

**Efecto de la Arginina Sobre el Sistema Inmunológico y Parametros Nutricionales en Pacientes con Cirugías Abdominales Complicadas**

Efecto of Arginine on the Immune System and Nutritional Parameters in Patients with Complicated Abdominal Surgery

Benítez S.  
Departamento de Nutrición, Hospital Nacional (Itauguá, Paraguay)

**RESUMEN**

La suplementación de la nutrición enteral con –arginina a dosis mínima (6 g./día) desde el primer día de alimentación posterior a una cirugía abdominal complicada tendría efectos sobre la respuesta inmunológica y de los niveles de proteínas plasmáticas.

**OBJETIVOS:** Investigar el efecto de la arginina en el recuento total de glóbulos Blancos, porcentaje de neutrófilos y linfocitos, niveles de proteína C reactiva, Albúmina, Transferrina, Proteínas Totales y Recuento Total de Linfocitos.

**Material y Métodos:** Estudio experimental en pacientes adultos internados en Departamento de Cirugía del Hospital nacional de Itauguá, de agosto de 2008 a febrero de 2009. Fueron aleatorizados para recibir 6 g/día de Arginina y comparados con un grupo placebo.

**Resultados:** Se encontró un aumento significativo del Recuento Total de Linfocitos y de los niveles de transferrina en el grupo que recibió la Arginina. Las demás variables no tuvieron una variación significativa.

**Conclusión:** La Arginina a dosis mínima mejoró el Recuento Total de Linfocitos y de los niveles de transferrina en los sujetos que fueron intervenidos quirúrgicamente. Se sugiere dar continuidad con dosis media de Arginina.

**Palabras clave:** Arginina, Terapia Nutricional, cirugía/complicaciones postoperatorias

**ABSTRACT**

Supplementation of enteral nutrition with arginine in minimum dose (6 g/day) from the first day of feeding alter a complicated abdominal surgery would have effects on the immune response and plasma proteína levels.

**Objetives:** Investigate the effect of arginine in the total WBC count, percentage of neutrophils and lymphocytes, levels of C Reactive Protein, Albumin, Transferrin, total protein and total lymphocyte count.

**Methodology:** Experimental study in adult patients hospitalized in the Department of Surgery, National Hospital of Itauguá, during August to February 2009. The patients were randomized to receive 6g/day of Arginine and compared with a placebo group.

**Result:** A significantly increase in the total lymphocyte count and in the levels of transferrin were found in the group who receives arginine. The other variables had no significant variations.

**Conclusion:** The minimum dose Arginine improved the total lymphocyte count and transferrin levels in subjects who had surgery. It is suggested to continue with average dose of Arginine.

**Keywords:** Arginine, Nutrition Therapy, surgery/postoperative complications

## INTRODUCCIÓN

Teniendo en cuenta las informaciones difundidas constantemente en el área de nutrición clínica, referente a la inmunonutrición en la cual se emplean nutrientes con propiedades terapéuticas en pacientes críticos, y sin contar con evidencias científicas de las mismas a nivel país, resulta interesante realizar éste estudio y demostrar los efectos.

Uno de éstos nutrientes referidos como inmunomodulador es la Arginina a la cual se le atribuye beneficios muy amplios en diversos órganos y sistemas del organismo. En esta oportunidad resulta interesante examinar las propiedades que pueda ejercer la Arginina en pacientes que han recibido intervención quirúrgica abdominal, pues corresponden al grupo de pacientes considerados críticos. Por lo general éstos pacientes se caracterizan por el hipercatabolismo, inmunosupresión, insulinoresistencia e hipoalbuminemia. Ante estas circunstancias el médico cirujano solicita la intervención de una nutricionista de manera a corregir principalmente los niveles plasmáticos de proteínas, como la albúmina por considerarlos indispensables para la cicatrización de las heridas y la homeostasia. La sepsis es una de las causas de mortalidad en pacientes con cirugía mayor. Se ha demostrado que afecta adversamente la barrera intestinal y las funciones metabólicas, así como reducción del flujo sanguíneo del mesenterio y daños histológicos.

Si la arginina es considerado inmunomodulador, la acción será múltiple y complementaria, pues al mejorar el sistema inmunológico disminuye el estado catabólico, disminuyen los requerimientos de nutrientes y la recuperación del paciente se realiza en un menor tiempo.

El propósito de éste estudio fue determinar los efectos de la terapéutica nutricional mediante el uso de la arginina a dosis mínima como inmunonutriente en pacientes con cirugía abdominal complicada en forma de suplemento de una dieta enteral isocalórica, normoproteica administrada durante un promedio de 5 días posteriores a la cirugía y de inicio en una media de 4 días. Se determinaron los efectos sobre el sistema inmunológico e insulinoresistencia; y el estado nutricional sobre los niveles de proteínas plasmáticas. En base a las revisiones de investigaciones científicas realizadas en otros países la dosis mínima recomendada de arginina como inmunonutriente es de 6 g/día.

### Objetivo General

Investigar el efecto de la arginina sobre los parámetros inmunológicos y nutricionales en pacientes con cirugía abdominal complicada

### Objetivos Específicos

1. Investigar el efecto de la arginina en el recuento total de glóbulos blancos (G.B.), porcentaje de neutrófilos (N) y linfocitos (L), y niveles de Proteína C Reactiva (PCR)
2. Investigar el efecto de la arginina en los niveles de albúmina, transferrina, proteínas totales y Recuento total de linfocitos (RTL)
3. Determinar el efecto de la ingesta de arginina en los niveles de glicemia

**Metodología:** Diseño experimental aleatorizado de doble ciego controlado con placebo.

**Población:** Mujeres y varones mayores de 18 años (distribuidos aleatoriamente en dos grupos) que fueron intervenidos quirúrgicamente de patologías abdominales en el Hospital Nacional desde el mes de agosto de 2008 hasta el mes de febrero de 2009

**Criterios de Inclusión:** Se incluyeron a pacientes con cirugías abdominales que hayan presentado complicaciones postquirúrgicas; con antibioticoterapia, hipoalbuminemia o resistencia a la insulina

**Criterios de Exclusión:** Pacientes con inestabilidad hemodinámica y metabólica que determinen un alto índice de mortalidad, alta antes de los 5 días, celiacos, embarazadas, diabéticos, pacientes con hiperémesis, insuficiencia renal aguda sin diálisis, los que se rehusan a participar de dicho estudio, los requieran de nutrición parenteral total, con VIH positivo, con diagnóstico de Cáncer, los que recibieran transfusión sanguínea durante o posterior a la cirugía y albúmina plasmática posterior a la cirugía.

Pacientes con shock séptico

**Muestreo:** Probabilístico. Aleatorio Simple. Los pacientes fueron distribuidos aleatoriamente en dos grupos.

**Instrumentos de Medición:** Ficha de recolección de datos, equipo: Autoanalizador de Beckman para la determinación de Transferrina, Proteínas totales, Albúmina, Glicemia, Urea y PCR. Equipo semi automático Impedancia Corriente para el conteo de leucocitos. Microscopia para la discriminación de Linfocitos y Neutrófilos.

**Cálculo Tamaño de Muestra:** Para poner a prueba el efecto de la arginina como inmunonutriente a dosis mínima, se considera su eficacia en relación al aumento de los niveles de albúmina del grupo control de 0,5 g/dL respecto al grupo placebo. Estudios previos determinaron que la desviación típica de la albúmina es de 0,74 g/dL se acepta un error de 0,05 y un nivel de confianza de 95% para detectar diferencias si es que existen.

Según los resultados se precisan 14 sujetos en cada grupo y aplicando el cálculo de tamaño de muestra ajustado a la pérdida de un 50%, se precisan 20 pacientes en cada grupo.

**Gestión de Datos:** Los datos fueron registrados en fichas individuales para cada paciente

La carga de datos se efectuó en una planilla Excel, luego transferido al programa informático SPSS y sometidos a los análisis estadísticos.

Para determinar las medias con las desviaciones correspondientes de las variables cuantitativas edad, estadía hospitalaria, número de complicaciones, período entre el primer análisis laboratorial posterior a la cirugía, intervalo de días entre los dos análisis laboratoriales, período de inicio de la nutrición enteral, aporte de calorías y aporte de proteínas se empleo la estadística descriptiva.

Las comparaciones entre los grupos control y placebo de las medias de las siguientes variables edad, estadía hospitalaria, número de complicaciones, período entre el primer análisis laboratorial posterior a la cirugía, intervalo de días entre los dos análisis laboratoriales, período de inicio de la nutrición enteral, aporte de calorías y aporte de proteínas se analizaron con la prueba t para dos muestras suponiendo varianzas iguales.

Las comparaciones entre los grupos control y placebo de las medias de las siguientes variables; niveles de leucocitos, neutrófilos, linfocitos, PCR, RTL, glicemia, urea, transferrina, albúmina y proteínas totales se analizaron con la prueba t para muestras emparejadas.

Los gráficos se realizaron con el programa Excel 2003

**Control de Calidad:** Los análisis se realizaron en los Laboratorios de Hematología y Química del Hospital Nacional por los bioquímicos correspondientes a cada servicio.

Las muestras sanguíneas fueron analizadas el mismo día de extracción en horas de la mañana, habiendo sido identificadas y codificadas las mismas en la recepción de laboratorios, y posteriormente registradas en las planillas en cada servicio.

**Asuntos éticos:** El presente estudio se llevó a cabo en base a los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos establecidos en la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial. Se mantuvo la confidencialidad de los datos.

El interés de ésta investigación se centró en mejorar el procedimiento terapéutico nutricional en pacientes con intervenciones quirúrgicas abdominales complicadas.

Las personas involucradas fueron personales calificados del área de salud bajo la supervisión del Departamento de Docencia e Investigación.

Todos los sujetos que fueron seleccionados para participar en el estudio otorgaron su consentimiento por escrito con previa información suficiente referente al estudio (Anexo 10.2)

**Conflicto de Interés:** El presente trabajo recibió el apoyo de un laboratorio farmacéutico, consistente en la donación de las ampollas bebibles de aspartato de arginina, que fueron utilizadas en los pacientes del grupo 1.

## RESULTADOS

El presente estudio se realizó sobre un total de 57 pacientes distribuidos en dos grupos; 26 en el grupo 1 que recibió arginina (45,61%) y 31 en el grupo 2 que no recibió arginina (54,39%), en su mayoría provenientes del Departamento Central y con una distribución por sexo para el grupo 1 de 5 mujeres (19,23%) y 21 varones (80,77%), y en el grupo 2 de 10 mujeres (32,26%) y 21 varones (67,74%). En relación a la edad media del grupo 1, fue  $49 \pm 17$  años y en el grupo 2,  $50 \pm 15$  años sin diferencias estadísticamente.

El estado nutricional de los pacientes en estudio, para el grupo 1 está discriminado con un mayor porcentaje a los desnutridos 15 (57,69%), y en el grupo 2 corresponden a los eutróficos 19 (61,29%)

Las complicaciones quirúrgicas previa intervención nutricional fue mayor en número en el grupo 1 con una media de  $1,6 \pm 0,8$  y en el grupo 2 una media de  $1,3 \pm 0,6$  con diferencia muy significativa. En cuanto a la gravedad de las complicaciones se consideró una escala, donde las leves fueron aquellas cuya recuperación se lograba con tratamiento farmacológico, las moderadas requerían de una nueva intervención quirúrgica y las graves aquellas complicaciones con gran compromiso vital (mayor riesgo de mortalidad). Los del grupo 1 presentaron 16% de complicaciones graves, mientras que los del grupo 2 un 12%. El inicio del soporte nutricional postoperatorio en ambos grupos se realizó con un promedio de  $4 \pm 2$  días ( $p > 0,05$ ), con aporte de  $1542,85 \pm 332,15$

Kcal. con  $92 \pm 12$  g de proteínas en el grupo 1; y  $1507,14 \pm 404,71$  Kcal. con  $78 \pm 14$  g de proteínas en el grupo 2 sin diferencias estadísticamente significativas. La vía de administración más empleada fue la vía oral en ambos grupos; en el grupo 1; 14 (53,85%) y en el grupo 2; 24 (77,42%) ( $p > 0,05$ ). La estadía hospitalaria posterior a la cirugía fue mayor en el grupo 1 con una media de  $22 \pm 8$  días en comparación al grupo 2 de  $17 \pm 9$  días ( $p < 0,05$ ). La media de días de extracción de sangre post operatoria en ambos grupos fue de  $4 \pm 3$  días y el intervalo de la segunda toma de muestra sanguínea fue de  $10 \pm 2$  días en el grupo 1 y  $8 \pm 2$  días en el grupo 2, sin llegar a observarse diferencia estadísticamente significativa en ambos grupos. (Ver tabla 1)

**Tabla 1.- Comparación de medias de las variables cuantitativas en ambos grupos.**

Variables	Grupo 1 (n:26)	Grupo 2 (n:31)	P
	Media $\pm$ DS	Media $\pm$ DS	
Edad (años)	$49 \pm 17$	$50 \pm 15$	$> 0,05$
Nº de complicaciones	$1,6 \pm 0,8$	$1,3 \pm 0,6$	$< 0,01$
E.H.*	$22 \pm 8$	$17 \pm 9$	$< 0,01$
Primer análisis**	$4 \pm 3$	$4 \pm 3$	$> 0,05$
Interválos entre análisis***	$10 \pm 2$	$8 \pm 2$	$> 0,05$
Calorías (Kcal)	$1542,85 \pm 332,15$	$1507,14 \pm 404,71$	$> 0,05$
Proteínas (gramos)	$92 \pm 12$	$78 \pm 14$	$> 0,05$
Inicio N.E.****	$4 \pm 2$	$4 \pm 2$	$> 0,05$

\* Estadía hospitalaria desde el día de la cirugía

\*\* Días transcurridos desde la cirugía y el primer análisis

\*\*\* Intervalos de días entre el primer y segundo análisis

\*\*\*\* Días transcurridos desde la cirugía y el inicio del Soporte Nutricional

Para el inicio del soporte nutricional se procedió al análisis laboratorial de muestras de sangre de los pacientes cuyos resultados (tabla 5) determinan un aumento en los niveles de transferrina y recuento total de linfocitos ( $p < 0,01$ ). Los parámetros inmunológicos, no presentaron diferencia estadísticamente significativa en ambos grupos ( $p > 0,05$ )

Los niveles de proteínas plasmáticas; albúmina y proteínas totales presentaron un aumento estadísticamente muy significativo en ambos grupos

**Tabla 2.- Comparación de medias de los parámetros laboratoriales antes y después de la intervención en cada grupo.**

Variables	Grupo 1 (n:26)			Grupo 2 (n:31)		
	Antes	Después	p	Antes	Después	p
Glicemia (mg/dL)	97,82	107,17	<0,05	113,17	105,00	>0,05
Urea (mg/dL)	23,13	32,55	0,01	45,31	27,27	>0,05
Transferrina (mg/dL)	111,1	139,8	<0,01	132,6	137,8	>0,05
Albúmina (g/dL)	1,75	2,26	<0,01	2,06	2,26	<0,01
Proteínas Totales (g/dL)	4,90	5,85	<0,01	5,29	5,91	<0,01
Leucocitos (x10 <sup>3</sup> /uL)	11,82	9,33	>0,05	10,45	9,06	>0,05
Neutrófilos (%)	79,70	68,70	>0,05	78,1	72,1	>0,05
Linfocitos (%)	10,10	20,38	<0,0001	12,23	16,16	<0,01
RTL (mm <sup>3</sup> )	1032	1828,68	<0,01	1186,71	1357,76	>0,05
PCR (mg/dL)	84,2	39,77	>0,05	66,12	27,73	>0,05

## DISCUSIÓN

En el presente estudio el mayor número de pacientes con desnutrición prequirúrgica y las cirugías realizadas con mayor complejidad en el grupo control fue debido a la aleatorización del muestreo, pudiendo ser considerados factores desencadenantes para el aumento del número de complicaciones, gravedad y estadía hospitalaria posterior a la cirugía.

El soporte nutricional empleado en los pacientes de ambos grupos fue isocalórica y normoproteica, no pudiendo cubrir los requerimientos nutricionales óptimos por falta de recursos económicos, pudiendo haberse obtenido mejores resultados con el aporte de una dieta hipercalórica e hiperproteica.

Los efectos de la arginina a dosis mínima (6 g) en la regulación del sistema inmunológico demostró cambios estadísticamente muy significativos en la serie linfocitaria de ambos grupos; con incremento del 10,10% al 20,38% en el grupo 1 y 12,23 al 16,16% en el grupo 2, sin embargo el primer grupo presento mayor significancia estadística y una media de valor menor que el grupo placebo antes de la intervención nutricional.

El RTL es un indicador del estado de depleción nutricional y resulta del producto entre células leucocitarias/mm<sup>3</sup> y el % de linfocitos, cuyos resultados indicaron un aumento muy significativo en el grupo 1 con lo cual el estado nutricional de los pacientes de éste grupo pasaron de depleción grave a moderada, sin embargo no se observo los mismos resultados en el grupo 2. Estos resultados coinciden con las referencias consultadas donde se establece el aumento del peso del timo, aumento de la celularidad en el timo y aumento de la blastogénesis de las células T con la suplementación de arginina<sup>2</sup>

Los parámetros inmunológicos: neutrófilos (%), PCR (mg/dL) y leucocitos ( $\times 10^3/\mu\text{L}$ ) en ambos grupos no alcanzaron un descenso estadísticamente significativo, probablemente la dosis de arginina no fue suficiente.

La arginina mejora la sensibilidad de la insulina con los receptores, lo que indicaría un descenso en los niveles de glicemia en pacientes con estrés quirúrgico posterior a una intervención, lo cual no pudo ser observado en los pacientes del grupo control del presente estudio donde en lugar de descender se puede apreciar un aumento estadísticamente significativo ( $p > 0,05$ ) con una media de 97,82 a 107,17 mg/dL, en tanto que en el grupo placebo los niveles de glicemia descendieron sin alcanzar significancia estadística.

El descenso de proteínas plasmáticas en un paciente post operado resulta relevante, principalmente los niveles de albúmina considerando que es la proteína plasmática más abundante; su incremento fue observado en ambos grupos al igual que los niveles de proteínas totales; no así el de la transferrina cuyos niveles en el grupo 1 aumento de 111,1 a 139,8 mg/dL ( $p < 0,05$ )

La producción de urea fue mayor en el grupo 1 de 23,13 a 32,55 mg/dL ( $p < 0,05$ ) respaldando la teoría de mayor producción de urea con la ingesta de arginina, en éste caso a dosis mínima.

Los pacientes del grupo 1, seleccionados al azar presentaron mayor desnutrición prequirúrgica y fueron sometidos a cirugías más complejas y consecuente complicaciones de mayor número y gravedad comparado con el grupo 2, sin embargo los efectos de la arginina a dosis mínima (6g/día) fueron beneficiosos a pesar de la diferencia mencionada, tal como se demuestra por el aumento en los niveles de transferrina y RTL principalmente.

## **CONCLUSIONES**

La ingesta de suplemento de arginina a dosis mínima (6g/día) comparado con el grupo placebo sobre los parámetros inmunológicos han demostrado un aumento estadísticamente muy significativo en el porcentaje de linfocitos de ambos grupos, y una disminución del porcentaje de neutrófilos y niveles de glóbulos blancos y Proteína C Reactiva en ambos grupos no llegando a ser estadísticamente significativa. Con los resultados mencionados se aprueba la hipótesis nula, en la cual se estableció que no existe relación estadísticamente significativa entre la ingesta de 6 g/día de arginina y el porcentaje de linfocitos en pacientes post operados abdominales complicados.

En referencia a los parámetros nutricionales, la suplementación con arginina a dosis mínima demostró un aumento estadísticamente muy significativo en los niveles de albúmina y proteínas totales, al igual que el grupo placebo; mientras que en los niveles de transferrina y recuento total de linfocitos se encontró un aumento estadísticamente muy significativo en el grupo suplementado con arginina. Con estos datos se prueba la hipótesis alternativa en la cual se planteó que existiría un aumento estadísticamente significativo de los niveles de proteínas plasmáticas, en especial la transferrina en pacientes post operados abdominales complicados con suplemento de arginina a dosis mínima diaria.

Los niveles de glicemia demostraron un aumento estadísticamente significativo en el grupo que recibió arginina a dosis mínima, mientras que en el grupo placebo los niveles de glicemia disminuyeron, pero sin alcanzar la significancia estadística. Por lo que se prueba la hipótesis alternativa en donde se estableció que la ingesta de 6 g/día de

arginina se relaciona con el aumento estadísticamente significativo en los niveles de glicemia en pacientes post operados abdominales complicados.

## RECOMENDACIONES

En base a las conclusiones, es conveniente complementar esta investigación con otras en las que se utilice dosis medias y altas de arginina junto con un mayor aporte de calorías y proteínas con el fin de registrar diferencias estadísticamente más significativas en los niveles de albúmina, proteínas totales y linfocitos, además de la disminución de los parámetros inmunológicos.

Emplear suplementos de arginina en los pacientes con cirugías abdominales complicadas a dosis mínima en espera de nuevas investigaciones a dosis media.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Planas M. "Importancia de la nutrición en el perioperatorio" Institutos Novartis de Investigación Biomédica, Barcelona. [Junio 2008] URL disponible en: [http://www.nutrinfo.com.ar/pagina/e-books/perioperatorio\\_nutricion.pdf](http://www.nutrinfo.com.ar/pagina/e-books/perioperatorio_nutricion.pdf)
2. Culebras J, Paz R, Jorquera F, García A. "Nutrición en el paciente quirúrgico: Inmunonutrición". Nutr. Hosp. 2001; 12(3):67-77
3. Duarte J. et al. "Inmunonutrición: Logros y promesas" Revista de la Asociación Mexicana de Medicina Crítica y Terapia Intensiva. 2005; 19(5-6):183-193
4. Tardencilla A. "Factores de riesgo asociados a Complicaciones Post Quirúrgicas más frecuentes en el Servicio de Cirugía General, Hospital Escuela Dr Roberto Calderón Gutiérrez" [Tesis doctoral]. Nicaragua 2001. URL disponible en: [http://www.minsa.gob.ni/bns/monografias/Full\\_text/cirugia\\_general/Factores%20de%20riesgo%20asociados%20a%20complicaciones%20Post%20Quirurgica.PDF](http://www.minsa.gob.ni/bns/monografias/Full_text/cirugia_general/Factores%20de%20riesgo%20asociados%20a%20complicaciones%20Post%20Quirurgica.PDF)
5. Temprano J, Bretón I, De la Cuerda C, Camblor M, Zugasti A, García P. "Síndrome de realimentación" Rev Clin Esp 2005; 205(2):79-86
6. Plank LD, Hill GL. "Energy balance in critical illness". Proc Nutr Soc. 2003; 62(2): 545-552
7. Leandro V, Díez R, Braga J. "Atención nutricional convencional en pacientes quirúrgicos" Nutr. Hosp. 2007; 22 (4):447-454
8. Pérez de la Cruz A, Lobo G, Orduña R, Mellado C, Aguayo E, Ruiz M. "Desnutrición en pacientes hospitalizados: prevalencia e impacto" Med. Clin. (Barc) 2004; 123(6):201-206
9. Klasing K, Leshchinsky T. (2000) En: "Nutrition and Immunology: Principles and Practice" Gershwin M, German J, Keen C. Elsevier. pp: 363-373.
10. Sanz A, Celaya S, Gracia P, Gracia M, Albero R. "Inmunonutrición" Endocrinol Nutr 2004; 51 (4):202-217
11. Dorado C, Vargas C, Rivas Selva. "Estrés oxidativo y neurodegeneración". Rev Fac Med UNAM. 2003; 46 (6):230-235



12. Morris S.M. "Enzimas del metabolismo de la arginina" Rev. Europea Nutr. Clin. 2004; 134 (10):2743-2747
13. Hicks J, Torres Y, Sierra M. "Estrés oxidante. Concepto. Clasificación". Revista de endocrinología y nutrición. 2006; 14 (4):223-226
14. Olivares I, Medina R, Torres Y, Montes D. "Daño a proteínas por estrés oxidante: Lipoproteína de baja densidad e insulina" Revista de Endocrinología y Nutrición. 2006; 14(4):237-240.
15. Obled C. "Necesidades de aminoácidos en estados inflamatorios". XIX Congreso de especialización de la Fundación española para el desarrollo de la nutrición animal. Unidad de Nutrición del Metabolismo Proteico. Madrid, España. 2003. URL disponible en: [http://www.etsia.upm.es/fedna/capitulos/03CAP\\_IV.pdf](http://www.etsia.upm.es/fedna/capitulos/03CAP_IV.pdf)
16. Bengmark Stig. Regulación de la respuesta de fase aguda y de las funciones inmunitarias mediante nutrición enteral. Nutr. Hosp. [periódico en la Internet]. 2003 Feb [citado 2009 Abr 12] ; 18(1): 1-5. Disponible en: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0212-](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-)
17. Moncada S, Bolaños J. "Óxido nítrico y respiración celular: Fisiología y fisiopatología" Rev. Hematología (ed. esp.) 2003; 87 (6):95-96
18. Salas E, Badimón L. "Líneas de investigación en el tratamiento en el uso terapéutico de óxido nítrico". Rev Esp Cardiol. 2006; 6:51-58
19. Centelles J, Esteban C, Imperial S. "Óxido Nítrico". OFFARM 2004; 23(11):96-102
20. Paddon D, Borsheim J. "Potential effects of arginine and creatine supplementation". Am. Soc for Nutri. Sc. Oct. 2004. [Junio 2008] URL disponible en: <http://www.powergym.net/img/publicacions/articles/Arginina%20Malato%20%20Informe%20Técnico.pdf>
21. Martínez A, Sánchez F. "Arginina, óxido nítrico y función endotelial". Departamento de Bioquímica y Biología Molecular de la Universidad de Granada. España. Ars. Pharm. 2004; 45(4):303-317
22. Moncada S. "Papel del óxido nítrico en la respiración celular". Conferencia. XIV Reunión interamericana de hipertensión Medwave. 2001. [Agosto 2008] URL disponible en: <http://www.medwave.cl/congresos/interamericanohipertension2/1.act>
23. Ceballos R, Ramírez I, Calzada C, Olivares I. "Disfunción endotelial y estrés oxidativo". Revista de endocrinología y nutrición. 2006; 14(4):223-236
24. Berrazueta J. "El Nobel para el óxido nítrico. La injusta exclusión del Dr. Salvador Moncada" Rev Esp Cardiol 1999; 52: 221-226
25. Guzmán A, Velázquez A, Sierra M. "Óxido nítrico, estrés nitrosante y función mitocondrial". Revista de endocrinología y nutrición. 2002; 14 (4):227-232

26. Jover J. "Los cuidados intensivos quirúrgicos y el cirujano" *Cir Esp* 2002; 72(2):55-57
27. De Luis D, Aller R, Culebras J. "Recomendación para el soporte nutricional artificial del paciente crítico". *Med. Clin. (Barcelona)* 2006; 127(6):232-236. Localizador en la web artículo 141.699
28. Seller G, Herrera M, Lebrón M, Toro-Peinado I, Martín-Hita L, Porrás J. "Valor de la determinación de la proteína c reactiva como marcador pronóstico y de infección en pacientes críticos" *Med. Clin. (Barcelona)* 2005; 125(20):761-765 Localizado en la web artículo 111.502
29. García A. "Proteínas en nutrición artificial. Situación de agresión aguda" Publicación acreditada por la Sociedad Española de Nutrición Enteral y Parenteral. Madrid, España. EDIKAMED SL. 2005 [Octubre 2008]
30. Loinaz C., Ochando F. "Manejo nutricional del paciente postcirugía de vías biliares y páncreas" *Nut Hosp* 2008; 23(2):41-51
31. García-Caballero M. et al. "Guías para la reposición de las pérdidas sanguíneas en cirugía abdominal de urgencia" *Cir. Esp.* 2003; 74(2):62-8 Localizado en la web artículo 52.125
32. Zago L. et al. "Estado nutricional de pacientes quirúrgicos sin aparente compromiso nutricional" *Archivos Latinoamericanos de Nutrición.* 1999; 49(1);1-7.
33. García Salas A, Alvarez M, Arias Hernández R, Marin M. "Estrés quirúrgico y atención de enfermería. Experiencia en el hospital universitario Calixto García Iñiguez" *Rev. Cubana Enfermer.* 1999; 15 (3):159-163.
34. Juvani R, Mercadal R, Jodar R. "Manejo perioperatorio de la medicación crónica no relacionada con la cirugía" *An. Med. Interna (Madrid)* 2004; 21 (6):291-300.
35. Hernández W, Rittoles A; González A, Joanes J, Amador A. "Catabolismo Proteico en el paciente politraumatizado" *Rev. Cubana Med Milit.* 2000; 29(3):157-161
36. Díaz L, Suarez S, López V, Alvarez A, Arias M, Alvarez F. "Identificación de individuos con resistencia a la insulina mediante mediciones clínicas y marcadores bioquímicos de rutina. Construcción de un índice de riesgo nutricional" *Rev. Clin. Esp.* 2007; 207 (6):271-277
37. Vargas V. "Resistencia a la insulina. Causa o consecuencia de la enfermedad hepática". *Gastroenterología, hepatología* 2004; 27 (9):552-557. Localizador en la web artículo 91.096
38. Ampudia F. "Fallo celular beta y progresión de la diabetes mellitas tipo 2" *Endocrinol. Nutr* 2003; 50(7):274-279. Localizador en la web artículo 86.503
39. García A, Longarela A, Olarra J, Suarez L, Rodríguez J. "Hiperglucemia postagresión quirúrgica. Fisiopatología y prevención" *Cir. Esp.* 2004; 75(4):167-170 Localizado en la web artículo 61.287

40. Ricart W. "Enfermedad aguda crítica e hiperglucemia" *Endocrinol Nutr* 2003; 50(7):266-273. Localizador en la web artículo 86.731
41. Iñigo J. et al. "Aislamiento de candida en la infección de sitio quirúrgico en un servicio de cirugía general" *Cir. Esp.* 2002; 72(4):192-5 Localizado en la web artículo 45.515
42. Frantz R. "Identificar la infección de las heridas crónicas" *Nursing* 2006; 24(7)
43. Ayello E, Baranoski S, Salati D. "Estudio sobre el cuidado de las heridas". *Nursing* 2006; 24(5) URL consultado en: [http://www.elsevier.es/revistas/ctl\\_servlet? f=7006](http://www.elsevier.es/revistas/ctl_servlet? f=7006)
44. Bielsa I. "Proceso de cicatrización de las heridas" *Piel.* 2006; 21(4):207-212 Localizado en la web artículo 149.959
45. Castellanos G, Piñero A, Fernández J. "La hipertensión intraabdominal y el síndrome compartimental abdominal: ¿Qué debe saber y cómo debe tratarlo el cirujano?" *Cir Esp.* 2007; 81(1):4-11
46. Córdova A, Del Villar V. "Relación entre proteínas séricas reactantes de fase aguda (PRFA) y la fatiga durante la convalecencia postquirúrgica" *Rev Clin* 2002; 202(9):472-475
47. Bolet M, Larrea M, Cahcart F. "Impacto del tratamiento nutricional en pacientes tributarios de cirugía toraco abdominal. Informe preliminar". *Rev Haban Cienc Méd La Habana* 2008; 2 (1):1-11
48. Hoyos S, Quintero V. "Manejo postoperatorio de lesiones biliares: experiencia de la Unidad de cirugía hepatobiliar del Hospital Pablo Tobon Uribe" *Revista Colombiana de Cirugía.* 2008 [Noviembre 2008]. 23 (3) URL disponible en: <http://encolombia.com/medicina/cirurgia/Cirurgia230308/Suplementotrabajoslibres10.htm>
49. Gurgui M, Moreno A, Sitges-Serra A, Blanes M. "Peritonitis y otras infecciones intraabdominales". *Protocolos Clínicos IX SEIMC (Sociedad Española de enfermedades infecciosas y microbiología clínica)* [Diciembre 2008] URL disponible en: <http://www.seimc.org/documentos/protocolos/clinicos/proto9.htm>
50. Loinaz C, Ochoando F. "Manejo nutricional del paciente postcirugía de vías biliares y páncreas". *Nutr Hosp.* 2008; 23 (2):41-51
51. Jover J, Carabias A, Fuerte S, Ríos R, Ortega I, Limones M. "Resultados de la derivación con 2 asas tras duodenopancreatectomía cefálica". *Cir Esp.* 2006; 80(6):373-377
52. Escrig J, Angel V, Senent V, Villegas C, Senis L, Salvador J. "Oclusión adherencial de intestino delgado: factores predictivos de la indicación quirúrgica". *Cir. Esp.* 2002; 72(2):72-78. Localizador en la web artículo 43.232
53. Velázquez J, Urbistazu J, Vargas M, Guedez I, Cadenas M. "Soporte nutricional en pacientes con abdomen abierto" *Nut Hosp* 2007, 22(2):217-222

54. Serrabio A. et al. "Hierro por vía intravenosa en cirugía general". *Cir Esp.* 2005; 78(3):195-7 Localizado en la web artículo 83.257
55. García Caballero M. et al. "Guías para la reposición de las pérdidas sanguíneas en cirugía abdominal de urgencia". *Cir Esp.* 2003; 74(2):62-68
56. Muñoz M, Llau J, Leal S, García A, Culebras J. "Transfusión sanguínea perioperatoria en el paciente neoplásico I. Alteraciones inmunológicas y consecuencias clínicas" *Cir Esp* 2002; 72(3):160-168
57. Iñigo J. et al. "Infección de sitio quirúrgico en un servicio de cirugía general. Análisis de cinco años y valoración del índice National Nosocomial Infection Surveillance" *Cir. Esp.* 2006; 79(4):224-30 Localizado en la web artículo 100.597
58. Cañzos M. "Infección del sitio quirúrgico en cirugía general" *Cir. Esp.* 2006; 79(4):199-201 Localizado en la web artículo 138.613
59. Rodríguez M, Targarona E, Camacho M, Balagué C, Vila L, Trias M. "Respuesta peritoneal inmediata a la contaminación durante la cirugía laparoscópica en un modelo experimental en el ratón" *Cir. Esp.* 2006; 79(1):28-35 Localizado en la web artículo 116.814
60. Ríos J, Murillo C, Carrasco G, Humet C. "Incremento de costes atribuible a la infección quirúrgica de la apendicectomía y colectomía". *Gac Sanit.* [periódico en la Internet]. 2003 Jun [citado 2009 Abr 12] ; 17(3): 218-225. Disponible en:[http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S021391112003000300008&lng=es&nrm=iso](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S021391112003000300008&lng=es&nrm=iso).
61. Aguado J, Fortún J. "Guía para el diagnóstico y tratamiento del paciente con bacteriemia" *Guías clínicas SEIMC 2006.* ISBN: 84-611-2575-4
62. Cisneros J, Rodríguez J, Mensa J, Trilla A, Cainzos M. "Profilaxis con antimicrobianos en cirugía". *Enf. Infecc. Microbiol Clin.* 2002; 20(7):335-340.
63. Moreno S, et al. "Cirugía e infección, el cirujano y los antibióticos". *Cir. Esp.* 2004; 76(5):273-275. Localizador en la web artículo 80.388
64. Aguado J, Fortún J. "Guía de recomendaciones en la Terapia Secuencial Antibiótica (TSA)" *Guías clínicas SEIMC 2006.* ISBN:84-611-2660-2
65. Barbul J. "Prolina en la síntesis de colágeno de mamíferos". *Revista Europea de Nutrición Clínica.* 2008; 138:2021-2024
66. De Luis D, Aller R. "Revisión sistemática del soporte nutricional en las úlceras por presión". *An. Med. Interna (Madrid).* 2007; 24(7): 342-345
67. Maiz A. "Manual de asistencia nutricional. Conceptos y técnicas". Chile, Santiago. Edit Mediterráneo.1988
68. Martínez A, Sánchez de M. F. "Arginina, óxido nítrico y función endotelial". *Ars Pharm* 2004; 45(4):303-317

69. Sanz A, Lázaro J, Guallar A, García P, Caverni A, Albero R. "Nutrición enteral continua frente a nutrición en bolo: efectos sobre el péptido C urinario y el balance nitrogenado" *Med Clin (Barc)* 2005; 124(16):613-615
70. Ramia J. et al. "Necrosis de intestino delgado asociada a nutrición postoperatoria enteral" *Cir Esp.* 2001; 70(2)
71. Temprano J, Bretón I, De la Cuerda C, Camblor M, Zugasti A, García P. "Síndrome de realimentación. Revisión". *Rev Clin Esp.* 2005; 205(2):79-86
72. Martínez A, Martínez V. "Proteínas y péptidos en nutrición enteral" *Nut Hosp* 2006; 21(2):1-14
73. De Luis D, Izaola O, Aller R, González M, Cuellar L, Terroba M. "Influencia de una fórmula enriquecida en ácidos omega 3 y argininas sobre los parámetros bioquímicos en pacientes intervenidos por cáncer de cabeza y cuello" *Med Clin (Barc)* 2004; 123(13):499-500
74. Resúmenes de artículos "Eficacia de la Inmunonutrición en pacientes críticos" *Med Intensiva* 2005; 29(8):446-452
75. Resúmenes de artículos "Dieta enteral con inmunonutrientes en los enfermos críticos" *Med. Intensiva* 2002; 26(8):413-23
76. Heys D, Schofield C, Wahle J. "Inmunonutrición en la práctica clínica: ¿cuál es la evidencia actual?". *Nutr. Hosp.* [periódico en la Internet]. 2004 Nov [citado 2009 Abr 12]; 19(6):325-332. Disponible en: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S021216112004000600003&lng=es&nrm=iso](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S021216112004000600003&lng=es&nrm=iso)
77. Abdel-Lah A, Abdel-Lah O, Sánchez J, Pina J, Gómez A. "Vías de acceso quirúrgico en nutrición enteral" *Cir Esp.* 2006; 79(6):331-41
78. Abdel-Lah A. et al. "Parámetros nutricionales e inmunológicos en cirugía mayor con inmunonutrición perioperatoria". *Nutrición Hospitalaria* 2004; 19(1)
79. Teixeira D, Santaolaria M, Alonso E. "La arginina en su contexto metabólico y fisiológico" [Acta bioquím. clín. latinoam.](#) 2003; 37(2):165-179
80. Boon H. et al. "Arginina alfa". Natural Standard Research Collaboration. Publicado el 01 de febrero del 2008, URL en: <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/druginfo/natural/patientarginine.html>
81. Fontana L, Sáez J, Santisteban R, Hernández A. "Compuestos nitrogenados de interés en nutrición clínica". *Nutr Hosp* 2006, 21:15-29
82. Morris M. "Enzimas del metabolismo de la arginina". *Nutr.* 2004; 134(10):2743-2747
83. Osowska S, Moinard C, Loi C, Neveux N, Cynober L. "Citrulline increases arginine pools and restores nitrogen balance after massive intestinal resection" *Gut* 2004; 53(12):1781-1786

84. Gálban C. “Soporte nutricional en el paciente séptico. Arginina?” Documento de conferencia. España. 2009 [Febrero 2009] URL disponible en: <http://www.sonudiga.org/conferenciagalban.pdf>.
85. De Luis D et al. “Efecto de la nutrición enteral suplementada con arginina sobre los niveles sanguíneos de proteína c reactiva e interleuquinas en pacientes con cáncer de cabeza y cuello. Revista Europea de Nutrición Clínica. 2003; 57:96-99 disponible en10.1038/sj.ejcn.1601512
86. Nijveldt R, PrinsH, Siroen M, Rauwerda J, Teerlink T, Van Leeuwen P. “Bajos niveles plasmáticos de arginina en pacientes postoperados de aorta toraco abdominal”. Revista Europea de Nutrición Clínica. 2000; 54(8): 615-617
87. Pan M. et al. Transporte de Arginina en estados patologías catabólicas. Nut Clin 2004; 134(10):2826-2829
88. Moriguti J, Marchini J “Efectos de la administración de suplementos de arginina sobre la respuesta inmune innata y humoral de las personas mayores. Revista Europea de Nutrición Clínica. 2005; 59:1362-1366 disponible en10.1038/sj.ejcn.1602247
89. De Luis D. et al. “Resultados clínicos y bioquímicos después de un ensayo aleatorio con una fórmula enteral suplementada con dosis alta de arginina pacientes postoperados con cáncer de cabeza y cuello”. Revista Europea de Nutrición Clínica. 2007; 61:200-204 disponible en101038/sj.ejcn.1602515
90. Costello R, Saldanha L. “La vasodilatación dependiente del endotelio es independiente de la proporción de L-arginina/ADMA en los hombres con angina de pecho”. Revista Europea de Nutrición Clínica. 2000; 54:615-617
91. Ellger B, et al. “Oxido nítrico endógeno y su participación en la inhibición de la sintetasa en la mucosa gástrica lesionada” Endocrinología 2008; 149(6):3148-3157
92. Nijveldt R. “Las concentraciones altas de arginina plasmática en pacientes críticos que sufren de insuficiencia hepática”. Revista Europea de Nutrición Clínica. 2004; 58:587-593 disponible en10.1038/sj.ejcn.1601851