

2011

HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO O. D.
UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MÉXICO

Dra. Mariel González Calatayud



[La alimentación enteral temprana suplementada con glutamina en pacientes con sepsis abdominal resuelta quirúrgicamente y su relación con el estado nutricional, complicaciones y estancia hospitalaria:

Reporte Preliminar]

Tesis de postgrado para la especialidad de Cirugía General



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



Servicio

Unidad de Cirugía General del Hospital General de México O. D.

Investigadores

AUTOR:

Dra. Mariel González Calatayud

Médico residente de Cirugía General

ASESOR DE TESIS:

Dra. Sandra C. López Romero

Médico Adscrito a la Unidad 306 Cirugía General HGM

Coordinadora de Nutrición Clínica Cirugía General HGM

INVESTIGADORES ASOCIADOS

Dr. Octavio Amancio Chassin

Médico Jefe de Servicio de Farmacología Clínica HGM

Dr. Carlos Alberto Valdovinos González

Médico residente de Cirugía General

JEFE DE SERVICIO CIRUGÍA GENERAL HGM

Dr. César Athié Gutiérrez

COMISIÓN DE ÉTICA E INVESTIGACIÓN DEL HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO O. D.

Clave de registro DIC/11/307/04/026

COORDINADOR DE INVESTIGACIÓN

Dra. Mariel González Calatayud

Médico residente de Cirugía General

RFC: GOCM820517

Teléfono 5543463579

Correo electrónico: md_mariel@yahoo.com

INVESTIGADOR RESPONSABLE

Dra. Sandra C. López Romero

Médico Adscrito a la Unidad 306 Cirugía General HGM

Coordinadora de Nutrición Clínica Cirugía General HGM

RFC: LORS691122

Teléfono: 54405845

Correo electrónico: lororizo@hotmail.com

INVESTIGADORES ASOCIADOS

Dr. Octavio Amancio Chassin

Medico Jefe de Servicio de Farmacología Clínica HGM

RFC: AACO581103

Teléfono: 27892000 Ext. 1285

Correo: amanciohg@yahoo.com

Dr. Carlos Alberto Valdovinos González

Médico residente de Cirugía General

RFC: VAGC840406

Teléfono 5544887719

Correo electrónico: valdovinos179@yahoo.com.mx

JEFE DE SERVICIO CIRUGÍA GENERAL HGM

Dr. César Athié Gutiérrez

RFC: AICG361103

Teléfono: 27892000 Ext. 1015

Correo: drcesarathie@prodigy.net

AGRADECIMIENTOS

Primero que nada le agradezco a Dios, por darme la fuerza para crecer, la persistencia para seguir adelante y la fuerza para levantarme cuando caí.

Este trabajo, fundamental de mi desarrollo profesional como médico cirujano, se lo debo a mis padres, Oscar y Elda, quienes desde mi infancia me dieron alas para volar con apoyo incondicional, ellos son mi ejemplo a seguir como ciudadanos, profesionistas, padres, hermanos e hijos.

Le agradezco a mis hermanos Oscar Emiliano, Naolí y Francisco, que siempre estuvieron a mi lado, por su apoyo en las situaciones felices, pero también en los momentos tristes, ellos son mi mano derecha, mis mejores amigos.

A mis profesores, que a lo largo de mi carrera profesional recibí estímulo de crecer, enseñanza y retroalimentación de las decisiones buenas y malas, que me ayudaron para ser la profesionista que soy hoy en día.

Finalmente a mis amigos, en especial a Cecy, Turbi y Tatis, con quienes compartí momentos felices y tristes, pláticas profundas y superficiales, risas y llantos, y siempre, siempre estuvieron ahí cuando los necesité.

ÍNDICE

Resumen.....	6
Marco Teórico.....	7
Planteamiento del Problema.....	18
Justificación.....	19
Hipótesis.....	20
Objetivos.....	21
Metodología.....	22
Tipo de Estudio.....	22
Análisis estadístico.....	22
Criterios.....	23
Variables.....	23
Procedimiento.....	24
Aspectos éticos y de bioseguridad.....	25
Recolección de datos y consentimiento informado.....	25
Resultados.....	26
Discusión.....	39
Conclusión.....	41
Anexos.....	42
Referencias.....	46

RESUMEN

La respuesta metabólica en pacientes con sepsis abdominal presenta un estado mejor conocido como hipermetabolismo. En el estado de sepsis, existe traslocación bacteriana, falla orgánica múltiple y muerte; con elevación del 50% del catabolismo proteico muscular. La Inmunonutrición con glutamina se sabe que disminuye la utilización hepática de las proteínas, favorece el equilibrio ácido-base, la fuente energética para la función metabólica, el sustrato para la gluconeogénesis y la síntesis de proteínas y nucleótidos, además de favorecer el balance nitrogenado equilibrado, evitar la pérdida muscular de proteínas, favorecer la inmunidad, y puede prevenir la apoptosis, disminuir la resistencia a la insulina y la traslocación bacteriana. La alimentación enteral presenta estimulación de la mucosa intestinal y la barrera inmunológica o GALT, con disminución de la atrofia de mucosa intestinal, la traslocación bacteriana, la falla orgánica múltiple y la muerte.

No existe información precisa sobre el uso de glutamina y alimentación enteral temprana en pacientes de cirugía de urgencias con sepsis abdominal en la literatura

Objetivo: Describir la relación entre el uso de glutamina enteral en pacientes con sepsis abdominal resuelta quirúrgicamente y su efecto en el estado nutricional (nitrógeno ureico urinario), complicaciones infecciosas y no infecciosas, la clasificación APACHE II y estancia hospitalaria.

Método: Se seleccionaron 24 pacientes con diagnóstico de sepsis abdominal admitidos al servicio de Urgencias y que requirieron resolución quirúrgica. Se dividieron en 2 grupos. De 24 a 72 hrs del evento quirúrgico se inició la alimentación enteral a ambos grupos, siendo el grupo 1 con glutamina (0.5g/kg/día) + alimentación estándar y el 2 únicamente alimentación estándar.

Análisis: Se midió en el día 1 el índice de masa corporal (IMC), la albúmina sérica, las enzimas hepáticas, los triglicéridos, la cuenta linfocitaria total, el nitrógeno ureico urinario y la clasificación APACHE II. Al día 3, se midieron nuevamente el IMC, las enzimas hepáticas, los leucocitos, la cuenta linfocitaria total, el nitrógeno ureico urinario, la clasificación APACHE II, las complicaciones infecciosas y las no infecciosas.

Resultados: Se encontró una diferencia significativa en el valor de APACHE II en el grupo de glutamina comparando el primer día y el tercero ($p < 0.05$), sin diferencias en los niveles de nitrógeno ureico, días de estancia hospitalaria, enzimas hepáticas, leucocitos y linfocitos. No existe diferencia entre la presentación de complicaciones infecciosas (herida quirúrgica y de vías urinarias principalmente) y no infecciosas (náusea y diarrea).

Conclusiones: La alimentación enteral temprana suplementada con glutamina disminuye el valor de APACHE II de forma significativa al tercer día lo que habla de una inmunomodulación temprana a la respuesta metabólica al trauma, sin embargo, no hay cambios en el estado nutricional y utilización protéica. Es necesario continuar con el estudio prolongando el tratamiento con glutamina a 7 días postoperatorios y evaluando los resultados a 8 días del evento quirúrgico para ver el resultado final en la respuesta metabólica de los pacientes y nutricional.

Palabras clave: Glutamina, sepsis abdominal, Inmunonutrición, alimentación enteral temprana.

MARCO TEÓRICO

La infección de la cavidad peritoneal puede ocurrir por varias rutas: “espontánea” la cual probablemente se presenta por diseminación hematógena principalmente observada en pacientes con ascitis y es causada por un limitado número de bacterias en su mayoría coliformes y se pueden resolver con terapia antibiótica únicamente. La infección introducida a la cavidad peritoneal, observada predominantemente en pacientes con diálisis peritoneal, y también susceptible de tratamiento, únicamente, con antibióticos. La segunda ruta de infección de la cavidad peritoneal es por perforación de víscera hueca y es de etiología polimicrobiana, se presenta como peritonitis generalizada (peritonitis secundaria) o como un absceso localizado. La peritonitis terciaria se refiere a la infección peritoneal persistente o recurrente que usualmente ocurre en un paciente crítico con peritonitis secundaria, cuando las defensas del huésped y la terapia antimicrobiana han fracasado y se produce la sobreinfección por organismos resistentes usualmente bacilos gram negativos u hongos (1).

En Estados Unidos se encuentran de 500,000-750,000 casos de sepsis al año, con mortalidad de 230,000 pacientes al año aproximadamente (2). No se cuenta con datos estadísticos precisos a nivel nacional, sin embargo, dos revisiones sobre padecimientos que condicionan sepsis intraabdominal nos permiten definir su situación actual en nuestro país. La apendicitis aguda complicada con sepsis intraabdominal condiciona alrededor de 20 ingresos anuales al Departamento de Cirugía Gastrointestinal del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS. La mortalidad observada en pacientes con apendicitis no complicada en la misma institución, en un lapso de 4 años fue de 3.5%, pero considerando al grupo complicado con sepsis abdominal, la mortalidad se incrementó al 17% por lo que se enfatiza la necesidad de un diagnóstico oportuno (3).

En otro estudio del Centro Pediátrico de Morelia, Michoacán se observó una mortalidad del 33.3% en una serie de 50 pacientes con diagnóstico de perforación intestinal por fiebre tifoidea, complicación que se presenta entre el 7 y el 21% del total de casos y cuya mortalidad varía en otras series del 25 al 57%. La perforación múltiple aunque rara, cursa con mayor número de complicaciones médicas y quirúrgicas y por consiguiente con mortalidad mayor hasta del 75% (4).

La mayor parte de los casos de sepsis intraabdominal incluye la participación de flora de la vía gastrointestinal del huésped. En sujetos sanos, en el estómago y la zona proximal del intestino delgado hay un número relativamente escaso de bacterias, por lo común menos del

10x4/mililitro. La acidez gástrica constituye el principal factor que impide que las bacterias se adhieran en las paredes de la porción proximal del intestino delgado. Las enfermedades de estómago y duodeno que menoscaban dichos mecanismos de defensa alteran la flora; entre los ejemplos estarían aclorhidria gástrica como consecuencia del envejecimiento, o tratamiento con bloqueadores de receptores H2 o antiácidos. La obstrucción de yeyuno o íleon ocasiona estasis, con un incremento importante en el número de bacterias por lo común anaerobios y coliformes presentes en el intestino delgado. La microflora de la porción distal del yeyuno-íleon muestra un incremento en el número de microorganismos que llega a ser de 10x8/mililitro. Sin embargo, las concentraciones máximas de bacterias se identifican en el colon, con 10x11 a 10x12/gramo de excremento. Se ha calculado que el sujeto común alberga unas 400 especies microbianas en el colon, siendo la más frecuente *Bacteroides fragilis* (1).

La peritonitis secundaria aparece por la pérdida de la integridad del tracto gastrointestinal. Después de la contaminación peritoneal inicial, las bacterias encuentran tres formas de defensa del huésped: la depuración linfática, la fagocitosis y el secuestro por fibrina. El diafragma contiene estomas que actúan como conductos hacia el sistema linfático, las bacterias son rápidamente depuradas (en minutos) por esta vía y posteriormente se exponen a las defensas sistémicas. Esta depuración es tan eficiente que la peritonitis o formación de abscesos sólo ocurrirá cuando estén presentes sustancias adyuvantes como hemoglobina, bario o tejido necrótico. Estas sustancias, pueden promover la proliferación bacteriana al proporcionar nutrientes que aumentan el desarrollo bacteriano, tales como el hierro, al bloquear mecánicamente los linfáticos, por daño en la quimiotaxis y la capacidad de destrucción bacteriana por el sistema inmune. Durante las 3 primeras horas, después de la contaminación bacteriana, los macrófagos locales son las células fagocíticas predominantes y éstas también son depuradas por el sistema linfático. Si la proliferación bacteriana prevalece, los leucocitos polimorfonucleares se hacen más numerosos. Conforme la inflamación peritoneal tiene un desarrollo más amplio, la formación de fibrina atrapa bacterias, limita su desarrollo y junto con el epiplón sella las perforaciones (1,5).

Hay un incremento en el flujo sanguíneo esplácnico y en la permeabilidad capilar, dando como resultado un exudado de entre 300 y 500 mL de líquido/h, lo cual puede conducir a hipovolemia y choque. Desafortunadamente estos mecanismos de defensa peritoneales pueden tener efectos adversos. El ingreso de microorganismos hacia los linfáticos puede producir bacteremia, sepsis sistémica y sitios secundarios de infección. El exudado de líquido hacia la cavidad diluye las opsoninas, por tanto, reduce la actividad de opsonización y fagocitosis. Los depósitos de fibrina atrapan bacterias, lo cual provee un ambiente aislado, lo que a su vez daña la penetración

antimicrobiana y la migración fagocítica. Mientras que estos eventos ayudan al control de la peritonitis generalizada, ellos promueven el desarrollo abscesos intraabdominales (1,5).

La respuesta metabólica en pacientes con sepsis abdominal y en general en pacientes con evento quirúrgico, presentan cambios metabólicos y fisiológicos que comprometen el estado nutricional secundario a aumento de las catecolaminas, glucocorticoides, glucagón, aldosterona, hormona anti-diurética, hormona de crecimiento y cortisol, con disminución de la insulina por lo que se presenta aumento de las necesidades energéticas, del metabolismo proteico muscular y graso que llevan, a su vez, a un aumento en el balance nitrogenado negativo y al depósito de grasa en el hígado; se le refiere a este estado como hipermetabolismo o hipercatabolismo (Fig 1). En cuanto a los efectos fisiológicos alterados encontramos náusea, vómito, dolor y anorexia (6,7,8,9). A nivel celular e inmunológico se encuentra una alteración en la relación de linfocitos T CD 4 con elevación de Th2 y disminución de Th1 (eleva la respuesta humoral y disminuye la celular a grandes rasgos), la producción de IL-1 que promueve la leucocitosis, fiebre, anorexia e hipoalbuminemia; IL-6 que estimula la síntesis de proteínas de fase aguda por el hígado y el factor de necrosis tumoral alfa (FNT-a) (8,10).

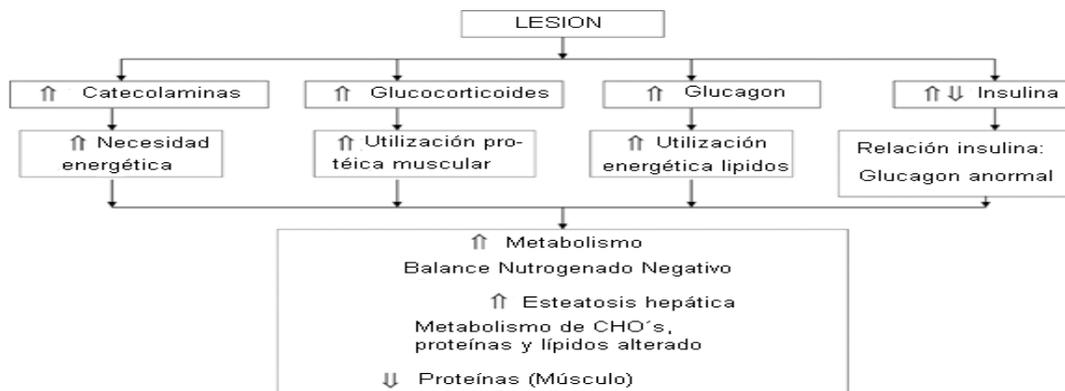


Fig. 1. Esquema de respuesta endócrina al trauma con sus consecuencias (6)

En el estado de sepsis, además se encuentra un compromiso importante gastrointestinal con aumento de la permeabilidad y motilidad que conllevan a traslocación bacteriana y agravamiento de la sepsis, falla orgánica múltiple y muerte; mayor déficit proteico por ayuno, elevación de la depuración de aminoácidos, gluconeogénesis, mayor oxidación, así como, elevación del 50% del catabolismo proteico muscular e intestinal, daño por isquemia-reperfusión, alteración de la microflora por antibioticoterapia, uso de dopamina con alteración en la motilidad intestinal, alteración de la perfusión tisular por soporte hemodinámico y respiratorio (9,11,12,13). En general la mortalidad del estado de sepsis es del 20-50% en el primer mes teniendo como

factores de riesgo a mayores de 60 años (70%), hombres (63%), con comorbilidades, origen pulmonar (47%) o abdominal (34%) (13).

Hasta el 2010, la UNICEF reportó arriba de 1.8 millones de niños desnutridos, un 20% de la población rural y 7% en zona urbana en general. La mitad de las familias mexicanas sufren algún grado de inseguridad alimentaria. 30-55% de los paciente que ingresan a hospitales, presentan algún grado de desnutrición, que esta se acentúa a 60-66% a la primera semana de su ingreso, lo que llama la atención que en los hospitales mexicanos los paciente se desnutren durante su estancia. Las consecuencias principales de la desnutrición en la cirugía son cicatrización inadecuada, edema inflamatorio en línea de sutura, hipomotilidad intestinal, incremento de riesgo de infecciones, reducción de fuerza muscular, e inmunodepresión.

El soporte nutricional en pacientes críticos inicia su auge en los años 70s con resultados favorables en la supervivencia y morbilidad en general, este provee micro y macronutrientes que llenan las necesidades energéticas para evitar complicaciones (8). La distribución energética recomendada en estos pacientes es de 60 a 65% de carbohidratos (CHOs), 15 a 25% de proteínas y el resto de lípidos sin sobrealimentar a los pacientes (6,14). La sobrealimentación se relaciona a elevación en la incidencia de hiperglucemia, hipertrigliceridemia, esteatosis hepática, hipercapnea y requerimiento de ventilación mecánica asistida (VMA); en cambio la subalimentación disminuye la respuesta inmune, la cicatrización de heridas, eleva el metabolismo muscular y favorece el balance nitrogenado (7,14,15). Masters et al, encontraron que el suministro de proteínas en la dieta en un porcentaje del 20 a 25% del aporte calórico total en pacientes quemados, mejora la cicatrización de heridas y la sobrevida, disminuyendo el riesgo de infecciones, previene el catabolismo proteico con efecto favorable sobre el factor de complemento C3 e IgA; los CHOs elevan la insulina y por ende el anabolismo, energía para el sistema inmune y metabolismo plaquetario, evitando la formación de placa en vasos sanguíneos, el daño hepático y el catabolismo proteico (6). Gibbs et al, demostró demostraron en 54,215 pacientes que la albúmina es el mejor predictor del pronóstico quirúrgico 30 días después de la cirugía inicial ya que es inversamente proporcional a la morbimortalidad y al estrés metabólico (16).

Las guías de American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (ASPEN), National Institute of Health (NIH) y American Society of Clinical Nutrition (ASCN) refieren que el soporte nutricional preoperatorio disminuye en 10% las complicaciones postquirúrgicas y recomiendan una dieta de 25 a 30 kcal/kg/día y en pacientes obesos con 20 kcal/kg/día que disminuye la estancia hospitalaria, los días de antibioticoterapia, y la necesidad de VMA; en específico sugieren 1.2-2.0

gr/kg/día de proteínas, 15-30% de lípidos y el resto de CHOs (7,17,18). ACCP (American Collage of Chest Physicians) recomiendan 25 kcal/kg/día en pacientes en terapia intensiva y 27.5 kcal/kg/día en pacientes con síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (15). Se realizó un meta-análisis de 41 estudios controlados randomizados (ECR) de 2,150 pacientes en donde no se encontró diferencia en la morbilidad con soporte nutricional establecido, sin embargo, en otro meta-análisis de 27 ECR de 2907 pacientes no encontraron diferencia significativa en la disminución de complicaciones sin modificación en la mortalidad (7).

Se divide en (14):

- Soporte básico: calóricas necesarias, ruta de administración, CHOs, proteínas y lípidos.
- Inmunonutrición: glutamina, arginina, cisteína, antioxidantes, minerales, vitaminas.
- Soporte endocrinológico: control y monitorización de la glucemia, cortisol, vasopresina, hormonas tiroideas y anabólicas.
- Soporte celular: B-bloqueadores o estimulantes.

El tratamiento endocrinológico, se sugiere el control glucémico estricto con insulina ya que disminuye mortalidad en pacientes graves, previene falla orgánica múltiple con foco séptico, disminuye el índice de falla renal y la polineuropatía, activa de forma indirecta a los macrófagos, la función antiinflamatoria por disminuir el estrés oxidativo y la activación de citocinas, y favorece la función mitocondrial (19,14,20). Van den Berghe et al, encuentra un mejor resultado en pacientes con control glucémico en terapia intensiva quirúrgica, pero el estudio VISEP no encontró mejoría y sí un mayor índice de hipoglucemias (21,22). En cuanto al cortisol, Annane et al, refiere el beneficio con el uso de hidrocortisona y fludocortisona en pacientes con sepsis, el cual no se encontró en el estudio de CORTICUS (7,14). Existe una deficiencia relativa de la vasopresina en el estado de sepsis, VASST demostró mejores resultados con el uso de vasopresina que con norepinefrina en pacientes con sepsis leve (23). El tratamiento con hormonas tiroideas no se ha estudiado de forma sistematizada en pacientes graves con sepsis, sin embargo, se reconoce la enfermedad del paciente eutiroideo enfermo con disminución específica de T3 por FNT α , IL-1 y 6 (Fig. 2). Con la adición de hormonas anabólicas exógenas (como la hormona de crecimiento o derivados de la testosterona) se ha observado aumento de la mortalidad al añadir hormona de crecimiento y disminución del catabolismo muscular con los derivados de testosterona (7). En cuanto al soporte celular se refiere al uso de B-bloqueadores para favorecer la protección mitocondrial y disminuir las necesidades de oxígeno, sin embargo, los B-estimulantes elevan la perfusión tisular y el aporte de oxígeno (14).

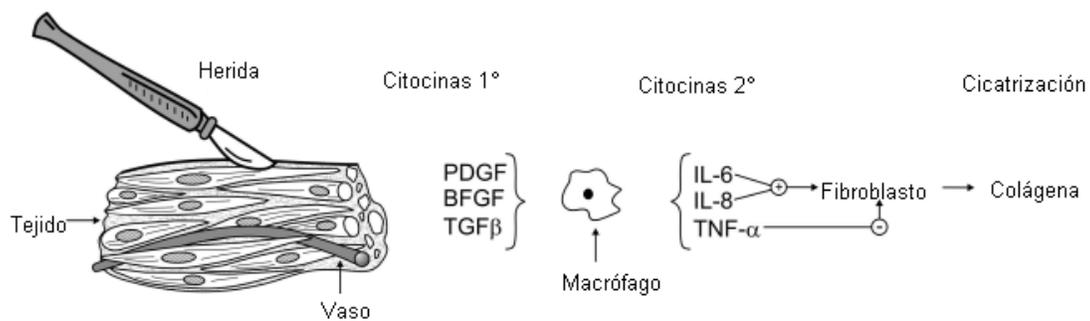


Fig. 2. Cicatrización asociadas a las citocinas (9).

El uso de la Inmunonutrición inicia en los años 80's y se define como el uso de nutrientes específicos para incrementar la respuesta inmune y modificar la respuesta al trauma en períodos de enfermedad crítica y estrés, que puede ser por vía enteral o parenteral. Se ha utilizado principalmente glutamina, arginina y ácidos grasos poliinsaturados omega 3 principalmente. Se describe mayor evidencia de su beneficio en pacientes con sepsis leve, cirugía programada y trauma (14,24).

La glutamina se considera un aminoácido semi-esencial o "condicional" en pacientes con enfermedad crítica y representa el 60% aproximadamente de los aminoácidos intracelulares con un gradiente músculo:plasma de 32:1 (25,26,27). Se pierde el equilibrio entre la oferta y la demanda de glutamina por lo que se utiliza la reserva muscular; el cerebro y el pulmón también producen glutamina, pero es mayor la cantidad muscular. Inicialmente en el estado de choque, se exporta la glutamina al bazo y sistema inmune, lo que favorece la degradación proteica para la síntesis de glutamina que puede llegar a ser de hasta el 85% de recambio. El FNT-a y endotoxinas, aumentan el RNA-mensajero de glutamina-sintetasa del músculo y pulmón, sin embargo, cuando es insuficiente, se adquiere de la dieta al realizar procesos oxidativos o de síntesis de prolina, citrulina, arginina y glutation en el lumen intestinal (27). Vinnars et al, fueron los primeros en reportar el déficit de glutamina en estado de sepsis, cirugía o trauma (28).

En los pacientes con enfermedades graves, la glutamina exógena se sabe que disminuye la utilización hepática de proteínas, favorece el equilibrio ácido-base (29,30) y del sistema gastrointestinal, es una fuente energética directa para la función metabólica (hepatocitos), un sustrato para la gluconeogénesis y la síntesis de proteínas y nucleótidos, favorece el balance nitrogenado (31), evita la pérdida muscular de proteínas al inhibir al FNT-a y hasta puede inducir formación muscular (32,33), favorece la inmunidad (la cicatrización, la energía para linfocitos, macrófagos y fibrocitos; mantiene la relación CD4:CD8 que es de 2:1 o 3:1), puede prevenir

apoptosis vía Proteínas de Choque Térmico (HSP70) y evita síndrome de distrés respiratorio agudo (2,34). Favorece la integridad del sistema gastrointestinal (energía para enterocitos y colonocitos), efecto antioxidante como precursor del glutatión, disminuye la resistencia a la insulina y se presume que disminuye el catabolismo celular, la traslocación bacteriana (7,9,14,35,36,37) y por ende, la sepsis; sin embargo, puede haber aumento de enzimas hepáticas en 2 de 7 pacientes (Fig. 3) (7,9,14,35,36).

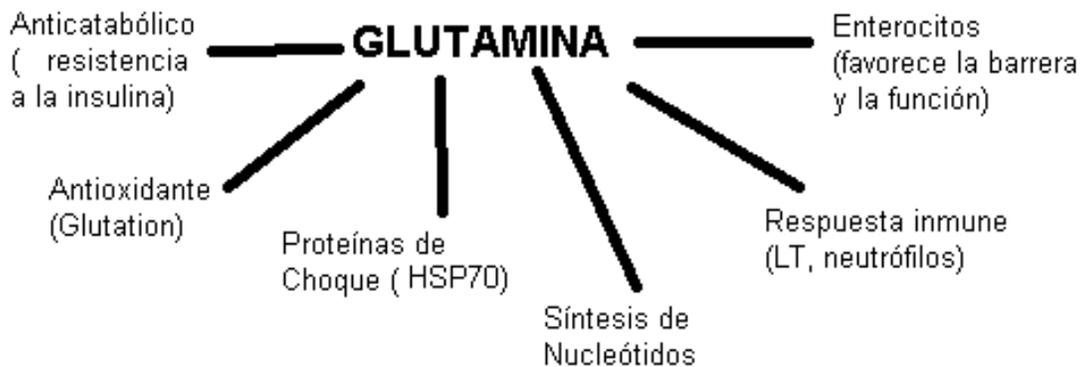


Fig. 3. Acciones de la glutamina (14).

Mecanismos moleculares por los que la glutamina mejora el resultado en enfermedades críticas:

- Protección tisular:
 - Aumento de la expresión de proteínas de Choque térmico como HSP70 y HSP25 (34,38,39)
 - Atenúa la disfunción de la barrera epitelial gastrointestinal (40)
 - Disminuye la apoptosis celular (34,41,42)
- Regulación inmune / anti-inflamatoria:
 - Atenúa citocinas como FNT- α , IL-6, IL-18 (39,43,44)
 - Atenúa Factor nuclear- κ B/activación de kinasa de estrés (43,44)
 - Preservación de función metabólica tisular en estado de estrés:
 - Preserva niveles de ATP después de estado de sepsis o lesión isquemia/reperfusión (45,46).
 - Atenúa resistencia a la insulina (47,48)
- Antioxidante / Inhibe expresión de iNOS (sintetasa de óxido nítrico inducible o NOS-2) la Sintetasa de Oxido Nítrico inducible (iNOS, por sus siglas en inglés, también NOS-2):
 - Eleva niveles de Glutathion (49).

- Atenúa la activación de iNOS después de estado de sepsis o lesión por isquemia/reperfusión (44,50)

Novak y colaboradores, en un meta-análisis de 8 ECR de 220 pacientes con glutamina perioperatoria, reportaron una disminución de infecciones, de estancia intrahospitalaria y de mortalidad en pacientes mas graves (51). Igualmente Zheng et al, en 5 ECR de 215 pacientes describe resultados similares(52). En el estudio ASPEN establece como nivel de evidencia A que la glutamina es benéfico en las enfermedades severas en específico para pacientes quemados y en trauma (12). Sin embargo, se ha demostrado que la glutamina no presenta dichos beneficios en paciente con nutrición óptima preoperatoria (36). Cetinbas y cols. encontraron que la glutamina exógena disminuye significativamente el APACHE II y la escala Simplified Acute Physiologic II (SAPS II) (53). El mayor efecto de la glutamina exógena se observa a >0.5 g/kg/día por 5-10 días (2,54), específicamente con la glutamina por 10 días o más disminuye la estancia hospitalaria, la mortalidad, la producción de endotoxinas plasmáticas y la traslocación bacteriana (24). Autores como Wischmeyer, Garrell, Zhou, Chen y Peng, han demostrado la disminución de cultivos gram-negativos, la producción de proteína C-reactiva (PCR), de endotoxinas, la estancia hospitalaria y el aumento de la síntesis de proteínas como prealbúmina y transferrina, la cicatrización, entre otros efectos asociados al uso de la glutamina (55).

Existen múltiples estudios que hablan de la glutamina y sus efectos favorecedores sobre el estado de sepsis, de la enfermedad grave, los pacientes quemados, los pacientes quirúrgicos, los pacientes oncológicos y el trauma, principalmente. Más de 40 ECR llegan a las conclusiones antes mencionadas (55). Actualmente se encuentra el estudio multicéntrico REDOX en investigación para valorar los múltiples efectos de la glutamina en pacientes graves (2).

La arginina igualmente considerada aminoácido semi-esencial, que en el estado de sepsis se reduce una tercera parte de la producción endógena de arginina por la inflamación y aumenta cuatro veces más la actividad de arginasa para producir urea y ornitina (13,56). Es un precursor de la prolina, glutamato, ornitina y poliamina, promueve la proliferación de linfocitos T, células natural killers (NK, por sus siglas en ingles) y macrófagos; estimula la insulina, el factor de crecimiento similar a la insulina (IGF, por sus siglas en ingles) y la hormona de crecimiento (efectos asociados al anabolismo); promueve la cicatrización, favorece al sistema linfoproliferativo sin efecto sobre IL-1, IL-6, el factor de necrosis tumoral alfa (FNT-a), la IgG, la glucemia, albúmina, prealbúmina, PCR y nitrógeno ureico; aumenta la perfusión gástrica y, por lo tanto, la oxigenación; disminuye la producción de ácido láctico, sin embargo, eleva la síntesis

de óxido nítrico (vía NOS-2) que se ha relacionado en algunos estudios con aumento de la mortalidad por incrementar la vasodilatación en pacientes sépticos (7,13,24,56).

Los ácidos grasos poliinsaturados (AGPI) omega 3 (ácido eicosapentaenoico y docosahexaenoico) favorecen la respuesta inmune y mitogénica, la función antiinflamatoria (modula IL-6 y FNT-a) con disminución de las infecciones y la estancia hospitalaria, se asocian a un menor requerimiento de oxígeno y menor días con VMA. (7,10,24,57) Ryan et al, en un estudio con pacientes oncológicos de esófago programados para esofagectomía demostraron que el uso de AGPI omega 3 durante 5 días preoperatorios y hasta 21 días postoperatorios, aumenta la masa magra y el peso del paciente de manera general, disminuyendo las comorbilidades y los niveles de IL-8 y FNT-a así como la temperatura (58,59).

La glutamina se debe considerar inicialmente en la nutrición de los pacientes con quemaduras o trauma, basados en 2 estudios nivel 1 y 7 estudios nivel 2, sin embargo, no hay suficiente información para hacerlo de rutina en otras patologías graves; en cuanto al uso de AGPI omega 3 también no se cuenta con información insuficiente y la arginina no se recomienda en pacientes graves según las guías clínicas Canadienses del 2009 (60). Kurmis y cols, encontraron en pacientes quemados que la Inmunonutrición enteral disminuye la traslocación bacteriana, la sepsis, las complicaciones metabólicas (como la hiperglucemia) y la disminución de costos, así como, ayuda a la cicatrización de heridas, disminuye la producción de urea nitrogenada y de PCR; además de elevar la cuenta de linfocitos T, IgA, IgM, IgG (24). En otro estudio se encontró su efecto en la disminución de citocinas y de la inflamación, previniendo la pérdida proteica y de reserva grasa, disminuyendo el riesgo de infección con mejoría en la cicatrización de heridas que conlleva a una disminución del estado hipermetabólico en el que se encuentran los pacientes con enfermedad grave, sin embargo, Masters et al, no encontraron efecto sobre la mortalidad (6). Heyes, Beale y Heyland demostraron en 3 diferentes meta-análisis de 1,009, 1,484 y 2,419 pacientes respectivamente, la disminución de la frecuencia de infecciones, de complicaciones no infecciosas, de días de estancia hospitalaria y de días de VMA, sin efecto sobre la mortalidad (7,12,61). Se encontró en un estudio que los linfocitos T Th1 presentan elevación y, por ende, la respuesta celular y la actividad de los linfocitos NK, con disminución de Th2 con la Inmunonutrición (10). Beale et al, a su vez, estudiaron específicamente a pacientes con sepsis y el uso de Inmunonutrición VS nutrición estándar en donde no reporta diferencias en cuanto a los requerimientos de insulina, mortalidad, estancia hospitalaria y días en terapia intensiva, sin embargo, encuentra diferencias significativas en los niveles de vitamina C, E, B-carotenos, glutamina, alanina, glicina, serina, a-amino-butirato, ornitina y urea con aumento desde el tercer

día en los pacientes con Inmunonutrición y disminución en la IL-6, HLA-DR, SOFA (Sequential Organ Failure Assessment Score) y falla orgánica múltiple (12).

Se tienen recomendaciones específicas establecidas por U.S Summit on Immune-Enhancing Enteral Therapy para la Inmunonutrición como: (7)

- Pacientes quirúrgicos con indicación de Inmunonutrición: malnutrición moderada a severa con albúmina <3.5g/dL, programados para cirugía mayor gastrointestinal alto; o pacientes con desnutrición severa y albúmina <2.8g/dL, programados para cirugía mayor gastrointestinal baja.
- Pacientes quirúrgicos sin indicación de Inmunonutrición: pacientes con adecuado estado nutricional y que inicien vía oral en menos de 5 días posoperatorio; pacientes con oclusión intestinal, pacientes en estado de choque o sin una adecuada resucitación, hipoperfusión esplénica, sangrado de tubo digestivo alto mayor por várices o úlcera péptica con vaso visible por endoscopía.
- El inicio de la Inmunonutrición en pacientes con cirugía programada mayor, será de 5 a 7 días antes del procedimiento (preoperatorio).
- El volumen de la Inmunonutrición: Se debe ir incrementando según la tolerancia hasta llegar a 1200-1500ml o 50-60% de sus necesidades nutricionales estimadas.
- La duración de la Inmunonutrición: No se cuenta con información suficiente para establecer el tiempo, sin embargo, se recomienda como mínimo 5 días.

La alimentación enteral ya sea por vía oral o por sondas (nasogástrica o nasoyeyunal) ha demostrado beneficio en la estimulación de la mucosa (lactoferrina y lisozimas en moco, uniones celulares estrechas) y barrera inmunológica o GALT (placas de Peyer, células linfoides mesentéricas e IgA), con disminución de la atrofia de mucosa intestinal, la traslocación bacteriana, falla orgánica múltiple y muerte (Fig. 4) (8,9,62). Sigalet reporta una tolerancia a la alimentación enteral en pacientes graves de hasta el 71% (9). En 1989 Moore encontró que la alimentación enteral disminuye la respuesta aguda, mejora la función hepática y disminuye el riesgo de infección (63). Lipman et al, realizaron un meta-análisis de 27 ECR de 1,828 pacientes en donde encontraron disminución de infecciones con la alimentación enteral (64) al igual que Braunschweig en 1,828 pacientes (65), y Lewis et al, en 11 ECR con 837 pacientes demostraron que la alimentación temprana (24hrs) mejora el riesgo de infección, estancia hospitalaria con aumento del vómito en comparación con el ayuno prolongado (66). Neumayer con 1,007 pacientes de 8 hospitales diferentes, demostró que la alimentación a las 48hrs posquirúrgicas disminuye estancia hospitalaria y costos (67). En un meta-análisis, Simpson y

Doig demostraron que la alimentación enteral temprana y la Nutrición Parenteral Total (NPT) disminuyen la mortalidad; Peter et al, realizaron un meta-análisis de 30 ECR con más de 2,000 pacientes comparando la alimentación enteral temprana (96hrs) y NPT en donde no encontraron diferencias en cuanto mortalidad o incidencia de neumonía, sin embargo, la nutrición enteral presento menor estancia hospitalaria y en terapia intensiva, menor índice de infecciones y complicaciones no infecciosas, y solo se encontró mayor índice de episodios de diarrea (68). Resultados similares reporta Artinian y Marik (62,69). La nutrición enteral temprana disminuye la estancia en terapia intensiva y morbimortalidad (59,62,70). Bistran y cols, encuentra que la NPT presenta mayor índice de infecciones e hiperglucemia, sin embargo, se llega mas fácilmente a las metas nutricionales en pacientes con depleción severa (20). Windsor et al, demostró mejoría en el APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation) y Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SIRS) con el uso de vía enteral en pacientes con pancreatitis (71). La alimentación enteral temprana puede tener una tolerancia hasta el 90% por sonda nasogástrica según lo reportado por Woodcock. (72). En un estudio con pacientes de trasplante hepático se observó además mejoría del balance nitrogenado e índice de infecciones virales (73). Las guías clínicas Canadienses del 2009 recomiendan, basados en 14 estudios nivel 2 que se recomienda la nutrición enteral temprana (24-48hrs) posterior al ingreso a UCI en pacientes graves (60).

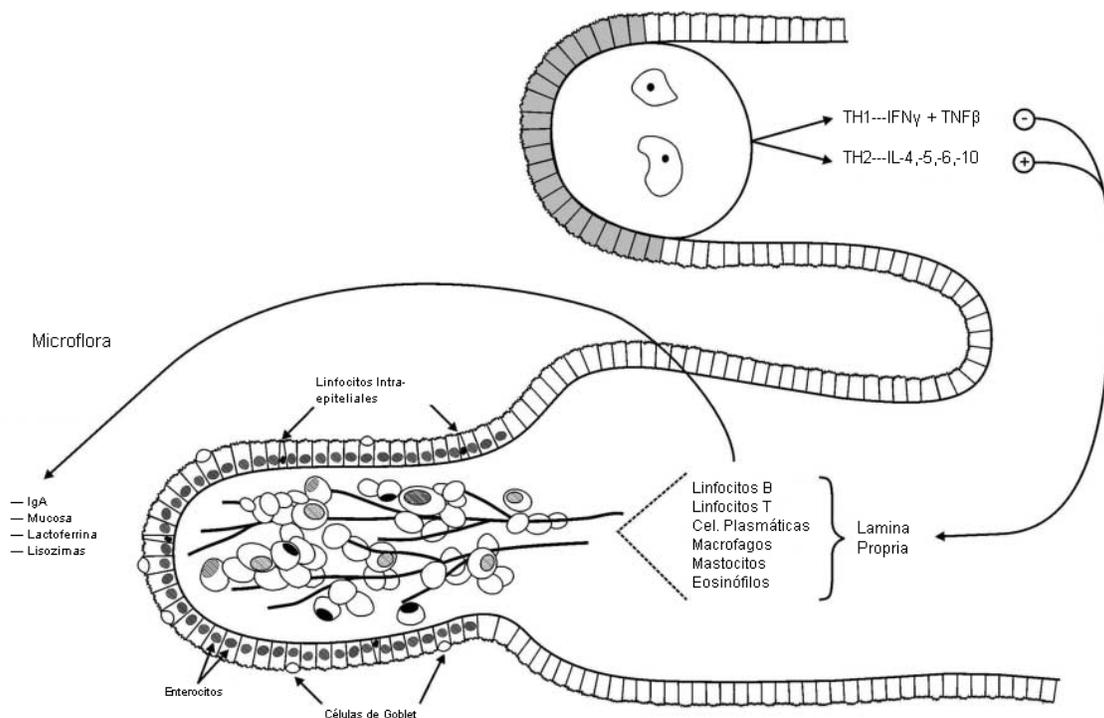


Fig. 4. Esquema del sistema inmune entérico (9).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

No existe información precisa y reciente sobre el uso de glutamina y alimentación enteral temprana en pacientes de cirugía de urgencias con sepsis abdominal en la literatura internacional y nacional. Se habló previamente de las cualidades de la glutamina como suplemento alimentario, sin embargo, estos estudios se realizaron principalmente por vía parenteral. También, no existen estudios contundentes de la utilización de la glutamina en pacientes sometidos a cirugía de urgencia.

JUSTIFICACIÓN

Existe abundante literatura en cuanto a los efectos de la glutamina sobre las complicaciones infecciosas y la estancia hospitalaria principalmente, todos los estudios en pacientes con cirugía electiva mayor, cirugía oncológica, quemados o cirugía de trauma, sin embargo, no contamos con información respecto a la población mexicana y en específico con sepsis abdominal en pacientes de urgencias resuelta quirúrgicamente. También, la mayoría de la literatura utiliza la Inmunonutrición en general tomando en cuenta que se agregan antioxidantes, nucleótidos, arginina y omega 3 principalmente, sin embargo, el uso de la glutamina enteral como aditivo a una dieta oral y la dosis recomendada no se ha reportado en la literatura sobre todo con la finalidad de atenuar la respuesta metabólica de estos pacientes. El único efecto adverso secundario a la administración de glutamina descrito es la elevación de enzimas hepáticas en 2 de cada 7 pacientes, sin efectos de mayor grado, por lo que se considera un estudio seguro para los pacientes.

HIPÓTESIS

Si se agrega Glutamina a la dieta enteral estándar de un paciente con sepsis abdominal resuelta quirúrgicamente, entonces se favorece la resolución de la sepsis, con la atenuación del efecto metabólico de la respuesta neuroendócrina secundaria y, en consecuencia, se logra una disminución del nitrógeno ureico urinario (marcador del catabolismo proteico), la clasificación APACHE II, la estancia hospitalaria y el riesgo de complicaciones infecciosas comparadas con las vistas en pacientes con alimentación estándar únicamente.

OBJETIVOS

- Describir la relación que existe entre el uso de glutamina con alimentación temprana en pacientes con sepsis abdominal resuelta quirúrgicamente y su efecto en el catabolismo proteico (monitorizado por la excreción de nitrógeno ureico urinario), la disminución de complicaciones (infecciosas principalmente), estado de salud en general (APACHE II) y la disminución de los días de estancia hospitalaria.
- Establecer el nivel de tolerancia a la dieta enteral temprana en pacientes posquirúrgicos.
- Determinar las posibles complicaciones de la alimentación enteral temprana en pacientes postquirúrgicos.
- Presentar datos concluyentes para estandarizar el manejo nutricional de los pacientes sometidos a cirugía de urgencia por sepsis abdominal.

METODOLOGÍA

Se seleccionaron 34 pacientes con diagnóstico de sepsis abdominal que cumplan con los criterios de sepsis, mayores de 18 años y menores de 70 años admitidos al servicio de Urgencias y que requirieron resolución quirúrgica, de estos, únicamente se incluyeron los pacientes que no tienen contraindicación para inicio de la vía oral de forma temprana (pacientes postoperados de laparotomía exploradora secundario a perforación de víscera hueca como son los casos de apendicitis aguda complicada, diverticulitis, absceso retroperitoneal con contaminación intraabdominal). Previa explicación del protocolo a los paciente con autorización por escrita, basada en la firma del consentimiento informado; aleatorizados, se dividieron en 2 grupos, uno de 14 pacientes para el grupo de Glutamina y otro de 10 pacientes en el grupo control. 10 pacientes se excluyeron según características mencionadas posteriormente. De las 24 a 72hrs del evento quirúrgico se inició la alimentación enteral a ambos grupos, siendo el grupo 1 con glutamina ($>0.5\text{g/kg/día}$ que no exceda el 30% del aporte proteico total) + alimentación estándar según requerimientos energéticos determinados por fórmula de Harris-Benedict. Al grupo 2 únicamente se le dió alimentación estándar. Se midió en el día 1 el IMC, la albúmina, las enzimas hepáticas, los triglicéridos, la cuenta linfocitaria, la excreción de nitrógeno ureico urinaria y la clasificación APACHE II. Al día 3 del evento quirúrgico se midió nuevamente el IMC, se tomaron laboratorios de control (biometría hemática, química sanguínea, gasometría arterial), para determinar los niveles de albúmina, enzimas hepáticas, triglicéridos, leucocitos, cuenta linfocitaria, así como, se realizó la recolección de orina de 24 hrs para determinar la excreción total de nitrógeno ureico urinario, y con todos los parámetros anteriores se aplicó nuevamente la escala de APACHE II. También se realizó un interrogatorio clínico completo, una exploración física minuciosa y, en caso necesario, se tomaron cultivos (urocultivo, hemocultivo, cultivo de punta de catéter o de herida quirúrgica) para determinar la presencia de complicaciones infecciosas y no infecciosas. Se recaudaron los datos en la hoja e recolección específica.

TIPO DE ESTUDIO

Prospectivo, controlado, aleatorizado, experimental.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Media, desviación estándar, prueba T de Student para datos apareados y no apareados.

CRITERIOS

Inclusión: pacientes mayores de 18 años y menores de 70 años ingresados al servicio de urgencias del Hospital General de México O. D. o que desarrollaron sepsis abdominal posterior a una cirugía programada como complicación de la misma que requirieron resolución quirúrgica (pacientes postoperados de laparotomía exploradora con resección intestinal o colon y que requirieron estoma secundario a perforación de víscera hueca como se ve en apendicitis aguda complicada, diverticulitis, salmonelosis, cuerpo extraño, perforación incidental).

Exclusión: menores de 18 años y mayores de 70 años, oclusión intestinal postquirúrgica, estado de choque, no resolución de la sepsis, STDA, necesidad de cuidados por el servicio de terapia intensiva, diagnóstico con contraindicación de alimentación enteral.

Eliminación: intolerancia absoluta a la vía oral (a pesar de maniobras como posición, procinéticos), no deseo de continuar por parte del paciente, necesidad de cuidados por terapia intensiva.

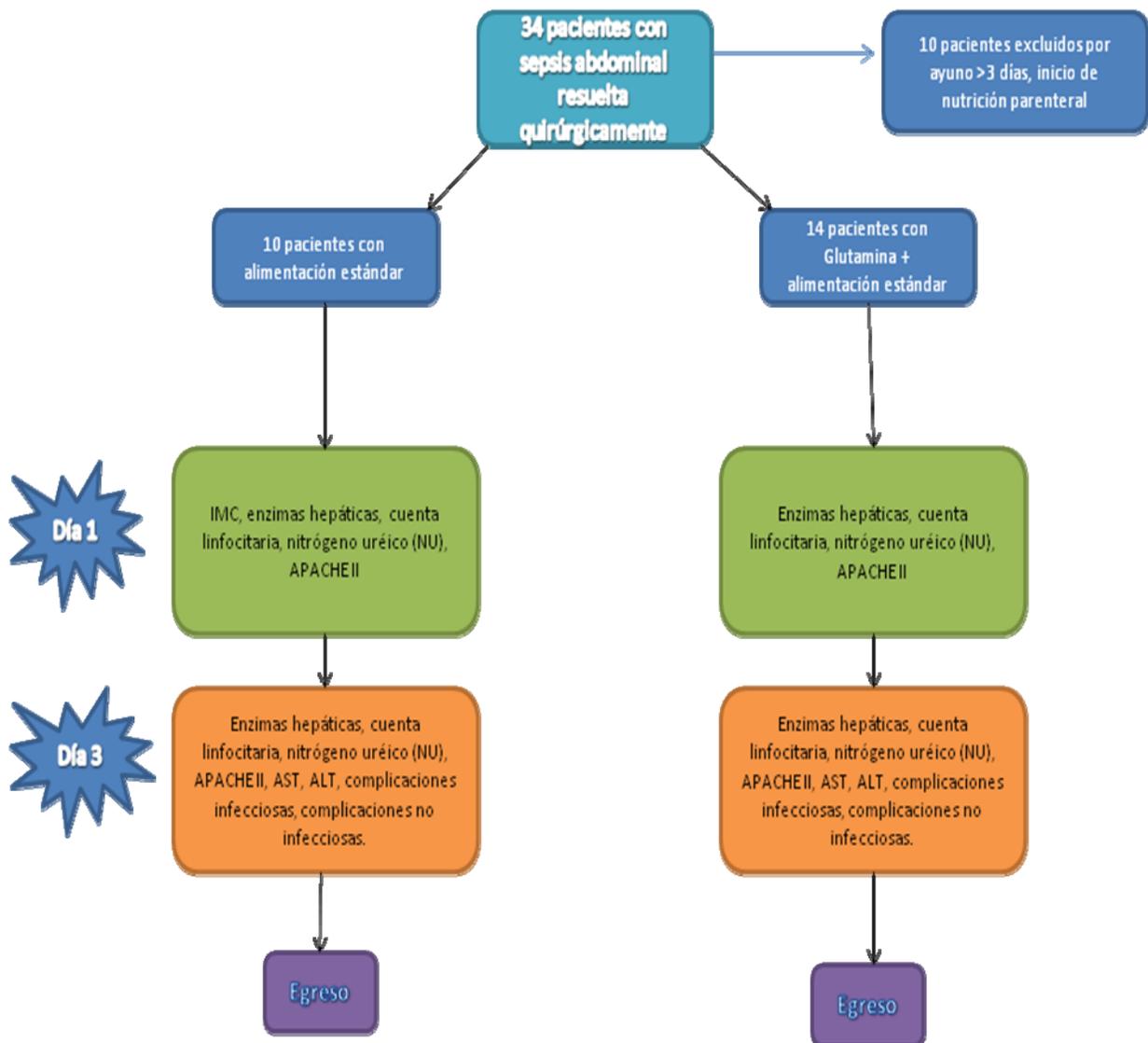
VARIABLES

Continua: estado nutricional, nitrógeno ureico urinario, leucocitos, cuenta linfocitaria.

Discontinua: APACHE II y días de estancia hospitalaria, enzimas hepáticas.

Nominal: IVU, Neumonía, Bacteremia, infección de Catéter, Otro sitio de infección, Anorexia, Náusea, Vómito, Diarrea, Constipación, Fiebre, Otras

PROCEDIMIENTO



RECOLECCIÓN DE DATOS Y CONSENTIMIENTO INFORMADO Ver en anexo 1 y 2.

ASPECTOS ÉTICOS Y DE BIOSEGURIDAD

No se han encontrado efectos adversos o complicaciones con el uso de glutamina como suplemento alimenticio. En cuanto a la alimentación enteral temprana solo se ha demostrado aumento en la incidencia de diarrea, náusea y vómito sin implicaciones mas graves.

RESULTADOS

De la muestra de los 34 pacientes, 14 pacientes se incluyeron en el grupo de Glutamina y 10 pacientes al grupo control; 10 pacientes fueron excluidos por presentar ayuno mayor a 72hrs secundario a contraindicación de inicio de la vía oral y/o manejo con nutrición parenteral. En la tabla 1 se observan las características y resultados iniciales de los pacientes que fueron excluidos del estudio en donde llama la atención que el promedio de edad, índice de masa corporal, complicaciones no infecciosas y APACHE II inicial sobrepasan el promedio de los pacientes que se incluyeron. Además se observa que al 30% de los pacientes se les realizó entero-entero anastomosis termino-terminal por hernia inguinal estrangulada (2 pacientes) y la presencia de perforación yeyunal (1 paciente). También muestra que el 90% (9 pacientes) de estos presentaron peritonitis generalizada y uno de ellos peritonitis fecal. No hay diferencias en cuanto al sexo, complicaciones infecciosas y determinación del nitrógeno ureico urinario (NU).

Tabla (1). Características y resultados de los pacientes del grupo excluido (fases apendiculares ver anexo 3)

PACIENTE	EDAD	SEXO	IMC	CIRUGÍA REALIZADA	DIAGNÓSTICO POSTOP	HALLAZGOS	Días de ayuno	CI	CNI	APACHE II inicial	APACHE II 72hrs	NU inicial	NU 72hrs
1	56	H	28.3	Apendicectomía	Apendicitis aguda fase 2d	Peritonitis generalizada	>3	Ninguna	Nausea	7	7	3.15	2.87
2	50	H	29.3	Apendicectomía	Apendicitis aguda fase 2d	Peritonitis generalizada	>3	IHQ	Ninguna	7	6	4.87	5.12
3	33	H	23.4	Cequectomía parcial	Apendicitis aguda fase 2d	Peritonitis generalizada	>3 + NPP	Ninguna	Diarrea	8	7	6.38	6.54
4	68	H	29.1	Resección y EEATT	Hernia inguinal izquierda estrangulada	HII- Peritonitis fecal	>3 + NPP	Ninguna	Ninguna	7	8	5.98	4.87
5	64	M	33.4	Resección y EEATT	Perforación yeyuno	Peritonitis generalizada	>3 + NPP	Ninguna	Diarrea	6	6	3.65	2.56
6	31	H	28.7	Apendicectomía	Apendicitis aguda fase 2c	Absceso 100cc	>3 + NPP	IHQ	Ninguna	7	6	3.67	2.78
7	73	H	30.5	Resección y EEATT	Hernia inguinal derecha estrangulada	HID - Peritonitis fecal	>3	Ninguna	Nausea	9	8	4.8	3.67
8	44	M	33.2	Apendicectomía	Apendicitis aguda fase 2d	Peritonitis generalizada	>3	Ninguna	Diarrea	6	5	3.56	4.56
9	24	H	23.1	Apendicectomía	Apendicitis aguda fase 2d	Peritonitis generalizada	>3 + NPP	Ninguna	Nausea	7	7	6.34	7.23
10	79	M	33.4	Apendicectomía	Apendicitis aguda fase 2d	Peritonitis generalizada	>3	IHQ	Nausea y Diarrea	8	8	1.98	4.12
Promedio	52.2		29.2					30%	70%	7.2	6.8	4.4	4.4

DEIH: días de estancia intrahospitalaria; IMC: índice de masa corporal; Preop: prequirúrgico; EEATT: entero-entero anastomosis término-terminal; Postop: postquirúrgico; CI: complicaciones infecciosas; CNI: colicaciones no infecciosas; IHQ: infección de herida quirúrgica; APACHE II: Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II; NU: nitrógeno uréico.

En el grupo de los pacientes que incluidos, no presentan diferencias significativas en cuanto a sus características generales como edad, sexo, índice de masa corporal, diagnóstico inicial, cirugía realizada, diagnóstico postoperatorio y hallazgos quirúrgicos (Tabla 2 y 3). Se encuentra con una mayor frecuencia el diagnóstico de apendicitis aguda complicada en 22 de 24 pacientes

(91%) en donde varían los hallazgos encontrando en 25% peritonitis generalizada, 29.1% con absceso de 100cc y 37.5% con absceso de 50cc. Únicamente 2 pacientes presentaron otros diagnósticos: enfermedad diverticular complicada con absceso de 150cc y absceso retroperitoneal de psoas con contaminación intraabdominal. En el grupo de glutamina no hubo comorbilidades. En el grupo control 2 pacientes padecen diabetes mellitus tipo 2 y uno de ellos hipertensión arterial sistémica, de éstos, solo uno presentó náusea y diarrea como complicación no infecciosa.

PACIENTE	DEIH	EDAD	SEXO	IMC	CIRUGÍA REALIZADA	DIAGNOSTICO POSTOP	HALLAZGOS	Días de ayuno	Glutamina (gr/día)
1	3	52	F	23.7	Apendicectomía	Apendicitis aguda fase 2b	Absceso 50cc	1	20
2	7	57	F	32.4	Apendicectomía	Apendicitis aguda fase 2d	Peritonitis generalizada	3	20
3	2	42	M	28.9	Apendicectomía	Apendicitis aguda fase 2c	Absceso 100cc	1	30
4	2	69	M	23.8	Apendicectomía	Apendicitis aguda fase 2d	Peritonitis generalizada	2	30
5	3	23	M	22.3	Apendicectomía	Apendicitis aguda fase 2b	Absceso 50cc	1	30
6	1	21	F	21.5	Apendicectomía	Apendicitis aguda fase 2b	Absceso 50cc	1	20
7	6	20	M	29.4	Apendicectomía	Apendicitis aguda fase 2d	Peritonitis generalizada	3	30
8	2	30	M	28.3	Apendicectomía	Apendicitis aguda fase 2c	Absceso 100cc	2	30
9	4	23	M	27.1	Apendicectomía	Apendicitis aguda fase 2c	Absceso 100cc	2	30
10	4	52	F	30.7	Apendicectomía	Apendicitis aguda fase 2b	Absceso 50cc	1	30
11	4	33	M	33	Apendicectomía	Apendicitis aguda fase 2c	Absceso 100cc	2	30
12	5	25	F	25.8	Apendicectomía	Apendicitis aguda fase 2c	Absceso 100cc	3	20
13	2	22	F	21.3	Apendicectomía	Apendicitis aguda fase 2b	Absceso 50cc	1	20
14	1	21	F	19.8	Apendicectomía	Apendicitis aguda fase 2b	Absceso 50cc	1	20

Tabla (2). Características generales de los pacientes del grupo de Glutamina

DEIH: días de estancia intrahospitalaria; IMC: índice de masa corporal; Preop: prequirúrgico; Postop: postquirúrgico.

PACIENTE	DEIH	EDAD	SEXO	IMC	CIRUGÍA REALIZADA	DIAGNÓSTICO POSTOP	HALLAZGOS	Días de ayuno
1	28	42	H	33.4	Lavado y drenaje de absceso	Diverticulitis	Absceso diverticular 250cc	3
2	16	39	H	29.4	Drenaje absceso psoas	Absceso de psoas	Absceso 1500cc	2
3	11	90	H	24.3	Apendicectomía	Apendicitis aguda fase 2b	Absceso 50cc	3
4	4	37	H	32.3	Apendicectomía	Apendicitis aguda fase 2d	Peritonitis generalizada	3
5	7	75	H	28.3	Apendicectomía	Apendicitis aguda fase 2b	Absceso 50cc	3
6	2	20	M	23.4	Apendicectomía	Apendicitis aguda fase 2c	Absceso 100cc	2
7	2	24	H	24.5	Apendicectomía	Apendicitis aguda fase 2d	Peritonitis generalizada	2
8	4	43	M	28.7	Apendicectomía	Apendicitis aguda fase 2b	Absceso 50cc	1
9	2	25	H	27.3	Apendicectomía	Apendicitis aguda fase 2d	Peritonitis generalizada	3
10	2	22	H	27.7	Apendicectomía	Apendicitis aguda fase 2c	Absceso 100cc	3

Tabla (3). Características generales de los pacientes del grupo de Control.

DEIH: días de estancia intrahospitalaria; IMC: índice de masa corporal; Preop: prequirúrgico; Postop: postquirúrgico.

Tabla (4). Resultados de los pacientes del grupo de Glutamina.

PACIENTE	CI	CNI	APACHE II inicial	APACHE II 72hrs	NU inicial	NU 72 hrs	AST inicial	AST 72hrs	ALT inicial	ALT 72hrs	LINFOS inicial	LINFOS 72hrs	LEUCOS inicial	LEUCOS 72hrs
1	No	No	5	4	5.54	4.87	25	29	17	19	0.9	0.8	13.1	12.9
2	No	Nausea	8	8	2.8	3.45	25	22	21	19	2.17	2.1	12.7	11.9
3	No	No	11	7	7.32	6.12	25	24	32	34	2.7	2.9	11.9	10.7
4	IHQ	Nausea y Diarrea	4	4	2.19	1.98	22	20	19	21	2.7	2.6	25	22.5
5	IVU	No	7	7	4.75	4.23	33	34	30	31	1.27	1.3	21.1	19.7
6	No	No	7	6	5.87	4.6	24	29	16	18	0.5	0.6	8.7	8.9
7	IHQ	No	8	7	4.76	4.89	21	23	51	48	0.9	0.8	13.4	15.1
8	No	No	4	3	6.39	7.57	24	21	50	48	1.86	1.7	16.9	15.4
9	No	Diarrea	8	7	3.46	5.12	21	20	13	18	0.3	0.4	7	9.4
10	No	No	7	8	5.78	4.56	28	24	21	20	4	3.2	8.6	9.2
11	No	No	6	5	4.76	4.87	18	15	21	21	2	2.1	21	17.3
12	IHQ	Nausea	5	6	3.67	4.12	24	23	12	15	1	1.6	18.9	16.3
13	No	Diarrea	8	7	6.76	5.45	23	21	14	16	1.1	1.3	13.2	13.9
14	IHQ	Nausea y Diarrea	10	9	4.32	4.67	22	23	12	13	1.4	1.3	8.4	8.3

CI: complicaciones infecciosas; CNI: colicaciones no infecciosas; IHQ: infección de herida quirúrgica; IVU: infección de vías urinarias; APACHE II: Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II; NU: nitrógeno uréico; AST: aspartato aminotransferasa; ALT: alanino aminotrasferasa; LINFOS: linfocitos (1×10^3); LEUCOS: leucocitos (1×10^3).

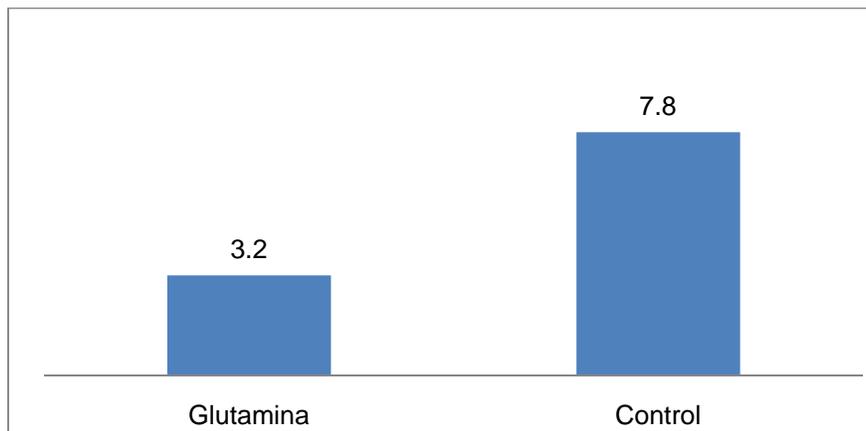
Tabla (5). Resultados de los pacientes del grupo de Control.

PACIENTE	CI	CNI	APACHE II inicial	APACHE II 72hrs	NU inicial	NU 72 hrs	AST inicial	AST 72hrs	ALT inicial	ALT 72hrs	LINFOS inicial	LINFOS 72hrs	LEUCOS inicial	LEUCOS 72hrs
1	No	Nausea	6	6	7.4	6.91	79	86	87	92	1.6	1.5	13.7	13.1
2	IHQ	No	5	3	8.1	7.56	32	30	28	27	0.6	0.8	14.8	13.1
3	No	Nausea y Diarrea	4	4	7.37	6.38	31	27	17	21	1.5	1.6	17.3	16.2
4	IVU	No	9	8	7.1	6.34	38	37	48	45	1.95	1.8	14.8	13.9
5	No	No	11	7	3.78	3.83	23	29	29	27	1.4	1.5	21.5	20.3
6	No	Nausea	4	3	8.34	7.99	18	15	19	23	0.9	1.1	12.6	13.5
7	No	Nausea	4	7	5.36	4.55	28	27	25	28	1.4	1.5	23.2	19.6
8	No	No	9	8	3.28	2.78	21	20	22	23	1.4	1.3	11.9	10.2
9	No	No	7	6	7.12	6.98	22	25	50	49	0.9	1.1	11.7	14.2
10	No	No	9	8	4.77	5.12	28	27	30	29	1.1	1	12	11.4

CI: complicaciones infecciosas; CNI: colicaciones no infecciosas; IHQ: infección de herida quirúrgica; IVU: infección de vías urinarias; APACHE II: Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II; NU: nitrógeno uréico; AST: aspartato aminotransferasa; ALT: alanino aminotrasferasa; LINFOS: linfocitos (1×10^3); LEUCOS: leucocitos (1×10^3).

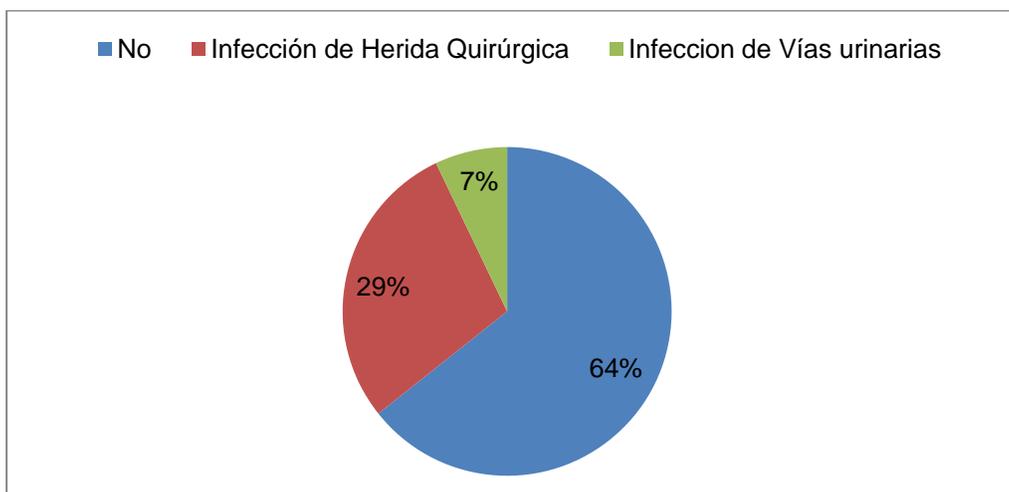
En los pacientes estudiados no hubo diferencia estadísticamente significativa en cuanto a los días de estancia hospitalaria con un promedio de 3.2 días en el grupo de Glutamina en comparación con 7.8 días respecto al grupo control (gráfica 1 y tabla 8). En el grupo control, el paciente con mayor estancia hospitalaria permaneció 28 días con diagnóstico de enfermedad diverticular complicada con un absceso de 150cc, sin comorbilidades y presentó náusea relacionada con el inicio de la vía oral temprana. En el grupo de Glutamina el paciente con mayor estancia hospitalaria permaneció 7 días por diagnóstico de apendicitis aguda complicada con peritonitis generalizada sin comorbilidades e igualmente presentó náusea como efecto adverso de la alimentación enteral temprana.

Gráfica 1. Días de estancia hospitalaria entre ambos grupos

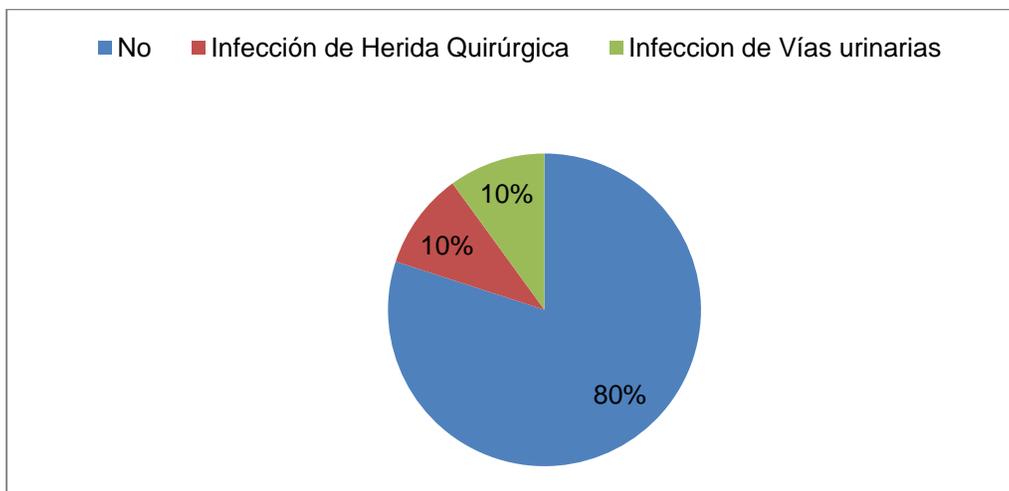


Las complicaciones infecciosas y no infecciosas más frecuentes fueron infección de herida quirúrgica (16.6%), infección de vías urinarias (8.3%), náusea (16.6%) y diarrea (20.8%) (Gráfica 2, 3, 4, 5). En el grupo de Glutamina las complicaciones infecciosas se presentaron en un 35.7% contra un 20% en el grupo control. Las complicaciones no infecciosas del grupo de glutamina fueron de 42.8% y en el grupo control un 40% (Gráfica 6). Sin embargo, la presentación de complicaciones infecciosas en el grupo de glutamina no influyó sobre los días de estancia hospitalaria con un promedio de 3.4 días.

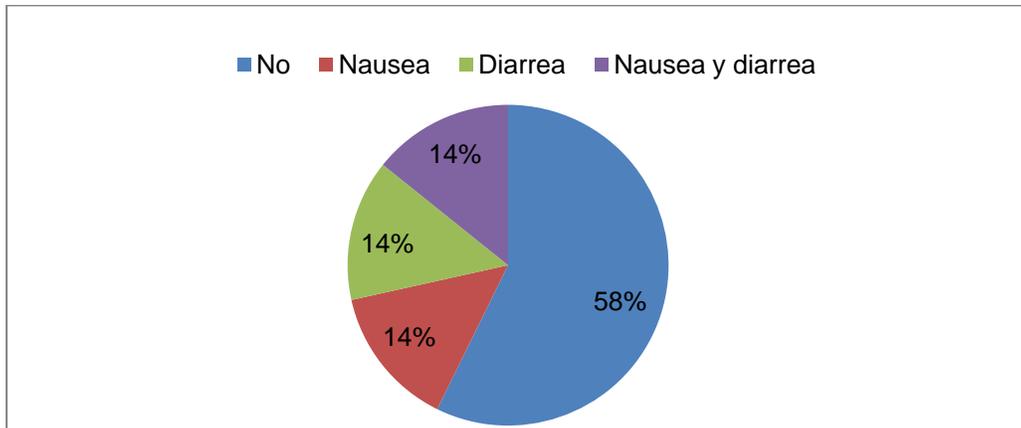
Gráfica 2. Complicaciones infecciosas grupo de Glutamina



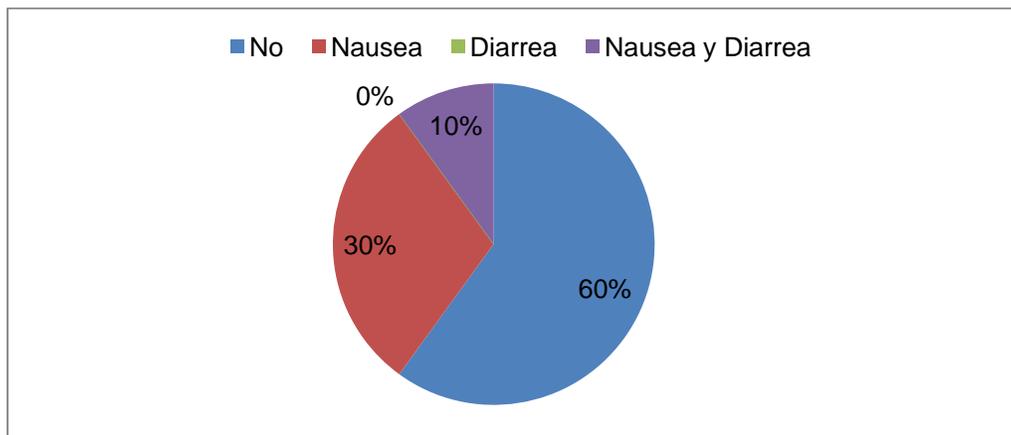
Gráfica 3. Complicaciones infecciosas grupo control



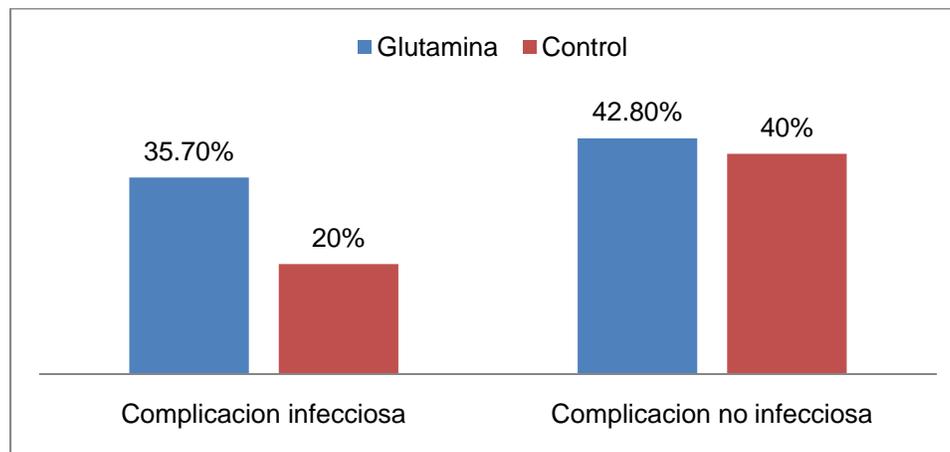
Gráfica 4. Complicaciones no infecciosas grupo de Glutamina



Gráfica 5. Complicaciones no infecciosas grupo control



Gráfica 6. Complicaciones infecciosas y no infecciosas de ambos grupos en porcentaje.

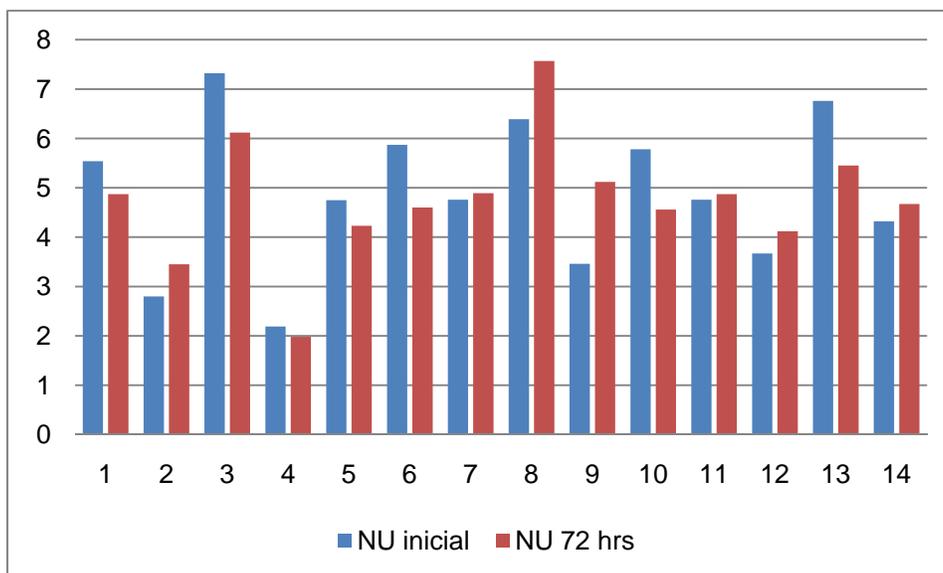


No se encontraron cambios significativos en cuanto a los niveles de nitrógeno ureico urinario (NU) en los pacientes de ambos grupos teniendo como promedio una disminución de 0.13 en el grupo de glutamina y 0.42 en el grupo control. Se puede observar en las gráficas (7-10) la relación de NU de cada paciente. En el grupo de glutamina hubo una disminución de NU en la mitad de los pacientes y en el grupo control el 80%. Se encontró valor estadístico significativo en la disminución del NU en el grupo control (p 0.01), a diferencia del grupo de glutamina (p 0.52) (Tabla 6).

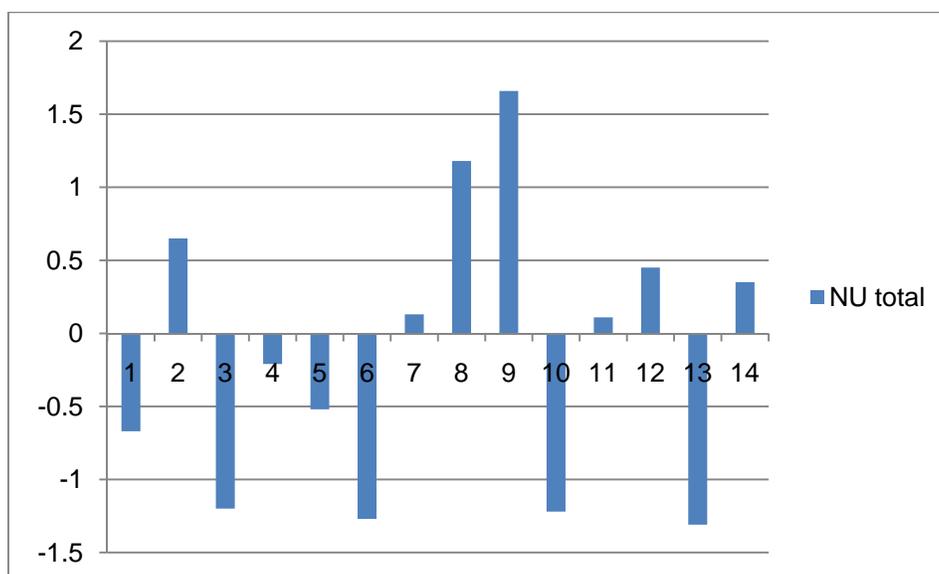
Tabla 6. Resultados de variables entre el primer y tercer día del grupo Control.

Grupo de Control	Primer Día	DE (+/-)	Tercer Día	DE (+/-)	p
APACHE II	6.8	2.57	6	2	NS
Nitogeno Ureico	6.2	1.82	5.8	1.7	0.01
AST	32	17.56	32	19.75	NS
ALT	35	21.22	36	21.66	NS
Linfocitos	1.2	0.4	1.3	0.31	NS
Lecocitos	15.3	4.09	14.5	3.27	NS

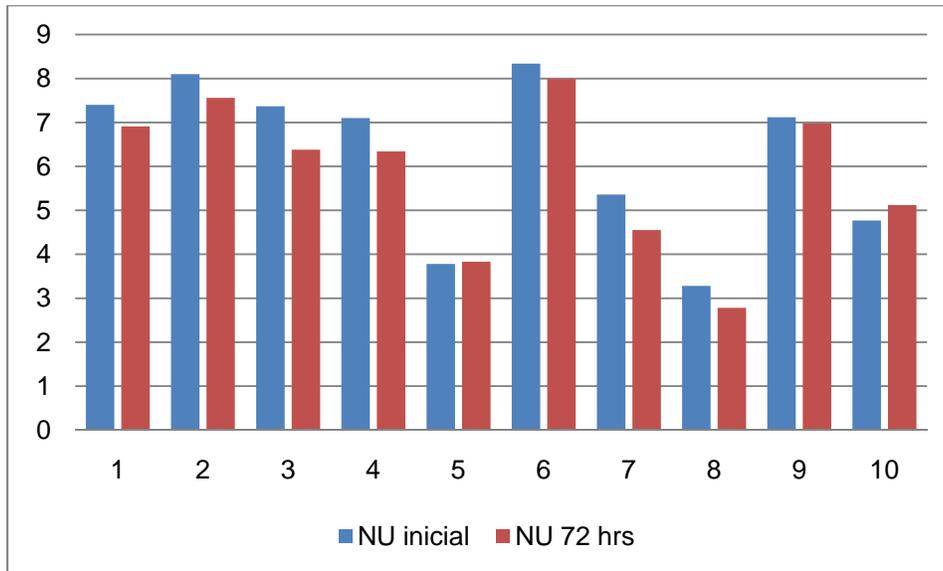
Gráfica 7. Niveles de nitrógeno ureico urinario en los pacientes del grupo de Glutamina del día 1 y el día 3 de estudio.



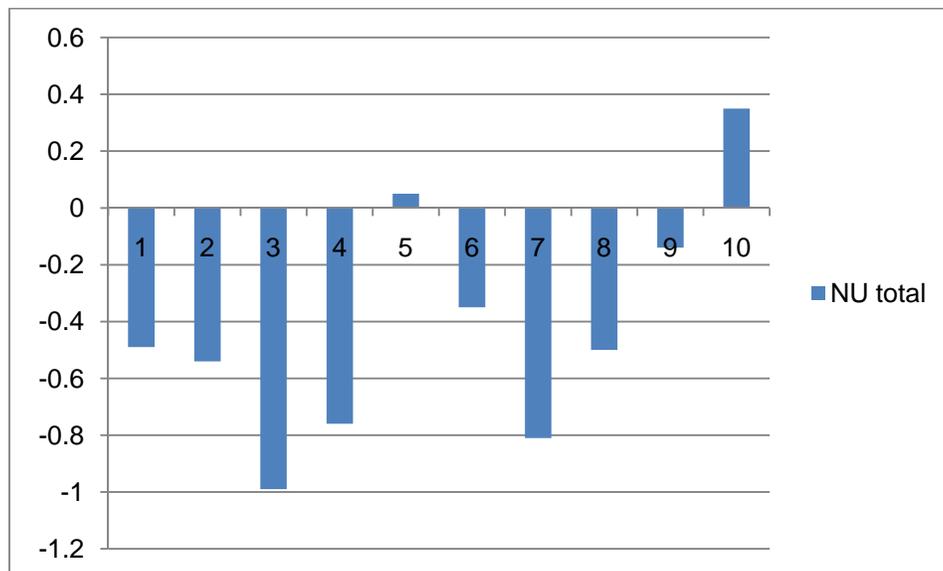
Gráfica 8. Cambios en niveles de nitrógeno ureico urinario en los pacientes del grupo de Glutamina del día 1 y el día 3 de estudio.



Gráfica 9. Niveles de nitrógeno ureico urinario en los pacientes del grupo control del día 1 y el día 3 de estudio.



Gráfica 10. Cambios en niveles de nitrógeno ureico urinario en los pacientes del grupo control del día 1 y el día 3 de estudio.



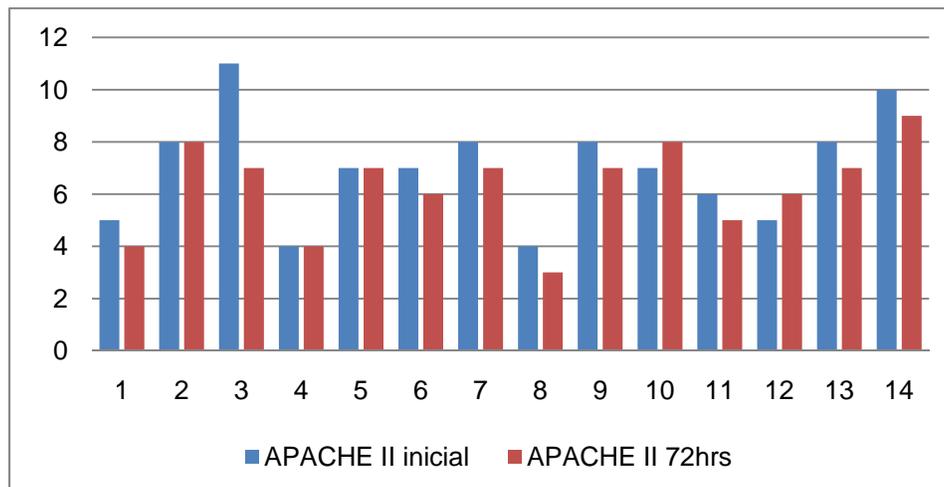
El rango de APACHE II no presenta cambios significativos con una disminución del valor inicial en comparación con el valor a las 72hrs de 0.8 en ambos grupos, en donde el valor con mayor cambio fue en relación a la frecuencia cardiaca. El APACHE II de inicio en el grupo de Glutamina fue de 7 y el del grupo control de 6.8 con valores a las 72hrs de 6.2 y 6 respectivamente en promedio. Tampoco existe relación en cuanto al APACHE II con la presentación de complicaciones infecciosas y no infecciosas en el grupo control, sin embargo, en el grupo de glutamina, el paciente 14 presentó 10 puntos de APACHE II que coincidió con la presentación de infección de herida quirúrgica, náusea y vómito; y 4 pacientes del mismo grupo que obtuvieron un valor de 8 puntos, 3 presentaron complicaciones no infecciosas y uno infección de herida quirúrgica (gráficas 11-14).

En cuanto a las variables apareadas de los valores de APACHE II inicial comparado con el obtenido a las 72hrs del grupo de glutamina, se encuentra significancia estadística de 0.05, la cual no se presenta en el grupo control (p 0.18) (Tabla 7).

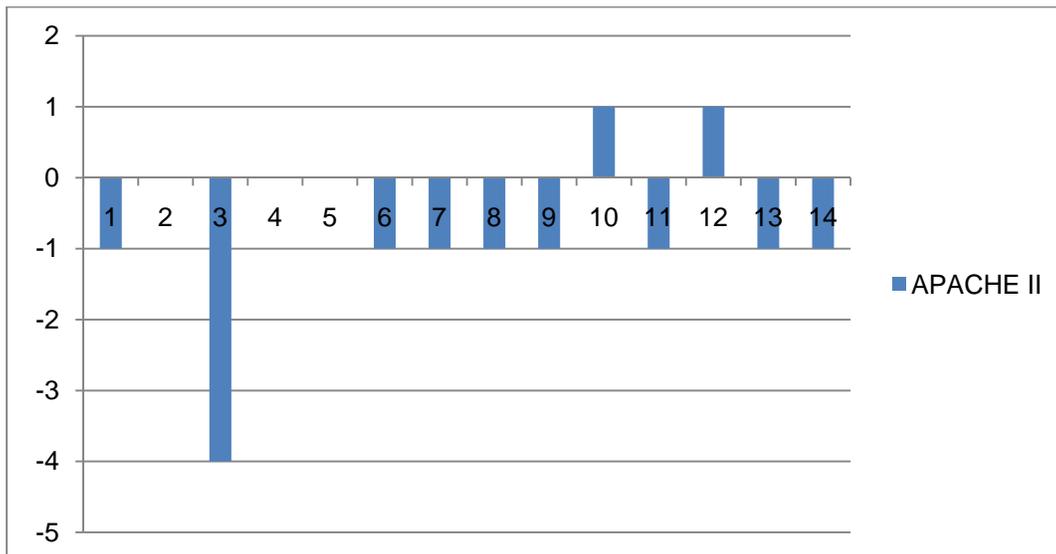
Tabla 7. Resultados de variables entre el primer y tercer día del grupo de Glutamina.

Grupo de Glutamina	Primer Día	DE (+/-)	Tercer Día	DE (+/-)	p
APACHE II	7	2.08	6.2	1.73	0.05
Nitrogeno Ureico	4.8	1.5	4.7	1.26	NS
AST	24	3.52	23	4.67	NS
ALT	23	12.94	24	11.51	NS
Linfocitos	1.6	1.01	1.6	0.87	NS
Leucocitos	14.2	5.53	13.6	4.31	NS

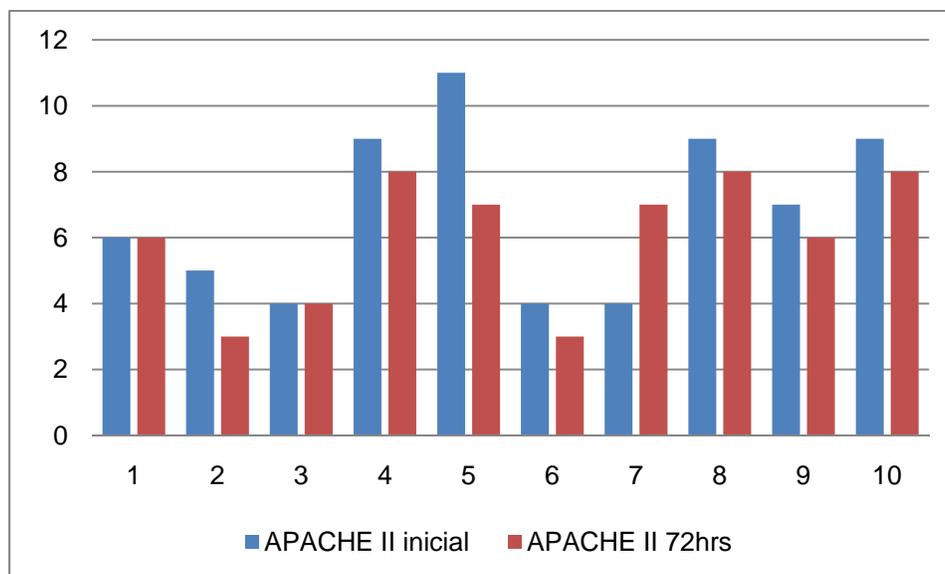
Gráfica 11. APACHE II en los pacientes del grupo de glutamina del día 1 y el día 3 de estudio.



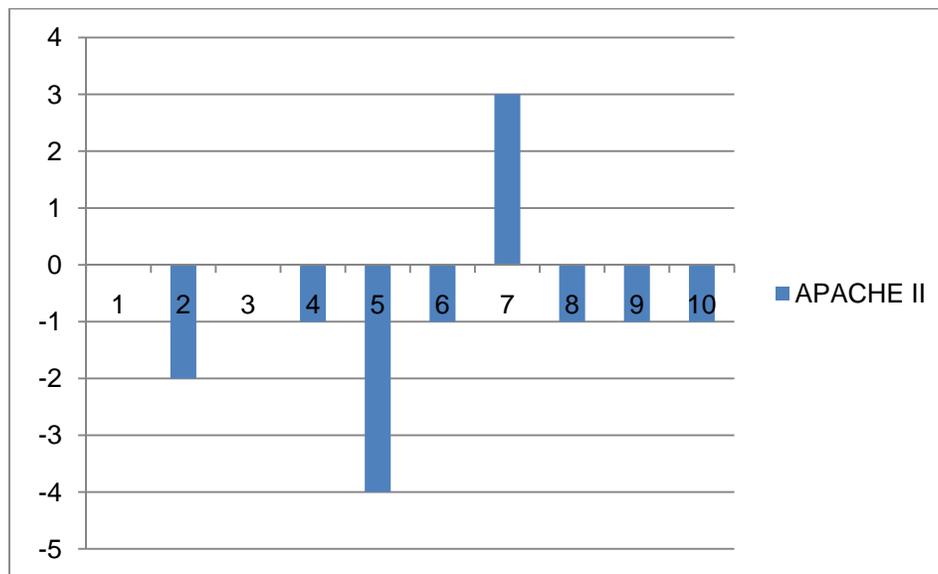
Gráfica 12. Cambios en el valor de APACHE II en los pacientes del grupo de glutamina del día 1 y el día 3 de estudio.



Gráfica 13. APACHE II en los pacientes del grupo control del día 1 y el día 3 de estudio.



Gráfica 14. Cambios en el valor de APACHE II en los pacientes del grupo control del día 1 y el día 3 de estudio.



No existen diferencias significativas en las pruebas apareadas en cuanto a los niveles de aspartato aminotransferasa, alanino aminotransferasa, leucocitos y linfocitos en los niveles iniciales y a las 72hrs en los 2 grupos con $p > 0.05$.

Tabla 8. Estadística de variables en el grupo de glutamina VS el control.

	Grupo Glutamina	DE (+/-)	Grupo Control	DE (+/-)	p
DEIH	3.20	1.82	7.80	8.50	NS
APACHE inicial	7.00	2.08	6.80	2.57	NS
APACHE 72hrs	6.20	1.73	6.00	2.00	NS
Nit Ureico inicial	4.80	1.50	6.20	1.82	NS
Nit Ureico 72hrs	4.70	1.26	5.80	1.70	NS
AST inicial	24.00	3.54	32.00	17.56	NS
AST 72hrs	23.00	4.67	32.00	19.75	NS
ALT inicial	23.00	12.94	35.00	21.22	NS
ALT 72hrs	23.00	11.51	36.00	21.66	NS
LINFOS inicial	1.60	1.01	1.20	0.40	NS
LINFOS 72hrs	1.60	0.87	1.30	0.31	NS
LEUCOS inicial	14.20	5.53	15.30	4.09	NS
LEUCOS 72hrs	13.60	4.31	14.50	3.27	NS

Al aparear los resultados obtenidos del total de los pacientes para comparar los cambios sucedidos entre el primer y tercer día, se encuentra una p de 0.02 en los valores del APACHE II y de cifra leucocitaria lo que significa que el APACHE II y los leucocitos disminuyen de manera significativa para el tercer día posterior al tratamiento quirúrgico de sepsis abdominal en general. No se encuentra diferencia entre los niveles de nitrógeno ureico urinario, enzimas hepáticas y linfocitos (tabla 9).

Tabla 9. Resultados de variables entre el primer y tercer día del total de los pacientes.

	Primer Día	DE (+/-)	Tercer Día	DE (+/-)	p
APACHE II	6.9	2.24	6.1	1.81	0.02
Nitogeno Ureico	5.4	1.75	5.2	1.53	NS
AST	27	12.01	27	13.6	NS
ALT	28	17.53	30	17.18	NS
Linfocitos	1.4	0.82	1.4	0.7	NS
Leucocitos	14	4.91	14	3.86	0.05

Al estudiar por separado los pacientes que se encuentran con hallazgos quirúrgicos de peritonitis generalizada de ambos grupos, no se encontró significancia estadística entre ambos grupos ni en los resultados comparados entre el primer día y el tercer día de estudio. Sin embargo, al estudiar a los pacientes que presentaron APACHE II mayor a 9 a su ingreso, se encontró una p de 0.03 en cuanto a la disminución de este para el tercer día. El resto de las variables sin diferencia significativa en estos pacientes. Igualmente al estudiar pacientes con IMC >27.5, se obtuvo una diferencia significativa en las cifras de APACHE II y cuenta leucocitaria del día inicial comparado con el tercer día ($p < 0.05$), sin embargo, no hay correlación con las complicaciones infecciosas y no infecciosas, así como, en los niveles de NU.

DISCUSIÓN

Se encontraron diferencias significativas comparando el primer día con el tercero en el grupo de Glutamina en el valor del APACHE II, lo que habla de una mejoría clínica y pronóstica, y sugiere que la Glutamina presenta mayor efecto en la inmunomodulación más que el estado nutricional. En general, los 24 pacientes estudiados presentaron cambios significativos en el valor de APACHE II (a expensas de pacientes con Glutamina) y cifra leucocitaria, sugiriendo una modulación de la respuesta inflamatoria; sin embargo, no se encuentra diferencia en la utilización proteica con los niveles de nitrógeno ureico urinario o en estado nutricional indirecto con los niveles de linfocitos.

No encontramos diferencia estadísticamente significativa en el efecto de la alimentación enteral temprana suplementada con Glutamina en relación con el grupo Control como suplemento alimenticio para obtener un resultado positivo en el estado nutricional y utilización proteica a los 3 días de resolución del cuadro séptico abdominal de forma quirúrgica. Tampoco se observan diferencias en cuanto a los días de estancia intrahospitalaria, complicaciones infecciosas y no infecciosas.

Se presentó en el grupo control una disminución significativa del NU respecto al primer día y el tercero, lo que proyecta menor utilización de sustratos proteicos secundarios al catabolismo en fase flow y que la glutamina no influye sobre este en las fases tempranas de la recuperación posterior a sepsis abdominal.

No hubo mortalidad en ninguno de los 2 grupos estudiados. De los pacientes del grupo control que presentó mayor número de días de estancia hospitalaria presentó un diagnóstico diferente (enfermedad diverticular complicada) a los estudiados del grupo de Glutamina (apendicitis aguda complicada) lo que puede modificar los resultados, sin embargo, no fue diferente en cuanto a los hallazgos obtenidos. Tampoco se encuentra relación en cuanto a las comorbilidades, enzimas hepáticas, leucocitos y linfocitos.

Como complicaciones infecciosas más frecuentes se encuentra la infección de herida quirúrgica y la infección de vías urinarias, sin impactar en los días de estancia hospitalaria, nitrógeno ureico urinario o APACHE II. Ninguno de los pacientes presentó indicación de re-operación o complicaciones más serias. En cuanto a las complicaciones no infecciosas, el 100% de los pacientes estudiados toleraron la dieta enteral temprana, sin embargo, se encuentran como efectos adversos más frecuentes la náusea sin llegar al vómito y la diarrea definida como evacuaciones disminuidas en consistencia y aumentadas en frecuencia con respecto a

evacuaciones cotidianas de cada paciente. Podemos establecer con esto que estas complicaciones son las más frecuentes secundarias al inicio de la alimentación enteral temprana (<72hrs) que no llevan a un impacto significativo sobre la estancia o la evolución del paciente.

Se encontró que la comorbilidad más frecuente es la diabetes mellitus tipo 2 y que no influye sobre los días de estancia hospitalaria o la presentación de complicaciones infecciosas y no infecciosas significativamente. Igualmente no hay relación entre el índice de masa corporal por arriba de 27.5 con la presentación de complicaciones, principalmente las infecciosas.

CONCLUSIONES

Es difícil homogeneizar la muestra en estudio, para disponer de resultados confiables y determinar de forma certera los efectos de la glutamina sobre los pacientes con sepsis abdominal, resuelta por cirugía de urgencia. Igualmente se puede sesgar el estudio según el cirujano responsable y la decisión quirúrgica que se tome en el momento. Es importante determinar los tiempos de evolución de los cuadros dolorosos abdominales y si han sido enmascarados con el uso de antibiótico.

A pesar de estas dificultades y a la escasa muestra, se encontró una disminución significativa en los pacientes con suplemento de glutamina en el valor de APACHE II del día inicial al tercer día, aunque, no hubo significancia en los niveles de nitrógeno ureico, esto da la premisa que en aquellos pacientes con una respuesta metabólica agresiva por la condición física o la patología presente, el uso de glutamina sí mejora la respuesta clínica, lo cual nos lleva a la conclusión que, cuando se trata de una patología autolimitada resuelta en la primera cirugía y sin complicaciones posteriores el paciente no amerita una intervención especializada en la nutrición, no siendo así en el paciente que de inició, clínicamente se manifiesta con un cuadro más grave o una respuesta neuroendócrino más agresiva donde si se observa una atenuación o una respuesta clínica o una estancia hospitalaria más corta. Esto permite redirigir el proyecto a pacientes con un APACHE II específico que serán los más beneficiados para este tipo de terapia.

Este tipo de estudio puede beneficiar a los pacientes admitidos en el sistema de salud para favorecer la respuesta inmune al estado de sepsis, lo que lleva a una recuperación óptima y rápida y, como consecuencia además, a una reducción en los gastos hospitalarios.

Se propone continuar con la investigación, tomando en cuenta el tiempo de evolución del cuadro clínico, estandarizar el manejo quirúrgico y, más importante, aumentar los días de tratamiento con suplemento de Glutamina enteral a 8 días; ya que como se comentó en un principio, los efectos positivos de la Inmunonutrición se observan a partir del tercer día, con pico máximo al séptimo día de inicio.

Anexo 2.

HOJA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Lugar y Fecha _____

1. El presente proyecto corresponde a una investigación con riesgo mínimo.
2. El objetivo del presente estudio es describir la relación entre el uso de **glutamina** tomada en pacientes con infección abdominal resuelta por cirugía y su efecto en el estado de nutrición, complicaciones infecciosas y no infecciosas, estado de salud en general y días hospitalizados. Es importante que entienda que es un estudio de un suplemento alimenticio, que ha demostrado efectos benéficos para pacientes sometidos a cirugía.
3. Durante el estudio existen 2 grupos, al que se le administrará la alimentación básica + **Glutamina** y el segundo que solo se le dará alimentación básica. Por sorteo electrónico, el paciente puede quedar en el grupo 1 o en el 2 según le toque. Al grupo 1 se le administrará la **glutamina** como suplemento alimenticio en polvo disuelto en agua, jugo o leche, además de su alimentación diaria. Al grupo 2 se le dará su alimentación diaria normal únicamente. Se le medirá peso y talla además se le tomarán estudios de sangre el primer y el tercer día, y se necesitará recolectar la orina de 24hrs al 3er día también para medir parámetro de albúmina, enzimas hepáticas, triglicéridos, nitrógeno ureico urinario y cuenta linfocitaria. En caso de existir evidencia de infección, entonces, será necesario tomar cultivo de herida, orina, sangre, entre otros, según sea el caso.
4. Después de una cirugía de urgencias por infección de la cavidad abdominal se encuentran cambios generales del organismo para contener la infección y aguantar la cirugía. Estos cambios pueden ser benéficos en primera instancia, sin embargo, se pueden ver exagerados por lo que son perjudiciales en algunos casos. Se observa utilización de las proteínas de los músculos para tener mayor energía disponible para contener la infección y darle energía suficiente a las células de la inmunidad o protección. La inmunonutrición se define como el uso de nutrientes para suministrar energía a las células de protección del organismo, así como, a las células del intestino para que puedan absorber los otros nutrientes necesarios. La **glutamina** se considera una proteína importante en pacientes con enfermedad grave y se sabe que disminuye el uso de proteínas musculares, da energía a células de protección y del intestino, ayuda a formar otras proteínas básicas para el organismo, tiene función de antioxidante, ayuda a que la glucosa entre a las células para energía, evita que se extienda la infección abdominal. El hecho de que la alimentación sea por la boca, ayuda a que las células del intestino metan al organismo los nutrientes y estimula a las células de protección para evitar mayor infección. La **alimentación temprana** después de una cirugía suplementado con **glutamina** disminuye el riesgo de infección, días de hospitalización y costos en general. Existen muchos artículos en cuanto a los efectos de la **glutamina** con las infecciones y días de hospitalización en pacientes con cirugía por cáncer, quemados, cirugía por trauma o accidentes; sin embargo, no contamos con información respecto a la población mexicana sometidos a cirugía de urgencia por infección abdominal.
5. El único efecto adverso por la administración de **glutamina** el aumento de enzimas hepáticas en 2 de cada 7 pacientes, esto por vía intravenosa sin efectos de mayor grado, por lo que se considera un estudio seguro para los pacientes. No presenta riesgos para la salud, sin embargo, en caso de que el paciente no quiera o no tolere el suplemento de **glutamina**, se suspenderá inmediatamente.

Las molestias que puede presentar por la **alimentación temprana** es náusea, vómito, diarrea o estreñimiento, sin embargo, se ha reportado que 71 a 90% de los pacientes la toleran adecuadamente.

6. Usted tiene la garantía de que recibirá respuesta a cada pregunta y aclaración a cualquier duda acerca de los procedimientos (interrogatorio y exploración física), riesgos, beneficios y otros relacionados con la investigación.
7. Tiene la libertad de retirar su consentimiento en cualquier momento y dejar de participar en el estudio sin que esto afecte su tratamiento o estancia en el hospital.
8. Se le garantiza que se mantendrá la confidencialidad de la información relacionada con su privacidad.
9. Si usted lo desea, se le proporcionara información actualizada de los resultados del estudio, aunque este pueda afectar su voluntad para continuar participando.
10. El estudio no le causara gastos extras ya que el hospital cuenta con todos los recursos.
11. En caso de que se presente algún efecto secundario relacionado directamente a la administración de la glutamina, el hospital se le dará el tratamiento correspondiente las 24 horas del día, los 365 días del año.
12. En caso de requerir indemnización esta institución se hace responsable al 100%.

Declaro haber leído y comprendido la información presentada en este consentimiento informado y acepto participar en este estudio de manera voluntario

Nombre, firma, dirección y teléfono del paciente o representante

Nombre, firma dirección y teléfono del Investigador responsable

Nombre, firma, dirección, teléfono del Testigo 1

Nombre, firma, dirección, teléfono del Testigo 2

Para cualquier aclaración en relación a sus derechos como sujeto de investigación puede dirigirse con la Dra. Hilda Hidalgo Loperena, presidente de la Comisión de Ética del Hospital General de México O. D. al tel. 27892000 Ext. 1164 y 1638, o bien con el investigador responsable de este proyecto Dra. Sandra López Romero, Médico Adscrito de Cirugía General Unidad 306 del Hospital General de México al tel. 27892000 Ext. 1015.

Anexo 3. Clasificación de la apendicitis aguda (76).

- I. Apendicitis aguda
 1. Apendicitis aguda no perforada
 - a. Fase hiperémica
 - b. Fase edematosa
 - c. Fase necrótica o gangrenada
 2. Apendicitis aguda perforada
 - a. Fase purulenta
 - b. Fase de absceso
 - c. Con peritonitis local
 - d. Con peritonitis generalizada
 3. Apendicitis aguda reactiva
 4. Apendicitis aguda complicada
- II. Apendicitis crónica

Fase congestiva o edematosa	- Hiperemia de la pared. - Congestión vascular de predominio venoso.	
Fase supurativa	- Mayor congestión vascular. - Compromiso venoso y linfático. Aparición de exudado fibrinopurulento. - Comienza la proliferación bacteriana.	
Fase gangrenosa	- Compromiso arterial, venoso y linfático que origina necrosis de la pared del apéndice. - Gran componente inflamatorio. - Mayor cantidad de material purulento.	
Fase perforada	- La pared apendicular se perfora y libera material purulento y fecal hacia la cavidad abdominal. <i>En la imagen se observa una apendicitis perforada con un fecalito o apendicolito libre en la cavidad.</i>	

- *Peritonitis localizada*: colección purulenta periapendicular que se puede extender hacia la gotera cólica derecha o hacia la pelvis. El resto de la cavidad no se encuentra comprometida.
- *Peritonitis generalizada*: presencia de material purulento en toda la cavidad abdominal (interasas, goteras cólicas y espacios subfrénicos).
- *Plastrón apendicular*: el epiplón y las asas adyacentes envuelven el apéndice perforado para limitar la extensión del proceso inflamatorio y evitar la contaminación de la cavidad abdominal.

REFERENCIAS

- (1) Dr. Juan Pedro Chávez Pérez. Sepsis Abdominal. *Medicina Crítica y Terapia Intensiva*. 2002;16:124-135.
- (2) Paul E. Wischmeyer, MD. Glutamine: Mode of action in critical illness. *Crit Care Med* 2007 Vol. 35, No. 9 (Suppl.):S541-S544.
- (3) Mier J et al. Complicaciones de la apendicectomía. La importancia del diagnóstico temprano. *Cir y Ciruj*. 1994;62:132-7.
- (4) Carrillo AV. Perforación intestinal por fiebre tifoidea. *Cir y Ciruj* 1993;60:133-41.
- (5) Hotchkiss R, Kart E. Medical progress: The pathophysiology and treatment of sepsis. *N Engl J Med*. 2003; 348: 135-150.
- (6) Bronwen Masters, et al. Nutrition Support in Burn - Is there consistency in practice. *Journal of Burn Care and Research*. 2008;29:561-571.
- (7) Yvonne Huckleberry. Nutritional support and the Surgical Patient. *Am J Health-Syst Pharm*. 2004;61:671-682
- (8) Vandana Nehra MD. Fluid Electrolyte and Nutritional Problems in the Postoperative Period. *Clinical Obstetrics and Gynecology*. 2002;45:537-544.
- (9) Sigglet MD, PhD, et al. Enteral nutrition and mucosal immunity: Implications for feeding strategies in surgery and trauma. *J Can Chir*. 2004;47:109-116.
- (10) Matsuda, Furukawa, et al. Preoperative oral Immune-Enhancing Nutritional Supplementation Corrects Th1/Th2 Imbalance in Patients Undergoing Elective Surgery for Colorectal Cancer. *Dis Colon Rectum*. 2006;49:507-516.
- (11) Elke, Schadler, et al. Current practice in nutritional supported its association with mortality in septic patients - Results for a National, Prospective, Multicenter study. *Crit Care Med*. 2008;36:1762-1767.
- (12) Beale, Sherry, et al. Early enteral supplementation with key pharmacutrients improves Sequential Organ Failure Assessment Score in critically ill patients with sepsis: Outcome of randomized, controlled, double-blind trial. *Crit Care Med*. 2008;36:131-144.
- (13) Luiking, et al. Exogenous arginine in sepsis. *Crit Care Med*. 2007;35(suppl):S557-S563.
- (14) Vincent, MD. Metabolic support in sepsis and multiple organ failure: More questions than answers. *Crit Care Med*. 2007;35(suppl):436-440.
- (15) Krishnan MB, Parce RN, et al. Caloric intake in Medical ICU patients. *Chest*. 2003;124:297-305.
- (16) Gibbs J, Cull W, et al. Preoperative serum albumin level as a predictor of operative mortality and morbidity. *Arch Surg*. 1999;134:36-42.
- (17) A.S.P.E.N Board of Directors and the Clinical Guidelines Taskforce. Guidelines for the Use of Parenteral and Enteral Nutrition in Adult and Pediatric Patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2002;26(suppl):9SA-11SA.
- (18) A.S.P.E.N Board of Directors and the Clinical Guidelines Taskforce. Guidelines for the Use of Parenteral and Enteral Nutrition in Adult and Pediatric Patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2002;26(suppl):18-9SA.
- (19) Susan I. Brundage MD, MPH, et al. Insulin increases the Release of Proinflammatory Mediators. *J Trauma*. 2008;65:367-372.
- (20) Bistrian MD, PhD, et al. Nutritional and metabolic support in adult intensive care unit: Key controversies. *Crit Care Med*. 2006;34:1525-1531.
- (21) Van der Berghe, et al. Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med*. 2001;345:1359-1367.
- (22) Brunkhorst FM, Kuhnt E, et al. Intensive insulin therapy in patients with severe sepsis and septic shock in associated with increased rate of hypoglycemia - Results from a randomized multicenter study (VISEP). Abstr. *Infection*. 2005;33(suppl 1):19.
- (23) Society of Critical Care Medicine meeting, Orlando, FL, 2007.
- (24) Rochelle Kurmis, BND, APD, et al. The use of Immunonutrition in Burn Injury Care: Where Are We?. *Journal of Burn Care and Research*. 2010;31:677-691.
- (25) Bergstrom J, Fuhrst P, Noree LO, et al: Intracellular free amino acid concentration in human muscle tissue. *J Appl Physiol* 1974; 36:693- 697.

- (26) Hankard RG, Darmaun D, Sager BK, et al: Response of glutamine metabolism to exogenous glutamine in humans. *Am J Physiol* 1995; 269:E663–E670
- (27) Thomas Bongers, MRCP; Richard D. Griffiths, BSc, MD, FRCP, ILTM; Anne McArdle, BSc, PhD. Exogenous glutamine: The clinical evidence. *Crit Care Med* 2007;35(Suppl.):S545:S552
- (28) Vinnars E, Bergström J, Früst P: Influence of the postoperative state on the intracellular free amino acids in human muscle tissue. *Ann Surg* 1975;182:665–671.
- (29) Newsholme EA, Crabtree B, Ardawi MS: Glutamine metabolism in lymphocytes: Its biochemical, physiological and clinical importance. *Q J Exp Physiol* 1985; 70:473–489.
- (30) Wilmore DW: The effect of glutamine supplementation in patients following elective surgery and accidental injury. *J Nutr* 2001; 131:2543S–2549S
- (31) Duska, Frantisek MD, PhD; Fric, Michal MD; et al. Frequent intravenous pulses of growth hormone together with glutamine supplementation in prolonged critical illness after multiple trauma: Effects on nitrogen balance, insulin resistance, and substrate oxidation. *Critical Care Medicine*. 2008. 36(6):1707-1713.
- (32) Bonetto, Andrea; Penna, Fabio; et al. Glutamine prevents myostatin hyperexpression and protein hypercatabolism induced in C2C12 myotubes by tumor necrosis factor-[alpha]. *Amino Acids*. 2011. 40(2):585-594.
- (33) Petry, Eder Ricardo Petry Ricardo; Alvarenga, Mariana Lindenberg. Oral Supplementation With Alanine-glutamine Or Glutamine Prevents Muscle Damage And Oxidative Stress In Trained Rats: 2909: Board #12 June 5 8:00 AM - 9:30 AM. *Medicine & Science in Sports & Exercise*. 2010;42(5) Supplement 1:792.
- (34) Kim, Yoon Sook PhD; Jung, Myeong Hee MS; et al. Glutamine attenuates tubular cell apoptosis in acute kidney injury via inhibition of the c-Jun N-terminal kinase phosphorylation of 14-3-3. *Critical Care Medicine*. 37(6):2033-2044, June 2009.
- (35) Kuhls, Rathmader, et al. B-Hydroxy-B-Methylbutyrate Supplementation in Critically Ill Patients. *J Trauma*. 2007;62:125-132.
- (36) Luca Gionotti MD, ScD; Marco Braga MD, et al. Perioperative intravenous Glutamine Supplementation in Major Abdominal Surgery for Cancer. *Annals of Surgery*. 2009;250:684-690.
- (37) Azuma, Hikohiro MD; Mishima, Shiro MD; et al. Enteral Supplementation Enriched With Glutamine, Fiber, and Oligosaccharide Prevents Gut Translocation in a Bacterial Overgrowth Model. *Journal of Trauma-Injury Infection & Critical Care*. 2009. 66(1):110-114.
- (38) Wischmeyer PE, Musch MW, Madonna MB, et al: Glutamine protects intestinal epithelial cells: Role of inducible HSP70. *Am J Physiol* 1997; 272:G879–G884
- (39) Wischmeyer PE, Kahana M, Wolfson R, et al: Glutamine reduces cytokine release, organ damage, and mortality in a rat model of endotoxemia. *Shock* 2001; 16:398–402
- (40) De-Souza DA, Greene LJ: Intestinal permeability and systemic infections in critically ill patients: Effect of glutamine. *Crit Care Med* 2005; 33:1125–1135.
- (41) Paquette JC, Guerin PJ, Gauthier ER: Rapid induction of the intrinsic apoptotic pathway by L-glutamine starvation. *J Cell Physiol* 2005; 202:912–921
- (42) Fuchs BC, Bode BP: Stressing out over survival: Glutamine as an apoptotic modulator. *J Surg Res* 2006; 131:26–40
- (43) Singleton KD, Wischmeyer PE: Glutamine's protection against sepsis and lung injury is dependent on heat shock protein 70 expression. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2007; 292:R1839–R1845
- (44) Singleton KD, Beckey VE, Wischmeyer PE: Glutamine prevents activation of NF-kappaB and stress kinase pathways, attenuates inflammatory cytokine release, and prevents acute respiratory distress syndrome (ARDS) following sepsis. *Shock* 2005; 24:583–589.
- (45) De-Souza DA, Greene LJ: Intestinal permeability and systemic infections in critically ill patients: Effect of glutamine. *Crit Care Med* 2005; 33:1125–1135.
- (46) Singleton KD, Serkova N, Beckey VE, et al: Glutamine attenuates lung injury and improves survival after sepsis: Role of enhanced heat shock protein expression. *Crit Care Med* 2005; 33:1206–1213.
- (47) Dechelotte P, Hasselmann M, Cynober L, et al: L-alanyl-L-glutamine dipeptide-supplemented total parenteral nutrition reduces infectious complications and glucose intolerance in critically ill

- patients: The French controlled, randomized, double-blind, multicenter study. *Crit Care Med* 2006; 34:598–604
- (48) Li C, Buettger C, Kwagh J, et al: A signaling role of glutamine in insulin secretion. *J Biol Chem* 2004; 279:13393–13401.
- (49) Wischmeyer PE, Jayakar D, Williams U, et al: Single dose of glutamine preserves myocardial tissue metabolism, glutathione content, and enhances myocardial function following ischemia-reperfusion injury. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2003; 27:396–403
- (50) Hayashi Y, Sawa Y, Fukuyama N, et al: Preoperative glutamine administration induces heatshock protein 70 expression and attenuates cardiopulmonary bypass-induced inflammatory response by regulating nitric oxide synthase activity. *Circulation* 2002; 106:2601–2607.
- (51) Novak F, Heyland DK, et al. Glutamine supplementation in serious illness: A systematic review of the evidence. *Crit Care Med*. 2002;20:2022-2029.
- (52) Zheng YM, Li F, et al. Glutamine dipeptide for parenteral nutrition in abdominal surgery: A meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *World J Gastroenterol*. 2006;12:7537-7541.
- (53) Cetinbas, Ferda MD; Yelken, Birgul MD; Gulbas, Zafer MD. Role of glutamine administration on cellular immunity after total parenteral nutrition enriched with glutamine in patients with systemic inflammatory response syndrome. *Journal of Critical Care*. 2010. 25(4):661E1-E6.
- (54) Teodoro Grau, MD; Alfonso Bonet, MD; et al. The effect of L-alanyl-L-glutamine dipeptide supplemented total parenteral nutrition on infectious morbidity and insulin sensitivity in critically ill patients. *Crit Care Med* 2011;39:1-6.
- (55) E. Mark Windle, RD. Glutamine Supplementation in Critical Illness: Evidence, Recommendations, and Implications for Clinical Practice in Burn Care. *J Burn Care Res* 2006;27:764–772.
- (56) Wiking PhD, et al. Sepsis: An Arginine deficiency state? *Crit Care Med*. 2004;32:2135-45.
- (57) Philip C Calder. Immunonutrition. *BJM*. 2003(editorial);327:117-118.
- (58) Mequid MD, PhD, FACS; Gancalves MD. Message to surgeons: the expected Norm in elective Complex Gastrointestinal Cancer Surgery is Use of Perioperative Immunonutritional Therapy that also Saves Hospital Cost! *Annals of Surgery*. 2009;249:364-365.
- (59) Ryan PhD, Raynolda MD, et al. Enteral Nutrition Enriched with Eicosapentaenoic acid (EPA) Preserves Lean Body Mass Following Esophageal Cancer Surgery: Results of a Duple-Blinded Randomized Controlled Trial. *Annals of surgery*. 2009;249:355-363.
- (60) Canadian Clinical Practice Guidelines Summary of Topics and Recommendations. May 28th, 2009.
- (61) Pontes-Arruda, et al. Effects of enteral feeding with eicosapentaenoic acid, gamma-linoleic acid and antioxidants in mechanically ventilated patients with severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med*. 2006;34:2325-2333.
- (62) Artinian V, Krayem H, et al. Effects of Early enteral feeding on the Outcome of Critically ill mechanically ventilated medical patients. *Chest*. 2006;129:960-967.
- (63) Moore FA, Moore EE, et al. TEN versus TPN following mayor abdominal trauma-reduced septic morbidity. *J Trauma*. 1989;29:916-923.
- (64) Lipman TO, et al. Grains or Veins: Is enteral Nutrition really better than Parenteral Nutrition? A look a the Evidence. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 1998;22:167-182.
- (65) Braunschweig, et al. Enteral compared with parenteral nutrition: A meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. 2001;74:534-542.
- (66) Lewis SJ, Egger M, et al. Early entreal feeding VS "nil by mouth" after Gastrointestinal Surgery: Systemic Review and Meta-analysis of Controlled Trials. *BMJ*. 2001;323:1-5.
- (67) Neumayer LA, et al. Early and Sufficient feeding reduces length of stay and charges in Surgical patientes. *J Surg Res*. 2001;95:73-77.
- (68) John Victor Peter MBBS, MD, et al. A meta-analysis of treatment outcomes of early enteral VS early parenteral nutrition in hospitalized patients. *Crit Care Med*. 2005;33:213-220.
- (69) Marik PE, Zaloga GP. Early enteral nuteition in acutely ill patients: A systematic review. *Crit Care Med*. 2001;29:2264-2270.

- (70) Gramlich L, Kichian K, et al. Does enteral nutrition compared with parenteral nutrition result in better outcome in critically ill adult patients? A systematic review of the literature. *Nutrition*. 2004;20:843-848.
- (71) Windsor AC, et al. Compared with parenteral nutrition enteral feeding attenuates the acute phase response and improves disease severity in acute pancreatitis. *Gut*. 1998;42:431-435.
- (72) Woodcock NP, et al. Enteral VS Parenteral nutrition: A pragmatic study. *Nutrition*. 2001;17:1-12.
- (73) Hasse JM, et al. Early enteral nutrition support in patients undergoing liver transplantation. *J Parenter Enteral Nutri*. 1995;19:437-443.
- (74) Annane D, et al. Effects of treatment with low doses of hydrocortisone and fludricortisone on mortality in patients with septic shock. *JAMA*. 2002;288:862-871.
- (75) Sacks, Gordon S PharmD, BCNSP. Effect of Glutamine-Supplemented Parenteral Nutrition on Mortality in Critically Ill Patients. *Nutrition in Clinical Practice*. 2011. 26(1):44-47.
- (76) Athié Gutierrez Cesar, Guizar Bermudes Clemente. Tratado de cirugía general. Capítulo 94 Apendicitis. Ed Manual Moderno. Consejo Mexicano de Cirugía General 2003. Pp.788.