncional, se presenta la supresión de la respuesta celular inmune específica y no específica.⁴⁴⁻⁴⁵ Durante esta etapa de la enfermedad, los mediadores inmunosupresores pueden causar anergia, es decir, trastorno del sistema inmune, donde el organismo no es capaz de luchar contra un agente infeccioso, suponiendo un riesgo adicional en el paciente por un aumento en la morbilidad infecciosa y mortalidad.⁴⁶

Los mediadores involucrados incluyen citocinas, eicosanoides, factor activador de plaquetas, óxido nítrico, así como aminos vasoactivas y quininas. Esto conduce a cambios en el endotelio, del músculo liso vascular y de músculo bronquial, así como del metabolismo celular. Que en su momento, puede afectar la microcirculación, el intercambio pulmonar de gases, la permeabilidad vascular, la utilización de sustratos y subsecuentemente alterar la función de órganos.⁴⁶

El paciente crítico tiene un alto riesgo de desarrollar disfunción inmune, subsecuentemente SIRS, sepsis, falla orgánica múltiple y muerte (Figura 3).⁴⁵⁻⁴⁷

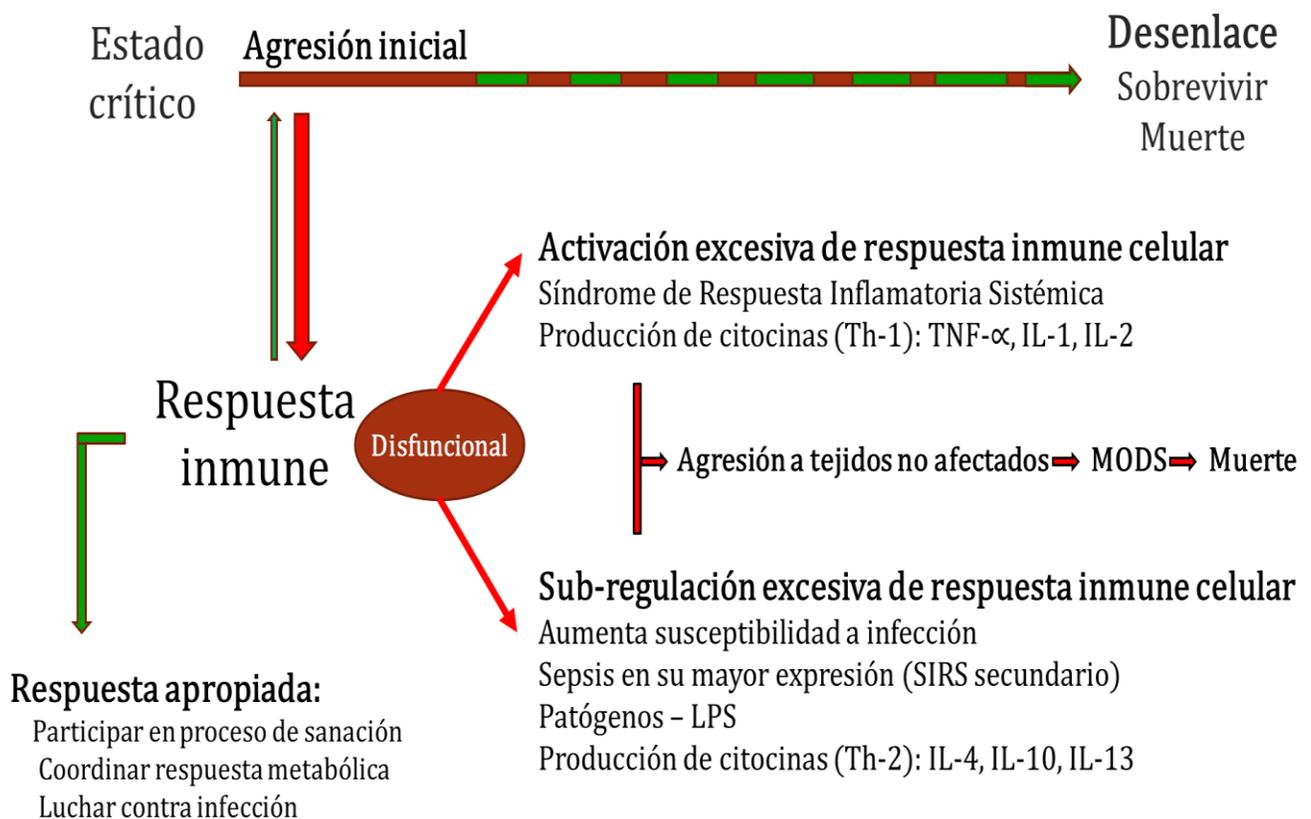


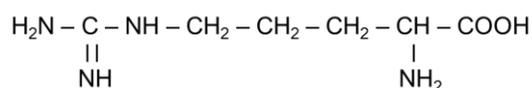
Figura 3. Respuesta inmune. La respuesta inmune apropiada da beneficios al organismo. La respuesta inmune disfuncional: 1. Activación excesiva de respuesta inmune: se manifiesta como síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, induciendo la activación de linfocitos T, que se caracteriza por la producción de citocinas como: TNF α , IL-1, IL-2, entre otras. 2. Sub-regulación excesiva de respuesta inmune: se caracteriza por la producción de interleucinas 4, 10, 13 y conlleva a un incremento en la susceptibilidad a infección y por ende a sepsis severa.⁴⁵⁻⁴⁷

Algunos estudios definen a sustratos nutricionales como “agentes farmacológicamente eficaces” por medio de los cuales la función de defensa celular puede ser restaurada y la respuesta inflamatoria puede ser modulada. Se consideran precursores de mediadores pro y antiinflamatorios altamente activos, lo que puede conllevar a una atenuación o a un aumento en la severidad de la respuesta inflamatoria inmune.⁴⁶ Los nutrientes que modulan el sistema inmune incluyen arginina, glutamina, omega-3, ácidos grasos y nucleótidos.⁴⁷

Se ha descrito que la arginina juega un rol central sobre el sistema inmune y sobre su propio metabolismo, especialmente importante para macrófagos y linfocitos T. La arginina es metabolizada por el sistema inmune y ayuda a balancear la respuesta inmune que es determinada en última instancia por el estado de activación de linfocitos T y el patrón de citocinas expresado en determinado proceso de enfermedad.⁴⁵ Este último influye en el metabolismo de la arginina.

ARGININA

Composición química



La arginina es un aminoácido con un pH alcalino de 11 – 12, altamente soluble en agua, contiene 32 % de nitrógeno. Se obtiene exógenamente de fuentes dietéticas que incluyen carne, pescado, soja, frijoles, lentejas, granos integrales y frutos secos. Se metaboliza activamente en los enterocitos por vía enzimática, proviene de la descomposición de proteína corporal (músculo) y de la producción de síntesis *de novo* endógena.^{30,48} (Figura 4)

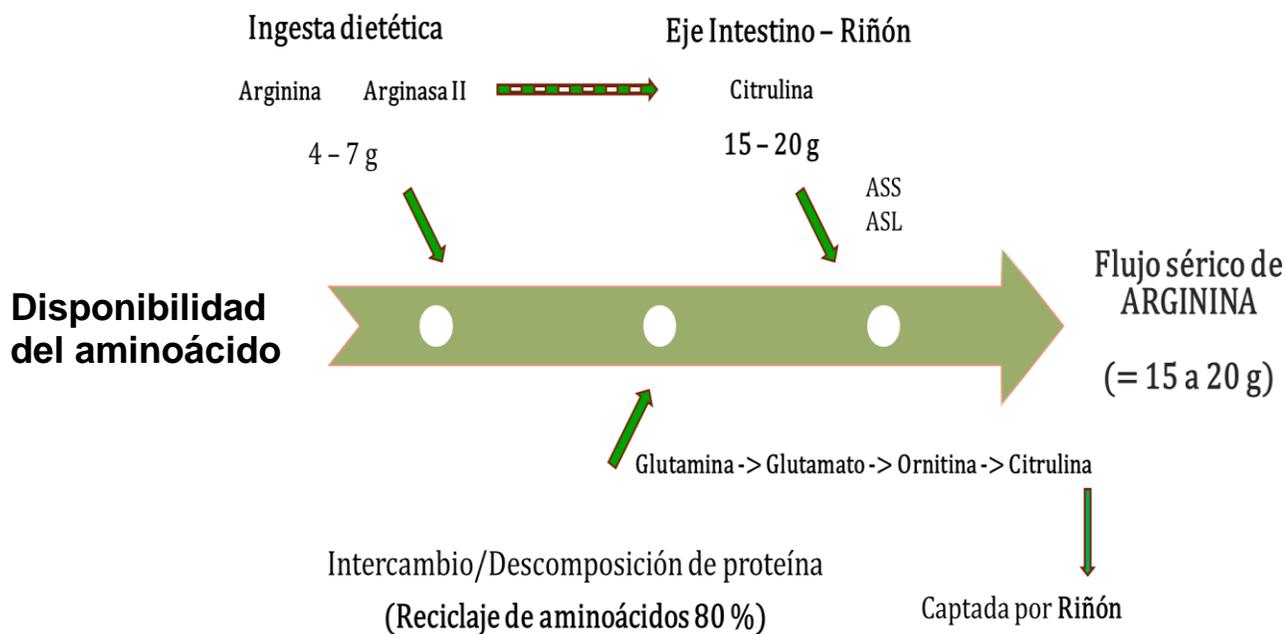


Figura 4. La disponibilidad de arginina en el organismo está principalmente determinada por la ingesta dietética, la conversión de citrulina a arginina en el eje intestino-riñón y por el intercambio endógeno de proteína. Estas vías metabólicas determinan el flujo sérico de arginina y la disponibilidad de arginina en el organismo para su metabolismo y funciones.^{30,48-50}

Fuentes y síntesis de arginina

1. Ingesta: contribuye del 25 al 30 % (5-7 g) de la arginina total diaria, el 40 % se cataliza en intestino delgado, siendo yeyuno el sitio de mayor absorción. Cabe mencionar que la glutamina a este nivel es precursor de citrulina en un 60 – 80 %. Por lo que la citrulina producida pasa a la circulación y aproximadamente el 80 % es captada en el túbulo proximal del riñón.⁴⁸

2. Síntesis endógena: la síntesis de arginina en su mayor parte ocurre en el eje intestino-renal, el cual contribuye con alrededor de 15 – 20 g/día, a través de las enzimas citosólicas, arginosuccinato sintasa (ASS) y arginosuccinato liasa (ASL).⁴⁸

La citrulina no usada en el riñón, es transportada vía circulación sistémica para síntesis de *novo* de arginina intracelular en varios tipos de células, tales como

macrófagos, células de músculo liso de la aorta, células neurales y células del endotelio.⁴⁸

3. Intercambio/descomposición de proteína: el 80 % se deriva a partir del reciclaje de aminoácidos que se origina de la proteólisis de la masa magra.⁴⁸

En condiciones normales y en estado postabsortivo, el flujo sérico de arginina en el organismo de adultos sanos es de alrededor de 70–90 $\mu\text{mol}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ (15 – 20 g /día). En un estado de nutrición y de salud adecuado, la arginina es canalizada hacia la síntesis de proteína (formación de creatina fosfato), como sustrato para el ciclo de la urea (la enzima arginasa convierte arginina a L-ornitina y urea, conversión de amoniaco tóxico a urea), síntesis de prolina y poliaminas (procesos de proliferación, crecimiento celular, producción de colágeno y sanación de heridas) (Figura 6), potente secretagogo (liberación de hormonas: insulina, glucagón, etc.), agente inmunomodulador (regula función de células T) y sustrato para la producción de óxido nítrico (NO).⁵⁰⁻⁵⁵

Menos del 5 % de la arginina es utilizada por la vía óxido nítrico sintasa (NOS) y sus 3 isoformas; óxido nítrico sintasa neural (nNOS), óxido nítrico sintasa endotelial (eNOS) y óxido nítrico sintasa inducible (iNOS), para producción de NO. La producción de NO es usualmente continua y en cantidad relativamente pequeña por la eNOS, manteniendo la homeostasis y la presión sanguínea. Presenta acción antiaterogénica, antiagregante plaquetaria, funciona como un neurotransmisor y como componente en la respuesta inmune, donde ayuda a aniquilar invasores por su actividad citotóxica. La síntesis de óxido nítrico y sus consiguientes efectos depende no sólo del tipo de célula donde se produce, sino también de las condiciones particulares experimentadas por la célula, órganos y el propio organismo al momento de la producción.^{30,49,56-60}

Metabolismo de arginina en condiciones de estrés.

El metabolismo de la arginina se ve alterado, en estados de enfermedad, periodos de estrés metabólico por agresión, trauma, infección y sepsis, tanto en su síntesis

como en su catabolismo. Resulta del trastorno de la homeostasis, entre las vías metabólicas, el nivel sérico de arginina y aumento del requerimiento bajo condiciones de estrés, haciendo de ésta un aminoácido esencial.^{14,50,59,61-62}

El paciente crítico comúnmente presenta anorexia y puede ser incapaz de alimentarse voluntariamente por vía oral durante periodos que van desde días hasta meses. El nivel de arginina en la ingesta dietética, la producción endógena y el grado de utilización o aclaramiento influyen por tanto en el metabolismo y disponibilidad de la arginina.^{49,50}

Por consiguiente, la deficiencia de arginina puede ser resultado de un déficit en la captación de arginina (Dieta) y/o un desajuste en la síntesis de *novo* a partir de citrulina, en combinación con un realce en el catabolismo de la arginina por la sobre-regulación de la arginasa y de la óxido nítrico sintasa, sobre todo en la isoforma inducible (iNOS). El balance entre la síntesis en el intestino y la degradación en el riñón determina la concentración de citrulina y ésta de arginina.⁴⁸

En casos de estrés catabólico (ej.: inflamación o infección) o condiciones que involucran la alteración en la función de órganos o alteración en la captación celular se puede comprometer la síntesis de *novo* y la disponibilidad celular de arginina reduciendo el pool endógeno de arginina, por lo que los niveles de síntesis endógena pueden no ser suficientes para satisfacer la demandas metabólicas.^{50,63}

La función intestinal alterada es una importante razón de base para reducir la disponibilidad de citrulina, soportado por la observación de que del 80 – 90 % de la citrulina es formada de la conversión de glutamina a citrulina en el intestino delgado, por lo tanto, la vía intestino – renal, de la que resulta la síntesis de *novo* de arginina se ve alterada y la entrega de citrulina al riñón resulta como la determinante que limita la tasa de producción renal de arginina.^{50,64} Un nivel elevado en la proteólisis, por un lado puede enmascarar la disponibilidad de arginina y por el otro se incrementa la utilización de aminoácidos para la síntesis de proteínas de fase aguda, que reduce la disponibilidad de arginina en estas condiciones (Figura 5) y puede resultar en una alteración en la actividad enzimática de la óxido nítrico sintasa e isoformas específicas (iNOS).⁵⁰

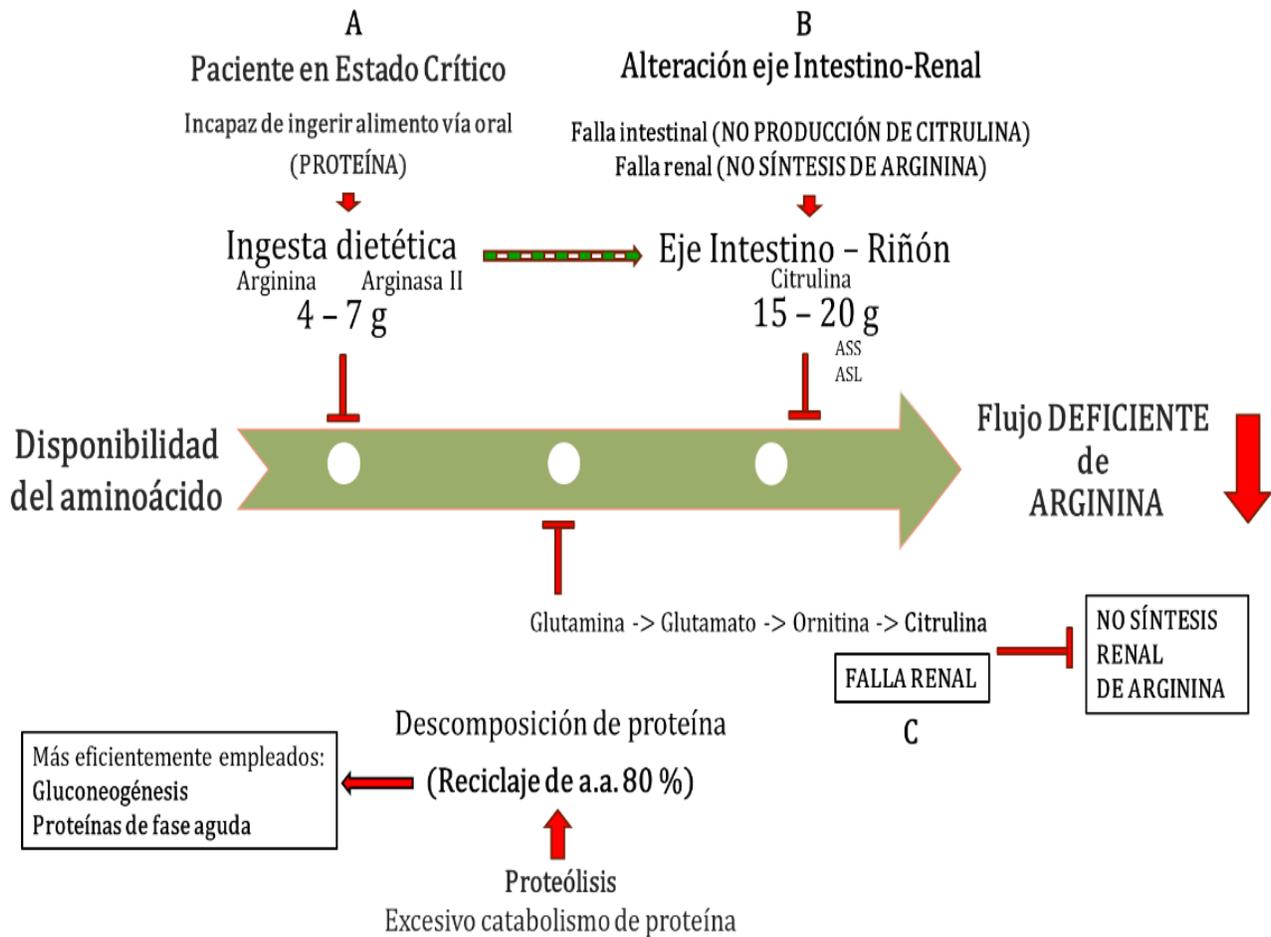


Figura 5. Alteraciones fisiológicas y procesos metabólicos que definen la disponibilidad de arginina en el organismo en situaciones de estrés. A) En el paciente en estado crítico comúnmente no es viable la vía oral. B) El intestino delgado suele presentar deterioro en la función e integridad lo que limita la disponibilidad de citruilina. C) Suele ser común la falla renal en estas condiciones lo que altera la producción de arginina a partir de citruilina. Estas características alteran el eje intestino – renal, lo que reduce consecuentemente el pool endógeno de arginina.^{30,48-50}

Es de relevancia señalar que la arginasa y la enzima óxido nítrico sintasa, en especial iNOS, determinan la vía metabólica a la que será destinada la arginina en los procesos de enfermedad. La activación de la arginasa y óxido nítrico sintasa será de acuerdo al patrón de citocinas expresado, aunado a otros estímulos como lipopolisacáridos, endotoxemia, y enterotoxinas, teniendo un rol participativo en la

respuesta inflamatoria sistémica, lo que altera profundamente el pool endógeno y utilización de arginina.^{45,51}

La enfermedad crítica, típicamente es asociada con un estado de estrés catabólico en donde el paciente de manera común manifiesta una respuesta inflamatoria sistémica.⁶⁵ La respuesta metabólica a estrés es compleja e involucra el componente inflamatorio/inmune, que conlleva a la liberación de citocinas y mediadores de inflamación. La expresión de genes es alterada en respuesta a estrés severo con un incremento en la expresión de genes que están involucrados en el desarrollo de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica y se suprimen genes involucrados en la inmunidad adaptativa.³⁰

Vía de la arginasa en situaciones de estrés

La enzima arginasa y dos respectivas isoenzimas (arginasa I y arginasa II) hidrolizan a la L-arginina a L-ornitina y urea. La arginasa I se expresa abundantemente en hepatocitos y de extensión limitada a células extra-hepáticas. La arginasa II se expresa como una proteína mitocondrial, más comúnmente en riñón, próstata, intestino delgado y glándula mamaria lactante.^{60,66,68}

Debido a la generación de L-ornitina, la arginasa está involucrada en vías metabólicas importantes. La L-ornitina puede ser metabolizada a poliaminas vía ornitina descarboxilasa (ODC) con variedad de funciones celulares (Ej. proliferación celular) y a L-prolina vía ornitina aminotransferasa (OAT), componente esencial de colágeno.⁶⁶ (Figura 6)

El trauma y la cirugía inducen una respuesta predominante de citocinas T-helper-II (Th-2) lo que conduce a un incremento de interleucinas 4, 10 y 13 (IL-4, IL-10, IL-13). Estas citocinas sobre-regulan la producción de la arginasa. Durante enfermedades críticas prolongadas se amplifica la actividad de la arginasa I, conduciendo a una rápida depleción de arginina, reducción en la proliferación y ausencia en la función regulatoria de células T, lo que resulta en un deterioro de la función inmune.³⁰ (Figura 6)

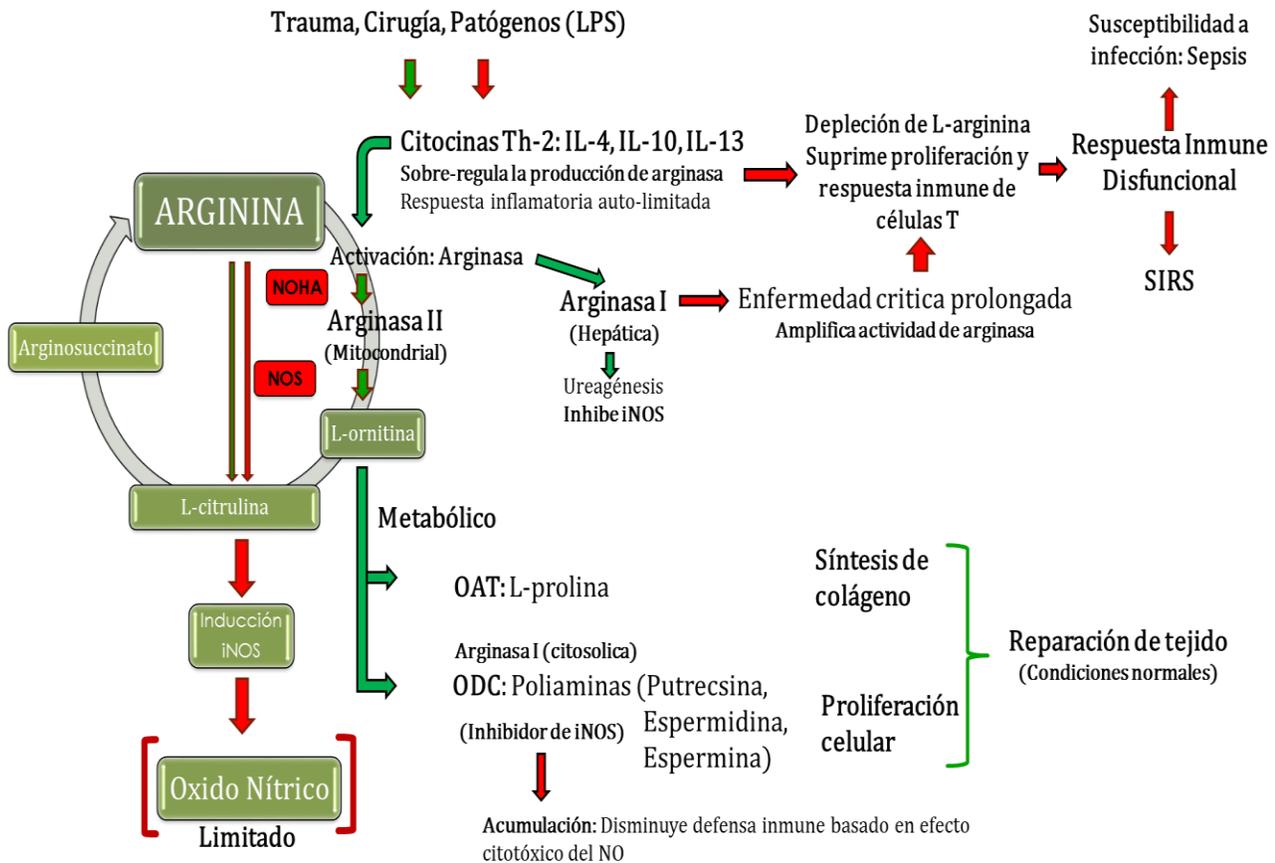


Figura 6. Metabolismo de la arginina vía arginasa. Factores como trauma, cirugía y patógenos, activan la expresión de citocinas lo que permite un realce en la función de la enzima arginasa II (bajo condiciones controladas), con la finalidad de optimizar la vía metabólica y los beneficios de la arginina como, síntesis de colágeno y proliferación celular. La enfermedad crítica prolongada, conlleva a déficit de arginina por actividad amplificada de la arginasa que en consecuencia compromete la respuesta inmune apropiada permitiendo una nueva respuesta inflamatoria secundaria, susceptibilidad a infección y nuevamente un aumento en la producción de mediadores inflamatorios.
30,48,49,50,53,67,68

La función mayormente caracterizada de la arginasa II se ha encontrado en la célula endotelial vascular, donde la enzima metaboliza a la L-arginina a urea y L-ornitina, limitando la biodisponibilidad de la L-arginina para la generación del vasoprotector óxido nítrico vía eNOS, resultando en disfunción del endotelio vascular. Este efecto es atribuible al desacoplamiento de eNOS, una situación donde la isoforma eNOS

incrementa la producción de anión superóxido (O_2^-). Esto conduce a un estrés oxidativo y un realce en la expresión de moléculas de adhesión endotelial [molécula de adhesión intracelular-1 (ICAM-1) y molécula de citoadhesión vascular-1 (VCAM-1)] en estados de inflamación.⁶⁷

Vía de óxido nítrico sintasa en situación de estrés

El shock séptico conlleva a una respuesta predominante de las citocinas T-helper-1 (Th-1) que expresan IL-1, IL-1 β , TNF α , IFN γ y por ende se activa la expresión de iNOS en células del endotelio vascular³⁰. Estas citocinas son producidas durante la activación de la respuesta inmune, como sucede en infección severa o sepsis. De cuatro a doce horas después de la aparición de la infección sistémica se activa la iNOS, su duración de actividad es desconocida, pero puede depender de la duración de exposición al estímulo que la induce. Bajo estas condiciones, la expresión de iNOS aumenta en macrófagos y otros tipos de células (células de vasos sanguíneos) que en turno resulta en el realce en la producción y liberación de altas concentraciones de óxido nítrico, un proceso asociado con vasoplejía (shock vasodilatador) que pueden causar vasodilatación excesiva conduciendo a inestabilidad hemodinámica, lo que contribuye a hipotensión persistente, hiporeactividad vascular a constrictores y descompensación.^{45,51,53,69,70} Además de estas citocinas, las endotoxinas de bacterias sobre-regulan los componentes asociados con la iNOS y sub-regulan a la isoforma eNOS. Los lipopolisacáridos y estrés oxidativo también han demostrado inducir la expresión de la iNOS en diferentes tipos de células. Esto lleva a un bajo gasto de arginina por eNOS y a alto gasto por la iNOS que produce grandes cantidades de óxido nítrico, lo que conlleva a una amplia vasodilatación y realce de la permeabilidad tisular.^{30,71} (Figura 7)

La expresión de iNOS, además de ser modulada por mediadores inflamatorios Th-1, también se encuentra a los lipopolisacáridos (LPS), que activan la transcripción de Factor Nuclear kB (NFkB) o proteína activadora-1, así la isoforma iNOS genera excesiva cantidad de óxido nítrico⁷² sobre todo en la pared vascular

del endotelio, condición que está caracterizada por vasodilatación arteriolar masiva, caída de la presión arterial, hipotensión y daño microvascular.⁷³

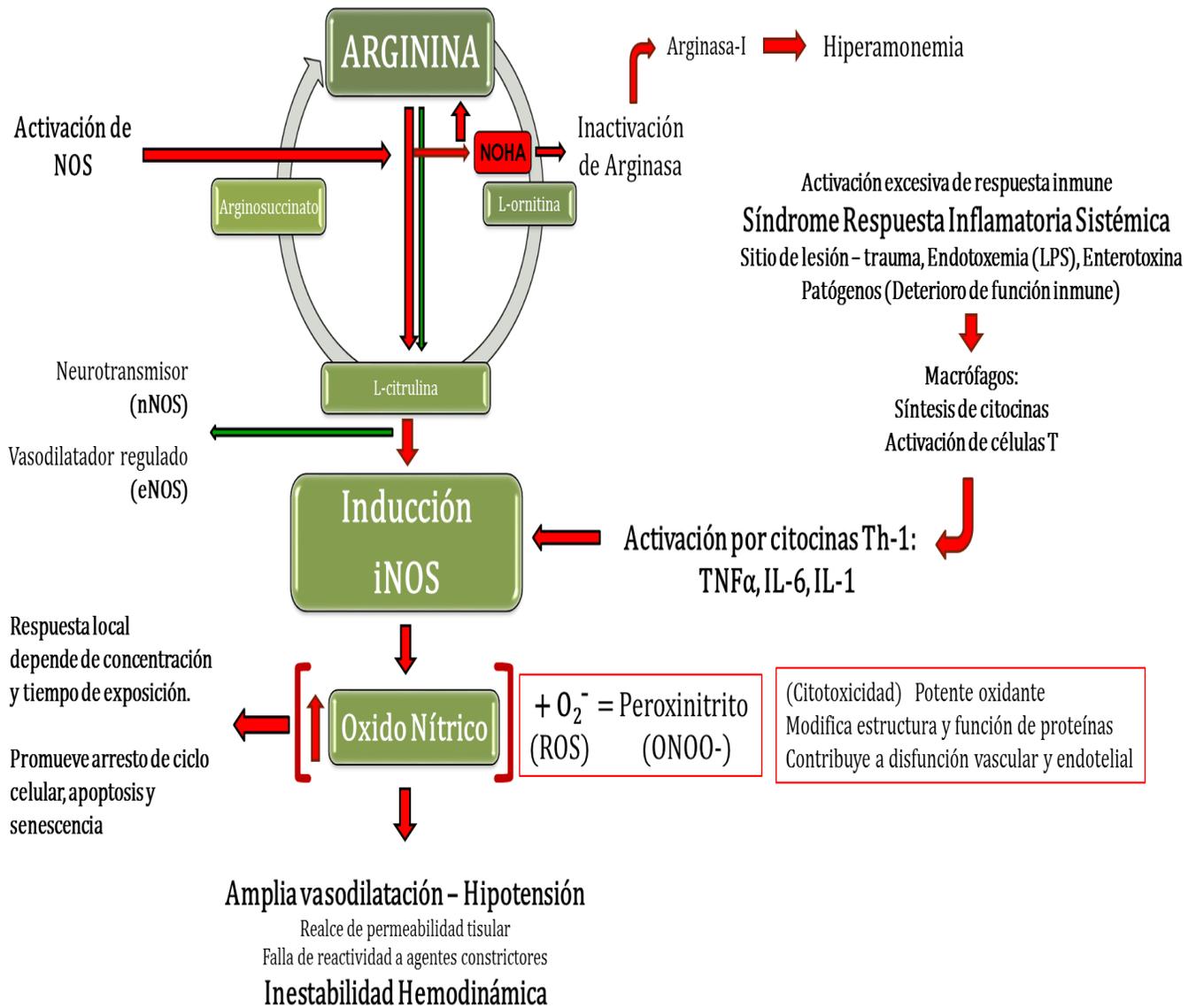


Figura 7. Metabolismo de arginina vía óxido nítrico sintasa. La actividad de las isoformas nNOS y de la eNOS se ve reducida por la estimulación de iNOS, donde hay una producción deficiente de óxido nítrico que compromete la función regulada de vasos sanguíneos, en especial eNOS. La inducción de la isoforma iNOS por diferentes estímulos conlleva a una producción excesiva de óxido nítrico con efectos de disfunción fisiológica, sobre todo del endotelio vascular alterando el estado hemodinámico del organismo y degenerativos como senescencia.^{30,45,51,53,69,70-72,74}

Óxido nítrico

La sobreproducción de óxido nítrico debido a la activación de la iNOS por citocinas proinflamatorias, ha sido implicada en la fisiopatología de la falla microcirculatoria, disfunción orgánica en sepsis, inhibición de enzimas de función, daño a DNA y activación de procesos inflamatorios.^{72,74}

Las tres isoformas de NOS pueden sintetizar anión superóxido en ausencia de arginina y tetrahidrobiopterina (BH₄). El superóxido derivado de NOS puede reaccionar con óxido nítrico para formar peroxinitrito (ONOO⁻)⁷⁵. Este compuesto puede causar daño oxidativo, nitración y s-nitrosilación de biomoléculas, incluyendo proteínas, lípidos y DNA, además de contribuir a disfunción del endotelio vascular.⁷³

SOPORTE NUTRICIONAL.

Tradicionalmente el soporte nutricional en la población críticamente enferma se ha considerado como un cuidado complementario diseñado para proveer energía exógena, para apoyar al paciente durante la respuesta metabólica a estrés. El apoyo tiene tres objetivos principales: preservar la masa magra corporal, mantener la función inmune y evitar complicaciones metabólicas. Recientemente estos objetivos tienden a enfocarse más en terapia nutricional, especialmente para tratar de atenuar la respuesta metabólica a estrés, prevenir daño oxidativo celular y una modulación favorable de la respuesta inmune. La modulación nutricional de la respuesta al estrés en enfermedades críticas incluye, nutrición enteral temprana, indicación apropiada de macro y micronutrientes y control glucémico. La indicación de nutrición temprana como terapia de apoyo, primeramente opta por la ruta enteral, esta es vista como una estrategia terapéutica proactiva que puede reducir la severidad de la enfermedad, disminuir complicaciones, reducir el tiempo de estancia en la unidad de cuidados intensivos y un impacto favorable en la evolución de pacientes.^{65,76,77}

Un catabolismo descontrolado conduce a un déficit calórico acumulativo. El balance negativo de calorías prolongado, se ha asociado con el desarrollo de síndrome de distrés respiratorio agudo, falla renal, necesidad de cirugía, úlceras de presión. La

administración exógena de nutrientes, vía enteral o parenteral, puede proveer las suficientes calorías y aportar micronutrientes, así como antioxidantes para la repleción de sustratos energéticos y tratar de mantener un balance calórico.³⁰

El soporte nutricional involucra el realce de la función inmune a través del efecto benéfico y acciones terapéuticas de algunos aminoácidos.⁵⁹ La nutrición enriquecida con glutamina, arginina, nucleótidos, ácidos grasos poliinsaturados (n-3), se ha propuesto que mejora el sistema inmune y el trofismo intestinal en pacientes en condiciones de estrés.⁷⁸

Algunos nutrientes como la arginina actúan farmacológicamente, con lo que se desarrolla el concepto de inmunonutrición. Cada inmunonutriente actuaría de una forma específica; sin embargo, la mayoría de los estudios han evaluado fórmulas enterales que contienen varios inmunonutrientes.⁷⁹ La arginina es parte de un grupo de aminoácidos condicionalmente esenciales, esto significa que no son requeridos normalmente en la dieta, pero deben ser suministrados a poblaciones específicas que no los sintetizan en cantidades adecuadas. Actualmente estos aminoácidos se emplean en el soporte nutricional para la recuperación de pacientes críticamente enfermos.⁵⁴

Enriquecer el soporte nutricional con arginina durante enfermedades críticas ha sido sugerido por sus propiedades anabólicas, por su capacidad de realzar el sistema inmune, el de influir a nivel celular, mejorar la microcirculación sanguínea,^{47,80} de realzar la retención de nitrógeno y la síntesis de proteína,⁵⁹ además se ha mencionado que limita la disfunción endotelial por daño isquemia/reperfusión.^{50,79,80}

La suplementación de arginina está bien establecida en modelos animales donde, disminuye la potenciación del timo, promueve la sanación de heridas y proliferación de linfocitos, mejora resistencia a infección bacteriana y mejora la sobrevida en sepsis.³⁰ Varios modelos experimentales de inflamación aguda desencadenada por sepsis o daño por quemadura demuestran un incremento en la sobrevida después de alimentación enteral con fórmulas enriquecidas con arginina. Estudios clínicos también han demostrado algún beneficio en pacientes que reciben este tipo de fórmula especializada, pero estas no solo están enriquecidas con arginina, sino

también con otros aminoácidos, nutrientes y antioxidantes, referidos como inmunonutrición. Por lo tanto, el beneficio clínico de la arginina *per se* ha sido sugerido.⁸⁰

Iniciar tratamiento con arginina antes de la endotoxemia en un modelo de cerdo parece ser beneficioso por mejorar la perfusión y oxigenación hepatoesplácnica durante la endotoxemia prolongada sin causar efectos perjudiciales secundarios en el sistema. La suplementación de arginina presenta efectos inconsistentes en isquemia/reperfusión en daño intestinal y recientemente en un modelo de daño intestinal en rata con suplementación de arginina intraduodenal a largo plazo no muestra beneficios en la morfología intestinal o en la respuesta inflamatoria.⁵⁰

Desafortunadamente, la seguridad y la eficacia de la inmunonutrición en pacientes con enfermedad crítica no ésta claramente establecida, debido a errores en los estudios, limitándose a la generalización de los resultados a la práctica clínica. Interpretar los resultados de pruebas clínicas en pacientes con cuidados críticos es difícil debido a la severidad de varias enfermedades, lo que resulta en una población heterogénea de pacientes.⁵⁹

La inmunonutrición con arginina ha sido implicada en una intensificación del sistema de respuesta inflamatoria sistémica ya que se considera un amplificador de éste al realzar la producción de óxido nítrico, además un realce del sistema inmune en estados de evidente inflamación es potencialmente dañino en pacientes críticamente enfermos, lo que resulta en un aumento de la morbilidad. El empleo de inmunonutrición con arginina puede incrementar la liberación de citocinas proinflamatorias y la producción de óxido nítrico (asociado con alteraciones en la estructura y función de la mucosa intestinal, el hígado, el riñón y con la disfunción en la motilidad gastrointestinal), cambios que pueden ser perjudiciales en enfermos en estado crítico ya que experimentan una respuesta inflamatoria mayor. En pacientes con respuesta inflamatoria y sepsis, la administración de fórmulas enterales con arginina puede causar hipotensión transitoria, aumentar el índice cardíaco, así como disminución en la resistencia vascular sistémica y pulmonar.^{30,59}

JUSTIFICACIÓN

El paciente en estado crítico presenta alteraciones fisiológicas agudas que ponen en peligro su vida, por lo que resulta necesario revertir dichas alteraciones con tratamiento y cuidados intensivos, con lo cual se busca mejorar su porcentaje de sobrevida.^{10,19-20}

El monitoreo hemodinámico es importante en el manejo actual del paciente con enfermedad aguda debido a que permite la atención individualizada basada en respuestas específicas del paciente, provee una alerta temprana de déficit de perfusión o inestabilidad y permite acciones de vigilancia para evitar problemas significativos.¹¹⁻¹²

Sobrevivir a la enfermedad crítica depende en parte de la respuesta de órganos y sistemas, un componente central es la respuesta inmune, la cual servirá para luchar contra la infección, coordinar la respuesta metabólica y participar en el proceso de sanación.⁴⁴⁻⁴⁵

Dentro de los nutrientes que modulan el sistema inmune se encuentra la arginina, debido a que ayuda a equilibrar la respuesta inmune. Durante el tratamiento de la enfermedad crítica, se ha sugerido la suplementación de arginina debido a sus propiedades anabólicas, su capacidad de realzar el sistema inmune, su influencia a nivel celular y su ayuda a la microcirculación sanguínea, de ahí su utilidad en pacientes en estados hipercatabólicos.^{44,45,47,59,82}

La suplementación de arginina está bien establecida en modelos animales destacando que promueve la sanación de heridas y la proliferación de linfocitos mejorando la sobrevida en sepsis, de igual manera estudios en humanos han demostrado algún beneficio en pacientes que reciben este tipo de fórmula especializada, sin embargo, estas fórmulas no solo están enriquecidas con arginina, sino también con otros aminoácidos y antioxidantes, por lo que el beneficio clínico de la arginina en sí mismo no es claro, es más bien sugerido.⁸⁰

Estudios en humanos no han logrado encontrar diferencias en las concentraciones de los factores que activan la inducción de iNOS, al emplear una fórmula enriquecida con arginina frente a una fórmula control. Asimismo la evidencia muestra que el realce del sistema inmune en estados de evidente inflamación es potencialmente dañino debido a que en este tipo de condiciones es probable que se favorezca la activación de la vía óxido nítrico sintasa inducible, aumentando los niveles de óxido nítrico que alterarían el estado de vasodilatación desencadenando efectos adversos como la hipotensión.^{30,59}

Debido a lo anterior se hace necesario estudiar si el uso de una fórmula comercial suplementada con arginina influye en el estado hemodinámico (eventos de tendencia a la hipotensión) del paciente en estado crítico.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El beneficio clínico de la administración enteral con arginina esta sugerido en el paciente en estado crítico, pero su función biológica y fisiológica así como su participación en la evolución clínica en pacientes en condiciones de estrés es controversial y aún no se demuestra claramente. El metabolismo de la arginina se ve alterado en estados de enfermedad, esto puede resultar en un desequilibrio de la homeostasis normal entre las vías metabólicas y los niveles séricos de arginina, lo que puede desencadenar consecuencias funcionales en el paciente como alteración de la función endotelial, generando cambios hemodinámicos sistémicos.^{30,44,45}

La utilización de arginina bajo condiciones de estrés del paciente puede generar la activación excesiva de la respuesta inmune celular que se manifiesta clínicamente como síndrome de respuesta inflamatoria sistémica lo que conlleva a un incremento en la susceptibilidad a infección y por ende a sepsis severa e induce a la expresión de óxido nítrico sintasa inducible. En pacientes con respuesta inflamatoria y sepsis, la administración de fórmulas enterales con arginina puede causar hipotensión transitoria, aumentar el índice cardíaco, disminuir la resistencia vascular sistémica y del pulmón.^{30,45,51,59}

Del mismo modo, las funciones del endotelio en el balance de mediadores inflamatorios y antiinflamatorios también pueden verse afectada por la producción excesiva de óxido nítrico en el endotelio, lo cual es una característica de disfunción endotelial que puede generar además de la hipotensión, una importante falta de reactividad a los agentes constrictores.^{39,59,}

A pesar de que la arginina forma parte de la inmunonutrición, en estados de enfermedad crítica, su función y eficacia no está claramente establecida bajo condiciones de procesos de inflamación,⁵⁹ por lo que se considera importante investigar:

¿Cuál es el efecto de una fórmula comercial de alimentación enteral adicionada con arginina (Perative) en eventos de tendencia a hipotensión en el paciente crítico con estabilidad hemodinámica?

OBJETIVOS

Objetivo principal

Analizar el efecto de la administración de una fórmula comercial de alimentación enteral adicionada con arginina (Perative), sobre los eventos de tendencia a la hipotensión, en el paciente en estado crítico que presenta estabilidad hemodinámica.

Objetivos Específicos.

1. Determinar variables fisiológicas (presión arterial, tensión arterial media), antes de la administración de alimentación enteral en el grupo control y el grupo de estudio.
2. Valorar los eventos de tendencia a hipotensión en ambos grupos.
3. Comparar y relacionar las variables fisiológicas y la presencia de eventos de tendencia a hipotensión en ambos grupos.

HIPÓTESIS

El grupo de pacientes críticos con alimentación enteral adicionada con arginina presentará un mayor número de eventos de tendencia a hipotensión en comparación con el grupo control.

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño del estudio.

Estudio analítico, retrospectivo-observacional. Los datos a estudiar correspondieron a pacientes en estado crítico o enfermedad crítica, que presentaron estabilidad hemodinámica y se encontraran recibiendo alimentación vía enteral con fórmula comercial adicionada con arginina y en contraste con fórmula comercial sin adición de arginina, durante su estancia en la Unidad de Terapia Intensiva del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán” en el periodo que comprendió del año 2006 al año 2012. Dichos datos se extrajeron de las hojas de indicación de alimentación enteral (Anexo 1) y del expediente de los pacientes, en particular de la hoja de enfermería (Anexo 2).

La muestra es de tipo probabilístico. En primera instancia, la muestra quedó determinada por el número máximo de pacientes a quienes se les administró la alimentación enteral con una fórmula comercial adicionada con arginina durante el periodo mencionado. Por consiguiente, la muestra del grupo control, a quienes se les administró una fórmula comercial sin la adición de arginina, quedó a expensas del número de pacientes encontrados en el grupo que recibió alimentación enteral con adición de arginina. Por lo tanto, los dos grupos se integraron con el mismo número de pacientes para propósitos del estudio y se incluyeron solo a aquellos quienes cumplieron con los criterios de inclusión.

Definición de grupos y control de variables:

Después de realizar la inspección de las hojas de indicación de alimentación enteral para identificar a los pacientes en estado crítico con estabilidad hemodinámica a quienes se les haya administrado el soporte nutricional a base de fórmulas comerciales, se procedió a formar dos grupos de estudio para realizar comparación de datos, donde ambos debieron de coincidir en el periodo y fecha de administración de la fórmula enteral, así como de estancia en la Unidad de Terapia Intensiva.

Grupos de estudio:

Grupo Arginina:

Se asignó a todo paciente que se le administró alimentación enteral con fórmula adicionada con arginina durante un periodo de 5 – 6 días de estancia en la Unidad de Terapia Intensiva.

Grupo Control:

Al momento de encontrar datos de un paciente a quién se le administró alimentación enteral con fórmula adicionada con arginina, se seleccionaron datos de otro paciente al cuál se le administró una fórmula comercial, con la particularidad de que en su composición nutricional no contenía arginina adicionada. Por lo tanto, a este grupo se asignó a todo paciente con este tipo de soporte nutricional durante 5 – 6 días de estancia en la Unidad de Terapia Intensiva.

Criterios de Selección (Para ambos grupos)

Inclusión:

Edad \geq 18 años, \leq 59 años.

Ambos sexos.

Pacientes con estancia en UTI.

Estabilidad hemodinámica.

Indicación de alimentación enteral.

Aporte mínimo de 1000 kcal / día.

Tolerancia a la alimentación enteral.

Administración de fórmula comercial.

1. Para el grupo de estudio: fórmula comercial adicionada con arginina.
2. Para el grupo control: fórmula comercial sin adición de arginina.

Exclusión:

Administración de vasoconstrictores (Norepinefrina, Dopamina, Vasopresina)

Presenten fístula intestinal.

Post-operatorio de resección intestinal o síndrome de vaciamiento rápido.

Administración de fórmulas mixtas (Combinadas).

Enfermedad inflamatoria intestinal

Síndrome de intestino irritable

Enfermedad celíaca

Suspensión de alimentación enteral por indicación médica o intolerancia.

Cambio de fórmula enteral.

Alta antes de cumplir 5-6 días de estudio.

Fallecimiento antes del 5-6 día de estudio.

Control de variables:

Las hojas de indicación de alimentación enteral se archivaron y se clasificaron en una carpeta de acuerdo al tipo de fórmula de alimentación enteral que recibieron y por consiguiente al grupo arginina o control según correspondiera, se verificó que se contara con los datos de identificación del paciente, como: número de expediente y datos personales para tener un mejor control sobre los datos a comparar entre los grupos de estudio. (Anexo 1)

Para realizar la medición de los procedimientos o indicaciones se definieron las siguientes variables para el contexto de esta investigación. (Tabla 2)

Tabla 2. Operacionalización de variables y unidades de medida.

Variable	Definición	Operacional
Género	Condición orgánica que distingue entre hombre y mujer.	Masculino Femenino
Edad	Tiempo que ha vivido una persona desde el nacimiento.	Adulto > 18 años ≤ 59 años
Estabilidad hemodinámica	Funcionamiento óptimo de los mecanismos circulatorios.	Tensión Arterial Media > 70 mm Hg* ^{10,15}
Tensión Arterial Media (TAM)	La presión de perfusión media durante todo el ciclo cardíaco en los tejidos.	TAM mm Hg 70 – 110 mm Hg, Normalidad ¹⁵
Hipotensión	Presencia de TAM menor a 70 mm Hg en algún momento dado de la evolución del paciente	TAM ≈ 40 mm Hg (Durante hemorragia incontrolable). TAM ≥ 65 mm Hg (Valor mínimo de presión de perfusión de los tejidos). TAM < 70 mm Hg (Inestabilidad hemodinámica) TAM ≈ 90 mm Hg (En traumatismo craneoencefálico con deterioro neurológico, sin evidencia de hemorragia sistémica). ^{10,83}

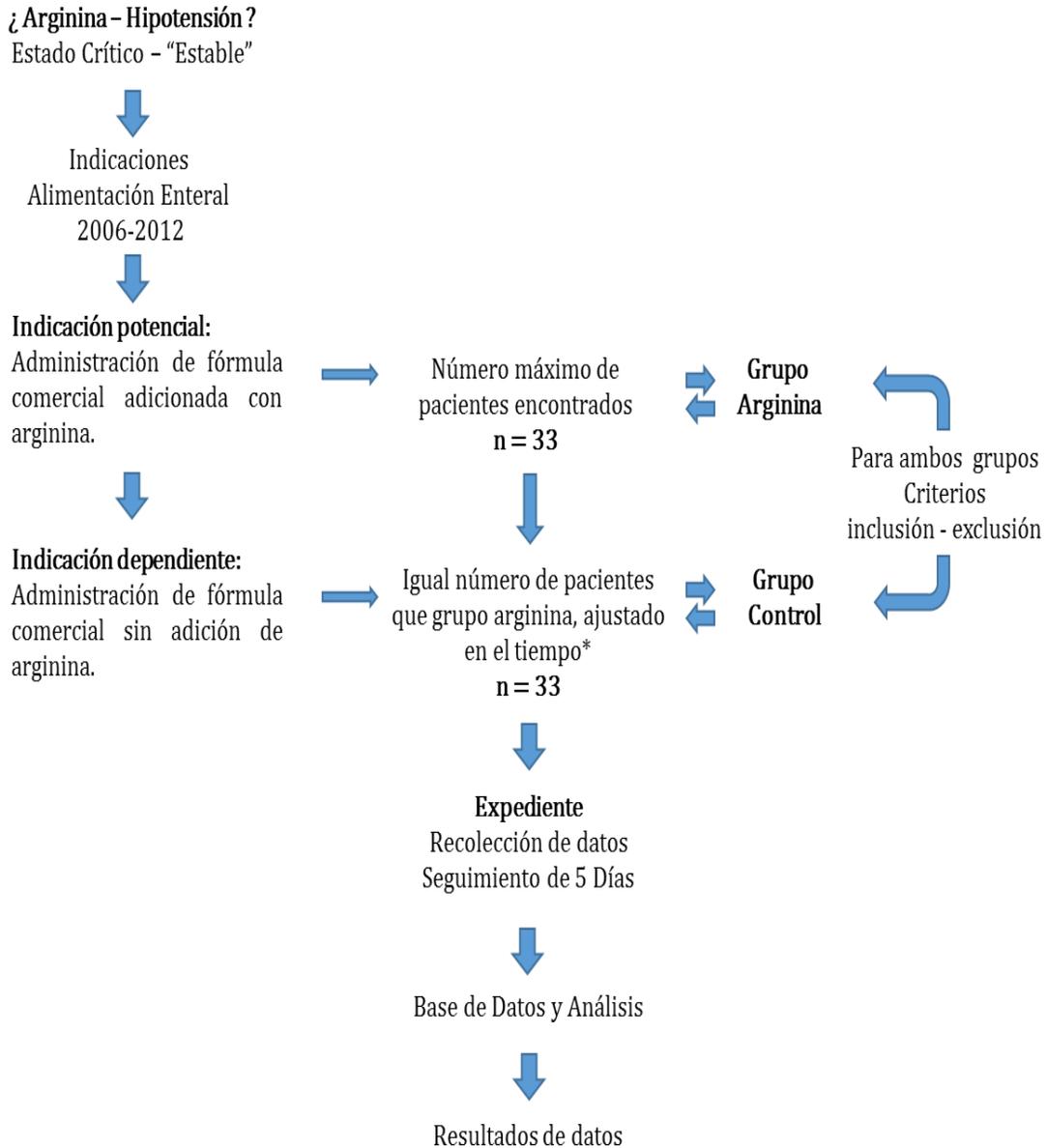
* mm Hg: milímetros de mercurio., ≈: Alrededor de., >: Mayor que., <: Menor que., ≥: Mayor o igual que., ≤: Menor o igual que.

Una vez clasificadas las indicaciones en su respectivo grupo de estudio y de acuerdo al periodo mencionado se procedió a solicitar los expedientes según su numeración al archivo general del hospital. En la revisión de los mismos se ubicó la hoja de indicaciones de medicina crítica (Anexo 2) para cotejar tipo de fórmula enteral administrada, volumen/Kcal aportadas y se llevó a cabo la recolección de datos, sobre todo de Tensión Arterial Media (Se tomó la documentada en la hoja de indicaciones y se cotejó con la registrada en el expediente) y eventos de tendencia a la hipotensión (Dato registrado textualmente por enfermería en la hoja de indicaciones de medicina crítica durante la estancia del paciente en la Unidad de Terapia Intensiva). Los datos se registraron en una hoja diseñada para tal propósito (Anexo 3).

Para ambos grupos, una vez identificadas las indicaciones, se procedió a documentar los datos personales de los pacientes, el diagnóstico primario por el que ingreso a la Unidad de Terapia Intensiva, vía de acceso – administración de la fórmula de alimentación enteral, tipo de fórmula administrada, y volumen de fórmula infundido al inicio y durante el periodo del estudio. El volumen permitió estimar la energía que aportaba cada fórmula comercial y sobre todo la energía que recibió el paciente día a día durante el tiempo que duro el estudio con respecto a los requerimientos de energía para ambos grupos de pacientes. Además, de lo mencionado se documentó el nivel sérico de glucosa como parámetro metabólico y variables que influyen sobre el metabolismo del aminoácido arginina, tales como: función del tracto digestivo (Número, cantidad y consistencia de las evacuaciones), función renal (creatinina), parámetros hemodinámicos (frecuencia respiratoria, frecuencia cardíaca, presión arterial media) y eventos de tendencia a hipotensión. A todos estos datos se les dio un seguimiento durante 5 días de administración de la alimentación enteral. En la figura 8 se muestra un esquema-flujo de diseño de estudio.

La información se clasificó de acuerdo a los grupos de esta investigación y se almacenó en una base de datos electrónica (Excel). La información se presenta en tablas y gráficas de acuerdo al grupo que corresponda.

Esquema de Diseño del Estudio.



* La fecha de administración de fórmula enteral comercial, con y sin adición de arginina debe corresponder para ambos grupos.

Figura 8. Diseño de la investigación retrospectiva en pacientes en la Unidad de Terapia Intensiva con estabilidad hemodinámica y administración de una fórmula comercial adicionada con arginina vs sin adición de arginina.

Composición nutricional de fórmulas comerciales.

La determinación de la composición nutricional de la alimentación enteral para ambos grupos se realizó a través del valor nutricional reportado en la etiqueta y/o ficha técnica que proporciona el laboratorio que comercializa la fórmula (Tabla 3).

Tabla 3. Características de la composición nutricional de las fórmulas comerciales de alimentación enteral (Valores por 1000 ml).

FÓRMULA COMERCIAL PARA ALIMENTACIÓN ENTERAL				
	Fórmula		Arginina	Control
	ml		1000	1000
MACROS	Distribución %		54/20/26	54/15/31
	Kcal		1309	1024
	Kcal/ml		1.309	1.024
	HC (g)		177.2	138
	Fibra (g)			< 1
	Prot (g)		66	37.28
	L-arginina (g)		8.125	
	Grasa (g)		37.4	36
VITAMINAS	mg	Colina	520	435
	mg	Vit C	265	159
	mg	Niacina	27	26
	mg	Vit E	27	20
	mg	Ac Pant	14	13
	mg	Piridoxina	2.7	2
	mg	Riboflav	2.3	2
	mg	Tiamina	2	2
	µg	Vit A	1490	1089
	µg	Biotina	395	380
	µg	Ac Fólico	525	527
	µg	Vit K	70	64
	µg	Vit B12	7.9	8
	µg	Vit D3	9	7
MINERALES	mg	Cloruro	1650	1013
	mg	Potasio	1730	1392
	mg	Sodio	1040	591
	mg	Calcio	870	658
	mg	Fósforo	870	658
	mg	Magnesio	350	270
	mg	Zinc	20	10
	mg	Hierro	16	11
	mg	Mangan	4.4	3
	mg	Cobre	1.8	1
	µg	Molibde	135	103
	µg	Yodo	135	90
	µg	Cromo	105	42
	µg	Selenio	61	42

ml: mililitros, %: porcentaje, Kcal: Kilocalorías, HC: Hidratos de carbono (Carbohidratos), Prot: Proteína, g: gramos, mg: miligramos, µg: Microgramos, Vit: vitamina.

Fuente: Etiqueta de información nutricional e ingredientes de la fórmula comercial de acuerdo a cada tipo de laboratorio que la produce y comercializa (Anexo 4 y Anexo 5).

En ambas fórmulas comerciales de alimentación enteral se describió la cantidad de macronutrientes (Carbohidratos, Proteínas, Lípidos) que contenían en gramos, en porcentaje y la cantidad de energía en kilocalorías (Kcal) que estas aportaban por volumen descrito. En cuanto a vitaminas y minerales se presentan en miligramos (mg) y microgramos (μ g) como lo describe la Tabla 3.

Composición nutricional de fórmula adicionada con arginina.

Para la fórmula de alimentación enteral adicionada con arginina se consideró un volumen de 1000 ml, dado que esa era la presentación comercial de la que se disponía en el periodo mencionado para describir su valor nutricional. Por consiguiente, el aporte de energía que recibieron los pacientes se basa en ajustar el volumen documentado a la energía aportada en los 1000 ml de la presentación de la fórmula. Así mismo, se identificó y se determinó la cantidad del aminoácido arginina que se le adicionó según la información nutricional proporcionada.

Determinación del aminoácido arginina

Partiendo de la información proporcionada en la etiqueta, en particular en el apartado de características (Anexo 4), se ubicó la mezcla de proteínas contenidas en la fórmula comercial adicionada con arginina. Dicho apartado reporta que la cantidad contenida de L-arginina en un volumen de 1000 ml corresponde al 2.5 % de las kilocalorías totales. Por lo tanto, el cálculo parte de 1300 kcal que aporta la fórmula y se saca a cuantas kilocalorías corresponde el 2.5 %, siendo igual a 32.5 kcal/litro, lo que representa 8.125 g de proteína/litro, en este caso de arginina.

Composición nutricional de fórmula sin adición de arginina.

En cuanto a la fórmula de alimentación enteral sin adición de arginina, el cálculo del valor nutricional se basó en la presentación comercial de 236 ml y se extrapolo a un volumen de 1000 ml para establecer el aporte nutricional que proporcionaba.

Determinación del aporte de energía en fórmulas comerciales.

Para establecer la energía que aporta cada tipo de fórmula solo se contemplaron a los macronutrientes como carbohidratos, proteína y grasas o lípidos. Se tomaron la cantidad en gramos de estos macronutrientes y se multiplicaron por su valor calórico establecido de 4 calorías por gramo de carbohidrato y proteína, 9 calorías por gramo de lípidos. Estos resultados se verificaron en gramos y distribución porcentual (%) energética, con los reportados en la etiqueta y se extrapolaron al volumen mencionado, en especial para la fórmula comercial sin adición de arginina.

Estimación de requerimiento de energía de pacientes.

El requerimiento diario de energía para cada uno de los pacientes se estimó a partir de lo reportado por Cerra, et al., que refiere que la sobrecarga de calorías se debe de evitar, pero se debe de administrar la energía necesaria para promover las funciones anabólicas. Por lo tanto, la administración de 25 kcal/kg de peso habitual/día parece ser la adecuada para la mayoría de los pacientes.⁸⁵ En consecuencia a esto y para este estudio, la estimación del requerimiento de energía se basó en el peso documentado de cada paciente y se multiplicó por la constante de 25 Kcal, estos procedimientos se realizaron para cada grupo de estudio.

Análisis estadístico.

Para el análisis de datos se utilizó el programa MINITAB™ Statistical Software Release 13.1. Los datos estadísticos descriptivos se presentan en media \pm desviación estándar. Los datos se analizaron mediante comparación de medias utilizando una prueba T student y Mann Whitney para grupos independientes y variables continuas, prueba de X^2 o Test of the two proportions para proporciones de variables categóricas y Hazard Ratio para definir el riesgo en el grupo intervención (adición de arginina).

RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

Características de población de estudio

Se encontraron 33 hojas de indicación de alimentación enteral con fórmula comercial adicionada con arginina durante el periodo 2006 - 2012, las cuáles definieron al grupo arginina. Lo anterior permitió seleccionar, en el mismo periodo, otras 33 hojas de indicación de alimentación enteral que definieron al grupo control, con la diferencia de que estas presentaron la prescripción con fórmula comercial polimérica sin adición de arginina.

En total se incluyeron los datos de 66 expedientes con un seguimiento clínico por 5 días de pacientes adultos en un rango de 18 – 59 años de edad, monitorizados, bajo cuidados de enfermería y terapia de acuerdo a la Unidad de Terapia Intensiva, que presentaron estabilidad hemodinámica.

El grupo arginina presentó una relación de 10 hombres / 23 mujeres en una edad media de 43.36 ± 14.69 años, un peso de 68.26 ± 20.81 kg, estatura media de 1.60 ± 0.13 metros y en el 93 % de los pacientes la principal vía o ruta de administración fue mediante sonda nasointestinal.

El grupo control mostró una relación de 19 hombres / 14 mujeres con edad media de 44.52 ± 13.54 años, un peso medio de 71.76 ± 17.03 kg, un promedio en la estatura de 1.62 ± 0.12 metros y la principal ruta de acceso para administrar la alimentación fue sonda nasointestinal en el 97 % de los casos.

Los datos de características de la población solo se registraron al inicio del estudio y no mostraron diferencias significativas entre los grupos. Tabla 4

Tabla 4.

Características iniciales de pacientes con estabilidad hemodinámica que recibieron alimentación enteral con adición de arginina vs alimentación enteral sin adición de arginina.

Característica	Arginina	Control	p
Indicaciones	n = 33	n = 33	
Hombre	10	19	-
Mujer	23	14	-
Relación hombre/mujer	0.43/1	1.35/1	-
Edad (años)	43.36 ± 14.69	44.52 ± 13.54	0.462
Peso (Kg)	68.26 ± 20.81	71.76 ± 17.03	0.458
Talla (mts)	1.60 ± 0.13	1.62 ± 0.12	0.519
IMC (Kg/m ²)	26.75 ± 9.23	27.36 ± 7.16	0.765
Vía de administración			
Sonda Nasogástrica	2	1	-
Sonda Nasoenteral	31	32	-

Fuente: Hoja de recolección de datos, Servicio de Nutriología Clínica.

n: Tamaño de muestra, Kg: Kilogramos, mts: metros, Kg/m²: Kilogramos sobre metro cuadrado, p: nivel de significancia estadística.

Los datos se presentan en media ± desviación estándar, con nivel de significancia de $p \leq 0.05$.

Diagnósticos de ingreso a la Unidad de Terapia Intensiva

El diagnóstico primario que presentaron los pacientes arrojó frecuencias diferentes en el número de casos. En el grupo arginina la sepsis abdominal presentó un 21 %, la neumonía un 15 %, choque séptico y por motivos quirúrgicos un 9 % respectivamente. Mientras que en el grupo control la frecuencia de sepsis abdominal presentó solo un 9 %, en el caso de neumonía un 33 %, en choque séptico un 3 % y un 18 % para pacientes quirúrgicos.

Por lo que, resulta relevante mencionar que en los diagnósticos descritos los porcentajes presentaron un rango amplio, sin embargo, estos resultados al ser comparados estadísticamente no mostraron diferencia significativa. Tabla 5

Tabla 5. Diagnósticos primarios de pacientes al ingreso a la Unidad de Terapia Intensiva que recibieron alimentación enteral con y sin adición de arginina.

DIAGNÓSTICO	ARGININA		CONTROL		p
	Núm.	%	Núm.	%	
Choque séptico	3	9.09	1	3.03	0.298
LEG	2	6.06	0	0.00	0.145
Leucemia	2	6.06	0	0.00	0.145
Neumonía	5	15.15	11	33.33	0.078
Pancreatitis	2	6.06	1	3.03	0.554
Quirúrgico	3	9.09	7	18.18	0.164
Sepsis abdominal	7	21.21	2	9.09	0.066
Otros	9	27.27	11	18.18	0.591

Fuente: Hoja de recolección de datos, Servicio de Nutriología Clínica-Unidad de Terapia Intensiva.
 LEG: Lupus Eritematoso Generalizado.
 Los datos se presentan en media \pm desviación estándar para ambos grupos y nivel de significancia.

De lo anterior se entiende que independientemente de la enfermedad, la situación o estado clínico del paciente no condicionó que se presente un mayor o menor número de eventos de hipotensión en los pacientes con estancia en la Unidad de Terapia Intensiva, ya sea que se les haya administrado alimentación enteral a base de fórmula comercial con y sin adición de arginina.

Aunado a esto, hay que tomar en cuenta que la característica en común de los diagnósticos es la presencia del Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica que se manifiesta como parte del cuadro clínico de cualquier enfermedad y de acuerdo a la severidad de la agresión, lo cual podría modificar las vías metabólicas del aminoácido arginina y por tanto el desarrollo de efectos que condicionan inestabilidad hemodinámica en los pacientes con enfermedad crítica.

Estimación de requerimiento de energía

La estimación del requerimiento de energía no presentó diferencias significativas desde el punto de vista estadístico entre el grupo arginina vs grupo control. Por lo

tanto, los pacientes presentaron un requerimiento similar de energía sin importar a que grupo pertenecieron. La estimación del 100 % de los requerimientos de energía para ambos grupos permitió determinar qué porcentaje de energía se les administró a los pacientes durante el periodo de estudio, obteniendo así el balance energético.

Tabla 6

Tabla 6. Estimación de requerimiento de energía con base en el peso documentado, aporte total y por kilogramo de peso de energía administrada vía enteral y porcentaje de requerimiento alcanzado.

	Peso Documentado x 25		p
	Arginina	Control	
Peso usual	68.3 ± 20.8	71.8 ± 17.0	0.458
RET (25 Kcal/kg/día)	1707 ± 520	1794 ± 426	0.319
Aporte de energía / día	1304 ± 21.8	1491 ± 209	0.0001
Kcal / Kg / día	19.10	20.77	-
% Administrado / día	76.41	83.11	-

Fuente: Hoja de recolección de datos – Hoja de Enfermería. Servicio de Nutriología Clínica – Unidad de Terapia Intensiva.

RET: Requerimiento Energético Total, Kcal: Kilocalorías, Kg: Kilogramos, %: Porcentaje.

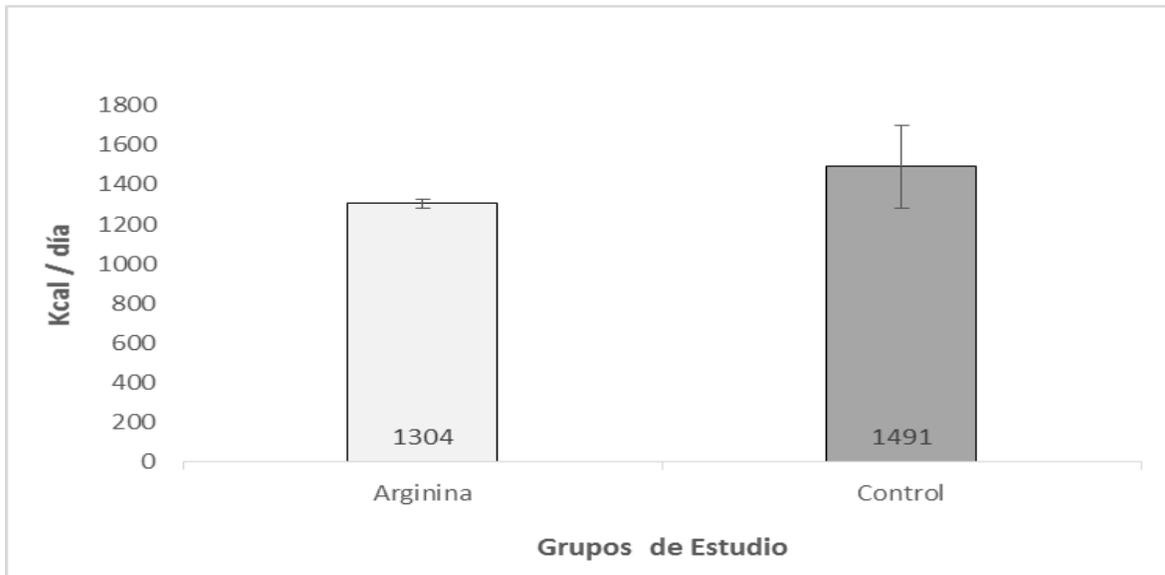
Los datos se presentan en media ± desviación estándar para ambos grupos y nivel de significancia.

Aporte y requerimiento de energía en los grupos de estudio.

La densidad energética que aportaron cada una de las fórmulas comerciales de alimentación y que se administraron vía enteral a los pacientes críticos durante el periodo de estudio, mostraron que los pacientes del grupo arginina recibieron en promedio 1304 ± 21 kcal vs el grupo control, el cual recibió un aporte medio de 1491 ± 209 kcal durante el periodo de estudio. Por consiguiente, el aporte de energía administrado a los grupos de estudio fue significativamente diferente ($p < 0.0001$). Entonces, el grupo de pacientes que recibió alimentación con fórmula comercial

adicionada con arginina se le administró mucho menos kilocalorías que el grupo control. Gráfica 1

Gráfica 1. Aporte de energía administrado vía enteral en los grupos de estudio durante la estancia en Unidad de Terapia Intensiva.



Fuente: Hoja de recolección de datos – Hoja de Enfermería. Servicio de Nutriología Clínica – Unidad de Terapia Intensiva.

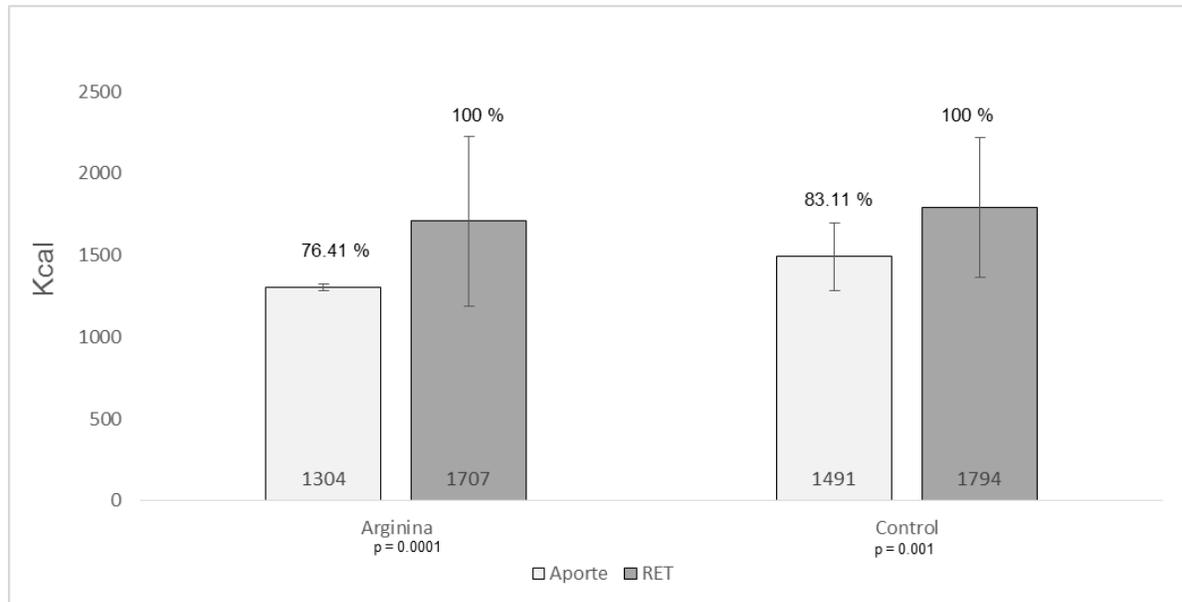
Balance de energía en cada grupo de estudio

Los datos entre el aporte de energía suministrado y la estimación del requerimiento de energía de acuerdo a lo reportado por Cerra et al., como lo ideal para pacientes en condición crítica (en base a peso documentado x 25 kcal), mostraron que los pacientes con estabilidad hemodinámica con estancia en la Unidad de Terapia Intensiva se les administró el 76.41 % de los requerimientos de energía cuando fueron asignados al grupo arginina y el 83.11 % de los requerimientos energéticos cuando se incluyeron en el grupo control.

Es de relevancia señalar que el aporte de energía vs requerimiento de energía, cuando se analizaron por grupo si presentan diferencias estadísticas significativas

con una $p = 0.0001$ para el grupo arginina y una $p = 0.001$ para el grupo control.
Gráfica 2

Gráfica 2. Balance de energía suministrada vs requerimiento energético diario en los pacientes de ambos grupos de estudio.



Fuente: Base de datos, Servicio de Nutriología Clínica - Unidad de Terapia Intensiva.

El aporte nutricional del 76.41 %, como el de 83.11 % que se administró al grupo arginina vs el grupo control respectivamente, concuerdan con el régimen estándar reportado por McCowen⁸⁴, *et al.*, Cerra⁸⁵, *et al.*, y Arabi⁸⁶, *et al.* McCowen donde refieren dar un máximo de 25 Kcal/Kg/día y metas de cubrir el requerimiento nutricional entre un rango de 20 – 25 Kcal/Kg/día. Estos parámetros de energía proveen un significativo beneficio nutricional en términos de balance nitrogenado. De forma similar cuando se comparan con los estatutos del Consenso del Colegio Americano de Médicos de Tórax. Este señala que la coincidencia exacta de la entrada de energía con el gasto de energía es controversial cuando se habla de mejorar los resultados en este tipo de pacientes.

Además se tiene que evitar la sobrecarga de calorías, pero se debe administrar energía para promover las funciones anabólicas. Por lo tanto la administración de 25 kcal/kg de peso corporal habitual por día parece ser la cantidad adecuada para la mayoría de los pacientes⁸⁵. Lo reportado en el estudio de Arabi,⁸⁶ et al., menciona que la subalimentación permisiva se asocia con baja mortalidad y morbilidad en comparación con una alimentación que cubre del 90 – 100 % de los requerimientos nutricionales en los pacientes críticamente enfermos.

La evidencia en la que se basa el estudio de McCowen⁸⁴ soporta que la restricción calórica prolonga la vida en varias especies, promueve la supervivencia celular en mamíferos y mejora biomarcadores de longevidad en humanos. Estos efectos también se atribuyen a varios mecanismos, que incluye reducción en la tasa metabólica y estrés oxidativo, una reducción en la generación de radicales libres en la mitocondria, una regulación positiva del sistema redox a nivel de membrana plasmática, mejoría en la sensibilidad a la insulina, modificación en el riesgo de enfermedad cardiovascular, mejoría en la tolerancia a isquemia de miocardio y cambios en la función del sistema neuroendocrino y del sistema nervioso simpático.

Parámetro metabólico

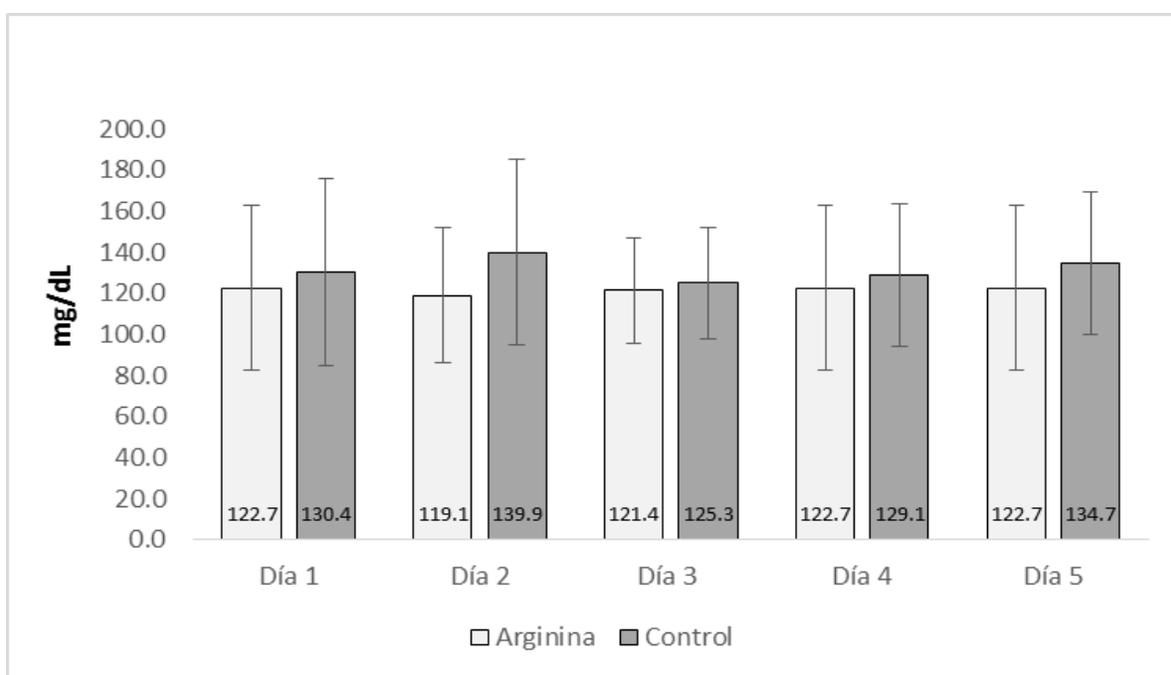
Glucosa

Los datos de la presente investigación no reflejaron cambios estadísticos significativos sobre los niveles séricos de glucosa entre el grupo arginina y el grupo control cuando se les administró la fórmula comercial de alimentación enteral con y sin adición de arginina. A pesar de no encontrarse cambios estadísticos significativos, los valores séricos de glucosa presentaron una diferencia ligeramente mayor de 6.27 %, 17.4 %, 3.2 %, 5.2 % y 9.8 % para cada uno de los 5 días que duro el estudio cuando se administró la fórmula comercial sin adición de arginina con respecto a niveles séricos de glucosa en el grupo que recibió fórmula enteral con adición de arginina.

Lo anterior sugiere que este incremento en las concentraciones de glucosa sérica se puede deber a que al grupo control se le administró mayor cantidad de energía

vs grupo arginina. A pesar de estos incrementos, los niveles de glucosa sérica no superaron los 180 mg/dL, que es lo recomendado para pacientes en estado crítico. La evidencia de estos datos concuerda con los resultados reportados por el estudio NICE-SUGAR, donde se recomienda que los valores de glucosa sérica se mantengan por menor o igual a 180 mg/dL⁸⁷. Gráfica 3

Gráfica 3. Concentración del nivel sérico de glucosa durante el periodo de estudio, de acuerdo al grupo de estudio.



Fuente: Base de datos, Servicio de Nutriología - Unidad de Terapia Intensiva.

La gráfica muestra el nivel promedio diario de la glucosa sanguínea \pm su desviación estándar tanto para el grupo arginina como para el grupo control. Las barras muestran que los niveles séricos de glucosa se mantuvieron para ambos grupos por debajo de 180 mg/dL y por encima de 70 mg/dL.

Los niveles séricos de glucosa al mantenerse en un rango inferior a 180 mg/dL resulta esencial para la fisiología normal del cuerpo, particularmente para el sistema nervioso central, dado que condiciona a los pacientes a tener menos factores de riesgo, sobre todo para evitar activar la respuesta inflamatoria sistémica mediante

citocinas proinflamatorias, evitar el incremento de la permeabilidad vascular, evitar diuresis osmótica y por ende hipovolemia, contribuir a menos infecciones y una mejor respuesta en la sanación de heridas, características que si están presentes se relacionan con el metabolismo de la arginina, en especial de la óxido nítrico sintasa mediante la isoforma óxido nítrico sintasa inducible.

Las enfermedades agudas, cirugía y trauma condicionan que las características antes descritas estén activas y en consecuencia se incrementen los niveles de mediadores de estrés, que incluye la liberación aguda de hormonas contrarreguladoras como el cortisol que se oponen a la acción de la insulina, la producción de citocinas proinflamatorias que interfieren en la señalización de insulina y alteración del sistema nervioso central al no mantenerse un nivel constante de glucosa.

Estos trastornos interfieren con el metabolismo de los carbohidratos, lo que conduce a una producción excesiva de glucosa hepática dado que también se estimula el catabolismo de proteína lo que incrementa la concentración de aminoácidos en la circulación suministrando los precursores para la gluconeogénesis, se reduce la captación de glucosa a nivel periférico, hay resistencia a insulina y deficiencia relativa de insulina. La secreción de glucagón, es estimulado por niveles elevados de epinefrina (vasopresor) donde su principal acción es inhibir la liberación de insulina por las células pancreáticas beta. Todo lo anterior tiene como consecuencia hiperglucemia aguda.

La hiperglucemia aguda conlleva a la activación del factor nuclear $K\beta$ (FN- $K\beta$) y a la producción de citocinas inflamatorias tales como, TNF- α , IL-6, e inhibidor-1 del activador de plasminógeno, que causa incremento de la permeabilidad vascular, contribuye a la presencia de diuresis osmótica que conduce a hipovolemia, disminuye la tasa de filtración glomerular y azoemia prerrenal. Se ha relacionado con aumentó en la tasa de infecciones y una pobre sanación de heridas ya que perjudica la síntesis de colágeno y genera trastornos en la función de leucocitos, incluyendo un decremento en la fagocitosis, muerte bacteriana deteriorada y la quimiotaxis⁸⁸.

Función orgánica

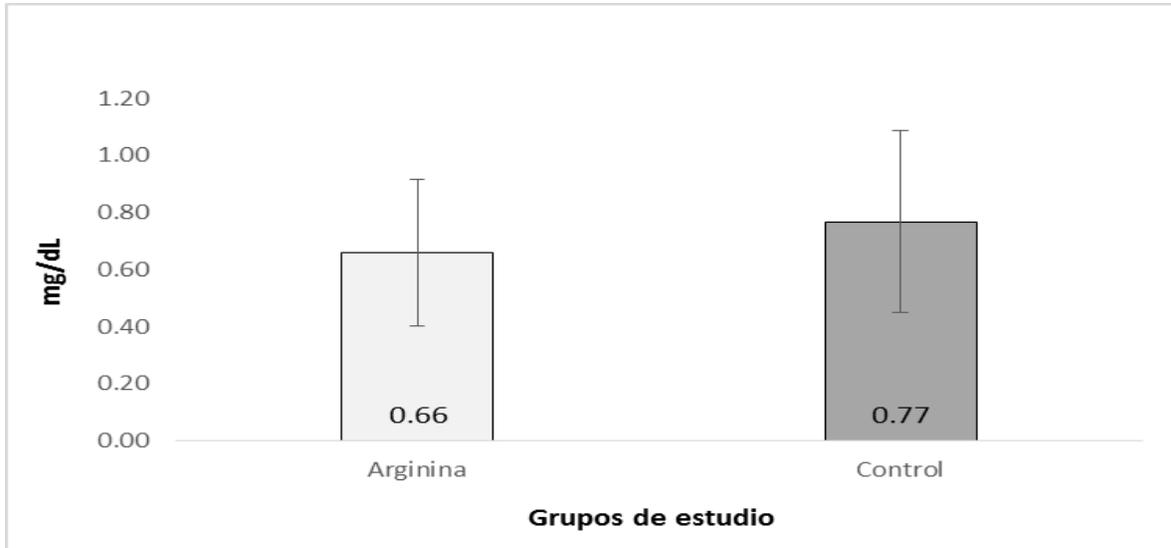
Función renal

Los niveles séricos de creatinina y nitrógeno ureico no muestran cambios significativos estadísticos entre los grupos de estudio durante el periodo de seguimiento.

Creatinina

La creatinina sérica en el grupo arginina presentó una distribución entre un rango de 0.39 a 1.3 mg/dL con una media de 0.66 mg/dL. Para grupo control el comportamiento muestra una distribución en un rango de 0.21 a 1.39 mg/dL con una media de 0.77 mg/dL. Estos datos muestran que la mayoría de los pacientes se encuentran dentro de los valores normales (0.6 – 1.2 mg/dL). Gráfica 4

Gráfica 4. El nivel sérico de creatinina en los grupos de estudio



Fuente: Base de datos, Servicio de Nutriología Clínica – Unidad de Terapia Intensiva.

Las barras de la gráfica muestran el nivel sérico promedio de creatinina \pm desviación estándar.

Sin embargo, resultó que el 51.5 % de los pacientes presentaron un nivel sérico de creatinina por debajo de la normalidad y un 9 % presentó valores de creatinina por

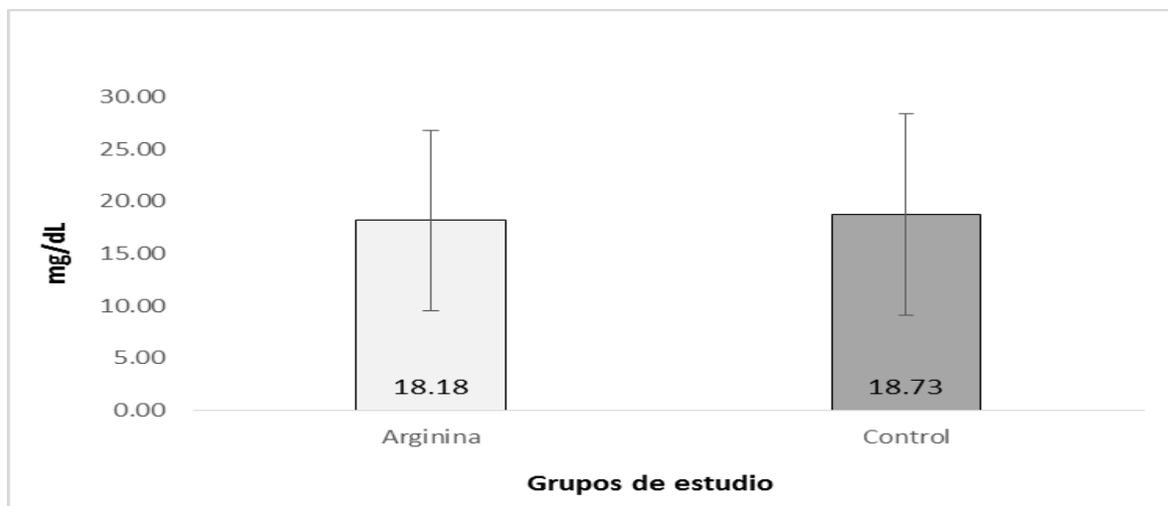
encima de 1.2 mg/dL, cuando se administró fórmula comercial de alimentación enteral con adición de arginina. En cuanto al grupo que recibió alimentación enteral a base de fórmula comercial sin adición de arginina se encontró que el 36.4 % de estos pacientes presentaron niveles inferiores de creatinina a 0.6 mg/dL y un 12.12 % de los pacientes mostraron niveles superiores a 1.2 mg/dL.

Estos datos mostraron que el 39.4 % y el 51.48 % de pacientes se encontraron dentro de los niveles séricos de creatinina con normalidad para el grupo arginina y para el grupo control respectivamente.

Nitrógeno Ureico

El nitrógeno urinario sérico en grupo arginina presentó una distribución entre un rango de 5.03 a 33.70 mg/dL con una media de 18.18 mg/dL. Con respecto al grupo control, el movimiento sérico de nitrógeno ureico se presentó en un rango de 2.62 a 40.86 mg/dL con una media de 18.73 mg/dL. En general el nitrógeno ureico se encontró en rangos normales (7-25 mg/dL) para los pacientes en ambos grupos de estudio. Gráfica 5

Gráfica 5. El nivel sérico de nitrógeno ureico en los grupos de estudio.



Fuente: Base de datos, Servicio de Nutriología Clínica – Unidad de Terapia Intensiva.

Las barras de la gráfica muestran el nivel sérico promedio de nitrógeno ureico \pm desviación estándar.

Así mismo, el comportamiento de niveles séricos de nitrógeno ureico mostró que un 9.1 % de los pacientes presentó valores por debajo de la normalidad y un 27.3 % presentó valores superiores al valor normal (7 – 25 mg/dL), cuando los pacientes recibieron la administración vía enteral de fórmula adicionada con arginina.

En cuanto a los pacientes que recibieron fórmula enteral sin adición de arginina, se encontró que el 12.12 % de estos, tuvieron niveles por debajo de 7 mg/dL y en un 24.3 % los niveles de nitrógeno ureico se encontró por encima de 25 mg/dL.

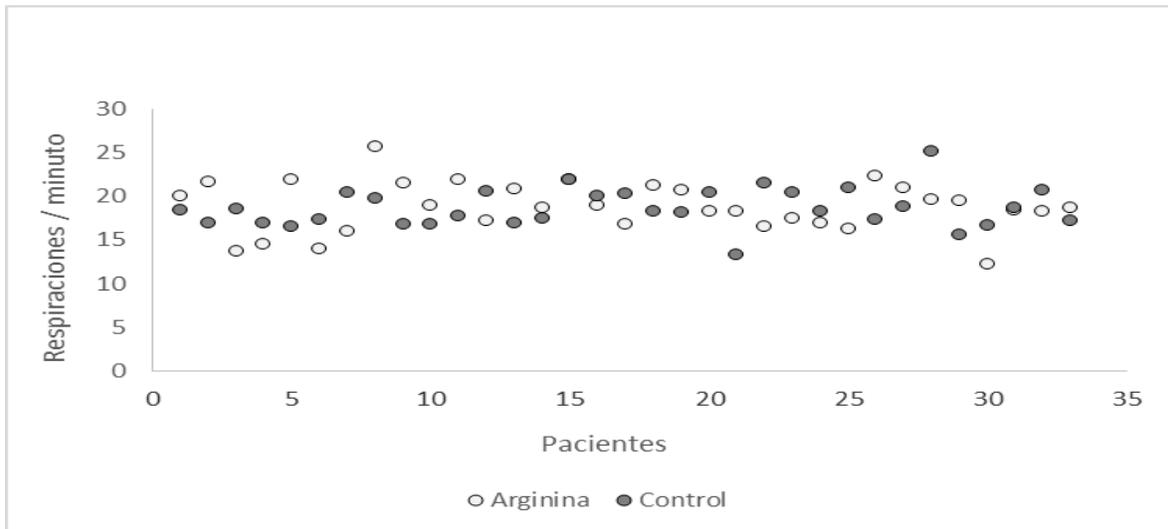
El nitrógeno ureico se encontró dentro de rangos normales en un 63.6 % en el grupo arginina y en un 63.58 % en el grupo control.

A pesar de que algunos datos muestran niveles séricos de creatinina y nitrógeno ureico fuera de rango de normalidad en los pacientes de ambos grupos, los valores por encima de lo normal no cumplieron los criterios clínicos como tal de falla renal y por consiguiente mucho menos criterios para terapia sustitutiva (Diálisis y/o Hemodiálisis), lo cual estos resultados sugieren que la función renal se encuentra estable. De lo anterior, se puede deducir que tanto los pacientes del grupo arginina, como pacientes del grupo control, al no tener alterada la función renal, la captación de citrulina por el túbulo proximal del riñón no se observó comprometida para la síntesis de *ново* de arginina.

Función respiratoria

La frecuencia respiratoria en ambos grupos de estudio no presentó cambios estadísticos significativos. El grupo arginina presentó en promedio 19 ± 3.4 respiraciones por minuto y su comportamiento osciló dentro de un rango de 12.25 a 29.6 respiraciones por minuto. En cuanto al grupo control, este presentó una media de 18.6 ± 2.2 respiraciones por minuto, presentando 13.3 respiraciones como límite inferior y un máximo de 25 respiraciones por minuto. A pesar de encontrar la frecuencia respiratoria en rangos anormales en algunos pacientes, los datos sugieren que la población se comportó de manera homogénea y no mostró una diferencia estadística significativa. Gráfica 6

Gráfica 6. Distribución de la frecuencia de respiraciones por minuto que presentaron los pacientes, tanto del grupo arginina vs grupo control.



Fuente: Base de datos, Servicio de Nutriología – Unidad de Terapia Intensiva.

Una persona adulta presenta una frecuencia respiratoria normal de 12 a 15 respiraciones/minuto en reposo, inspirando y expirando de 6 – 8 litros de aire. Desde el punto de vista clínico, la actividad respiratoria incluye variables como: frecuencia y profundidad de la respiración, así como información cuantificable sobre el grado de intercambio de gases que realmente sucede⁸⁶. Se pudo observar que los pacientes de ambos grupos superan los rangos mencionados de frecuencia respiratoria, lo que sugiere que la mayoría de los pacientes presentaron una tendencia a elevar la frecuencia respiratoria. Sin embargo, el nivel máximo de respiraciones/minuto en ambos grupos no cumplieron criterios para un compromiso respiratorio, es decir, presentar > 30 respiraciones/minuto, donde efectivamente se discrimina entre un riesgo elevado y un riesgo bajo⁸⁶, y mucho menos para considerar que presentaron falla respiratoria (frecuencia respiratoria < 5/min o > 49/min)⁸⁷. Por lo anterior se deduce que los pacientes de ambos grupos se encontraron con una frecuencia respiratoria esperada para las condiciones que presentaron en la Unidad de Terapia Intensiva. Por lo tanto, la respiración es regulada para mantener la correcta presión parcial de oxígeno y de dióxido de

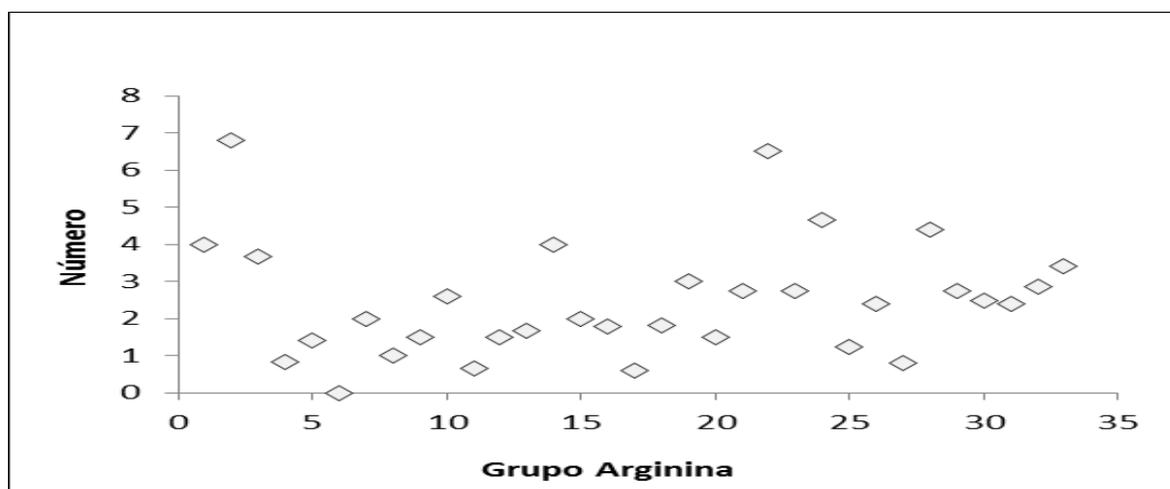
carbono en la sangre arterial y así, el sistema circulatorio asegura el transporte de estos gases, hacia y desde los tejidos. El sistema respiratorio y el cardiovascular deben actuar conjuntamente para la transferencia de gases entre el aire y las células, donde sus sistemas de control deben ser integrados para asegurar que las necesidades metabólicas de los tejidos se cumplan bajo diferentes condiciones de acuerdo a las demandas⁸⁸.

Tracto gastrointestinal

Número de evacuaciones

Los datos del presente estudio mostraron un cambio estadístico significativo ($p=0.00001$) en el número de evacuaciones entre los pacientes que se incluyeron en el grupo arginina vs pacientes del grupo control. Para el grupo arginina se encontró que los pacientes presentaron en promedio de 2.4 eventos (número) de evacuaciones durante el periodo de 5 días de estudio. (Gráfica 7A)

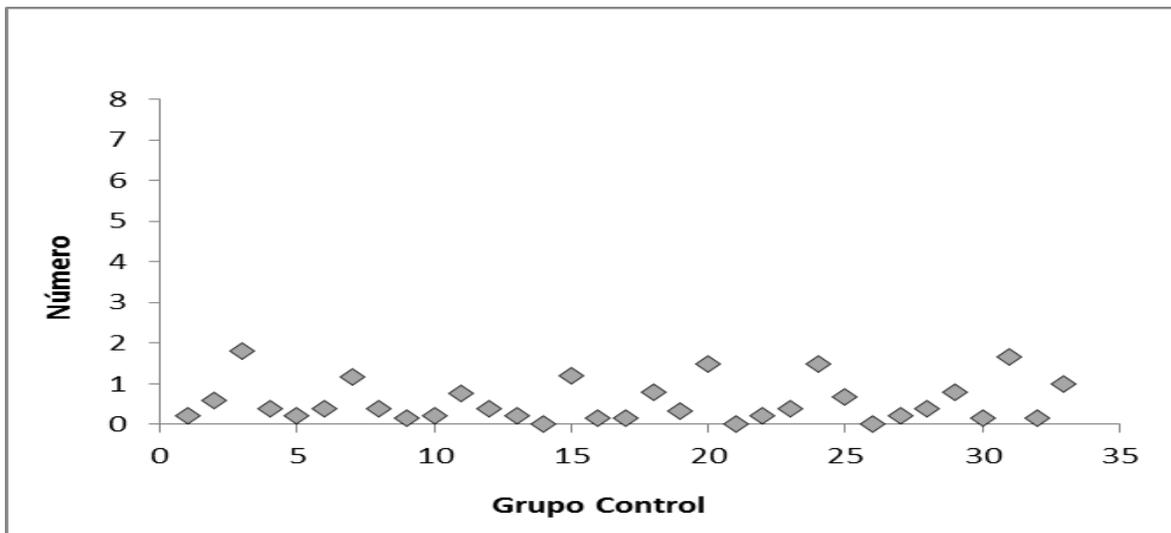
Gráfica 7A. Se muestra la frecuencia de los eventos de evacuaciones que presentaron los pacientes del grupo arginina.



Fuente: Base de datos, Servicio de Nutriología Clínica – Unidad de Terapia Intensiva.

Mientras que el grupo control mostró una frecuencia promedio de 0.4 eventos de evacuaciones durante el periodo de 5 días de seguimiento que tuvo el estudio. (Gráfica 7B)

Gráfica 7B. Número de evacuaciones que presentó el grupo control durante el periodo de estudio.



Fuente: Base de datos, Servicio de Nutriología Clínica – Unidad de Terapia Intensiva.

Por consiguiente se entiende que los pacientes que recibieron alimentación enteral con una fórmula comercial adicionada con arginina presentaron un número mayor de evacuaciones en un periodo de 5 días.

El comportamiento gastrointestinal – evacuaciones que se observó en los pacientes asignados al grupo arginina puede ser debido a que el tracto gastrointestinal experimenta los primeros efectos de la administración oral de arginina, sobre todo en la forma de L-Arginina y donde se menciona que la función de éste puede ser un barómetro sensible de toxicidad. Teóricamente, la arginina oral podría incrementar la producción local de óxido nítrico, mismo que está involucrado en casi todos los aspectos de la función intestinal, control de agua y transporte de electrolitos, función

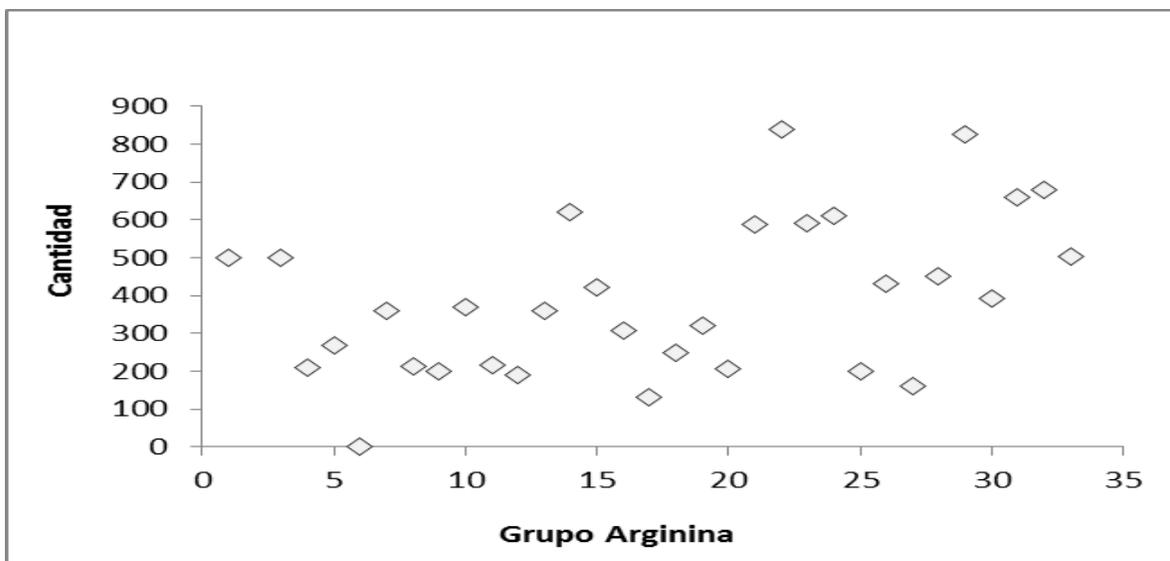
vasomotora y por lo tanto perfusión vascular, en la motilidad en todos los niveles del intestino y la modulación de la respuesta inflamatoria del intestino⁸⁹.

Volumen de evacuaciones

En cuanto al volumen de las evacuaciones se observó un comportamiento entre los grupos que presentó una diferencia estadística significativa ($p=0.00001$). Los pacientes que se asignaron al grupo arginina, presentaron un volumen de 370 ml (Gráfica 8A) y para el grupo control se encontró que el volumen corresponde a 60 ml (Gráfica 8B) en el periodo de 5 días.

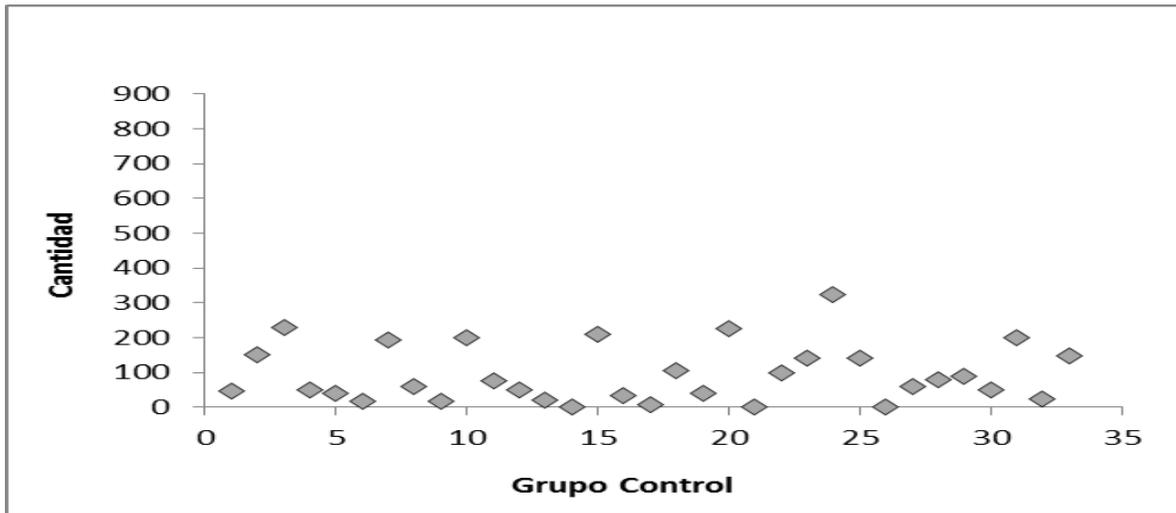
Gráfica 8. Muestra el comportamiento en cuanto a volumen de evacuaciones durante el periodo de estudio.

8A) El grupo arginina presentó mayor volumen en las evacuaciones.



Fuente: Base de datos, Servicio de Nutriología Clínica – Unidad de Terapia Intensiva.

8B) El grupo control presentó menor volumen en las evacuaciones.



Fuente: Base de datos, Servicio de Nutriología Clínica – Unidad de Terapia Intensiva.

Por lo tanto, se observó que los pacientes a quienes se les administró alimentación enteral con fórmula comercial adicionada con arginina presentaron volumen mayor de sus evacuaciones en comparación con los pacientes que se asignaron al grupo control.

La L-arginina induce la secreción de agua y electrolitos que están mediados por el óxido nítrico. Se ha reportado diarrea seguida de la administración oral de arginina u ornitina. Sin embargo, los datos clínicos manifiestan una ingesta amplia de arginina siendo de 3 g/día a > 100 g/día para generar efectos adversos (náusea, vómito, diarrea). Dosis de 3 – 6 g/día raramente provocaron efectos secundarios y a dosis alrededor de 9 g/día, los atletas sanos parecen ser más susceptibles que los pacientes diabéticos a presentar síntomas gastrointestinales, reportándose que esto puede estar relacionado a un efecto de enfermedad en la motilidad gastrointestinal⁸⁹.

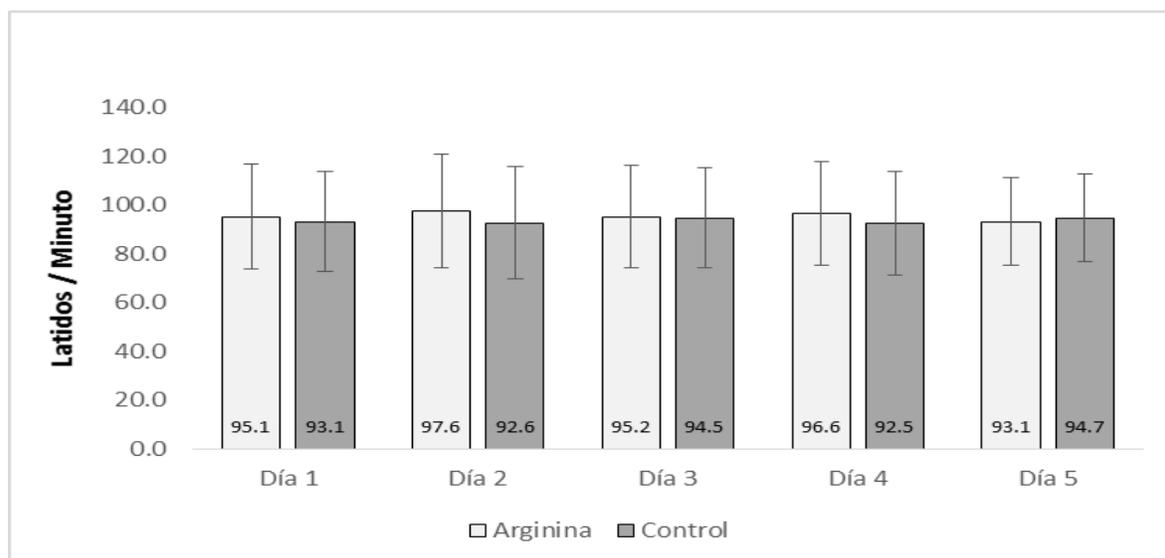
La diarrea es la medida más simple de la mala salud intestinal, debido a que refleja un deterioro de la capacidad del intestino para conservar agua y electrolitos, que es tan importante como la asimilación de nutrientes⁸⁹.

ESTABILIDAD HEMODINÁMICA

Frecuencia Cardíaca

La frecuencia cardíaca no mostró cambios estadísticos significativos durante el periodo de estudio entre el grupo arginina vs el grupo control. El grupo arginina presentó una frecuencia cardíaca mínima de 60 y una máxima de 144 latidos por minuto, lo que representa un promedio de 95.41 ± 18.64 latidos por minuto. El grupo control presentó una frecuencia cardíaca que osciló en un rango que va de 60 a 125 latidos/minuto y una media de 94.17 ± 15.87 latidos por minuto. El comportamiento de los datos mostró que ambos grupos mantienen estable la frecuencia cardíaca. Gráfica 9

Gráfica 9. Muestra el comportamiento que presentó la frecuencia cardíaca durante los 5 días de seguimiento del estudio en ambos grupos de estudio.



Fuente: Base de datos, Servicio de Nutriología Clínica – Unidad de Terapia Intensiva.

Es difícil definir un valor umbral para la frecuencia cardíaca debido a que puede ser individualizada en el contexto del estado hemodinámico general del paciente y cualquier comorbilidad pre-existente. La frecuencia cardíaca depende de factores

como: tipo de ventilación, temperatura corporal, contractibilidad y capacidad del miocardio. Además, durante la enfermedad crítica se presenta un incremento en la tasa metabólica de los pacientes⁹¹.

Sin embargo, la exploración de los patrones de variación o fluctuación de variables fisiológicas temporales como la frecuencia cardíaca ha demostrado que provee utilidad clínica y por otra parte provee información oculta sobre la salud del sistema que produce la dinámica. Se ha encontrado que el perfil de variabilidad de la frecuencia cardíaca está alterado durante las enfermedades y el grado de alteración de este perfil correlaciona como un pronóstico de la severidad de la enfermedad⁹².

Al analizar los valores de la frecuencia cardíaca por día se encontró que los pacientes asignados al grupo arginina presentaron un 12 %, 21 %, 18 %, 18 % y 15 % de frecuencia cardíaca elevada durante el periodo de estudio. La frecuencia cardíaca para el grupo control presentó valores elevados en un 18 %, 12 %, 21 %, 21 %, y 18 % durante el periodo de estudio.

Se ha reportado que la frecuencia cardíaca elevada es un factor de riesgo independiente en cuanto a morbilidad y mortalidad, incluso en individuos sanos, con o sin hipertensión y en pacientes con enfermedad arterial coronaria, infarto de miocardio o falla cardíaca congestiva. También se ha descrito que los eventos isquémicos se presentan cuando la frecuencia cardíaca se incrementa a 100 latidos/minuto y cuando esta es < 100 latidos/minuto, sobre todo dentro de las 24 horas de admisión a la UTI, se asocia a una disminución de la mortalidad independientemente de la severidad de la enfermedad en una población mixta de pacientes con estancia en la UTI⁹¹.

Sin embargo, debido a que se han empleado diferentes metas de frecuencia cardíaca y aunque se está siendo más preciso en medir la frecuencia cardíaca, la meta límite en una población mixta de pacientes críticamente enfermos no es claro⁹¹.

Los datos del presente estudio mostraron que los pacientes asignados al grupo arginina y al grupo control presentaron un perfil de frecuencia cardíaca menor a 100

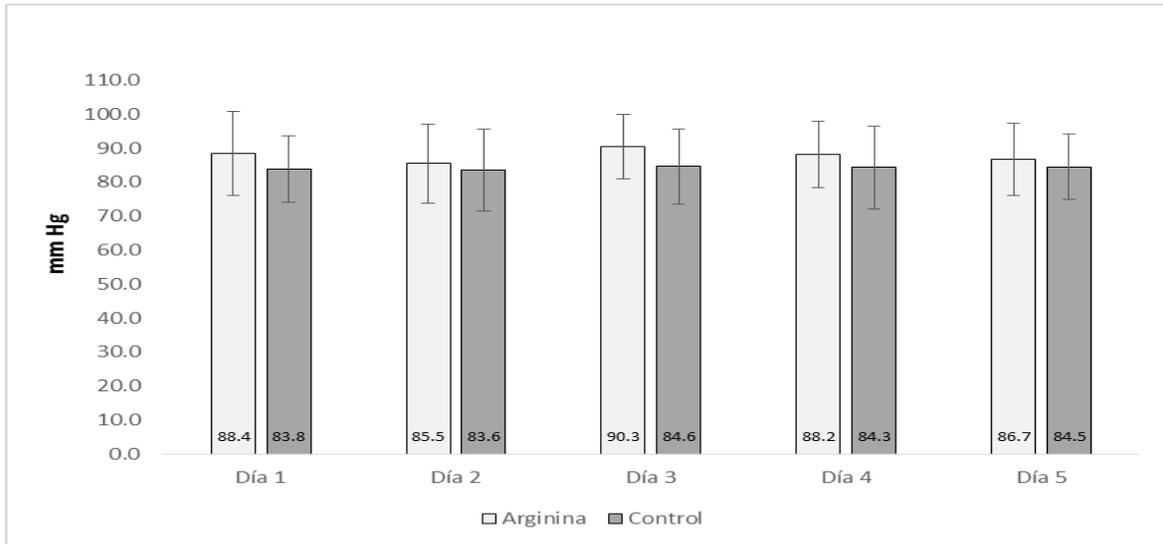
latidos/minuto, lo que en cierto grado sugiere estabilidad hemodinámica dado que un rango de 60 – 100 latidos/minuto se considera dentro de la normalidad^{91,92} y por consiguiente el sistema circulatorio puede suministrar un mejor aporte de oxígeno y nutrientes a los tejidos y órganos. Es de relevancia señalar que los valores promedio de frecuencia cardíaca se encuentran mayor a 90 latidos/minuto que es un criterio del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica y estos niveles se pueden deber a esta respuesta del organismo.

Se ha sugerido que un control de la frecuencia cardíaca puede mejorar los resultados en la UTI en diferentes situaciones clínicas, tal como perioperatorio de cirugía no cardíaca y accidente cerebro vascular, después de infarto de miocardio, sepsis, entre otras. Cuando se presenta una frecuencia cardíaca máxima menor a 100 latidos/minuto se reportó una reducción significativa en morbilidad y mortalidad. En pacientes que se les administró beta-bloqueadores presentaron una reducción significativa en la incidencia de infarto de miocardio postoperatorio vs aquellos que no recibieron beta-bloqueadores⁹¹.

Tensión Arterial Media.

El comportamiento de la tensión arterial media durante el periodo de estudio se mantuvo en general dentro de los rangos recomendados para pacientes en estado crítico. Los pacientes a quienes se les administró la fórmula comercial de alimentación enteral con adición de arginina presentaron un rango de tensión arterial media que va desde 68.5 mm Hg a 103.8 mm Hg, con una media de 87.5 mm Hg. El rango de tensión arterial media para el grupo control se presentó de 66 mm Hg a 99 mm Hg, con una media en los valores de 83.8 mm Hg. Por lo tanto, los pacientes de ambos grupos se comportaron de manera muy similar en la presión arterial media y no mostraron diferencia estadística significativa. Gráfica 10

Gráfica 10. La gráfica muestra los valores de Tensión Arterial Media que presentaron los pacientes cuando se les administró alimentación enteral con fórmula comercial adicionada con arginina y con fórmula comercial sin adición de arginina.



Fuente: Base de datos, Servicio de Nutriología Clínica – Unidad de Terapia Intensiva.

Sin embargo, al analizar los datos de la tensión arterial media, tanto del grupo arginina como del grupo control por día, se observó que:

En el grupo que recibió alimentación enteral con fórmula adicionada con arginina, a pesar de observarse con una tensión arterial media ligeramente por encima de los valores del grupo control, se encontró que estos pacientes presentaron una tensión arterial media entre un rango de > a 65 mm Hg y < a 70 mm Hg en un 9 %, 3 %, 6 %, 9 % y 3 % en cada uno de los 5 días que duro el estudio.

El grupo que recibió alimentación enteral con fórmula comercial sin adición de arginina presentó valores de tensión arterial media entre un rango de > a 65 mm Hg y < a 70 mm Hg en un 6 %, 0 %, 3 %, 0 % y 0 % para cada uno de los 5 días del periodo de estudio.

Por lo que en términos generales, la tensión arterial media de los pacientes de ambos grupos se comportaron de manera muy similar y no mostraron diferencia

significativa, aunque estos datos por separado resultaron de mucho interés y por consiguiente refuerzan que esta variable debe ser considerada como única y no generalizarla o globalizarla para el diagnóstico de estabilidad hemodinámica.

Se pudo observar que la mayoría de los datos descritos coinciden o se encuentra dentro del rango de 70 – 110 mm Hg, y los porcentajes descritos anteriormente se encuentran por encima de 65 mm Hg, donde la tensión arterial media permite la autorregulación de algunos sistemas de órganos, tales como: el riñón, corazón y cerebro. Esto permite que los vasos arteriales en un órgano adapten automáticamente su radio para mantener un flujo sanguíneo constante y para proteger el funcionamiento del órgano¹⁵. Además, el reajuste hemodinámico de las arterias acarrea, por una parte, incremento del volumen sanguíneo perfusor, lo que quiere decir mayor número de vellosidades perfundidas, y, por otra parte, aumenta el tiempo medio de tránsito sanguíneo a lo largo de las vellosidades del tracto gastrointestinal y por consiguiente un aporte adecuado de oxígeno para llevar acabo los procesos metabólicos⁹⁰.

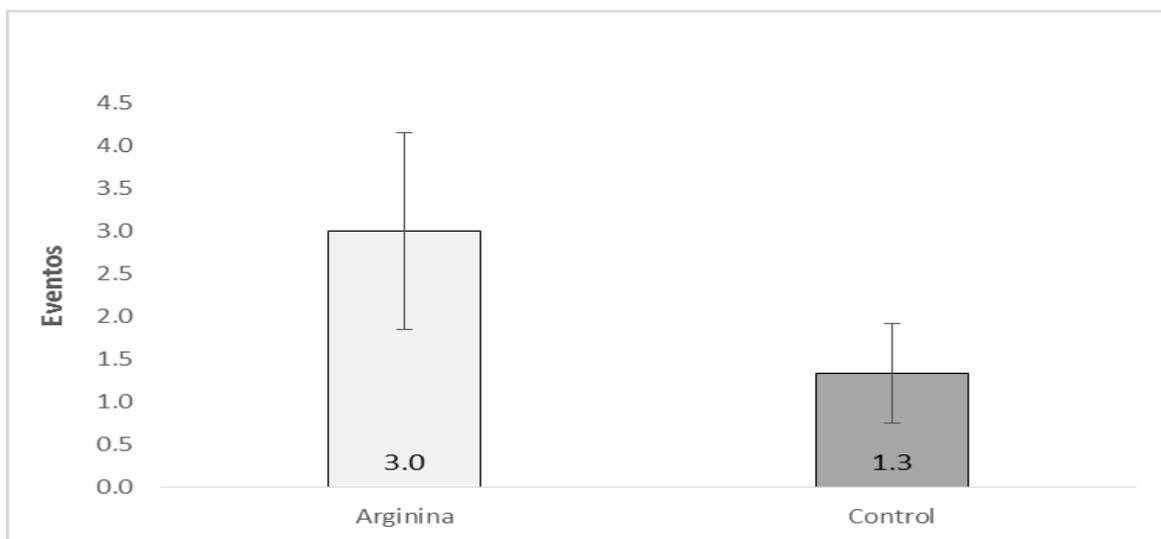
Por lo que, los valores de la tensión arterial media, tanto para los pacientes del grupo arginina como para el grupo control sugieren que hubo estabilidad hemodinámica para ambos grupos durante el periodo de estudio ya que mantuvieron la tensión arterial media dentro de estos rangos sin necesidad de terapia de vasopresores, lo que resulta de mayor relevancia, tomando en cuenta, que las guías de sobrevivir a la sepsis³⁸ recomiendan que la tensión arterial media debe tener como meta un valor que sea mayor a 65 mm Hg con terapia de vasopresores.

Eventos de tendencia a hipotensión

El 30 % de los pacientes con estancia en la unidad de cuidados intensivos a quienes se les administró alimentación enteral con fórmula comercial adicionada con arginina presentaron en promedio 3 ± 1.5 eventos de tendencia a la hipotensión. En el grupo control, el 9 % de los pacientes presentó en promedio 1.3 ± 0.57 eventos de tendencia a la hipotensión durante la administración de alimentación enteral con una fórmula comercial sin adición de arginina. Para ambos grupos, el número de

eventos descritos corresponden al periodo de 5 días de estudio y coinciden con los datos porcentuales descritos en el apartado de tensión arterial media. Por lo tanto, los pacientes del grupo arginina presentaron mayor número de eventos de tendencia a la hipotensión que, estadísticamente fue significativo (Test of the two proportions, $p = 0.025$, I.C. 95 % de, 0.0271721 - 0.397070) en comparación con el grupo control. En consecuencia la administración de una fórmula comercial adicionada con arginina vía enteral para este grupo es probable que predispuso a los pacientes con enfermedad crítica, estabilidad hemodinámica y estancia en una Unidad de Terapia Intensiva a presentar 3.33 veces más eventos de tendencia a la hipotensión (Hazard Ratio = 3.33, IC 95 % de 2.606, 4.053) en un periodo de seguimiento de 5 días en comparación con pacientes a quienes se les administró una fórmula comercial sin adición de arginina. Gráfica 11

Gráfica 11. Frecuencia de eventos de tendencia a la hipotensión en un periodo de 5 días.



Fuente: Base de datos, Servicio de Nutriología Clínica – Unidad de Terapia Intensiva.

El grupo arginina presentó en promedio 3 eventos durante el seguimiento del estudio. El grupo control presentó en promedio 1.3 eventos durante este tiempo.

En la literatura clínica, en especial la enfocada a nutrición, no se encontró ningún estudio que examine este tipo de eventos de tendencia a la hipotensión o hipotensión como tal, en pacientes con enfermedad crítica y estabilidad hemodinámica que estén recibiendo terapia nutricional con una fórmula de alimentación enteral adicionada con arginina.

Aunque en un modelo murino diseñado para examinar la duración de la hipotensión con tratamiento de antibióticos como una determinante de supervivencia, reporta que cuando se presentaba un retardo en el inicio de terapia con antibióticos y aumento en los episodios de hipotensión aumentaba la mortalidad, inclusive hasta en un 85 %. Así mismo, se encontró un incremento en la síntesis de citocinas como TNF- α , IL-6 y aumento de LPS⁹³. Por lo mencionado anteriormente, los datos de eventos de tendencia a la hipotensión sugieren que es probable que se incremente el riesgo de morbi-mortalidad en los pacientes en estado crítico.

Conclusiones

El estudio clínico retrospectivo, basado en la administración de una fórmula comercial de alimentación enteral adicionada con arginina sobre los eventos de tendencia a la hipotensión en el paciente con enfermedad crítica que presentaron estabilidad hemodinámica, mostró algunas diferencias que tienen que ver con el metabolismo de la arginina, como lo es la función del tracto digestivo y eventos de tendencia a la hipotensión.

La administración enteral de arginina no condicionó alteraciones importantes sobre la frecuencia cardíaca en este grupo de pacientes y en cuanto a la tensión arterial media si se observaron mayor número de alteraciones en comparación con el grupo control; lo que lleva a suponer que la arginina en estos pacientes condicionó a que presentaran un mayor número de eventos de tendencia a la hipotensión.

VARIABLES COMO NIVEL SÉRICO DE GLUCOSA, QUE PODRÍA GENERAR DE MANERA INDIRECTA LA PRESENCIA DEL SÍNDROME DE RESPUESTA INFLAMATORIA SISTÉMICA, SE MANTUVO DENTRO DE RANGOS ESTABLES, MENOR A 180 mg/dL DURANTE EL PERIODO DE ESTUDIO EN AMBOS GRUPOS. LA CREATININA QUE DEFINIÓ LA ALTERACIÓN DE LA FUNCIÓN RENAL, A PESAR QUE MOSTRÓ VALORES POR ENCIMA DE 1.2 mg/dL, LOS VALORES ELEVADOS NO CUMPLIERON CRITERIOS DE FALLA RENAL Y POR TANTO ESTO SUGIERE QUE NO HAY ALTERACIÓN EN LA CAPTACIÓN DE CITRULINA - ARGININA A NIVEL RENAL.

A PESAR DE NO ESTAR CONSIDERADO DENTRO DE LOS OBJETIVOS DEL ESTUDIO, RESULTA IMPORTANTE MENCIONAR QUE A NIVEL DE TRACTO DIGESTIVO SE ENCONTRÓ UNA MARCADA DIFERENCIA EN LA FUNCIÓN DE ÉSTE, DONDE LOS PACIENTES CRÍTICOS CON ESTABILIDAD HEMODINÁMICA ASIGNADOS AL GRUPO ARGININA PRESENTARON MAYOR NÚMERO Y VOLUMEN DE EVACUACIONES, EN COMPARACIÓN AL GRUPO CONTROL, DURANTE EL PERIODO DE ESTUDIO.

EN TÉRMINOS GENERALES LOS DATOS SUGIEREN QUE LOS PACIENTES EN ESTADO CRÍTICO, AL INICIO Y DURANTE EL PERIODO DE ESTUDIO, MOSTRARON EVIDENCIA DE ESTAR Y MANTENER ESTABILIDAD HEMODINÁMICA, DADO QUE NO HUBO NECESIDAD DE EMPLEAR AGENTES VASOPRESORES PARA LA REANIMACIÓN. SIN EMBARGO, LA ADICIÓN DE ARGININA AUN EN DOSIS RECOMENDADAS COMO TERAPÉUTICAS A UNA FÓRMULA DE ALIMENTACIÓN ENTERAL PUEDE

incrementar o ser un factor de riesgo para que los pacientes en esta condición clínica presenten mayores eventos de tendencia a hipotensión y cuando se administren dosis mayores a las terapéuticas es probable que los pacientes presenten hipotensión como tal y por ende la necesidad de agentes vasopresores.

Sugerencias

Es necesario la realización de más estudios en el paciente crítico con estabilidad hemodinámica de tipo prospectivo, al menos con dosis recomendadas como terapéuticas para dar recomendaciones más sustentadas.

Realizar estudios donde se evalúe el efecto que tiene la administración de arginina sobre la función gastrointestinal en este tipo de pacientes.

Llevar una documentación más explícita de la tensión arterial media, inclusive el horario en que se presenta la inestabilidad hemodinámica en estos pacientes.

REFERENCIAS

1. Armitage M, Eddieston J, Stokes T. Recognising and responding to acute illness in adults in hospital: summary of NICE guidance. *BMJ*. 2007; 335: 258-259.
2. Bennett KA, Robertson LC, Al-Haddad M. Recognizing the critically ill patient. *Anaesthesia and Intensive Care Medicine*. 2015; 17(1): 1-4.
3. Robertson LC, Al-Haddad M. Recognizing the critically ill patient. *Anaesthesia and Intensive Care Medicine*. 2013; 14(1):11-14.
4. Frost P. Recognition and early management of the critically ill ward patient. *British Journal of Hospital Medicine*. 2007; 68(10): M180-M183.
5. Carrington M, Down J. Recognition and assessment of critical illness. *Anaesthesia and Intensive Care Medicine*. 2009; 11(1): 6-8.
6. Boniatti MM, Friedman G, Kappel CR, Rios VSR, Fialkow L. Characteristics of chronically ill patients: comparing two definitions. *Clinics* 2011; 66(4): 701-704.
7. Carson SS. Definitions and epidemiology of the chronically ill. *Respiratory Care*. 2012; 57(6): 848-858.
8. Nierman DM, Nelson JE. Chronic critical illness. *Crit Care Clin*. 2002; 18(3): xi-xii.
9. Meregalli A, Oliveira RP, Friedman G. Occult hypoperfusion is associated with increased mortality in hemodynamically stable, high-risk, surgical patients. *Critical Care*. 2004; 8:R60-R65. DOI 10.1186/cc2423.
10. Ochagavía A, Baigorri F, Mesquida J, Ayuela JM, Ferrándiz A, García X, et al. Monitorización hemodinámica en el paciente crítico. Recomendaciones del grupo de trabajo de cuidados intensivos cardiológicos y RCP de la Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias. *Med Intensiva*. 2014; 38(3): 154-169.
11. Adler AC, Sharma R, Higgins T, McGee WT. Hemodynamic assessment and monitoring in the intensive care unit: an overview. *Enliven: J Anesthesiol Crit Care Med*. 2014, 1(4): 010.

12. Maluli HA, DeStephan CM. Hemodynamic monitoring in the intensive care unit. *JCvD*. 2014, 2(2):101-115.
13. Sevransky J. Clinical assessment of hemodynamically unstable patients. *Curr Opin Crit Care*. 2009, 15(3):234-238.
14. Costa KA, Nascimento SAD, Penna WS, Carvalho RG, Antunes SO, dos Santos MF, et al. L-arginine supplementation prevents increases in intestinal permeability and bacterial translocation in male swiss mice subjected to physical exercise under environmental heat estress. *J. Nutr*. 2014; 144:218-223.
15. McGhee BH, Bridges MEJ. Monitoring arterial blood pressure: What you may not know. *Critical Care Nurse*. 2002; 22(2):60-79.
16. Leone M, Asfar P, Radermacher P, Vincent JL, Martin C. Optimizing mean arterial pressure in septic shock: a critical reappraisal of the literature. *Critical Care*. 2015, 19:101.
17. Romagnoli S, Ricci Z, Quattrone D, Tofani L, Tujjar O, Villa G, et al. Accuracy of invasive arterial pressure monitoring in cardiovascular patients: an observational study. *Critical Care*. 2014, 18:644.
18. Bourgoin A, Leone M, Delmas A, Garnier F, Albanese J, Martin C., Increasing mean arterial pressure in patients with septic shock: Effects on oxygen variables and renal function., *Crit Care Med*. 2005; 33 (4): 780 – 786.
19. Ochagavía A y Baigorri F., Introducción de la serie «Puesta al día»: Monitorización hemodinámica en el paciente crítico. *Med Intensiva*. 2011; 35(8):497-498.
20. Vivas AM, Saboya SS, Patiño RM, Silva OJA, Gómez RS, Blanco GyJJ. Monitorización hemodinámica: Sistema PiCCO. *Enferm Intensiva*. 2008; 19(3):132-40.
21. Mesquida J, Borrat X, Lorente JA, Masip J, Baigorri F. Objetivos de la reanimación hemodinámica. *Med Intensiva*. 2011; 35(8):499-508.
22. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med*. 2001; 345(19):1368-77.

23. Shapiro DS y Loiacono LA. Mean arterial pressure: Therapeutic goals and pharmacologic support. *Crit Care Clin.* 2010; 26:285-293.
24. Preiser JC, Ichai C, Orban JC, Groeneveld ABJ. Metabolic response to the stress of critical illness. *BJA* 2014, 1-10. doi:10.1093/bja/aeu187.
25. Van den Bergue G, de Zegher F, Bouillon R. Acute and prolonged critical illness as different neuroendocrine paradigms. *JCE & M.* 1998, 83(6):1827-1834.
26. Sobotka L, Soeters PB. Basics in clinical nutrition: Metabolic response to injury and sepsis. *e-ESPEN, the European e-journal of Clinical Nutrition and Metabolism.* 2009; 4(1):e1-e3.
27. Btaiche IF, Chan LN, Pleva M, Kraft MD. Critical illness, gastrointestinal complications, and medication therapy during enteral feeding in critically ill adult patients. *Nutr Clin Pract.* 2010, 25:32-49.
28. Ramírez MS, Gutierrez VIR, Domínguez MA, Barba FC. Respuesta metabólica al trauma. *MEDICRIT.* 2008 5(4):130-3.
29. Mizock BA. Alterations in carbohydrate metabolism during stress: A review of the literature. *American Journal of Medicine.* 1995. 98:75-84.
30. Patel JJ, Codner P. Controversies in critical care nutrition support. *Crit Care Clin.* 2016. 32:173-189.
31. Stoner HB. Interpretation of the metabolic effects of trauma and sepsis. *J Clin Pathol.* 1987; 40:1108-1117.
32. Hasenboehler E, Williams A, Leinhase I, Morgan SJ, Smith WR, Moore EE, et al. Metabolic changes after polytrauma: an imperative for early nutritional support. *World Journal of Emergency Surgery.* 2006. 1:29
33. Desborough JP. The stress response to trauma and surgery. *Br J Anaesth.* 2000, 85:109-17.
34. Cuthbertson DP. Alterations in metabolism following injury: part I. Injury: the British Journal of Accident Surgery. 1980, 11(3):175-189.
35. Cuthbertson DP. Alterations in metabolism following injury: part II. Injury: the British Journal of Accident Surgery. 1980, 11(4):286-303.

36. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger P, Fein AM, Knaus WA, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *CHEST* 1992; 101(6):1644-1655.
37. Beal AI, Cerra FB. Multiple organ failure syndrome in the 1900s. Systemic inflammatory response and organ dysfunction. *JAMA*. 1994; 271(3):226-33.
38. Dellinger R.F., Levy M.M., Rhodes A., Annane D., Gerlach H., Opal S.M., et al., Surviving sepsis campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med*. 2013; 41 (2): 580-637.
39. Torres NJC, del Valle ML, Pérez TI, Varela LE, Díaz JJA, Suárez MJ, et al. Participación de la sintasa de óxido nítrico (NO) inducible en la liberación de NO en un modelo de sepsis en rata. Papel de la vía guanilato ciclasa. *Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas*. 2009; 40(4):12-21.
40. Robertson CM, Coopersmith CM. The systemic inflammatory response syndrome. *Microbes and Infection*. 2006; 8:1382-1389.
41. Adams-Chapman IA, Stoll BJ. Systemic inflammatory response syndrome. *Seminars in Pediatric Infectious Disease*. 2001; 12(1):5-16.
42. Campistol JM, Arias M, Ariceta G, Blasco M, Espinosa L, Espinosa M, et al. Actualización en síndrome hemolítico urémico atípico: diagnóstico y tratamiento. Documento de consenso. *Nefrología* 2015; 35(5):421-447.
43. Sherwood ER, Toliver-Kinsky T. Mechanisms of the inflammatory response. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology*. 2004; 18(3):385-405.
44. Pop-Began V, Paunescu V, Grigorean V, Pop-Began D, Popescu C. Molecular mechanisms in the pathogenesis of sepsis. *J Med Life*. 2014; 7(Spec Iss 2): 38–41.
45. Bansal V, Ochoa JB. Arginine availability, arginase, and the immune response. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2003; 6(2):223-8.
46. Suchner u, Heyland DK, Peter K. Immune-modulatory actions of arginine in the critically ill. *British Journal of Nutrition*. 2002; 87:Supl.1:S121-S132.
47. Ban K, Santora R, Kozar RA. Enteral arginine modulates inhibition of AP-1/c-Jun by SP600125 in the postischemic gut. *Mol Cell Biochem*. 2011; 347(1-2):191-199.

48. Wijnands KAP, Castermans TMR, Hommen MPJ, Meesters DM, Poeze M. Arginine and citrulline and the immune response in sepsis. *Nutrients*. 2015; 7:1426-1463.
49. Casaer MP, Van den Berghe G. Nutrition in the acute phase of critical illness. *N Engl J Med*. 2014; 370(13):1227-1236.
50. Luiking YC, Ten HGAM, Wolfe TH, Deutz NEP. Arginine de novo and nitric oxide production in disease states. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2012; 303:E1177-E1189.
51. Quirino IEP, Nascimento CV, Carvalho SRG, Pinheiro EW, Esteves ARM, Araújo FJ. et al., The role of L-arginina and inducible nitric oxide synthase in intestinal permeability and bacterial translocation., *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2013; 37:392-400.
52. Bauchart-Thevret C, Cui L, Wu G, Burrin DG. Arginine-induced stimulation of protein synthesis and survival in IPEC-J2 cells is mediated by mTOR but not nitric oxide. *Am J Endocrinol Metab*. 2010; 299:E899-E909.
53. Villanueva C, Giulivi C. Subcellular and cellular locations of nitric oxide synthase isoforms as determinants of health and disease. *Free Radical Biology & Medicine*. 2010; 49:307-316.
54. Durzan DJ. Arginine, scurvy and cartier's "tree of life". *Journal of Ethnobiology and Ethnomedicine*. 2009; 5:5 doi:10.1186/1746-4269-5-5.
55. Vasdev S, Gill V. The antihypertensive effect of arginine. *Int J Angiol* 2008; 17(1):7-22.
56. Morris SM. Arginine metabolism: Boundaries of our knowledge. *J. Nutr*. 2007; 137: 1602S–1609S.
57. Zhou M, Martindale RG. Arginine in the critical care setting. *J Nutr*. 2007. 137:1687S-1692S.
58. Martínez-Augustin O, Sánchez MF. Arginina, óxido nítrico y función endotelial. *Ars Pharm*. 2004; 45(4):303-317.
59. Stechmiller JK, Childress B, and Porte T., Arginine immunonutrition in critically ill patients: A clinical dilemma. *Am J Crit Care* 2004; 13:17-23.

60. Wu G, Morris SM. Arginine metabolism: nitric oxide and beyond. *Biochem J.* 1998. 336:1-17.
61. Quirino IE, Heitor CMB, Nascimento CV, das Gracas CR, Quercia VL, Araújo FJ, et al. Arginine Supplementation Induces Arginase Activity and Inhibits TNF- α Synthesis in Mice Spleen Macrophages After Intestinal Obstruction. *JPEN* 2016; 40(3):417-22. doi: 10.1177/0148607114546374.
62. Luiking YC, Poeze M, Ramsay G, and Deutz NEP., The role of arginine in infection and sepsis. *JPEN.* 2005; 29: S70-S74.
63. Morris SM. Enzymes of arginine metabolism. *J Nutr.* 2004; 134:2743S-2747S.
64. Marini JC, Cajo DI, Castillo L, and Lee B., Plasma arginine and ornithine are the main citrulline precursors in mice infused with arginine-free diets., *J Nutr.*, 2010; 140: 1432-1437.
65. McClave SA, Martindale RG, Vanek VW, McCarthy M, Roberts P, Taylor B, et al. Guidelines for the Provision and Assessment of Nutrition Support Therapy in the Adult Critically Ill Patient:: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.). *JPEN.* 2009; 33:277. DOI: 10.1177/0148607109335234.
66. Munder M. Arginase: an emerging key player in the mammalian immune system. *British Journal of Pharmacology.* 2009; 158:638-651.
67. Yang Z, Ming XF. Functions of arginase isoforms in macrophage inflammatory responses: impact on cardiovascular diseases and metabolic disorders. *Frontiers in Immunology.* 2014; 5:533. <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2014.00533>.
68. Wu G, Bazer FW, Davis TA, Kim SW, Li P, Rhoads JM. et al. Arginine metabolism and nutrition in growth, health and disease. *Amino Acids.* 2009; 37(1): 153-168.
69. Jia YX, Shui PC, Hui YJ, HuaLX, Jun YW, Zhao J. Altered L-arginine/nitric oxide synthase/nitric oxide pathway in the vascular adventitia of rats with sepsis. *CEPP.* 2006; 33(12):1202-1208. doi: 10.1111/j.1440-1681.2006.04498.x

70. Duke T, South M, Stewart A. Activation of the L-arginine nitric oxide pathway in severe sepsis. *Arch Dis Child*. 1997; 76(3):203-9.
71. Pautz A, Art S, Hahn S, Nowag S, Voss C, Kleinert H. Regulation of the expression of inducible nitric oxide synthase. *Nitric Oxide*. 2010; 23:75-93.
72. Hollenberg SM, Cinel I. Bench-to-bedside review: Nitric oxide in critical illness – update 2008. *Critical Care*. 2009; 13(4):218. doi: 10.1186/cc7706.
73. Forstermann U, Sessa WC. Nitric oxide synthases: regulation and function. *European Heart Journal*. 2012; 33:829-837.
74. Hollenberg NK. Organ systems dependent on nitric oxide and potential for nitric oxide-targeted therapies in related diseases. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2006; 8(12 Suppl 4):63-73.
75. Rath M, Muller I, Kropf P, Closs EI, Munder M. Metabolism via arginase or nitric oxide synthase: two competing arginine pathways in macrophages. *Front in Immunol*. 2014; 5,532 doi: 10.3389/fimmu.2014.00532.
76. Bankhead R, Boullata j, Brantley S, Corkins M, Guenter P, Krenitsky J, et al. ASPEN Enteral nutrition practice recommendations. *JPEN*. 2009; 33 (2): 122-167.
77. Skipper A, Peloquin TJ, Gregoire MB, Tangney CC., Validation of objective criteria for predicting tolerance to enteral feeding in medical intensive care unit patients. *Nut Clin Pract.*, 2001; 16: 139 – 143.
78. Dupertuis YM, Raguso CA, Pichard C. Basics in clinical nutrition: Nutrients which influence immunity – Clinical and experimental data. *Clin Nutr Metabol*. 2009; 4:e7 – e9. doi:10.1016/j.eclnm.2008.07.017.
79. De Luis DA, Aller R, Izaola O, Cuéllar L, Terroba M, Martín T, et al. Efecto de una fórmula enteral enriquecida en arginina sobre los marcadores inflamatorios en pacientes con tumores de cabeza y cuello. *Med Clin*. 2009; 132(2):49-52.
80. Preiser JC, Berré J, Van GA, Cynober L, Vray B, Carpentier Y, et al. Metabolic effects of arginine addition to the enteral feeding of critically ill patients., *JPEN* 2001; 25: 182-187.

81. Loria A, Rosas-Baruch A, Posadas JG, Dominguez-Cherit G, Rivero-Sigorra E. Cuatro años de mortalidad cruda en una Unidad de Cuidados Intensivos. *RIC*. 2008; 60(3):197-204.
82. Duarte MJ, Espinosa LRF, Díaz MS, Sánchez RG, Lee Eng CVE, Mijangos ChJ., et al., Óxido nítrico: metabolismo e implicaciones clínicas., *Med Int Mex*. 2008; 24(6): 397-406.
83. Morales CJE. Monitoreo y resucitación del paciente en estado de choque. *Acta Med Per*. 2010; 27(4):298-301.
84. McCowen KC, Friel Ch, Sternberg J, Chan S, Forse RA, Burke PA, et al. Hypocaloric total parenteral nutrition: Effectiveness in prevention of hyperglycemia and infectious complications – A randomized clinical trial. *Crit Care Med*. 2000; 28:3606-3611.
85. Cerra FB, Rios BM, Blackburn GL, Irvin RS, Jeejeebhoy K, Katz DP, et al. Applied nutrition in ICU patients. A consensus statement of the American Collage of Chest Physicians. *CHEST* 1997; 111:769-78.
86. Arabi YM, Tamim HM, Dhar GS, Al-Dawood A, Al-Sultan M, Sakkijha MH, et al. Permissive underfeeding and intensive insulin therapy in critically ill patients: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2011; 93:569-77.
87. NICE-SUGAR study investgators. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med*, 2009; 360:1283-97.
88. McDonnell ME, Umpierrez GE. Insulin therapy for the management of hyperglycemia in hospitalized patients. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2012, 41(1):175-201.
89. Grimble GK. Adverse gastrointestinal effects of arginine and related amino acids. *J Nutr*. 2007, 137: 1693s – 1701s.
90. Narváez-Sánchez R, Chuaire L, Sánchez MC, Bonilla J. Circulación intestinal: su organización, control y papel en el paciente crítico. *Colomb Med* 2004, 35: 231 – 244.
91. Kara D, Akinci SB, Babaoglu G, Aypar U. Increased heart rate on first day in Intensive Care Unit is associated with increased mortality. *Pak J Med Sci*. 2016, 32(6):1402-1407.

92. Ahmad S, Tejuja A, Newman KD, Zarychanski R, Seely AJE. Clinical review: A review and analysis of heart rate variability and the diagnosis and prognosis of infection. *Critical Care* 2009, 13(6):232.
93. Kumar A, Haery C, Paladugu B, Kumar A, Symeonides S, Taiberg L. et al., The Duration of Hypotension before the Initiation of Antibiotic Treatment Is a Critical Determinant of Survival in a Murine Model of Escherichia coli Septic Shock: Association with Serum Lactate and Inflammatory Cytokine Levels. *JID* 2006:193 251-8

ANEXOS

Anexo 1. Hoja de indicación y seguimiento de alimentación enteral.

Iniciales Cama	Registro					
Sexo Edad	Médico	Quirúrgico	EGS	Referido por:		
Peso Talla	Motivo de la referencia: Comorbilidad:					
Fecha día n ⇒						
Acceso Vía						
Requerimientos						
Restricciones						
Kcal Totales						
Macros						
Mezcla						
Ads.						
Vel. de infusión						
Perímetro						
<i>Vol. Total</i>						
<i>Balance total</i>						
<i>Evacs. # Con.</i>						
<i>Dolor abdominal</i>						
<i>Gasto fistuloso</i>						
Glicemia TG						
BUN creatinina						
Na K Cl						
Ca P Mg						
Hct VGM						
Folatos B12						
Leucocitos						
TP INR						
<u>Bilirrubina t.</u>						
<u>SGOT</u> <u>SGPT</u>						
<u>Albúmina</u>						
Temp. FR						
Fc pam pvc						
Masas: mus.						
Vasoactivos						
PH HCO₃						
PaCO ₂ PaO ₂						
Fio Peep						
Glasgow						

Fuente: Servicio de Nutriología Clínica, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”.

Anexo 3

Recolección de datos (Paciente crítico – Arginina)

Nombre: _____ Sexo: ____ Edad: ____ años. Registro: _____
Talla: ____ m. P. Act: ____ Kg. P. Hab: ____ Kg. P. Id: ____ Kg. P. Max: ____ Kg. IMC: ____ Kg/m²

Diagnóstico:

Vía de alimentación: Sonda nasoenteral Sonda nasogástrica Otra

Día	Fórmula	Kcal	Gluc	Cr	Na	K	P	FR	FC	PAM	Pao2	Fio	Vasopresor	Hemodinamia
1														
2														
3														
4														
5														
6														

Observaciones:

Hemodinamia: Se registran los eventos de tendencia a hipotensión del paciente.

Fuente: Hoja elaborada por recursos humanos para recolección de datos de expediente, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”.

Perative®

DESCRIPCIÓN GENERAL:

Perative® es alimentación especializada que contiene proteínas parcialmente hidrolizadas, adicionada con arginina y antioxidantes, específicamente diseñada para pacientes estresados metabólicamente.

CARACTERÍSTICAS:

Perative® es una fórmula peptídica alta en proteínas para promover el anabolismo y mantener el tejido magro. La mezcla de proteínas parcialmente hidrolizadas esta constituida por caseinatos de sodio, lactolabúmina y L-arginina (2.5% de las calorías totales) que apoya a la cicatrización y al sistema inmune. La mezcla de lípidos provee lípidos monoinsaturados, ácidos grasos Ω -3, Ω -6 y triglicéridos de cadena media (40% de los lípidos). Los hidratos de carbono son maltodextrina de fácil digestión. Perative® proporciona 1.3 Kcal/mL. Osmolalidad 385 mOsm/Kg de agua. Osmolaridad 311 mOsm/L. Carga renal de solutos 515.5 mOsm/L. Relación Kcal/N 122:1. Relación Kcal no proteicas/N 97:1. Relación Ω 6: Ω 3 4.8:1. Virtualmente libre de lactosa y libre de gluten. Satisface 100% de las RDA para vitaminas y minerales para adultos y niños mayores de 4 años en 1155 mL/1500 Kcal.

INDICACIÓN TERAPEÚTICA:

Perative® es nutrición especializada para pacientes con estrés metabólico como:

- Fracturas múltiples.
- Heridas.
- Quemaduras o cirugía.
- Condiciones asociadas con hipermetabolismo.
- Úlcera por presión.
- Catabolismo y susceptibilidad a sepsis.

Perative® es la primera opción en pacientes que se encuentren en terapia intensiva.

DOSIS Y VÍAS DE ADMINISTRACIÓN:

Dosis: la que el médico señale de acuerdo a las necesidades nutrimentales del paciente.

Vía de administración: por sonda (puede usarse también vía oral).

Evite la contaminación durante su uso. Sin abrir almacene a temperatura ambiente. Una vez abierto, Perative® debe cubrirse y refrigerarse; deseche el sobrante si no se consume después de 48 horas. Ajuste la velocidad de infusión y el volumen administrado de acuerdo con las necesidades nutricionales del paciente.

ALMACENAMIENTO Y PRECAUCIONES:

Para consultar las recomendaciones de almacenamiento y precauciones favor de ver los anexos.

PRESENTACIONES:

Perative® LPC (listo para colgar) líquido listo para usarse. Frasco de 1000 mL sin sabor.

INGREDIENTES:

U-D agua, maltodextrina (maíz), caseinato de sodio parcialmente hidrolizado, hidrolizado de lactoalbúmina, aceite de canola, aceite de triglicéridos cadena media, L-arginina, aceite de maíz, cloruro de magnesio, citrato de potasio, fosfato tribásico de calcio, ácido cítrico, lecitina de soya, ácido ascórbico, fosfato dibásico de potasio, cloruro de colina, carragenina, cloruro de potasio, taurina, L-carnitina, sulfato de zinc, sulfato ferroso, acetato de alfa-tocoferilo, niacinamida, pantotenato de calcio, sulfato de manganeso, β-caroteno, sulfato cúprico, clorhidrato de cloruro de tiamina, clorhidrato de piridoxina, riboflavina, palmitato de vitamina A, ácido fólico, biotina, cloruro de cromo, molibdato de sodio, yoduro de potasio, selenato de sodio, filoquinona, cianocobalamina y vitamina D3.

Información Nutricional:

Nutrientes	Unidades	Por porción de 100 mL	Distribución energética
Contenido energético	kJ kcal	555,6 130,9	%
Agua	g	78,9	
Hidratos de carbono	g	17,72	54,14
Proteínas	g	6,6	20,16
Lípidos	g	3,74	25,70
L-carnitina	mg	14	
Taurina	mg	14	
Vitaminas			
Colina	mg	52	
Vitamina C (Ácido ascórbico)	mg	26,5	
Vitamina E (Tocoferol)	mg	3	
Niacina	mg	2,7	
Ácido pantoténico	mg	1,4	
Vitamina B6 (Piridoxina)	mg	0,27	
Vitamina B2 (Riboflavina)	mg	0,23	
Vitamina B1 (Tiamina)	mg	0,2	
Vitamina A (eq. de retinol)			
de los cuales	mg	149,1	
β-caroteno	mg	55,7	
Ácido fólico	µg	52,5	
Biotina	µg	39,5	
Vitamina K	µg	7	
Vitamina D (colecalfiferol)	mg	1	
Vitamina B12 (cobalamina)	mg	0,79	
Minerales			
Potasio	mg	173	
Cloruro	mg	165	
Sodio	mg	104	
Calcio	mg	87	
Fósforo	mg	87	
Manganeso	mg	35	
Zinc	mg	2	
Hierro	mg	1,6	
Manganeso	mg	0,44	
Cobre	mg	0,18	
Molibdeno	mg	13,5	
Yodo	µg	13,5	
Cromo	mg	10,5	
Selenio	µg	6,1	



Anexo 5



Información Nutricional	Fresubín®	Fresubín® Fibra
Energía (kcal)	241.7	237.1
Kcal/ml	1.02	1
Carbohidratos (g)	32.5	34.8
- Fibra dietética (g)	0	3
Proteínas (g)	8.8	8.8
Nitrógeno (g)	1.4	1.4
Lípidos (g)	8.5	8.3
- Omega 3 (g)	0	0
Sodio (mg)	139.4	139.4
Potasio (mg)	328.6	328.6
Osmolaridad mOsm/l	371	385
Distribución Energética		
Carbohidratos (%)	54	54
Proteínas (%)	15	15
Lípidos (%)	31	31
Presentación	Lata de 236 ml	Lata de 236 ml
Sabores	Chocolate Fresa, Vainilla	Chocolate Fresa, Vainilla



Bote de 400 grs Sabores: Natural, Fresa, Vainilla, Chocolate

C6
 5391 - sin fibra
 5392 - con fibra