



UNIVERSIDAD AUTONOMA METROPOLITANA

UNIDAD IZTAPALAPA

DIVISION DE CIENCIAS BIOLÓGICAS Y DE LA SALUD

Utilidad del apoyo con glutamina y arginina enteral (inmunonutrición) en el manejo de los pacientes con fístulas enterocutáneas postoperatorias

TESIS

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE

DOCTOR EN CIENCIAS BIOLÓGICAS Y DE LA SALUD

Presenta

Med. Esp. JOSÉ LUIS MARTÍNEZ ORDAZ

Directores de Tesis:

Dr. Rubén Román Ramos

Dr. José Domingo Méndez Francisco

Asesor de Tesis:

Dr. Marco Antonio Juárez Oropeza

México, D.F.

Mayo del 2012

El Doctorado en Ciencias Biológicas y de la Salud de la Universidad Autónoma Metropolitana pertenece al Padrón de Posgrados de Excelencia del CONACYT y cuenta con el apoyo del mismo consejo, con el convenio PFP-20-93.

El alumno del Doctorado en Ciencias Biológicas y de la Salud de la Universidad Autónoma Metropolitana, José Luis Martínez Ordaz, recibió beca del CONACYT de Septiembre del 2008 a Septiembre del 2011, con Número de becario 224708.

COMITÉ TUTORAL

Co- Directores de Tesis

Dr. Rubén Román Ramos.

Profesor Titular "C", División de Ciencias Biológicas y de la Salud.
Universidad Autónoma Metropolitana, Unidad Iztapalapa.
Miembro del Sistema Nacional de Investigadores, Nivel II

Dr. José Domingo Méndez Francisco

Investigador del Instituto Mexicano del Seguro Social.
Unidad de Investigación en Enfermedades Metabólicas.
Miembro del Sistema Nacional de Investigadores, Nivel II

Asesor de Tesis

Dr. Marco Antonio Juárez Oropeza

Departamento de Bioquímica, Facultad de Medicina.
Universidad Nacional Autónoma de México
Miembro del Sistema Nacional de Investigadores, Nivel II

El jurado designado por las Divisiones de Ciencias Biológicas y de la Salud de las Unidades Iztapalapa y Xochimilco aprobó la tesis “Utilidad del apoyo con glutamina y arginina enteral (inmunonutrición) en el manejo de los pacientes con fístulas enterocutáneas postoperatorias” que presentó José Luis Martínez Ordaz, el día 31 de mayo del 2012.

Jurado

Dr. Rubén Román Ramos

Presidente

Dr. José Domingo Méndez Francisco

Secretario

Dr. Marco Antonio Juárez Oropeza

Vocal

Dr. José Federico Rivas Vilchis

Vocal

Dr. Julio César Almanza Pérez

Vocal

INDICE

1. RESUMEN	1
2. ABSTRACT	3
3. INTRODUCCIÓN	5
3.1 Manejo inicial	7
3.2 Clasificación de las FEC	9
3.3 Soporte y estudio	10
3.4 Cierre espontáneo	12
3.5 Tratamiento quirúrgico	14
3.6 Fístulas enteroatmosféricas	17
3.7 Recurrencia	18
3.8 Mortalidad	19
3.9 Inmunonutrición	21
3.9.1 <i>Generalidades</i>	21
3.9.2 <i>Glutamina</i>	22
3.9.2.1 Efecto inmunológico de la glutamina	24
3.9.2.2 Uso clínico de la glutamina	26
3.9.3 <i>Arginina</i>	27
3.9.3.1 Efecto inmunológico de la arginina	29
3.9.3.2 Uso clínico de la arginina	30
3.9.4 <i>Uso clínico de la inmunonutrición</i>	30
3.9.4.1 Recomendaciones para su administración	31
3.9.4.2 Tipo de pacientes	32
4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	34
5. HIPÓTESIS	36
6. OBJETIVOS	37

7. DISEÑO EXPERIMENTAL	38
7.1 Pacientes	38
7.2 Grupos de investigación	41
7.3 Determinación de citocinas séricas	43
7.4 Análisis estadístico	45
8. RESULTADOS	46
8.1 Cirugía	46
8.2 Infecciones	48
8.3 Recurrencia	48
8.4 Perfil inmunológico	49
8.5 Desenlace	57
9. DISCUSIÓN	60
10. CONCLUSIONES	68
11. PERSPECTIVAS	69
12. BIBLIOGRAFÍA	70
13.- ARTICULO DERIVADO DE LA TESIS	85

Índice de Figuras

Figura 1. Concentraciones séricas de interleucina 6 en pacientes del grupo control y grupo experimental. **51**

Figura 2. Concentraciones séricas de proteína C reactiva en pacientes del grupo control y grupo experimental. **51**

Figura 3 Concentraciones séricas de interleucina 6 en pacientes con y sin desarrollo de infección postoperatoria, después de cierre quirúrgico de fístula enterocutánea. **54**

Figura 4. Concentraciones séricas de proteína C reactiva en pacientes con y sin desarrollo de infección postoperatoria, después de cierre quirúrgico de fístula enterocutánea. **54**

Figura 5. Concentraciones séricas de interleucina 6 en pacientes con y sin recurrencia, después de cierre quirúrgico de fístula enterocutánea. **56**

Figura 6. Concentraciones séricas de proteína C reactiva en pacientes con y sin desarrollo de recurrencia, después de cierre quirúrgico de fístula enterocutánea. **56**

Lista de abreviaturas.

ADN – Ácido desoxirribonucleico

CD25 – Cluster differentiation 25

CD450 – Cluster differentiation 450

CD71 – Cluster differentiation 71

CE – Cierre espontáneo

DHE – Desequilibrio hidroelectrolítico

FEC – Fístula(s) enterocutánea(s)

FNT α – Factor de necrosis tumoral alfa

DOM – Deficiencia orgánica múltiple

Hsp70 – Heat shock protein 70

IL - Interleucina

IL-1 – Interleucina 1

IL-2 – Interleucina 2

IL-4 – Interleucina 4

IL-6 – Interleucina 6

IL-8 – Interleucina 8

IL-10 – Interleucina 10

IL-13 – Interleucina 13

IN – Inmunonutrición

mARN - Ácido ribonucleico mensajero

NK – Natural killer

NP – Nutrición parenteral

PCR – Proteína C reactiva

PMN – Polimorfonucleares

TC – Tomografía computarizada

TGF- β – Factor de crecimiento tumoral beta

UCI – Unidad de cuidados intensivos

1. RESUMEN

La sepsis es la principal causa de morbilidad y mortalidad de los pacientes con fistulas enterocutáneas (FEC). A pesar de que la inmunonutrición preoperatoria muestra menor incidencia de complicaciones infecciosas en pacientes quirúrgicos con cáncer gastrointestinal, no se han realizado estudios de la misma en pacientes con FEC. El objetivo del presente trabajo fue determinar el efecto de la administración enteral preoperatoria de glutamina y arginina en pacientes con FEC sometidos a tratamiento quirúrgico.

Pacientes y métodos: durante un periodo de 24 meses, se intervinieron quirúrgicamente 40 pacientes con FEC para la resolución de la misma. Todos tenían al menos 100 cm de intestino delgado proximal a la fístula. Fueron divididos en dos grupos: el grupo control que se manejó con el esquema estándar preoperatorio y el grupo experimental que además recibió 10 g/d de glutamina y 4.5 g/d de arginina durante los 7 días previos a la cirugía. Las variables demográficas, de la enfermedad y quirúrgicas fueron recabadas de manera prospectiva. La variable de efecto primario fue la infección postoperatoria. Las variables secundarias incluyeron recurrencia de la FEC, la caracterización de la respuesta proinflamatoria durante la primera semana postoperatoria, curación total y mortalidad. Las comparaciones entre grupos fue realizada con la prueba de T de *Student* para las variables continuas y la prueba exacta de Fischer para las variables nominales.

Resultados: Las variables demográficas, de enfermedad y quirúrgicas fueron similares entre los grupos. Siete pacientes desarrollaron infecciones

posoperatorias en el grupo control y ninguno en el grupo experimental ($p < 0.01$). Se presentaron 11 recurrencias en el grupo control y 2 en el grupo experimental ($p = 0.001$), y curación total en 10 y 19 pacientes, respectivamente ($p < 0.01$). Dos pacientes fallecieron en el grupo control y uno en el grupo experimental. ($p > 0.05$). Las concentraciones de citocinas pro inflamatorias durante la primera semana fueron significativamente menores en el grupo experimental. Este hallazgo fue más notorio en pacientes con infecciones o recurrencia.

Conclusiones: la administración enteral preoperatoria de glutamina y arginina parecer tener efectos positivos en pacientes con FEC sometidos a tratamiento quirúrgico. Se observó una menor presentación de complicaciones infecciosas, recurrencia y mayor curación total en los pacientes que la recibieron.

2. ABSTRACT

Sepsis remains as the main cause of morbidity and mortality in patients with enterocutaneous fistulas (ECF). Nonetheless that preoperative immunonutrition in patients with gastrointestinal malignancies submitted to operative treatment has shown less infectious complications (IC), no studies regarding use of this approach in patients with ECF have been conducted. Our aim was to assess the effects of preoperative enteral glutamine and arginine in patients with ECF who require surgical attempts for its closure.

Patients and Methods: During a 24 month study period, 40 patients with ECF were operated for its resolution. All had at least 100 cm of proximal small bowel. They were assigned at either of 2 groups: patients in the control group (n=20) were managed with our standard preoperative protocol; patients in the experimental group (n=20) received oral glutamine (10 g/d) and arginine (4.5 g/d) preoperatively for 7 days. Patient, disease, and operative variables were prospectively collected. Our primary endpoint was IC. Secondary endpoints included ECF recurrence, definitive ECF healing and mortality, and characterization of pro-inflammatory cytokines (Interleukin 6 and C reactive protein) during the first postoperative week. Comparisons were made using Student's t-test for continuous variables and Fischer's exact test for categorical variables.

Results: All patients, disease and operative variables were similar for both groups. IC developed in 7 and 0 patients in the control and the experimental group respectively ($p < 0.01$). Some patients in the control group had more than one IC and thus this difference became more evident when total number of complications

per group were calculated (14 vs 0 respectively, $p < 0.01$). Comparing secondary endpoints for patients in the control and experimental groups, ECF recurred in 11 and 2, respectively ($p = 0.001$), and definitive ECF closure was achieved in 10 and 19, respectively ($p < 0.01$). Two patients in the control group and 1 in the experimental group died ($p > 0.05$). Levels of pro-inflammatory cytokines were significantly lower in patients from the experimental group compared to the control group. This finding was more evident in patients who had infectious complications and recurrence.

Conclusions: Use of preoperative enteral glutamine and arginine seems to provide beneficial effects for patients with ECF submitted to operative treatment. There were less number of total IC and a clear tendency towards less number of patients with IC, less ECF recurrence and more definitive ECF closure and healing.

3. INTRODUCCIÓN

Las fístulas enterocutáneas (FEC) se definen como la comunicación anormal entre la mucosa gastrointestinal y la piel, y son una de las complicaciones más temidas posterior a la realización de procedimientos quirúrgicos intra-abdominales. Su desarrollo tiene gran impacto en la morbi mortalidad del paciente, además del aumento en la estancia intrahospitalaria y el costo del tratamiento (Texeira et al. 2009).

Alrededor del 80% de los casos de FEC son consecuencia de alguna cirugía abdominal (Edmunds et al. 1960, Chapman et al. 1964), siendo las principales causas dehiscencia de anastomosis, lesiones intestinales inadvertidas, pérdida de la serosa del intestino o alguna otra alteración que origine erosión de la pared intestinal con subsecuente fuga de material intestinal hacia la cavidad abdominal y la piel (Osborn y Fischer 2009). Otras causas de FEC son enfermedad inflamatoria intestinal (enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa crónica inespecífica), infecciones intra-abdominales (ej. tuberculosis), cáncer, enfermedad diverticular complicada y trauma (Berry y Fischer 1996).

La historia clínica del paciente con FEC es de manera común la misma, y se caracteriza por una evolución postoperatoria irregular durante los primeros días, con dolor abdominal inespecífico, taquicardia y en ocasiones fiebre; todo esto seguido de datos de infección de herida y finalmente salida de material intestinal a través de la misma o algún drenaje, que se presentan entre el séptimo y décimo día postoperatorio.

Es de vital importancia diferenciar entre una dehiscencia de anastomosis en los primeros días postoperatorios y el desarrollo propiamente de una FEC (Schein 1999). La primera generalmente viene acompañada de contaminación por material intestinal de la cavidad abdominal con peritonitis generalizada y datos de sepsis; esta situación amerita tratamiento quirúrgico de urgencia para poder controlar el foco séptico y evitar el deterioro progresivo del paciente (Soeters et al. 1979, Hyman 2009). Por otro lado, el desarrollo de una FEC se caracteriza por la salida de material intestinal con una contaminación limitada de la cavidad y con relativa estabilidad del paciente. Como se describe más adelante, el manejo en estos casos es muy variado, y deben tomarse en consideración varios parámetros para tomar una decisión, entre los que destaca el estado clínico del paciente (Schein 1999).

El diagnóstico inicial es clínico y se basa en la salida de material intestinal, cuando ésta es evidente. En casos dudosos se recomienda utilizar sustancias orales que tiñen el contenido intestinal (ej. azul de metileno) para evidenciar la salida del mismo a través de la fístula. También pueden utilizarse estudios de imagen con medio de contraste; este debe ser de preferencia hidrosoluble ya que el bario puede causar daños y en especial un gran retardo en su eliminación (Visshers et al. 2008, Kwon et al. 2008).

La mayor parte de los centros especializados que manejan FEC tienen pacientes que son enviados de otras unidades (Lévy et al. 1989). Referir al paciente oportunamente a uno de estos hospitales repercute favorablemente en la evolución y resultados finales (Campos et al. 1999, Mawdsley et al. 2008).

3.1 Manejo Inicial

Chapman y cols. (1964) demostraron la importancia de tener un plan terapéutico protocolizado, para lograr el control y manejo de las FEC. Propusieron un esquema de 4 fases, a las cuales Sheldon (1971) y otros autores (Visshers et al. 2008, Hill 1983) han hecho variantes que continúan siendo vigentes. Estas fases son: a) estabilización: realizada dentro de las primeras 24 horas y que incluye búsqueda de sepsis, equilibrio hidroelectrolítico e inicio de los cuidados de la piel, b) valoración del estado nutricional: realizado en las primeras 48 horas y en la que se debe establecer el tipo y vía de apoyo nutricional, c) estudio anatómico de la FEC: realizado durante la primera a segunda semana, mediante estudios de imagen, para “mapear” e identificar factores asociados (oclusión distal, fístula terminal, entre otros) a la FEC, y d) tratamiento definitivo: puede ser muy variable en el tipo y los tiempos, desde continuar con tratamiento conservador hasta llegar a la intervención quirúrgica en caso necesario.

Una vez realizado el diagnóstico, el objetivo del cirujano es determinar las condiciones clínicas del paciente. Las tres principales complicaciones son: sepsis, desequilibrio hidroelectrolítico (DHE) y desnutrición (Edmunds et al. 1960). La sepsis continúa siendo la principal causa de muerte (Sheldon et al. 1971, Martínez et al. 2008). Los pacientes sin evidencia clínica de sepsis o infección en otro sitio (ej. neumonías, celulitis, vías urinarias) no requieren antibioticoterapia (Evenson y Fischer 2006). En caso de sospecha de algún foco séptico, éste debe ser identificado y tratado a la brevedad (Chapman et al. 1964, Schein 1999, Soeters et al. 1979). En los primeros días, un origen común del foco séptico es la cavidad abdominal, por lo que ésta debe ser estudiada. La tomografía computarizada (TC)

es el método diagnóstico más útil (Kwon et al. 2008, Rolandelli y Roslyn 1996) para descartar la presencia de colecciones o alguna otra condición que esté perpetuando la infección (ej. tejido necrótico, intestino isquémico) (Fischer 1983). En caso de colecciones que ameriten drenaje, éste deberá realizarse idealmente a través de la vía percutánea, para evitar una nueva operación (Kwon et al. 2008). De no haber otra opción, el manejo quirúrgico abierto puede ser necesario (Schein 1999, Rubelowsky y Machiedo 1991). Ante la sospecha de infección intra-abdominal se recomienda iniciar el manejo antibiótico empírico con la combinación de una cefalosporina o quinolona en conjunto con un agente contra bacterias anaerobias (metronidazol o clindamicina) (Wittmann et al. 1996). Una vez conocidos los resultados de los cultivos deben realizarse los cambios necesarios de acuerdo a la evolución clínica y valoración individual de cada caso. Otros focos frecuentes de infección son los catéteres venosos, pulmones y vías urinarias (Visschers et al. 2008).

El DHE fue la principal causa de muerte en los reportes iniciales. Actualmente, a pesar de seguir siendo frecuente, se le puede identificar y tratar rápidamente. Sin embargo, no se puede perder de vista que un paciente puede desarrollarlo y complicarse en pocas horas, dependiendo de las características de la FEC. El trastorno más frecuente es la hipocalcemia (Shecter et al. 2009).

El cuidado de la piel es de suma importancia ya que los daños a ésta por la FEC, pueden ser causa de mucho dolor y morbilidad al paciente (Edmunds et al. 1960, Chapman et al. 1964, Rolandelli y Roslyn 1996). La piel tiene una función protectora y en aquellos sometidos a cirugía, el tenerla sana y en buenas condiciones favorece la recuperación y el tratamiento definitivo. De hecho, el

manejo de toda la pared abdominal es muy importante para evitar nuevas fístulas. Por todo esto es esencial la participación de un equipo especializado en el manejo de heridas complejas. Los sistemas de cierre asistidos con succión (VAC por sus siglas en inglés - *Vacuum Assisted Closure*), fueron promisorios durante algún tiempo y muestran ser útiles para el control de la herida, pero no han incidido en un aumento en el cierre de las FEC (Draus et al. 2006); en algunos casos (aproximadamente el 5%), incluso se les ha asociado con la formación de nuevas fístulas (Marinis et al. 2009, Fischer 2008). Su utilidad actualmente es motivo de discusión y posiblemente sean benéficos sólo en pacientes seleccionados.

3.2 Clasificación de las FEC

Las dos características más importantes para clasificar las FEC son el órgano de origen (esofágicas, gástricas, duodenales, yeyunales, ileales o colónicas) y la cantidad de material intestinal que drena a través de la fístula (gasto) en 24 horas (bajo: < 500 mL y alto: ≥ 500 mL) (Fischer 1983, Dudrick et al. 1999, McIntyre et al. 1984). Algunos autores (Fazio et al. 1983, Buechter et al. 1991) diferencian entre fístulas de bajo gasto a las de < 200 mL y gasto moderado entre 200 y 500 mL. En general, mientras más proximal sea la fístula mayor gasto se espera a través de la misma y por lo tanto, también mayores complicaciones (Rubelowsky y Machiedo 1991). Otras características consideradas para clasificarlas son la anatomía del trayecto (directo: cuando es del intestino a la piel, o complicado cuando no es así) y localización del defecto con relación a la pared intestinal (lateral o terminal).

3.3 Soporte y estudio

Poco más de la mitad de los pacientes presenta desnutrición. Esta es causada entre otras razones por una ingesta insuficiente, por pérdida de proteínas a través de la FEC, y por el catabolismo asociado a sepsis (Berry y Fischer 1996, Soeters et al. 1979, Fischer 1983, Dudrick et al. 1999). Se calcula que pacientes con FEC de gasto alto ameritan 1.5-2 veces los requerimientos nutricionales basales. El déficit nutricional puede ser determinado por las concentraciones séricas de albúmina, pre-albúmina y transferrina, o por la pérdida $\geq 10\%$ del peso habitual (Halversen et al. 1969). En muchos casos, el aporte nutricional no puede ser administrado a través de la vía enteral por las características que presenta el intestino y por la posibilidad de incrementar el gasto de la FEC. En general, lo recomendable es iniciar con la vía parenteral y una vez estudiado al paciente valorar el uso de la vía enteral. Si existen entre 1.2 a 1.5 metros de intestino delgado viable, ésta puede ser utilizada con dietas de bajo residuo (Dudrick et al. 1999). La vía enteral presenta diversas ventajas entre las que se cuenta menor costo, mayor accesibilidad, simplicidad para instalar, preservación de la barrera de la mucosa intestinal y de la función inmunológica y hormonal del intestino (Evenson y Fischer 2006). Por el contrario, su utilización puede estar acompañada de un aumento en el gasto de la FEC y mayor dificultad en su regulación y control. Para lograr la adaptación completa a la vía enteral es común que se necesite de al menos 7 días; esto enfatiza la necesidad de utilizar la vía parenteral al inicio del manejo de estos pacientes.

El uso de glutamina en pacientes con FEC, tiene efectos benéficos al aumentar las tasas de cierre espontáneo (CE) y disminuir la mortalidad (de Aguilar-

Nascimento et al. 2007). Por otro lado, la combinación de dietas ricas en ácidos grasos omega 3, arginina, glutamina y/o ácidos nucleicos (inmunonutrición), ha demostrado ser útil al disminuir las complicaciones infecciosas en algunos grupos de pacientes (en terapia intensiva o sometidos a cirugía gastrointestinal electiva) (Akbarshahi et al. 2008). Llama la atención que, hasta ahora, su uso no está reportado en pacientes con FEC y esto definitivamente constituye un área potencial de estudio.

La somatostatina y dos análogos de la misma (con mayor vida media), el octreótide (Sancho et al. 1995) y más recientemente el lanreotide (Gayral et al. 2009) han sido utilizados para disminuir el gasto y aumentar el cierre de FEC. A pesar de algunos reportes iniciales prometedores (Martineau et al. 1996, Nubiola et al. 1989), los resultados han sido contradictorios (Draus et al. 2006, Gayral et al. 2009, Alvarez et al. 2000, Dionigi et al. 2008) y actualmente su uso está recomendado principalmente para facilitar el control del gasto y favorecer el manejo de la herida (Joyce y Dietz 2009). En pacientes en los que no hay disminución del gasto (> 50%) o en aquellos en que no hay cierre en 2 a 3 semanas, se recomienda discontinuar su uso (Makhdoom et al. 2000, Hollington et al. 2004).

Los estudios de imagen son esenciales para “mapear” la FEC y demostrar la anatomía y características del intestino adyacente a la fístula. En general, la fistulografía es el que brinda la mayor cantidad de información (Edmunds et al. 1960). Los principales datos que ofrece son: localización (Chapman et al. 1964), longitud del trayecto fistuloso, tamaño del defecto intestinal (Chapman et al. 1964), características del intestino adyacente (Aguirre et al. 1974), permeabilidad

del intestino distal (oclusión distal) (Chapman et al. 1964), presencia de continuidad intestinal (fístulas terminales o laterales) (Chapman et al. 1964) y presencia de abscesos asociados (Aguirre et al. 1974). Además, la fistulografía es muy útil para establecer la presencia de factores que favorecen la persistencia de la FEC. Otros estudios con medio de contraste pueden ser útiles de acuerdo a la localización de la FEC (ej. colon por enema, esofagograma, serie gastro duodenal, etcétera.) (Visschers et al. 2008). La fistuloscopia (a través del trayecto fistuloso) puede utilizarse como método de estudio, pero también de manejo y durante el cual pueden realizarse desbridamiento y cierre con buenos resultados (Lange et al. 1990).

En su evolución, la principal complicación de las FEC es la sepsis (Edmunds et al. 1960, Halversen et al. 1969). El cirujano debe permanecer siempre alerta sobre esta posibilidad. Debe sospecharse en aquellos casos en los que no hay mejoría en los parámetros nutricionales a pesar del apoyo nutricional adecuado, aquellos con datos clínicos de infección o en los que existe deterioro a pesar de un tratamiento médico adecuado.

Además de intentar llegar al CE de la FEC, el manejo médico tiene como objetivo optimizar las condiciones del paciente previo a ser sometido al tratamiento quirúrgico, en aquellos que eventualmente podrían requerir del mismo.

3.4 Cierre Espontáneo

El CE reportado en diferentes estudios es muy variable y oscila entre el 15 y 71% (Visschers et al. 2008, Campos et al. 1999, McIntyre et al. 1984, Halversen et al. 1969, Hollington et al. 2004, Sitges-Serra et al. 1982, Wainstein et al. 2008) de los

pacientes. Cuando las FEC se originan en una institución con experiencia en el manejo de las mismas, existe una mayor probabilidad de CE (Campos et al. 1999, Martínez et al. 2008) y curación total (Mawdsley et al. 2008).

Existen factores relacionados con la FEC que son considerados como de mal pronóstico para el CE que incluyen: trayecto fistuloso < 2 cm (Berry y Fischer 1996), defecto en el intestino > 1 cm (Berry y Fischer 1996), oclusión distal (Chapman et al. 1964), intestino adyacente en malas condiciones (ej. enfermedad inflamatoria intestinal, cáncer, cuerpo extraño) (Aguirre et al. 1974), fístulas terminales (Chapman et al. 1964), fístulas múltiples (Martínez et al. 2008) y antecedentes de abdomen abierto (Visschers et al. 2008).

Las fístulas esofágicas (Berry y Fischer 1996, Foster y Lefor 1996), gastro-duodenales (Williams et al. 1997) y colónicas (Foster y Lefor 1996, Rose et al. 1986) tienen probabilidad del 50 al 70% de presentar CE, mientras que las intestinales, del 25 al 35% de los casos (Reber et al. 1978) (las yeyunales conllevan el peor pronóstico) (Martínez et al. 2008). Además, el tiempo para el CE también está asociado a la localización, siendo las fístulas de intestino delgado las que presentan el cierre más tardío (generalmente > 30 días) (Rose et al. 1986).

Las FEC de gasto alto tienen menor probabilidad de CE comparadas con las de gasto bajo (Campos et al. 1999, Martínez et al. 2008, Fischer et al. 2009). Sin embargo, debe hacerse notar que un factor que está relacionado con este hecho es que las complicaciones son más frecuentes en las FEC de gasto alto, por lo

que frecuentemente se opta por tratamiento quirúrgico más tempranamente en estos pacientes.

En pacientes con FEC de bajo gasto el uso de gelfoam (Khairy et al. 2000), soluciones con aminoácidos (Marone et al. 1989), cianoacrilato (Billi et al. 1998), “*coils*” (Padillo et al. 1999) o fibrina (Draus et al. 2006, Hwang y Chen 1996) para ocluir el trayecto fistuloso han mostrado resultados satisfactorios, pero principalmente en fístulas de gasto < 20 ml.

La presencia de sepsis perpetúa la FEC (Aguirre et al. 1974). Sin embargo, su ausencia no garantiza el CE; de hecho, se ha demostrado que la persistencia de FEC por más de un mes en pacientes sin sepsis, está relacionado con una probabilidad menor del 10% de CE (Reber et al. 1978, Prickett et al. 1991).

3.5 Tratamiento Quirúrgico

Entre el 30% y 80% de los pacientes requieren alguna operación durante el manejo de la FEC, siendo el control de la sepsis la principal indicación de tratamiento quirúrgico (Soeters et al. 1979, Buechter et al. 1991). Otras indicaciones comunes son la presencia de los factores previamente mencionados como de mal pronóstico para CE (fístulas terminales, trayectos cortos, defectos grandes, oclusión intestinal, etcétera.) (Chapman et al. 1964, Dudrick et al. 1999), deterioro del paciente por el gasto (principalmente FEC con gasto alto) (Martínez et al. 2008, Fischer 1983), múltiples bocas fistulosas (Martínez et al. 2008), localización (yeyuno) (Martínez et al. 2008) y persistencia (Soeters et al. 1979). Las fístulas que drenan directamente hacia la piel o hacia una herida granulada son consideradas como entero-atmosféricas (Schechter et al. 2006) y la

probabilidad de CE es prácticamente nula (Dudrick et al. 1999, Joyce y Dietz 2009, Schechter et al. 2006). Su manejo específico amerita consideraciones aparte (ver abajo).

Es claro que los pacientes con FEC y sepsis abdominal que no puede ser resuelta con tratamiento médico o radiológico deben ser intervenidos a la brevedad posible para lograr el control de la misma (Hill 1983). Sin embargo, determinar el tiempo ideal para operar a pacientes con FEC que no cursan con sepsis abdominal y que no han llegado al CE o que cuentan con factores que no lo favorecen, es más controvertido.

Como se mencionó antes, una de las finalidades del tratamiento médico es la preparación del paciente para una eventual cirugía. Así, idealmente antes de ser intervenido, el paciente debe estar en condiciones óptimas, libre de sepsis y con concentraciones séricas de albúmina y otros parámetros de laboratorio adecuados para realizar el procedimiento quirúrgico (Visshers et al. 2008).

En la disyuntiva de cuándo operar a estos pacientes, inicialmente fue recomendado el tratamiento temprano en pacientes con fístulas de intestino delgado (Edmunds et al. 1960). Posteriormente se demostró una menor mortalidad y mayor eficiencia del tratamiento quirúrgico en aquellos que fueron sometidos a cirugía 6 semanas después de la última cirugía abdominal (Hill 1983, Fischer 1983, Nassos y Braash 1971). Actualmente, la mayoría de los autores sugieren un lapso > de 4 meses (Osborn y Fischer 2009, Evenson y Fischer 2006, Fischer et al. 2009, Lynch et al. 2004) llegando incluso hasta intervalos > 6 a 12 meses en casos seleccionados (Schechter et al. 2009).

Se considera que un abdomen libre de infección logró ya el control del proceso inflamatorio y por lo tanto existe disminución del número y firmeza de las adherencias. Esto provee en teoría de una cavidad más “amigable”, con lo que puede esperarse una cirugía más segura (Rubelowsky y Machiedo 1991, Fazio et al. 1983).

Lo ideal es que la operación sea programada y como la única del día, ya que la duración puede ser muy variable. El abordaje se prefiere con incisiones a distancia de la cicatriz original (Hill 1983), para preferentemente entrar en sitios considerados como “vírgenes” (Osborn y Fischer 2009), donde se esperan adherencias más laxas, y así comenzar con la disección completa del intestino. Es recomendable realizar la disección inicial hacia las partes laterales, y evitar incidir directamente de manera frontal sobre la parte anterior de la cavidad abdominal (Osborn y Fischer 2009, Marinis et al. 2009); debe rodearse al intestino para poder despegarlo completamente de la pared abdominal y liberarlo desde los aspectos laterales y posterior de la cavidad. Finalmente, se sugiere disecar las adherencias inter asa, para evaluar por completo las condiciones e integridad del intestino, descartar la posibilidad de oclusión distal, y proceder entonces con la resección de la fístula (Osborn y Fischer 2009).

Entre las alternativas quirúrgicas, los mejores resultados han sido obtenidos con la resección y anastomosis primaria (Hill 1983, McIntyre et al. 1984, Reber et al. 1978). Otras opciones incluyen resección con ostomía proximal (Halversen et al. 1969, Jamshidi y Schechter 2007), resección y anastomosis con ostomía proximal (de protección) (Visshers et al. 2008, Halversen et al. 1969, Lynch et al. 2004), colocación de sondas intraluminales (Kearney et al. 1997) y cierre primario

(Schein 1999). La efectividad quirúrgica global es reportada entre 70% y 90% (Visshers et al. 2008, Mawdsley et al. 2008, Draus et al. 2006, Wainstein et al. 2008, Reber et al. 1978, Prickett et al. 1991, Lynch et al. 2004, Martínez et al. 2008).

El cierre de la pared abdominal es crucial para la evolución postoperatoria satisfactoria del paciente (Connolly et al. 2008). Siempre que sea posible debe cerrarse en forma primaria. En quienes esto no es posible, el cierre con la técnica de separación de componentes ha demostrado buenos resultados (Connolly et al. 2008). El uso de materiales biológicos (Jamshidi y Schecter 2007) y mallas permanentes o temporales está a criterio del cirujano. Los resultados con estos procedimientos han sido variados, ya que en algunos casos se reportan como exitosos, mientras que en otros, se ha descrito una mayor probabilidad de infección, recurrencia e incluso el desarrollo de nuevas fístulas (sobretudo con el uso de mallas permanentes) (Visshers et al. 2008, Connolly et al. 2008, Fischer 2009, Becker et al. 2007). Debido a esto, algunos autores prefieren cerrar el defecto solamente con piel o con alguna malla absorbible. Sin embargo, estas alternativas tendrán como consecuencia irremediable, la formación en el mejor de los casos de una hernia incisional gigante, cuya reparación ulterior puede llegar a tener una mortalidad operatoria de hasta 5% (Connolly et al. 2008, Fischer 2009).

3.6 Fístulas enteroatmosféricas

El uso, y en algunos casos abuso, del abdomen abierto en pacientes con trauma o sepsis abdominal, trajo como consecuencia el aumento en el desarrollo de las llamadas fístulas entero-atmosféricas. Éstas son aquellas que tienen exposición

de mucosa a través de una herida granulada, se presentan en el 10 al 15% de todos los casos de pacientes manejados con el abdomen abierto y hasta en el 50% de los pacientes en quienes nunca se realiza el cierre quirúrgico de la pared (Texeira et al. 2009, Fischer et al. 2009, Schechter et al. 2006, Jamshidi y Schechter 2007, Becker et al. 2007, Mastboom et al. 1992). Frecuentemente estos pacientes tienen múltiples bocas fistulosas. Debido a que en este tipo de fístulas el proceso inflamatorio es continuo, es recomendable un periodo de espera de cuando menos 6 a 12 meses para ser intervenidos quirúrgicamente, en comparación con los 3-6 meses sugeridos para aquellos con fístulas ocultas (sin exposición de mucosa intestinal) (Shechter et al. 2009). A pesar de que han sido reportadas técnicas locales para tratar de favorecer el cierre, los resultados exitosos sólo oscilan entre el 40% y 60% (Reber et al. 1978, Fischer 2009, Sarfeh y Jakowatz 1992); más aún, en los casos en los que la técnica falla, el defecto de la “nueva” fístula es incluso mayor que el original (Shechter et al. 2009, Sarfeh y Jakowatz 1992). La mortalidad global en pacientes con fístulas entero-atmosféricas es alrededor del 50% (Mastboom et al. 1992, Sriussadaporn S et al. 2006, Schein y Decker 1990).

3.7 Recurrencia

La recurrencia reportada posterior al tratamiento quirúrgico varía del 17 al 33% (Hollington et al. 2004, Lynch et al. 2004, Brenner et al. 2009). Los factores relacionados con ésta, incluyen: presencia de sepsis abdominal activa al momento de la cirugía (McIntyre et al. 1984), localización (> en intestinales vs colónicas) (Brenner et al. 2009), tipo de cirugía realizada para la reparación (> para cierre primario vs resección) (McIntyre et al. 1984, Lynch et al. 2004), tipo de

anastomosis realizado (> en mecánica vs manual) (Brenner et al. 2009), tiempo entre la última cirugía y la reparación (menor recurrencia con espera > 4 meses) (Lynch et al. 2004, Brenner et al. 2009) y tipo de cierre realizado para la pared abdominal (> en quienes se colocó malla de polipropileno) (Connolly et al. 2008). El pronóstico de los pacientes con recurrencia es malo, ya que únicamente del 25% al 50% logran el cierre ulterior de la FEC, ya sea con tratamiento médico o quirúrgico (Hollington et al. 2004, Lynch et al. 2004, Brenner et al. 2009).

La tasa global de curación total, que incluye a pacientes con CE, y con tratamiento quirúrgico, oscila actualmente entre el 70% (Mawdsley et al. 2008) y el 90% (Visshers et al. 2008, Draus et al. 2006, Hollington et al. 2004).

3.8 Mortalidad

La sistematización y estricto manejo protocolario de estos pacientes han permitido un descenso en la mortalidad de cifras > 40%, a tasas de 5 a 20% en algunas series (Soeters et al. 1979, Martínez et al. 2008, Draus et al. 2006, McIntyre et al. 1984, Wainstein et al. 2008). Las principales complicaciones relacionadas con mortalidad son DHE (Edmunds et al. 1960), desnutrición (Chapman et al. 1964, Fazio et al. 1983) y sepsis (Edmunds et al. 1960, Aguirre et al. 1974). A pesar de que las primeras dos persisten como factores desencadenantes de muerte, en realidad ésta situación es remota en la actualidad, gracias a los avances en el manejo médico intensivo y el apoyo nutricional. Aun así, la presencia de hipoalbuminemia es un factor relacionado con la mortalidad, con cifras de aproximadamente el 19% (Visshers et al. 2008, Martínez et al. 2008) en pacientes

con albúmina < 3 g/dl, y que llega hasta 42% en aquellos con < 2.5 g/dl (Fazio et al. 1983).

La sepsis continúa siendo la principal causa de muerte en pacientes con FEC (Visshers et al. 2008, Campos et al. 1999, Mawdsley et al. 2008, Sheldon et al. 1971, Martínez et al. 2008, Hollington et al. 2004, Aguirre et al. 1974, Wainstein et al. 2008, Lynch et al. 2004). Las cifras son contundentes ya que la mortalidad en su presencia puede llegar hasta 85% (Edmunds et al. 1960, Reber et al. 1978), mientras que es menor al 2% cuando no hay sepsis, o ésta ha sido controlada (Martínez et al. 2008, Fazio et al. 1983).

Los factores asociados a mortalidad y relacionados directamente con la fístula incluyen localización, gasto, número, drenaje a través de una herida y defecto de pared grande (Visshers et al. 2008, Lévy et al. 1989, Schein y Decker 1991). Otros relacionados con el paciente y el manejo son edad (Visshers et al. 2008, Lévy et al. 1989, Fischer et al. 2009), referencia de los pacientes a centros especializados (Schein y Decker 1991) e implementación de un manejo médico o quirúrgico adecuado. La mayoría de los autores reportan que el gasto alto en FEC está asociado a mayor mortalidad (Visshers et al. 2008, Campos et al. 1999, Mawdsley et al. 2008, Martínez et al. 2008, Fazio et al. 1983). En general, la desestabilización de estos pacientes es más frecuente como consecuencia de las pérdidas importantes de agua, electrolitos y proteínas. Esto puede conllevar al desarrollo de complicaciones y muerte. Íntimamente relacionada al gasto, está la localización de las FEC. Las fístulas de colon y esófago, habitualmente, de gasto bajo tienen una mortalidad menor comparadas con las de intestino delgado (yeyuno e íleon) (Soeters et al. 1979, Sitges-Serra et al. 1982). Cabe mencionar

que dentro de estas últimas, las fístulas yeyunales tienen una mortalidad mayor en comparación con las ileales (Fazio et al. 1983, Nassos y Braash 1971) y han sido identificadas como un factor independiente relacionado a mortalidad (Martínez et al. 2008). Otros factores reportados como de mal pronóstico para la vida son: fístulas múltiples (Lévy et al. 1989, Martínez et al. 2008), aquellas que drenan a través de heridas quirúrgicas dehiscentes (Visshers et al. 2008, Lévy et al. 1989, Schein y Decker 1991) y las fístulas recurrentes (Visshers et al. 2008, Brenner et al. 2009).

3.9 Inmunonutrición

3.9.1 Generalidades

En la sepsis hay una elevación marcada, entre muchas otras, de las concentraciones de factor de necrosis tumoral alfa (FNT α), receptor de FNT, interleucina 1 (IL-1), interleucina 6 (IL-6), siendo los pacientes con concentraciones más altas los que tienen mayores probabilidades de fallecer (Calder 2007).

En las últimas dos décadas, algunos nutrientes específicos han sido agregados a fórmulas comerciales en un intento de modular la respuesta inflamatoria o inmune, con la finalidad de tener un efecto en la evolución clínica de los pacientes. Algunos de los términos que han sido utilizados para describirlos ha sido inmunonutrición o dietas inmunoestimuladoras (Jones y Heyland 2008).

Para ser considerada como inmunonutrición debe incluir por lo menos dos de las cuatro inmunonutrientes más usados (arginina, glutamina, ácidos omega-3 o

nucleótidos) (Heys et al. 2004, Heyland et al. 2001, Jones y Heyland 2008); también han sido mencionados algunos antioxidantes como selenio y vitamina E (Jones y Heyland 2008). La manera en que estos componentes interactúan entre ellos no es completamente conocida (Zhu et al. 2010). Es poco probable que haya efectos adversos con la utilización de estos inmunonutrientes debido a que la dosis es pequeña y son administrados por un corto periodo (Schloerb 2001).

La inmunonutrición no ha sido adoptada ampliamente como una modalidad terapéutica, en gran parte por la falta de reconocimiento de su efecto benéfico, así como preocupaciones acerca de las complicaciones asociadas al uso de la alimentación enteral en el periodo postoperatorio temprano (Mizock y Sriram 2011).

3.9.2 Glutamina.

La glutamina es un aminoácido que representa del 30 al 35% de todo el nitrógeno derivado de aminoácidos que es transportado en el plasma (Hall et al. 1996, Kim 2011). Además, representa más del 50% de los aminoácidos libres intracelulares en el músculo esquelético, el cual constituye la principal fuente de este aminoácido en los periodos de estrés (Hall et al. 1996). El pulmón y cerebro también son fuentes pero en menor cantidad (Bongers et al. 2007).

En 1955 se demostró que el requerimiento de los cultivos de tejidos era mucho mayor para glutamina que cualquier otro aminoácido, y que la ausencia de este aminoácido conducía a la muerte celular (Hall et al. 1996).

La concentración sérica normal de glutamina es 8-11 mg/dL (~600 µM/L) (Darmaun D et al. 1998) y para mantenerlos la ingesta diaria de glutamina es menor a 10 g/d; pero en pacientes que tienen catabolismo grave debe llegar a 20 a 40 g/d (Hall et al. 1996). Sin una fuente de glutamina exógena las concentraciones plasmáticas disminuyen y el cuerpo la sintetiza a partir de α -cetoglutarato un metabolito del ciclo de Krebs (Schloerb 2001).

La glutamina es la fuente predominante de energía de células que se reproducen rápidamente tales como los enterocitos (Hall et al. 1996, Jayarajan y Daly 2011, Wernerman 2008, Jones y Heyland 2008), las células inflamatorias y el hepatocito. Este aminoácido favorece procesos anabólicos (Jayarajan y Daly 2011), mantiene la barrera intestinal al mantener la integridad de la mucosa (su uso en ratas aumenta el peso de la mucosa intestinal y el contenido de ADN del intestino) (Hall et al. 1996), es el precursor del antioxidante glutatión (Kim 2011), purinas y pirimidinas por lo que es un precursor de ácidos nucleicos, regula el tamaño celular, influencia el transporte de nitrógeno entre los órganos, tiene una función amortiguadora en el riñón (Weitzel y Wishchmeyer 2010) y reduce el catabolismo de las proteínas (Finco et al. 2007, Roth 2007).

En algunas condiciones, como esfuerzo físico extenso, trauma y sepsis, la demanda de glutamina puede superar la capacidad del cuerpo de sintetizarla. Esto llevó a la reclasificación de la misma como un nutriente condicionalmente esencial (Hall et al. 1996). En pacientes críticamente enfermos hay un flujo de glutamina desde el músculo hacia órganos vitales (Bongers et al. 2007, Roth 2007).

El intestino consume grandes cantidades de glutamina. La mucosa del intestino delgado puede proveerse de glutamina desde la luz del intestino o desde la circulación, y absorbe el dipéptido alanina-glutamina sin hidrolizar (Hall et al. 1996). La glutamina puede ser metabolizada en el yeyuno para formar prolina, ornitina y citrulina. Más de una cuarta parte de la glutamina metabolizada en el intestino es liberada como citrulina que es el precursor de la síntesis de arginina (Vermeulen et al. 2007). En pacientes sépticos la concentración sérica de glutamina se mantiene estable, sin embargo, la captación de la misma por la mucosa intestinal disminuye. Lo que tiene como consecuencia ruptura de la barrera mucosa del intestino (Souba WW et al. 1990).

3.9.2.1 Efectos inmunológicos de la glutamina

- Inmunidad celular

Al ser la glutamina la principal fuente de energía del enterocito, su administración favorece la barrera intestinal y previene el desarrollo de lesiones (Vermeulen et al. 2007, Calder 2007). Además, contribuye a la formación de mucina con la síntesis de acetil-glucosamina y acetil-galactosamina (Kim 2011).

Como un precursor de purinas y pirimidinas, juega un papel importante en la preservación de la síntesis de ADN y mRNA, necesarios para la proliferación celular de linfocito y de la célula en general (Vermeulen et al. 2007). Además, de favorecer la actividad fagocitaria de los macrófagos y los neutrófilos, al aumentar las citocinas antiinflamatorias y la expresión de proteínas de choque térmico (Vermeulen et al. 2007).

En animales los linfocitos requieren de glutamina para poder proliferar en respuesta a un reto de antígenos.(Hall et al. 1996) Este aminoácido mejora la función de células T y la diferenciación de células B (Jayarajan y Daly 2011), estimula la expresión de CD25, CD71 y CD450, estimula las células Killer activadas por linfocinas (Roth 2007) y previene la apoptosis celular. Protege ante el choque séptico al evitar la disminución de la concentración de glutatión y por lo tanto reduce la muerte celular (Kim 2011).

- Inmunidad humoral

Uno de los principales efectos benéficos de la glutamina es la inducción de proteínas de choque térmico, específicamente la Hsp70 (Bongers et al. 2007). La tolerancia brindada por el Hsp70 protege contra la lesión celular, pulmonar, isquemia-reperfusión y choque séptico. La expresión de Hsp70 depende de la concentración de glutamina. Además, la glutamina favorece la expresión de Hsp70 en el intestino protegiéndolo de daño oxidativo y térmico (Weitzel y Wishchmeyer 2010).

La glutamina atenúa la liberación de citocinas inflamatorias posterior a enfermedad o lesión. Esto se ha relacionado con una disminución de las infecciones y mejor sobrevida. En un modelo de sepsis experimental, la administración temprana de glutamina con la subsecuente producción de Hsp70, disminuyó la liberación de IL-6, concentración de Proteína C Reactiva (PCR) y FNT α seis horas posterior a la lesión o cirugía (Weitzel y Wishchmeyer 2010). También aumenta la secreción de IL-1 (Roth 2007).

3.9.2.2 *Uso clínico de la glutamina*

Diversos estudios no han demostrado efectos adversos a la administración de glutamina en voluntarios sanos (Hall et al. 1996), ya sea de manera enteral o parenteral (Wernerman 2008).

La ingesta de glutamina favorece un balance nitrogenado positivo y la preservación del músculo esquelético (Hall et al. 1996). Cuando se administra hormona del crecimiento junto con nutrición parenteral (NP), hay una disminución del gasto de glutamina y del total de aminoácidos del músculo (Hall et al. 1996). La administración de 20 g de glutamina intravenosa (IV) disminuye el catabolismo muscular postoperatorio (Wernerman 2008).

La dosis de glutamina recomendada debe ser alrededor de 0.35 g/kg/d (Weitzel y Wishchmeyer 2010). Bajas concentraciones de glutamina han sido asociados con deficiencia inmunológica y aumento en la mortalidad (Jones y Heyland 2008).

Desde el punto de vista intestinal, los hallazgos del uso de glutamina muestran que la atrofia del intestino en animales puede ser atenuada con disminución de la translocación bacteriana (Wernerman 2008). La administración oral de glutamina demostró efectos benéficos en la integridad intestinal y en la incidencia global de enterocolitis necrotizante y septicemia en infantes pre-término (Kim 2011). Hay una menor incidencia de mucositis en pacientes sometidos a quimioterapia (Grimble 2005). En pacientes con fístula intestinal la administración de 0.3 g/kg/d de glutamina incrementó la resolución de la misma 13 veces (de Aguilar-Nascimento et al. 2007).

Las observaciones realizadas en pacientes con patología quirúrgica mostró que la administración enteral de glutamina disminuye la mortalidad de pacientes con complicaciones infecciosas menores (Jayarajan y Daly 2011), y la administración parenteral de dicha sustancia disminuye la mortalidad en pacientes con peritonitis (Grimble 2005). Su administración en pacientes críticos disminuyó la incidencia de neumonía, bacteremia y sepsis, aumentando la supervivencia (Jayarajan y Daly 2011, Wernerman 2008, Calder 2007, Jones y Heyland 2008, Alvarez 2003).

Se puede proponer la hipótesis que la administración efectiva de glutamina solamente es necesaria en pacientes con concentraciones plasmáticas bajas de ella (Roth 2007). La determinación de la concentración intracelular de glutamina fue un factor pronóstico significativo en pacientes con pancreatitis necrótica grave. Los pacientes que fallecieron tuvieron una concentración intracelular de 2 mM mientras que en los que sobrevivieron fue de 20 mM (Roth 2007).

Basado en hallazgos recientes la glutamina endovenosa tiene un nivel de recomendación A (Weitzel y Wishchmeyer 2010) y está indicada en todos los pacientes críticos con NP, y por vía enteral en pacientes de trauma y quemados para prevenir o tratar la deficiencia orgánica múltiple (DOM) y sepsis de los pacientes en terapia (Weitzel y Wishchmeyer 2010, Jones y Heyland 2008)

3.9.3 Arginina

La arginina es un aminoácido condicionalmente esencial que puede ser producido de una variedad de fuentes como glutamina y citrulina (Jayarajan y Daly 2011, Alvarez 2003). Es uno de los aminoácidos que contiene mayor cantidad de

nitrógeno y la suplementación con el mismo parece estar relacionado con un balance positivo de nitrógeno en pacientes críticos (Schloerb 2001). El destino de la arginina está caracterizado por su gran contenido de nitrógeno, es un componente integral del ciclo de la urea (Roth 2007). La ingesta diaria de arginina es aproximadamente 3 a 5 g/d (Zhu et al. 2010, Popovic et al. 2007).

La arginina está involucrada en la secreción de hormonas anabólicas tales como la insulina, hormona del crecimiento y prolactina que afectan el equilibrio nitrogenado, la síntesis de proteínas, y la producción de poliaminas, hidroxiprolina, colágena, creatinina y óxido nítrico (Jayarajan y Daly 2011, Calder 2007, Vermeulen et al. 2007, Alvarez 2003, Takeuchi et al. 2007, Drover et al. 2011). El óxido nítrico es un potente vasodilatador que regula el torrente sanguíneo y cumple funciones de inmunorregulador, tiene un papel importante en la muerte de parásitos, bacterias, virus y células cancerosas (Popovic et al. 2007). Las citocinas inflamatorias (IL-1, FNT α , interferon gama, IL-2) inducen la sintasa de óxido nítrico (Popovic et al. 2007). A bajas concentraciones de arginina, la sintasa de óxido nítrico forma superóxido. La combinación de superóxido con óxido nítrico tiene un efecto citotóxico (Calder 2007, Zhu et al. 2010, Roth 2007).

Las poliaminas promueven el crecimiento, regulan el ciclo y división celular, y pueden tener un rol restrictivo en la sobre expresión de citocinas proinflamatorias y proliferación de células T (Jayarajan y Daly 2011, Calder 2007).

La concentración sérica normal de arginina es de 74-120 $\mu\text{M/L}$ (Boger RH 2007), durante las primeras horas posteriores a la lesión, las concentraciones de arginina disminuyen al 50% y pueden mantenerse bajos por semanas (Mizock y Sriram

2011, Zhu et al. 2010, Davis JS et al. 2011). La disminución de arginina pocas horas después de la lesión demuestra que es más dependiente de un metabolismo acelerado de la misma que a una falta de ingesta (Zhu et al. 2010).

La arginina puede ser metabolizada por la vía de la arginasa 1 en urea y ornitina. La ornitina es un precursor de la prolina, la cual posteriormente se incorpora al tejido conectivo (Grimble 2005). Las citocinas anti-inflamatorias (IL-4, IL-10, IL-13 y factor de crecimiento tumoral β) inducen la formación de arginasa 1 (Popovic et al. 2007). Un aumento de la arginasa lleva a una depleción de arginina, disminución de la activación de las células T y la inmunocompetencia, con un aumento del riesgo de infección (Jones y Heyland 2008).

3.9.3.1 Efectos inmunológicos de la arginina

En 1994, en experimentos con animales, se encontró que previene la involución del timo, promueve la celularidad del mismo, la proliferación linfocitaria, la actividad de linfocitos T y células NK (Calder 2007, Zhu et al. 2010, Takeuchi et al. 2007). Los linfocitos T dependen de arginina para múltiples procesos tales como proliferación y el desarrollo de memoria (Popovic et al. 2007). Aumenta la fagocitosis y la adhesión de polimorfonucleares (PMN), y la actividad bactericida y citotóxica de los macrófagos (Takeuchi et al. 2007, Finco et al. 2007).

Puede reducir la producción de mediadores inflamatorios como IL-1, FNT α , PCR, e IL-6 en el sitio de la lesión, puede favorecer el crecimiento de tejido posterior a trauma o infección (Takeuchi et al. 2007).

Como precursor de óxido nítrico, éste mantiene la barrera mucosa intestinal y protege contra la invasión de patógenos (p ej. Giardia lamblia). Sin embargo, una dosis elevada de arginina, con un aumento de óxido nítrico, puede tener un efecto deletéreo en la mucosa intestinal y esto romper la barrera mucosa intestinal (Gatt M et al. 2007).

3.9.3.2 Uso clínico de la arginina

A diferencia de la glutamina, las dietas únicas con arginina no son utilizadas de manera habitual. La mayoría de los estudios clínicos han utilizado una combinación de este aminoácido junto con otros componentes habituales relacionados como inmunonutrientes, por lo que serán analizados como inmunonutrición.

3.9.4 Uso clínico de la inmunonutrición

Las infecciones son la causa más frecuente de morbilidad después de cirugía y hasta el 54% de todas las infecciones adquiridas en el hospital ocurren en pacientes con alto riesgo (Drover et al. 2011). La respuesta inflamatoria severa está relacionada con una producción excesiva de citocinas inflamatorias (FNT α , IL-1, IL-6 e IL-8) (Calder 2007). Los estudios han demostrado una disminución de éstas en los pacientes sometidos a tratamiento quirúrgico que recibieron inmunonutrición (Calder 2007, Gianotti et al. 1999, Giger et al. 2007, Braga et al. 1999, Braga 2002a). Sepsis e inflamación comúnmente llevan a DOM, que es frecuentemente la causa de muerte en pacientes en la Unidad de Cuidados

Intensivos (UCI). La DOM se piensa que está asociada a la inflamación y la falla metabólica celular y tisular (Weitzel y Wishchmeyer 2010).

3.9.4.1 Recomendaciones para su administración

Hay evidencia de que el daño oxidativo de la mitocondria puede ser irreversible desde las primeras 6-24 horas y es irreversible a las 48 horas posteriores al desarrollo de sepsis (trauma o lesión), por lo que mientras más pronto sean administrados estos aminoácidos es más probable que se obtengan resultados satisfactorios (Jones y Heyland 2008). Probablemente la mejor manera de prevenir las complicaciones derivadas de la cirugía es preparar al paciente con inmunonutrición (Alvarez 2003).

Los inmunonutrientes pueden requerir una semana o más de administración para que haya cambios en condiciones fisiológicas o patológicas (Schloerb 2001). Durante la fase preoperatoria permite el establecimiento de una carga favorable del inmunonutriente antes de que haya el estímulo quirúrgico. Estudios han reportado que el tiempo mínimo necesario sería de 72 horas para que haya efectos en los macrófagos (Klek et al. 2008, Mizock y Sriram 2011). La duración preoperatoria varía de 5 a 7 días (Cerantola et al. 2011).

El uso tanto preoperatorio como perioperatorio (preoperatorio y postoperatorio) han demostrado una disminución significativa de las complicaciones infecciosas (neumonía, absceso intraabdominal, sepsis, sepsis de la línea, infección de herida quirúrgica, fuga anastomótica, formación de fístula e infección de vías urinarias) y

una menor estancia hospitalaria (Drover et al. 2011, Heys et al. 2004, Cerantola et al. 2011, Sax 2001, Braga et al. 2002b, Xu et al. 2006, Senkal et al. 1999).

3.9.4.2 Tipo de pacientes

Gianotti (2009) no encontró diferencias con el apoyo con glutamina en pacientes bien nutridos, sin embargo, otros autores sí lo han encontrado (Cerantola et al. 2011). Hay una disminución de complicaciones infecciosas tanto en pacientes bien nutridos como en pacientes desnutridos, pero el efecto es mayor en estos últimos. Probablemente la disminución de PCR permite que el paciente presente síntesis de proteínas constitutivas más aquellas relacionadas con la respuesta aguda (Sax 2001).

Aunque se ha visto mejoría de los pacientes quirúrgicos con la inmunonutrición, esto no se ha observado en los pacientes críticos debido a que la fisiopatología de estos últimos es diferente (Jones y Heyland 2008).

Se ha tenido mejor evolución (menor incidencia de infecciones y estancia hospitalaria) en pacientes quirúrgicos oncológicos y de cirugía gastrointestinal (Akbarshahi et al. 2008, Drover et al. 2011, Cerantola et al. 2011, Takeuchi et al. 2007, Giger et al. 2007, Heyland et al. 2001, Xu et al. 2006). Hay una disminución de la formación de fístula de estoma y mejoría en la curación de herida quirúrgica (Akbarshahi et al. 2008).

Los resultados de inmunonutrición en pacientes críticos han sido algo contradictorios. (Jayarajan y Daly 2011) En 2001 Heyland reportó un meta-análisis sugiriendo que las dietas con arginina no eran benéficas para pacientes críticos y

podían afectar adversamente la evolución en esta población (Drover et al. 2011). Se encontró una mayor mortalidad de los pacientes que recibieron una dosis alta de arginina, mientras que no hubo diferencia en pacientes con dosis bajas (Heys et al. 2004, Heyland et al. 2001). Una de las explicaciones de por qué se presenta mayor mortalidad de los pacientes críticos es el hecho que el óxido nítrico produce vasodilatación y esto puede ser un factor que induzca un efecto deletéreo (Heys et al. 2004).

Resumiendo, a la fecha la inmunonutrición es la única terapia efectiva que recupera la función inmunitaria y disminuye las infecciones posteriores a la lesión (Zhu et al. 2010).

Las prácticas actuales de las Asociaciones Americana y Europea de Nutrición sugieren que la inmunonutrición está indicada en pacientes que serán sometidos a cirugía gastrointestinal electiva (Mizock y Sriram 2011). Concluyen que las dietas suplementadas con arginina deben ser prescritas para todo los pacientes que son sometidos a cirugía electiva con riesgo elevado de complicaciones infecciosas (Drover et al. 2011).

4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Las FEC son complicaciones secundarias a operaciones intraabdominales en la mayoría de los casos. Durante el tratamiento de las FEC que frecuentemente dura meses, los pacientes están expuestos a gran cantidad de complicaciones, siendo las principales DHE, desnutrición y sepsis.

El DHE, principal causa de muerte en los primeros reportes se encuentra actualmente controlado por el manejo intensivo que recibe el paciente al momento de realizar el diagnóstico o ser referido a una unidad especializada para su manejo.

La desnutrición, que puede ser significativa por la pérdida, por ejemplo de fístulas con gasto alto, disminuyó significativamente con el desarrollo de la NP y las dietas elementales y poliméricas para el apoyo enteral,.

Aún con estos avances, la mortalidad, relacionada con sepsis, se ha mantenido, permaneciendo en el nivel actual de 10 al 20%. Por lo que los esfuerzos deben enfocarse en el control de esta complicación con la idea de mejorar el pronóstico de los pacientes.

Manejar a los pacientes con FEC con dieta enteral ha demostrado ser de utilidad ya que disminuye la translocación bacteriana y favorece la recuperación intestinal. El uso de dietas ricas en glutamina y arginina ha demostrado utilidad en pacientes a quienes se les realizan anastomosis intestinales, sin embargo, su uso no ha sido demostrado en caso de pacientes con FEC ya establecidas.

Se ha visto, además, que el uso de glutamina mejora las condiciones de las anastomosis realizadas en animales de experimentación. Así que también podría tener un efecto benéfico en los pacientes con FEC que a pesar del tratamiento médico requieran tratamiento quirúrgico. Por otro lado, la arginina tiene un efecto en la respuesta inmunológica del paciente con lo que tiene una menor probabilidad de desarrollo de complicaciones sépticas.

5. HIPÓTESIS

La administración enteral preoperatoria de glutamina y arginina en pacientes sometidos a tratamiento quirúrgico para resolución de fístulas enterocutáneas:

- a) Mejora la evolución postoperatoria.
- b) Disminuye la incidencia de complicaciones infecciosas.
- c) Disminuye la recurrencia de FEC.
- d) Aumenta la curación total.
- e) Disminuye la mortalidad operatoria.
- f) Disminuye las concentraciones séricas postoperatorias de marcadores humorales pro-inflamatorios (IL-6 y proteína C reactiva).

6. OBJETIVOS

Evaluar el efecto de la administración enteral preoperatoria de glutamina y arginina en pacientes sometidos a tratamiento quirúrgico para la resolución de fístulas enterocutáneas con respecto a:

- a) La evolución postoperatoria.
- b) La presencia de complicaciones infecciosas.
- c) La recurrencia de FEC.
- d) La curación total.
- e) La mortalidad.
- f) Las concentraciones séricas postoperatorias de marcadores humorales pro-inflamatorios (IL-6 y proteína C reactiva).

7. DISEÑO EXPERIMENTAL

7.1 Pacientes

El estudio fue realizado en el Servicio de Gastrocirugía del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI, en el Servicio de Gastrocirugía del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS). Fueron ingresados los pacientes con FEC de intestino delgado (yeyuno e íleon) y colon que fueron sometidos a tratamiento quirúrgico para resolución de la misma.

En este estudio se incluyeron 27 hombres y 13 mujeres con una mediana de edad de 53 años (31-86); 24 de ellos (63%) referidos de otros hospitales y los restantes pacientes del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI. El origen del paciente (referido o no de otro hospital) no fue determinante para ingresar al estudio. Posterior al diagnóstico de FEC, los pacientes fueron estudiados en búsqueda de sepsis o infección que ameritara tratamiento quirúrgico. Una vez descartado lo anterior, se corroboró la existencia de por lo menos un metro de intestino delgado proximal a la fístula para ser candidato a recibir apoyo nutricional enteral durante su manejo. Los pacientes que no cumplieran con los factores antes mencionados no fueron candidatos para entrar en el protocolo.

En todos los casos el origen de la fístula fue postoperatorio y en 18 pacientes (45%) la cirugía fue urgente. Las enfermedades y cirugía iniciales que originaron la fístula se encuentran listadas en los Cuadros 1 y 2, respectivamente. Con respecto a la localización de la FEC, estaba localizada en el yeyuno en 20

pacientes (50%), en el íleon en 16 pacientes (40%) y en el colon en cuatro pacientes (10%). El gasto fue alto en 26 pacientes (65%). Treinta pacientes (75%) tenían fístulas enteroatmosféricas y 26 pacientes (65%) tuvieron antecedentes de abdomen abierto. Al ingreso o diagnóstico estaban desnutridos 25 pacientes (63%), 10 tenían sepsis (25%) y 15 DHE (38%).

Cuadro 1. Diagnóstico inicial en 40 pacientes con fístulas enterocutáneas.

Diagnóstico inicial	n (Control,experimental)
Estatus colostomía por enfermedad diverticular	9 (5,4)
Oclusión intestinal	8 (0,8)
Trauma. (HPAF)	3 (1,2)
Cirugía ginecológica (resección tumor ovario benigno 2, maligno 1)	3 (3,0)
Enfermedad diverticular complicada	2 (2,0)
Absceso pancreático	2 (2,0)
Estatus colostomía por fístula recto vaginal	2 (2,0)
Estatus ileostomía por apendicitis aguda	2 (2,0)
Perforación intestinal inflamatoria	2 (2,0)
Hernia incisional	2 (0,2)
Cáncer de recto	2 (0,2)
Fistula enterocutánea	2 (0,2)
Estatus ileostomía por hernia inguinal complicada	1 (1,0)

HAPF: herida por proyectil de arma de fuego.

Cuadro 2. Cirugía inicial en 40 pacientes con fístulas enterocutáneas.

Cirugía inicial	n (Control,experimental)
Cierre de colostomía	11 (7,4)
Resección intestinal EEA	9 (3,6)
Cierre de ileostomía	5 (3,2)
Cierre primario perforación intestinal	4 (2,2)
Proctocolectomía	2 (0,2)
Ileostomía por oclusión intestinal complicada	2 (0,2)
Colostomía por enfermedad diverticular	2 (2,0)
Drenaje de absceso intrabdominal	2 (2,0)
Colostomía por oclusión intestinal complicada	2 (0,2)
Ooforectomía	1 (1,0)

EEA: entero entero anastomosis

Todos los pacientes recibieron el manejo habitual de nuestro servicio que está basado en el esquema de Chapman (1964) y Sheldon (1971) descrito previamente. De acuerdo a las características de la fístula y las condiciones generales de los pacientes se determinó el tipo de apoyo nutricional que ameritaron, ya sea parenteral, enteral o mixto. Recibieron apoyo nutricional 29 pacientes (73%) con NP, los restantes fueron manejados con dieta enteral. La mediana del uso de NP fue de 140 días (32-841).

7.2 Grupos de Investigación

Una vez que se decidió el tratamiento quirúrgico, todos por persistencia de la fístula, fueron divididos en dos grupos. Las características generales de cada uno de los grupos se presentan en el Cuadro 3.

El grupo experimental recibió durante los siete días previos a la cirugía 4.5 g/d de arginina (Nestlé, Suiza) diluidos en 125 mL de agua y 10 g/d de glutamina (Baxter, EEUU) diluidos en 125 mL de agua. El grupo control recibió 250 mL de agua purificada.

El tiempo y tipo de tratamiento quirúrgico fue decidido por el cirujano a cargo del paciente. Posterior al tratamiento quirúrgico no hubo apoyo enteral con glutamina y arginina. El inicio de la vía oral fue de acuerdo a la evolución clínica del paciente.

Cuadro 3: Características demográficas y clínicas por grupo de 40 pacientes con fístulas enterocutáneas postoperatorias.

Variable	Grupo control (n=20)		Grupo experimental (n=20)		p
	n	%	n	%	
Género					
Masculino	9	45	18	90	0.002
Femenino	11	55	2	10	
Localización					
Yeyuno	8	40	12	60	0.243
Ileon	10	45	6	20	
Colon	2	15	2	10	
Fístula gasto					
Alto (>500 ml)	14	70	12	60	0.507
Bajo (≤500 ml)	6	30	8	40	
Tracto					
Simple	20	100	20	100	1.0
No. de fistulas					
Múltiple	9	45	4	20	0.091
Única	11	55	16	80	
Operación inicial					
Urgente	8	40	8	40	1.0
Electiva	12	60	12	60	
Origen del paciente					
Referido	14	70	12	60	0.507
HECMN SXXI	6	30	8	40	
Sepsis					
Si	4	20	6	30	0.465
No	16	80	14	70	
Desnutrición					
Si	13	65	12	60	0.774
No	7	35	8	40	
Desequilibrio hidroelectrolítico					
Si	9	45	6	30	0.327
No	11	55	14	70	
Abdomen Abierto					
Si	12	60	14	70	0.507
No	8	40	6	30	
Fístula enteroatmosférica					
Si	14	70	16	80	0.465
No	6	30	4	20	
Nutrición parenteral					
Si	15	75	14	70	0.723
No	5	25	6	30	

Los pacientes fueron seguidos durante toda la evolución postoperatoria hasta su egreso o defunción. Fueron documentadas las siguientes complicaciones infecciosas y quirúrgicas:

-Absceso intra abdominal: colección de material purulento diagnosticado por drenaje percutáneo o en reoperación.

-Bacteriemia: datos clínicos de bacteriemia (fiebre y/o escalofrío) confirmado con hemocultivo.

-Infección de catéter central: datos clínicos de inflamación en el sitio de entrada y cultivo positivo de la punta del catéter.

-Neumonía: datos clínicos de neumonía, radiografía anormal de tórax y cultivo positivo de esputo o lavado bronquial.

-Dehiscencia de anastomosis o recurrencia de la fístula: salida de material intestinal a través de la anastomosis con corroboración radiológica o clínica

-Infección de vías urinarias: datos clínicos (disuria y/o fiebre) y crecimiento de >100,000 colonias bacterianas en urocultivo.

En los días previo a la cirugía (día -1), y el primero, tercero y séptimo postoperatorios (+1, +3 y +7) a los pacientes se les extrajo por punción venosa 15 mL de sangre para la realización de los exámenes del laboratorio de control.

7.3 Determinación de citocinas séricas

Tres mililitros de sangre del tubo sin anticoagulante fueron centrifugados a 2500 rpm durante 10 minutos a 8 grados centígrados. Se extrajo el suero con micropipetas y puntas desechables. Se guardaron alícuotas de 250 μ L en tubos

Eppendorf de 0.5 mL. Posteriormente se congelaron a -70°C para su posterior análisis.

Se realizó el método de ELISA para la cuantificación de IL-6, mediante el kit OptEIA™ (Pharmingen). El procedimiento en general se explica a continuación:

Se utilizaron placas de 96 pozos y se cubrieron con 50 μL de anticuerpo de captura diluido en solución reguladora (la concentración dependió de la citocina, de acuerdo a las recomendaciones del fabricante). Se incubaron toda la noche a 4°C (en cuarto frío) y al día siguiente se lavaron 3 veces con solución de fosfatos de lavado (PBS con Tween-20 0.05%).

Los pozos fueron cubiertos con 200 μL de solución reguladora de bloqueo (PBS con FBS 10%, pH 7.0) y permanecieron en incubación por 1 hora a temperatura ambiente, después se lavaron 3 veces con solución reguladora de lavado.

Se prepararon diluciones seriadas del estándar de cada citocina analizada de acuerdo a las indicaciones del fabricante y por duplicado se colocaron 100 μL de cada concentración estándar y 100 μL por duplicado de cada muestra incluyendo el control estándar. Las placas permanecieron en incubación por dos horas a temperatura ambiente y se lavaron cinco veces con solución reguladora de lavado.

Se añadieron 100 μL de solución de detección (anticuerpo de detección más estreptavidina-HRP) a cada pozo y se incubaron por una hora a temperatura ambiente. Se lavaron siete veces con solución reguladora de lavado.

Se añadieron 100 µL de solución sustrato (tetrametilbenzidina más peróxido de hidrógeno) a cada pozo y se incubaron por 30 minutos a temperatura ambiente protegido de la luz. La reacción fue detenida con 50 µL de solución de ácido sulfúrico 2 N y 30 minutos después se cuantificó la absorbancia a 450 nm.

Para la determinación de PCR se utilizó un test inmunoturbidimétrico potenciado con partículas. Una vez extraído la sangre, tres mililitros del tubo sin anticoagulante fueron centrifugados a 2500 rpm durante 10 minutos a 8 grados centígrados. Se extrajo el suero con micropipetas y puntas desechables. La PCR humana se aglutinó con las partículas de látex recubiertas con anticuerpos monoclonales anti-PCR. El precipitado se determinó por turbidimetría en un analizador Roche/Hitachi 912 (Roche, Alemania).

7.4 Análisis estadístico

Todos los datos fueron captados y manejados en una base de datos de Microsoft Excel (Microsoft, EEUU). El análisis de resultados fue realizado con el programa estadístico SPSS versión 16 (SPSS, EEUU). A menos que se especifique lo contrario las variables numéricas son referidas como mediana (rango). Nuestro análisis estadístico está basado en la *intención de tratar*. Para determinar las diferencias entre las variables de los dos grupos se usó la prueba de T Student para las variables continuas y la prueba exacta de Fischer para las variables nominales. Todas las comparaciones fueron de dos vías. Se consideró significativa una diferencia con intervalo de confianza de 95% ($p < 0.05$).

8. RESULTADOS

8.1 Cirugía

Más de dos terceras partes de los pacientes no tenían vía oral de administración al momento de iniciar el tratamiento con glutamina y arginina, sin embargo, este fue bien tolerado al solamente presentar distensión abdominal y en ocasiones náusea, que fueron manejados con medicación sintomática sin complicaciones. No hubo pacientes que abandonaran el tratamiento. Existió un ligero aumento del gasto de la fístula con el inicio de administración enteral, la variación del gasto consistió en un aumento menor de 100 mL en la mayoría de los casos, por lo que no fue necesario realizar algún cambio en el manejo establecido.

Se realizó tratamiento quirúrgico en todos los pacientes. Los datos referentes al tipo de tratamiento y evolución postoperatoria se presentan en el Cuadro 4.

En 36 pacientes (95%) la cirugía fue resección de la fístula con anastomosis primaria. En dos casos fue realizado cierre primario. El cierre total de la pared fue más frecuente en el grupo experimental, sin embargo, la diferencia no fue significativa. Otros tipos de cierre de pared fueron realizados con la colocación de plástico subaponeurótico más cierre de piel, bolsa de Bogotá o cierre únicamente de piel. El tipo de anastomosis realizada fue a criterio del cirujano y fue significativamente más frecuente la anastomosis mecánica en el grupo control que en el grupo experimental.

Cuadro 4: Resultados y tipo de cirugía por grupo de 40 pacientes sometidos a cirugía para cierre de fístulas enterocutáneas.

Variable	Grupo control		Grupo experimental		p
	n	%	n	%	
Cirugía					
Resección y anastomosis primaria	18	90	20	100	0.147
Cierre primario	2	10	0	0	
Cierre de pared					
Si	5	25	8	40	0.311
No	15	75	12	60	
Anastomosis					
Mecánica	8	40	2	10	0.001
Manual	12	60	18	90	
Recurrencia					
Si	11	61	2	10	0.001
No	7	39	18	90	
Complicaciones infecciosas					
Si	7	35	0	0	0.004
No	13	65	20	100	
Número de eventos infecciosos	14		0		
Estancia hospitalaria postoperatoria. Media (DE)	90.95 (148.8)		15.15 (6.88)		0.029
Curación total					
Si	13	65	19	95	0.044
No	7	35	1	5	
Muerte					
Si	2	10	1	5	0.548
No	18	90	19	95	

DE: desviación estándar.

8.2 Infecciones

Siete pacientes tuvieron complicaciones relacionadas con infección, todos del grupo control. No hubo complicaciones relacionadas con infección en los pacientes del grupo experimental. ($p < 0.01$). En total, hubo 14 infecciones (neumonía 6, bacteriemia 5, infección de catéter central 2 e infección de vías urinarias 1) en estos 7 pacientes (uno de ellos tuvo 5 infecciones). En el Cuadro 5 podemos observar la relación entre recurrencia, complicaciones infecciosas y estancia hospitalaria.

8.3 Recurrencia

Hubo recurrencia de la fístula en 13 pacientes (34%) posterior a cierre quirúrgico definitivo; 11 pacientes (61%) del grupo control y 2 pacientes (10%) del grupo experimental ($p < 0.005$). El manejo de estas recurrencias fue el siguiente: en el grupo control, manejo conservador (sin tratamiento quirúrgico) en tres casos, de estos, dos cerraron con este manejo y el tercer paciente solicitó su envío a otra unidad. Los ocho pacientes restantes fueron nuevamente intervenidos quirúrgicamente, dos cerraron, cuatro fueron egresados y están siendo vistos en la consulta externa con fístulas con gasto menor a 50 mL y dos fallecieron. Los dos pacientes con recurrencia del grupo experimental cerraron con manejo conservador.

Los dos pacientes con cierre primario tuvieron recurrencia de la fístula. La primera es una paciente que después de 6 nuevas cirugías tiene actualmente intestino

corto y está con NP domiciliaria permanente. El segundo tiene una fístula colónica de bajo gasto y no acepta tratamiento quirúrgico.

Cuadro 5. Relación de recurrencia, complicaciones infecciosas y estancia hospitalaria postoperatoria (PO) por grupo.

Grupo	Recurrencia	Infección	Estancia PO
Control	Si (n=11)	Si (n=6)	130 (96-659)
		No (n=5)	36 (7-78)
	No (n=9)	Si (n=1)	236
		No (n=8)	11 (7-22)
Experimental	Si (n=2)	No (n=2)	26 (20-32)
	No (n=18)	No (n=18)	11 (6-25)

Otros factores relacionados con recurrencia fueron: presencia de fístulas múltiples ($p < 0.02$), y paciente referido de otra unidad con fístula ($p < 0.02$).

8.4 Perfil Inmunológico

Los resultados de los dos marcadores inflamatorios IL-6 y PCR de cada uno de los grupos se encuentran en el Cuadro 6. Como se observa desde el periodo preoperatorio (-1) hay una diferencia significativa en las concentraciones séricas de IL-6 con una concentración menor en el grupo experimental. Esta diferencia se mantuvo el primer día postoperatorio pero alcanzó concentraciones similares a partir del día 3 postoperatorio. Igualmente hay diferencia en las concentraciones de PCR el día -1 preoperatorio, pero en el postoperatorio no se encontraron diferencias significativas (Figuras 1 y 2)

Cuadro 6. Concentraciones séricas de interleucina 6 y proteína C reactiva en el grupo control y experimental durante el primer día preoperatorio y los días 1, 3 y 7 postoperatorios, posterior a cirugía para cierre de fístula enterocutánea.

	Grupo control (n=20)	Grupo experimental (n=20)	p
Variable			
Interleucina 6 (pg/mL)			
Día -1	21.1 (17.41)	7.11 (5.62)	0.002
Día +1	260.17 (264.72)	113.88 (125.23)	0.039
Día +3	142.5 (164.7)	109.55 (149.99)	0.525
Día +7	91.0(136.81)	32.37 (17.99)	0.080
Proteína C reactiva (mg/dL)			
Día -1	2.5 (2.21)	1.02 (1.26)	0.013
Día +1	12.14 (4.32)	9.58 (3.70)	0.051
Día +3	19.96 (9.83)	14.9 (7.24)	0.072
Día +7	8.28 (7.71)	12.13 (7.94)	0.128

Media (desviación estándar)

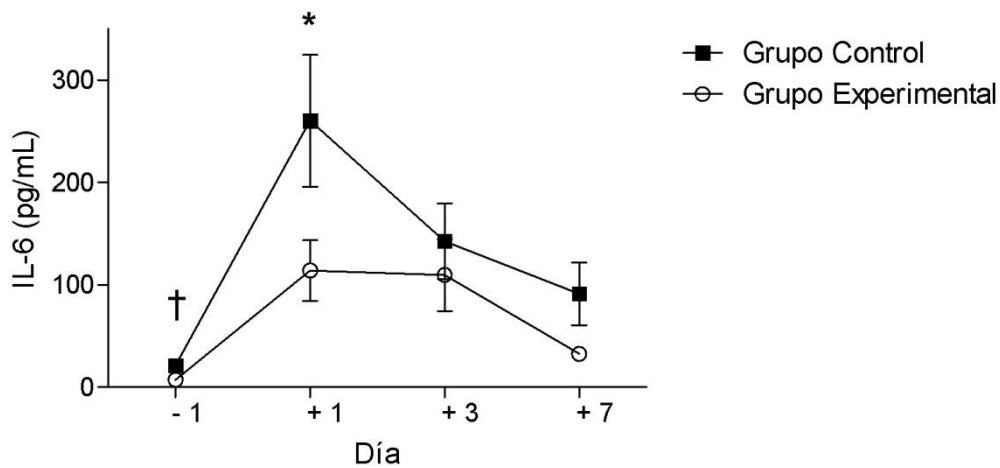


Figura 1. Concentraciones séricas de interleucina 6 (IL-6) en el grupo control y experimental el primer día preoperatorio y el día 1, 3 y 7 postoperatorios, después de cierre quirúrgico de fístula enterocutánea. * Diferencia significativa entre grupos, $p < 0.05$, † Diferencia significativa entre grupos, $p < 0.01$

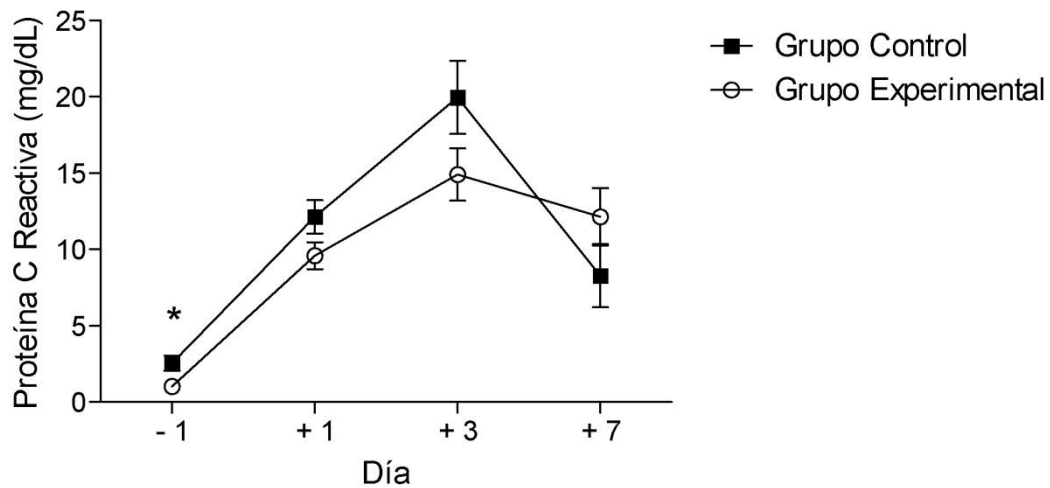


Figura 2. Concentraciones séricas de proteína C reactiva en el grupo control y experimental el primer día preoperatorio y el día 1, 3 y 7 postoperatorios, después de cierre quirúrgico de fístula enterocutánea. * Diferencia significativa entre grupos, $p < 0.05$.

Respectivamente, en las concentraciones séricas de los pacientes que presentaron infección contra aquellos que no la desarrollaron se observó que a pesar de que no hubo diferencia en el preoperatorio, si las hubo en el primer día postoperatorio, donde los pacientes que presentaron infección tuvieron un nivel casi tres veces mayor de IL-6, y mantuvieron esta diferencia en el día 7 postoperatorio. Mientras que el nivel de PCR no presentó diferencia entre los pacientes (Cuadro 7 y Figuras 3 y 4).

Otro hallazgo encontrado fue una concentración significativamente mayor de IL-6 y PCR desde el preoperatorio y casi toda la primera semana postoperatoria en los pacientes con recurrencia comparados con aquellos que no la tuvieron (Cuadro 8 y Figuras 5 y 6).

Se revisaron las concentraciones en los pacientes con recurrencia para identificar si había diferencia en las concentraciones de IL-6 y PCR en los que desarrollaron infección contra aquellos que no la desarrollaron. Los resultados no mostraron diferencias significativas entre los dos grupos (Cuadro 9).

Cuadro 7: Concentraciones séricas de interleucina 6 y proteína C reactiva durante el primer día preoperatorio y los días 1, 3 y 7 postoperatorios en pacientes con o sin desarrollo de infección postoperatoria posterior a cirugía para cierre de fístula enterocutánea.

	Con infección (n=7)	Sin infección (n=33)	p
Variable			
Interleucina 6 (pg/mL)			
Día -1	23.28 (19.71)	12.48 (13.10)	0.082
Día +1	387.42 (359.54)	134.32 (127.79)	0.003
Día +3	180.28 (207.63)	114.87 (144.37)	0.325
Día +7	160.42 (199.86)	41.93 (50.80)	0.005
Proteína C reactiva (mg/dL)			
Día -1	2.26 (1.54)	1.73(2.05)	0.525
Día +1	13.33 (6.30)	10.12 (3.24)	0.054
Día +3	21.0 (13.94)	16.74 (7.88)	0.268
Día +7	11.64 (10.72)	10.17 (7.42)	0.663

Media (Desviación estándar)

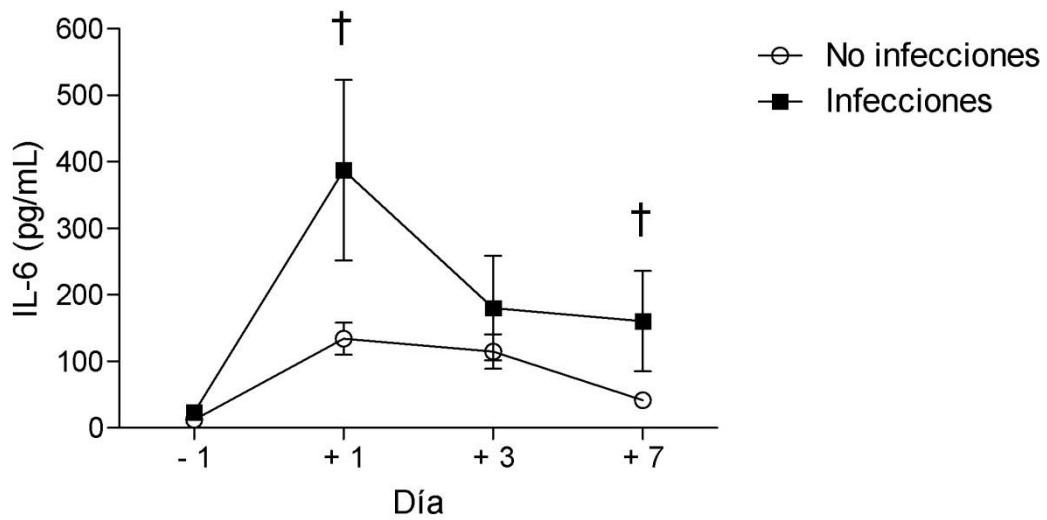


Figura 3. Concentraciones séricas de interleucina 6 (IL-6) el primer día preoperatorio y el día 1, 3 y 7 postoperatorios, en pacientes con y sin infección posoperatoria, después de cierre quirúrgico de fístula enterocutánea. † Diferencia significativa entre grupos, $p < 0.01$

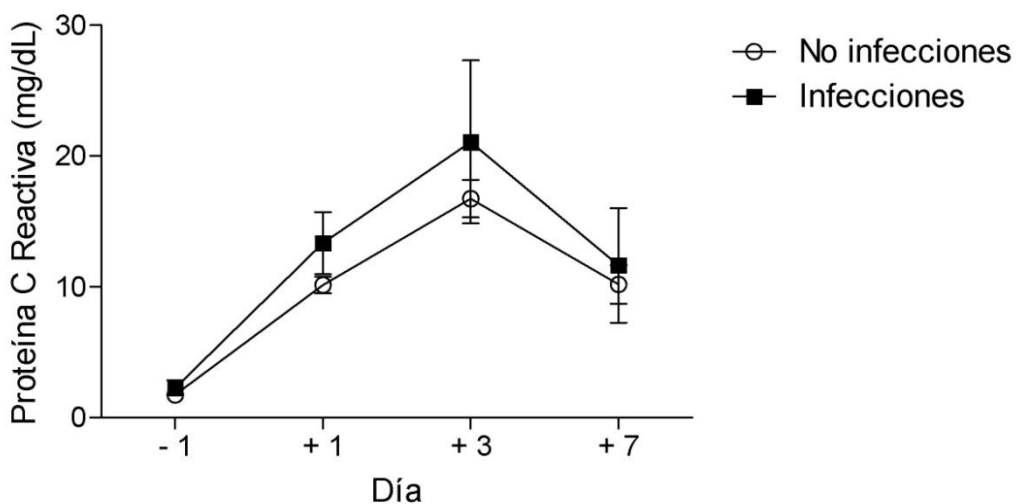


Figura 4. Concentraciones séricas de proteína C reactiva el primer día preoperatorio y el día 1, 3 y 7 postoperatorios en pacientes con y sin infección posoperatoria, después de cierre quirúrgico de fístula enterocutánea.

Cuadro 8: Concentraciones séricas de interleucina 6 y proteína C reactiva durante el primer día preoperatorio y los días 1, 3 y 7 postoperatorios en pacientes con o sin recurrencia posterior a tratamiento quirúrgico para cierre de fístula enterocutánea.

	Recurrencia (n=13)	No Recurrencia (n=25)	P
Variable			
Interleucina 6 (pg/mL)			
Día -1	20.30 (16.63)	9.21 (8.22)	0.011
Día +1	312.25 (301.64)	120.33 (116.59)	0.010
Día +3	206.53 (179.17)	89.13 (133.76)	0.032
Día +7	94.38 (154.54)	43.61 (59.63)	0.167
Proteína C reactiva (mg/dL)			
Día -1	2.77 (1.67)	1.12(1.87)	0.011
Día +1	13.13 (4.45)	9.72 (3.53)	0.014
Día +3	22.92 (9.36)	14.48 (7.34)	0.004
Día +7	14.76 (10.31)	9.05 (5.88)	0.036

Media (Desviación estándar)

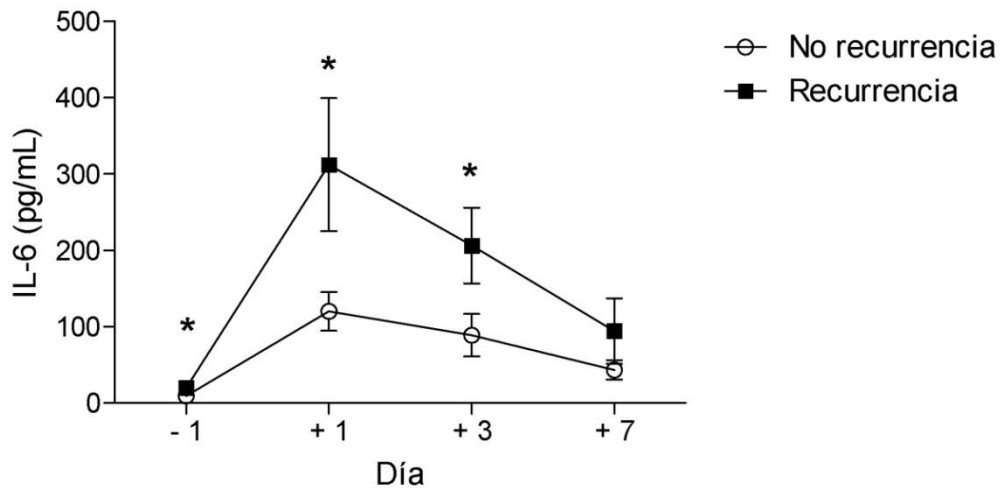


Figura 5. Concentraciones séricas de interleucina 6 (IL-6) el primer día preoperatorio y al día 1, 3 y 7 postoperatorios en pacientes con y sin recurrencia, después de cierre de fístula enterocutánea. * Diferencia significativa entre grupos, $p < 0.05$

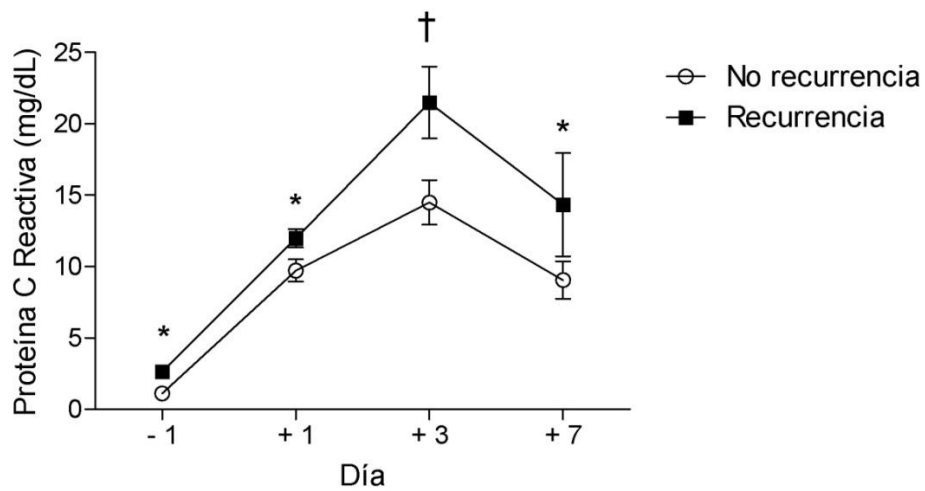


Figura 6. Concentraciones séricas de proteína C reactiva el primer día preoperatorio y el día 1, 3 y 7 postoperatorios, en pacientes con y sin recurrencia después de cierre quirúrgico de fístula enterocutánea. * Diferencia significativa entre grupos, $p < 0.05$. † Diferencia significativa entre grupos, $p < 0.01$

Cuadro 9. Concentraciones séricas de interleucina 6 y proteína C reactiva durante el primer día preoperatorio y los días 1, 3 y 7 postoperatorios en pacientes con recurrencia con o sin infección posterior a tratamiento quirúrgico para cierre de fístula enterocutánea.

	Recurrencia e infección (n=6)	Recurrencia sin infección (n=7)	p
Variable			
Interleucina 6 (pg/mL)			
Día -1	16.83 (10.79)	23.28 (20.83)	0.510
Día +1	444.16(357.89)	180.33 (174.13)	0.111
Día +3	205.83(215.06)	207.14 (160.20)	0.996
Día +7	158.83(218.88)	39.14 (11.43)	0.173
Proteína C reactiva (mg/dL)			
Día -1	2.05(1.57)	3.39(1.59)	0.156
Día +1	14.40(6.15)	11.86(1.37)	0.308
Día +3	21.06(13.94)	24.24(5.11)	0.740
Día +7	13.78(10.45)	15.70(11.30)	0.750

Media (Desviación estándar)

8.5 Desenlace

La mediana de estancia hospitalaria postoperatoria del grupo control fue de 36 días (7-659), mientras que la del grupo experimental fue de 13 días (6-26 días). El factor más importante relacionado fue la presencia de recurrencia de la fístula; la

mediana de estancia del grupo control cuando no hubo recurrencia fue de 11 días (7-22), y con recurrencia fue de 96 días (7-659).

La mortalidad fue de tres pacientes, para una mortalidad general del 8%. Dos del grupo control, ambos relacionados con la presencia de sepsis (neumonía e infección de catéter central con septicemia) y uno del grupo experimental, no relacionada con sepsis (infarto agudo del miocardio). No hubo diferencias preoperatorias y durante los primeros tres días postoperatorios en las concentraciones de IL-6 y PCR entre los pacientes fallecidos y los sobrevivientes. La única diferencia fue una concentración mayor de IL-6 al séptimo día postoperatorio en los pacientes fallecidos (Cuadro 10).

Cuadro 10: Concentraciones séricas de interleucina 6 y proteína C reactiva durante el primer día preoperatorio y los días 1, 3 y 7 postoperatorios en pacientes sobrevivientes y fallecidos posterior a tratamiento quirúrgico para cierre de fístula enterocutánea.

	Sobrevivientes (n=37)	Fallecidos (n=3)	p
Variable			
Interleucina 6 (pg/mL)			
Día -1	14.37 (15.12)	15.66 (13.50)	0.887
Día +1	168.75 (207.27)	357.66 (269.45)	0.144
Día +3	117.57 (150.69)	236.00 (220.95)	0.211
Día +7	49.47 (57.02)	328.66 (369.81)	0.001
Proteína C reactiva (mg/dL)			
Día -1	1.95 (1.99)	0.33 (0.15)	0.172
Día +1	10.74 (4.16)	11.26 (4.89)	0.838
Día +3	17.29 (9.11)	18.40 (1.27)	0.836
Día +7	10.22 (7.97)	17.65 (12.54)	0.143

Media (Desviación estándar)

9. DISCUSION

A consecuencia de la implementación de los avances en el tratamiento (apoyo nutricional, antibióticos, estudios diagnósticos, entre otros) de los pacientes con fístulas enterocutáneas y a un manejo protocolizado desarrollado a mediados de los años sesenta, su morbilidad y mortalidad han disminuido significativamente.

Las principales complicaciones asociadas a las fístulas son: DHE, desnutrición y sepsis. Las dos primeras, que originaban una proporción significativa de la mortalidad, están mucho más controladas. La sepsis persiste como la primera causa de muerte en estos pacientes. La mortalidad general está reportada entre el 10 al 20% (Soeters et al. 1979, Martinez et al. 2008, Draus et al. 2006, McIntyre et al. 1984, Wainstein et al. 2008), aunque en grupos con mayor riesgo (pacientes con fístulas enteroatmosféricas, de alto gasto, múltiples, antecedentes de abdomen abierto) puede llegar a ser mayor del 50% (Reber et al. 1978, Fischer 2009, Sarfeh y Jakowatz 1992, Martinez et al. 2008, Mastboom et al. 1992, Sriussadaporn et al. 2006, Schein y Decker 1990).

El uso de nutrientes ha sido evaluado con la finalidad de determinar el efecto que tienen en la respuesta inmune de los pacientes, principalmente en aquellos sometidos a tratamiento quirúrgico o en terapia intensiva, tanto en sus aspectos molecular (por ej. citocinas) (Weitzel y Wishchmeyer 2010, Roth 2007, Popovic et al. 2007), citológico (por ej. efecto en PMN, enterocitos) (Jayarajan y Daly 2011, Roth 2007, Takeuchi et al. 2007, Finco et al. 2007) y clínico (por ej. desarrollo de infecciones y mortalidad) (Kim 2011, Grimble 2005, Jayarajan y Daly 2011). Por esto, han sido denominados inmunonutrientes y los más estudiados son arginina,

glutamina, ácidos nucleicos y ácidos omega-3. El uso combinado de dos o más de ellos es considerado como inmunonutrición (Heys et al. 2004, Heyland et al. 2001, Jones y Heyland 2008). La finalidad de la misma es modular la respuesta inmunológica, favoreciendo los mecanismos de defensa del paciente y regulando la respuesta inflamatoria, logrando con esto evitar efectos deletéreos que pueden afectarlo. Su uso no ha sido reportado en pacientes con fístulas enterocutáneas, por lo que nuestra finalidad fue identificar la posible utilidad que tiene en ellos, esperando una disminución de las complicaciones infecciosas y por lo tanto una mejor evolución posterior a tratamiento quirúrgico para la curación de FEC.

Ya que son necesarios 90 cm de intestino delgado para mantener un estado nutricional adecuado que no requiera NP (Thompson JS et al. 2011), para poder ingresar a este estudio fue necesario por lo menos un metro de intestino delgado proximal, con la finalidad de asegurar la absorción de glutamina y arginina. A pesar del uso de la vía de administración enteral, más del 70% ameritaron NP para alcanzar los requerimientos nutricionales. Los pacientes nutridos exclusivamente con NP recibieron a través de la misma 8.5 g/d de arginina y nada de glutamina. Determinar la dosis de arginina y glutamina por vía oral de aquellos con dietas enterales es más difícil por las características propias de cada uno de estos (intestino remanente, variaciones diarias de la dieta, etcétera.). Aunado a esto, la dosis administrada a los pacientes del grupo experimental fue de 4.5 g/d de arginina y 10 g/d de glutamina. La tolerancia fue satisfactoria por lo que es una vía útil y no tuvo efectos colaterales considerables.

La duración y el momento que deben ser administrados la glutamina y la arginina son variables. La administración preoperatoria y perioperatoria (pre y postoperatoria) (Drover et al. 2011, Heys et al. 2004, Cerantola et al. 2011, Sax 2001, Braga et al. 2002b, Xu et al. 2006) son las que mejores resultados tienen. Decidimos la primera por siete días, que es el periodo habitual; ya que son necesarios 3 a 5 días para evidenciar una respuesta relacionada a ellos, y no administrarlos en el periodo postoperatorio, para mantener al paciente en ayuno hasta el inicio del movimiento intestinal y permitir la cicatrización de la anastomosis (lo cual ocurre en un promedio de 3-7 días). No realizamos rutinariamente la colocación de sondas intestinales, que es una alternativa viable y que ha sido utilizada por otros autores para administrarlos tempranamente en el postoperatorio.

Los grupos fueron similares en cuanto a características demográficas y gravedad de la enfermedad; con patologías que ameritaron un tratamiento agresivo, mostrado por el alto índice de manejo con abdomen abierto (dos terceras partes), el cual, en sepsis abdominal, está indicado para los pacientes más complicados (Texeira et al. 2009, Fischer et al. 2009, Schechter et al. 2006, Jamshidi y Schechter 2007, Becker et al. 2007, Mastboom et al. 1992). Además, la mayoría presentaba características que no permitían el cierre de la fístula, tres cuartas partes tenía fístulas enteroatmosféricas o fístulas de alto gasto, las cuales tienen menor índice de CE, mayor necesidad de tratamiento quirúrgico y mortalidad (Martinez et al. 2008, Dudrick et al. 1999, Joyce y Dietz 2009, Schechter et al. 2006, Fischer 1983).

El método quirúrgico más recomendado es la resección de la fístula con anastomosis primaria (Hill 1983, McIntyre et al. 1984, Reber et al. 1978) o la resección con formación de ostomía (Halversen et al. 1969, Jamshidi y Schechter 2007) (yeyunostomía, ileostomía o colostomía) terminal o de protección. Nosotros, como parte de este trabajo, reportamos que la evolución de los pacientes con esta cirugía (definitiva) es significativamente mejor que aquellos en que no se realiza (por ej. cierre primario) (Martinez et al. 2012). Por este motivo, los dos pacientes en que se realizó este último tipo de tratamiento, no fueron incluidos en el análisis de recurrencia de la enfermedad.

La evaluación de la respuesta pro-inflamatoria fue con base en IL-6 y PCR. La IL-6 es uno de los principales mediadores de la respuesta de fase aguda. Hay una correlación positiva entre las concentraciones de IL-6 y el estímulo quirúrgico (Jawa et al. 2011). Se ha demostrado no solo esto, sino que la elevación de la misma está relacionada con una evolución tórpida (Jawa et al. 2011). Después de cirugía de aorta o trauma se encontró que las concentraciones al primer día postoperatorio eran mayores en los pacientes que fallecieron comparados con los supervivientes, y concentraciones mayores al cuarto día en pacientes que tenían aumentada la permeabilidad intestinal (Jawa et al. 2011). Concluyeron que la concentración elevadas de IL-6 estaba relacionado con deficiencia orgánica múltiple y muerte (Jawa et al. 2011).

La IL-6 está elevada en sepsis y tiene una mayor correlación que otras citocinas. Como el nivel de la elevación correlaciona con una evolución no satisfactoria se ha utilizado para predecir evolución y estratificar a los pacientes. En pacientes con

sepsis se ha encontrado que el mejor parámetro para predecir muerte relacionada a sepsis es la concentración de IL-6 al momento de admisión a la UCI (Jawa et al. 2011, Bozza et al 2007).

Un producto derivado de la acción de la IL-6 es la PCR. Esta es usada más frecuentemente como un marcador secundario de IL-6 y la respuesta inflamatoria (Jawa et al. 2011). Las concentraciones séricas de PCR pueden elevarse rápidamente y con cambios mil veces mayores después de un estímulo inflamatorio agudo. Después de cirugía, los valores aumentan en 4 a 12 horas, estos cambios son precedidos de un aumento de IL-6 (como se observó en este estudio). A pesar de la correlación entre las concentraciones de IL-6 y PCR, ésta no es totalmente lineal ya que existen diferentes citocinas que aumentan las concentraciones de PCR (Jawa et al. 2011).

El día 1 preoperatorio (-1) los pacientes del grupo experimental tuvieron una concentración de IL-6 tres veces menor y de PCR dos veces menor que el grupo control. Esto sugiere el efecto anti-inflamatorio de la glutamina y arginina en la respuesta inmunológica. No hubo diferencia en el tiempo transcurrido desde la última cirugía abdominal en ambos grupos (152 días en el control vs 193 en el experimental, $p=0.46$) por lo que la inflamación esperada en ambos era similar. Estos cambios se mantuvieron durante los primeros días postoperatorios, principalmente los primeros tres. Como se mencionó anteriormente, un aumento de la IL-6 está relacionado con evolución tórpida y desarrollo de DOM.

Los pacientes del grupo experimental no desarrollaron complicaciones infecciosas en el postoperatorio, que es el efecto más importante reportado con el uso de

inmunonutrientes posterior a cirugía electiva, principalmente gastrointestinal inflamatoria u oncológica (Akbarshahi et al. 2008, Drover et al. 2011, Cerantola et al. 2011, Takeuchi et al. 2007, Giger et al. 2007, Heyland et al. 2001). No hay reportes previos del uso de inmunonutrición en pacientes con FEC. Ya referimos anteriormente los efectos que tienen la glutamina y arginina en la respuesta inmune celular y humoral responsables de estos hallazgos. La concentración de IL-6 fue significativamente mayor el primer día postoperatorio en los pacientes que desarrollaron infecciones, y no presentaron la disminución esperada, comparados con los pacientes sin infecciones (Bozza et al. 2007). En animales con sepsis, existe una respuesta inflamatoria muy pronunciada, la cual es asociada a una concentración elevada de IL-6, además de ser relacionada con evolución tórpida que no es modificada por el uso de antibióticos (van Till et al. 2007).

La glutamina mantiene la función de barrera del intestino e impide la translocación bacteriana, logrando el control de una fuente de entrada hacia la sangre e infección (Wernerman 2008, Kim 2011). Otro factor asociado es la estancia hospitalaria; los pacientes con recurrencia y estancia menor de 40 días no desarrollaron infecciones, mientras que aquellos con estancia mayor si lo hicieron. Puede ser argumentado que la infección es la que prolonga la estancia, sin embargo, está demostrado que la tasa de infección de catéter, neumonías nosocomiales y otro tipo de infecciones está en relación directa con una estancia prolongada (Lobdell et al. 2012). La recurrencia de la fístula con gasto alto impide el egreso del paciente y esto favorece el desarrollo de infecciones.

La recurrencia de la fístula en el grupo experimental (10%) fue significativamente menor comparada con el grupo control (61%). Esta última es muy elevada, la recurrencia general reportada es cercana al 30% (Hollington et al. 2004, Lynch et al. 2004, Brenner et al. 2009), pero los grupos de este trabajo están conformados por pacientes que presentan factores que favorecen la recurrencia (fístulas enteroatmosféricas, alto gasto, antecedentes de abdomen abierto, entre otros), algunos de los cuales muestran un índice de recurrencia cercana al 50% (Reber et al. 1978, Fischer 2009, Sarfeh y Jakowatz 1992). La recurrencia reportada para el grupo experimental, por lo tanto, es muy baja.

En este estudio se muestra nuevamente como la elevación de la concentración de IL-6 es un factor de mal pronóstico para la evolución de los pacientes en el postoperatorio. Las concentraciones de IL-6 y PCR fueron significativamente mayores en los pacientes que presentaron recurrencia desde el preoperatorio y durante prácticamente toda la primera semana postoperatoria. Este hallazgo sugiere que la reacción inflamatoria no controlada está asociada a recurrencia. El modularla, con glutamina y arginina, parece ser un factor que ayuda a evitar la recurrencia, como lo muestra el comportamiento e índice del grupo experimental. Entre las posibles explicaciones están el efecto que tiene la glutamina en el intestino, al ser la principal fuente de energía de los enterocitos y promover la función como barrera del intestino (Wernerman 2008, Kim 2011) y esto, en conjunto con los efectos que tiene la arginina al ser un precursor de poliaminas, así como prolina para la formación de colágena y tejido conectivo (Grimble 2005), favorecer la cicatrización adecuada de la anastomosis intestinal y con esto evitar la recurrencia. El mejor manejo de la recurrencia incluye tratar a la fístula como

una nueva, y realizar el manejo protocolizado que se utilizó inicialmente. Se han reportado los resultados con este manejo de las fístulas recurrentes (Martinez et al. 2012).

La mayoría de los estudios reportan una disminución de la estancia hospitalaria de los pacientes con inmunonutrición (Akbarshahi et al. 2008, Drover et al. 2011, Cerantola et al. 2011, Takeuchi et al. 2007, Giger et al. 2007, Heyland et al. 2001). Nuestros resultados también muestran este hallazgo, el grupo experimental tuvo estancia postoperatoria casi un mes menor que la del grupo control (13 vs 36 días). Los factores que consideramos que explican este hecho (recurrencia e infección) ya fueron mencionados.

No hay evidencia previa que la inmunonutrición disminuya la mortalidad de los pacientes que la reciben (Jayarajan y Daly 2011, Drover et al. 2011, Heys et al. 2004, Calder 2007, Zheng et al. 2007, Heyland et al. 2001). El tamaño de nuestros grupos es pequeño, sin embargo, muestra que la inmunonutrición es benéfica. La mayoría de los autores y meta-análisis realizados muestran que a pesar del efecto notable que tienen en el metabolismo y respuesta del paciente quirúrgico, hay muchos factores que están relacionados con la mortalidad. Entre estos están las condiciones iniciales del paciente, la naturaleza de la enfermedad (inflamatoria u oncológica) y el tipo de tratamiento médico o quirúrgico realizado. El uso de inmunonutrición en pacientes críticos no parece mostrar el mismo beneficio (Jayarajan y Daly 2011, Drover et al. 2011, Heys et al. 2004).

10. CONCLUSIONES

Los pacientes con inmunonutrición tuvieron significativamente menos complicaciones infecciosas.

El uso de inmunonutrición disminuyó la recurrencia postoperatoria, del 34% al 10% en grupos de alto riesgo. A pesar de que la glutamina y la arginina tienen un papel importante en el intestino y la cicatrización (colágena), el resultado encontrado superó lo esperado.

El tratamiento con glutamina y arginina produce un descenso en las concentraciones séricas de IL-6 y PCR, reflejando una respuesta anti inflamatoria. Los pacientes con infección tuvieron significativamente mayores concentraciones de ellas el primer día postoperatorio y aquellos con recurrencia prácticamente toda la primera semana postoperatoria

La curación total de los pacientes del grupo experimental fue significativamente mayor que la del grupo control.

La inmunonutrición tiene un papel importante en el manejo de los pacientes con fístulas enterocutáneas sometidos a tratamiento quirúrgico para resolución de las mismas. Con un mejor control de la respuesta inflamatoria, menor índice de infección y recurrencia, así como un mayor porcentaje de curación total.

11. PERSPECTIVAS

Aumentar el tamaño de los grupos para corroborar los hallazgos reportados.

Utilizar otros componentes de la inmunonutrición (ácidos omega-3 y ácidos nucleicos) en pacientes con FEC.

Corroborar a través de estudio histopatológico que el intestino de los pacientes con inmunonutrición tiene menor inflamación que aquellos que no la reciben.

Comprobar que al inicio de la inmunonutrición las concentraciones de las citocinas pro inflamatorias son mayores que el alcanzado al 7º día con su uso.

Determinar el tiempo de espera ideal para intervenir quirúrgicamente a los pacientes con FEC.

12. BIBLIOGRAFIA

- Aguirre A, Fischer JE, Welch CE. (1974) The role of surgery and hyperalimentation in therapy of gastrointestinal-cutaneous fistulae. *Ann Surg*;180:393-401
- Akbarshahi H, Andersson B, Nordén M, Andersson R. (2008) Perioperative nutrition in elective gastrointestinal surgery--Potential for improvement?. *Dig Surg*;25:165-174
- Alvarez C, McFadden DW, Reber HA. (2000) Complicated enterocutaneous fistulas: failure of octreotide to improve healing. *World J Surg*;24:533-537
- Alvarez W. (2003) Finding a place for immunonutrition. *Nutrition Rev*;61:214-218
- Becker HP, Willms A, Schwab R. (2007) Small bowel fistulas and the open abdomen. *Scand J Surg*;96:263-271.
- Berry SM, Fischer JE. (1996) Classification and pathophysiology of enterocutaneous fistulas. *Surg Clin North Am*;76:1027-1036
- Billi P, Alberani A, Baroncini D, Formica G, Borioni D, Piemontese A, Milandri G, Cennamo V, D'Imperio N. (1998) Management of gastrointestinal fistulas with n-2-butyl-cyanoacrylate. *Endoscopy*;30:S69
- Böger RH. (2007) The pharmacodynamics of L-arginine. *J Nutr*;137(6 Suppl 2):1650S-1655S

- Bongers T, Griffiths RD, McArdle A. (2007) Exogenous glutamine: the clinical evidence. *Crit Care Med*;35(9 Suppl):S545-52
- Bozza FA, Salluh JI, Japiassu AM, Soares M, Assis EF, Gomes RN, Bozza MT, Castro-Faria-Neto HC, Bozza PT. (2007) Cytokine profiles as markers of disease severity in sepsis: a multiplex analysis. *Crit Care*;11:R49
- Braga M, Gianotti L, Nespoli L, Radaelli G, Di Carlo V. (2002) Nutritional approach in malnourished surgical patients: a prospective randomized study. *Arch Surg*;137:174-80.
- Braga M, Gianotti L, Radaelli G, Vignali A, Mari G, Gentilini O, Di Carlo V. (1999) Perioperative immunonutrition in patients undergoing cancer surgery: results of a randomized double-blind phase 3 trial. *Arch Surg*;134:428-33.
- Braga M, Gianotti L, Vignali A, Carlo VD. (2002) Preoperative oral arginine and n-3 fatty acid supplementation improves the immunometabolic host response and outcome after colorectal resection for cancer. *Surgery*;132:805-14
- Brenner M, Clayton JL, Tillou A, Hiatt JR, Cryer HG. (2009) Risk factors for recurrence after repair of enterocutaneous fistula. *Arch Surg*;144:500-505
- Buechter KJ, Leonovicz D, Hastings PR, Fonts C. (1991) Enterocutaneous fistulas following laparotomy for trauma. *Am Surg*;57:354-358
- Calder PC. (2007) Immunonutrition in surgical and critically ill patients. *Br J Nutr.*;98 Suppl 1:S133-9.

- Campos ACL, Andrade DF, Campos GMR, Matias JEF, Coelho JCU. (1999) A multivariate model to determine prognostic factors in gastrointestinal fistulas. *J Am Coll Surg*;188:483-490
- Cerantola Y, Hübner M, Grass F, Demartines N, Schäfer M. (2011) Immunonutrition in gastrointestinal surgery. *Br J Surg*;98(1):37-48
- Chapman R, Foran R, Dunphy JE. (1964) Management of intestinal Fistulas. *Am J Surg*;108:157-164
- Connolly PT, Teubner A, Lees NP, Anderson ID, Scott NA, Carlson GL. (2008) Outcome of reconstructive surgery for intestinal fistula in the open abdomen. *Ann Surg*;247:440-444.
- Darmaun D, Welch S, Rini A, Sager BK, Altomare A, Haymond MW.(1998) Phenylbutyrate-induced glutamine depletion in humans: effect on leucine metabolism. *Am J Physiol*; 274(5 Pt 1):E801-7.
- Davis JS, Anstey NM. (2011) Is plasma arginine concentration decreased in patients with sepsis? A systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med*;39:380-5
- de Aguiar-Nascimento JE, Caporossi C, Dock-Nascimento DB, de Arruda IS, Moreno K, Moreno W. (2007) Oral glutamine in addition to parenteral nutrition improves mortality and the healing of high-output intestinal fistulas. *Nutr Hosp*;22:672-676

- Dionigi G, Dionigi R, Rovera F, Boni L, Padalino P, Minoja G, Cuffari S, Carrafiello G. (2008) Treatment of high output entero-cutaneous fistulae associated with large abdominal wall defects: single center experience. *Int J Surg*;6:51-56
- Draus JM Jr, Huss SA, Harty NJ, Cheadle WG, Larson GM. (2006) Enterocutaneous fistula: are treatments improving? *Surgery*;140:570-576
- Drover JW, Dhaliwal R, Weitzel L, Wischmeyer PE, Ochoa JB, Heyland DK. (2011) Perioperative use of arginine-supplemented diets: a systematic review of the evidence. *J Am Coll Surg*;212:385-99
- Dudrick SJ, Maharaj AR, McKelvey AA. (1999) Artificial nutrition support in patients with gastrointestinal fistulas. *World J Surg*;23:570-576
- Edmunds Jr LH, Williams GM, Welch CE. (1960) External fistulas arising from the gastrointestinal tract. *Ann Surg*;152:445-471
- Evenson AR, Fischer JE. (2006) Current management of enterocutaneous fistula. *J Gastrointest Surg*;10:455-464
- Fazio VW, Coutsoftides T, Steiger E. (1983) Factors influencing the outcome of treatment of small bowel cutaneous fistula. *World J Surg*;7:481-488
- Finco C, Magnanini P, Sarzo G, Vecchiato M, Luongo B, Savastano S, Bortoliero M, Barison P, Merigliano S. (2007) Prospective randomized study on perioperative enteral immunonutrition in laparoscopic colorectal surgery. *Surg Endosc*;21:1175-9

- Fischer JE. (2008) A cautionary note: the use of vacuum-assisted closure systems in the treatment of gastrointestinal cutaneous fistula may be associated with higher mortality from subsequent fistula development. *Am J Surg*;196:1-2
- Fischer JE. (2009) The importance of reconstruction of the abdominal wall after gastrointestinal fistula closure. *Am J Surg*;197:131-132
- Fischer JE. (1983) The pathophysiology of enterocutaneous fistulas. *World J Surg*;7:446-450
- Fischer PE, Fabian TC, Magnotti LJ, Schroepel TJ, Bee TK, Maish GO 3rd, Savage SA, Laing AE, Barker AB, Croce MA. (2009) A ten-year review of enterocutaneous fistulas after laparotomy for trauma. *J Trauma*;67:924-928
- Foster CE, Lefor AT. (1996) General treatment of gastrointestinal fistulas. Recognition, stabilization, and correction of fluid and electrolyte imbalances. *Surg Clin North Am*;76:1037-1052
- Gatt M, Reddy BS, MacFie J. (2007) Review article: bacterial translocation in the critically ill--evidence and methods of prevention. *Aliment Pharmacol Ther*;25:741-57
- Gayral F, Campion JP, Regimbeau JM, Blumberg J, Maisonobe P, Topart P, Wind P. Lanreotide Digestive Fistula. (2009) Randomized, placebo-controlled, double-blind study of the efficacy of lanreotide 30 mg PR in the treatment of pancreatic and enterocutaneous fistulae. *Ann Surg*;250:872-877

Gianotti L, Braga M, Fortis C, Soldini L, Vignali A, Colombo S, Radaelli G, Di Carlo V. (1999) A prospective, randomized clinical trial on perioperative feeding with an arginine-, omega-3 fatty acid-, and RNA-enriched enteral diet: effect on host response and nutritional status. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*;23:314-20.

Gianotti L, Braga M, Biffi R, Bozzetti F, Mariani L; GlutamItaly Research Group of the Italian Society of Parenteral, and Enteral Nutrition. (2009) Perioperative intravenous glutamine supplementation in major abdominal surgery for cancer: a randomized multicenter trial. *Ann Surg*;250:684-690.

Giger U, Büchler M, Farhadi J, Berger D, Hüsler J, Schneider H, Krähenbühl S, Krähenbühl L. (2007) Preoperative immunonutrition suppresses perioperative inflammatory response in patients with major abdominal surgery-a randomized controlled pilot study. *Ann Surg Oncol*.;14:2798-806.

Grimble RF. (2005) Immunonutrition. *Curr Opin Gastroenterol*;21:216-22.

Hall JC, Heel K, McCauley R. (1996) Glutamine. *Br J Surg*;83:305-12.

Halversen RC, Hogle HH, Richards RC. (1969) Gastric and small bowel fistulas. *Am J Surg*;118:968-972.

Heyland DK, Novak F, Drover JW, Jain M, Su X, Suchner U. (2001) Should immunonutrition become routine in critically ill patients? A systematic review of the evidence. *JAMA*;286:944-53.

- Heys SD, Schofield AC, Wahle KW. (2004) Immunonutrition in clinical practice: what is the current evidence? *Nutr Hosp*;19:325-32.
- Hill GL. (1983) Operative strategy in the treatment of enterocutaneous fistulas. *World J Surg*;7:495-501.
- Hollington P, Mawdsley J, Lim W, Gabe SM, Forbes A, Windsor AJ. (2004) An 11-year experience of enterocutaneous fistula. *Br J Surg*;91:1646-1651
- Hwang TL, Chen MF. (1996) Randomized trial of fibrin tissue glue for low output enterocutaneous fistula. *Br J Surg*;83:112
- Hyman NH. (2009) Managing anastomotic leaks from intestinal anastomoses. *Surgeon*;7:31-35
- Jamshidi R, Schechter WP. (2007) Biological dressings for the management of enteric fistulas in the open abdomen: a preliminary report. *Arch Surg*;142:793-796
- Jawa RS, Anillo S, Huntoon K, Baumann H, Kulaylat M. (2011) Interleukin-6 in surgery, trauma, and critical care part II: clinical implications. *J Intensive Care Med*;26:73-87.
- Jayarajan S, Daly JM. (2011) The relationships of nutrients, routes of delivery, and immunocompetence. *Surg Clin North Am*;91:737-53.
- Jones NE, Heyland DK. (2008) Pharmacconutrition: a new emerging paradigm. *Curr Opin Gastroenterol*;24:215-22

- Joyce MR, Dietz DW. (2009) Management of complex gastrointestinal fistula. *Curr Probl Surg*;46:384-430
- Kearney R, Payne W, Rosemurgy A. (1997) Extra-abdominal closure of enterocutaneous fistula. *Am Surg*;63:406-409.
- Khairy GE, al-Saigh A, Trincano NS, al-Smayer S, al-Damegh S. (2000) Percutaneous obliteration of duodenal fistula. *J R Coll Surg Edinb*;45:342-344
- Kim H. (2011) Glutamine as an immunonutrient. *Yonsei Med J*;52(6):892-7
- Klek S, Kulig J, Sierzega M, Szybinski P, Szczepanek K, Kubisz A, Kowalczyk T, Gach T, Pach R, Szczepanik AM. (2008) The impact of immunostimulating nutrition on infectious complications after upper gastrointestinal surgery: a prospective, randomized, clinical trial. *Ann Surg*;248:212-20.
- Kwon SH, Oh JH, Kim HJ, Park SJ, Park HC. (2008) Interventional management of gastrointestinal fistulas. *Korean J Radiol*;9:541-549
- Lange V, Meyer G, Wenk H, Schildberg FW. (1990) Fistuloscopy an adjuvant technique for sealing gastrointestinal fistulae. *Surg Endosc*;4:212-216
- Lévy E, Frileux P, Cugnenc PH, Honiger J, Ollivier JM, Parc R. (1989) High-output external fistulae of the small bowel: management with continuous enteral nutrition. *Br J Surg*;76:676-679

- Lobdell KW, Stamou S, Sanchez JA. (2012) Hospital-acquired infections. *Surg Clin North Am*;92:65-77.
- Lynch AC, Delaney CP, Senagore AJ, Connor JT, Remzi FH, Fazio VW. (2004) Clinical outcome and factors predictive of recurrence after enterocutaneous fistula surgery. *Ann Surg*;240:825-831.
- Makhdoom ZA, Komar MJ, Still CD. (2000) Nutrition and enterocutaneous fistulas. *Clin Gastroenterol*;31:195-204
- Marinis A, Gkiokas G, Anastasopoulos G, Fragulidis G, Theodosopoulos T, Kotsis T, Mastorakos D, Polymeneas G, Voros D. (2009) Surgical techniques for the management of enteroatmospheric fistulae. *Surg Infect (Larchmt)*;10:47-52
- Marone G, Santoro LM, Torre V. (1989) Successful endoscopic treatment of GI-tract fistulas with a fast-hardening amino acid solution. *Endoscopy*;21:47-49
- Martineau P, Schwed JA, Denis R. (1996) Is octreotide a new hope for enterocutaneous and external pancreatic fistulas closure?. *Am J Surg*;172:386-395
- Martinez JL, Luque-de-León E, Ballinas-Oseguera G, Mendez JD, Juárez-Oropeza MA, Román-Ramos R. (2012) Factors predictive of recurrence and mortality after surgical repair of enterocutaneous fistula. *J Gastrointest Surg*;16:156-63

- Martinez JL, Luque-de-Leon E, Mier J, Blanco-Benavides R, Robledo F. (2008) Systematic management of postoperative enterocutaneous fistulas: factors related to outcomes. *World J Surg*;32:436-443
- Mastboom WJ, Kuypers HH, Schoots FJ, Wobbes T. (1989) Small-bowel perforation complicating the open treatment of generalized peritonitis. *Arch Surg*;124:689-692.
- Mawdsley JE, Hollington P, Bassett P, Windsor AJ, Forbes A, Gabe SM. (2008) An analysis of predictive factors for healing and mortality in patients with enterocutaneous fistulas. *Aliment Pharmacol Ther*;28: 1111-1121
- McIntyre PB, Ritchie JK, Hawley PR, Bartram CI, Lennard-Jones JE. (1984) Management of enterocutaneous fistulas: a review of 132 cases. *Br J Surg*;71:293-296
- Mizock BA, Sriram K. (2011) Perioperative Immunonutrition. *Expert Rev Clin Immunol*; 7:1-3
- Nassos TP, Braash JW. (1971) External small bowel fistulas. Current treatment and results. *Surg Clin North Am*;51:687-692
- Nubiola P, Badia JM, Martinez-Rodenas F, Gil MJ, Segura M, Sancho J, Sitges-Serra A. (1989) Treatment of 27 postoperative enterocutaneous fistulas with the long half-life somatostatin analogue SMS 201-995. *Ann Surg*;210:56-58
- Osborn C, Fischer JE. (2009) How I do it: gastrointestinal cutaneous fistulas. *J Gastrointest Surg*;13:2068-2073

- Padillo FJ, Regueiro JC, Canis M, Zurera L, Perez R, Del Castillo D, Diaz C, Solorzano G, Pera-Madrado C. (1999) Percutaneous management of a high-output duodenal fistula after pancreas transplantation using occluding coiled embolus and fibrin sealant. *Transplant Proc*;31:1715-1716
- Popovic PJ, Zeh III HJ, Ochoa JB. (2007) Arginine and immunity. *J Nutr*; 137:1681S-1686S.
- Prickett D, Montgomery R, Cheadle WG. (1991) External fistulas arising from the digestive tract. *South Med J*;84:736-739
- Reber HA, Roberts C, Way LW, Dunphy JE. (1978) Management of external gastrointestinal fistulas. *Ann Surg*;188:460-467
- Rolandelli R, Roslyn JJ. (1996) Surgical management and treatment of sepsis associated with gastrointestinal fistulas. *Surg Clin North Am*;76:1111-1122
- Rose D, Yarborough MF, Canizaro PC, Lowry SF. (1986) One hundred and fourteen fistulas of the gastrointestinal tract treated with total parenteral nutrition. *Surg Gynecol Obstet*;163:345-350
- Roth E. (2007) Immune and cell modulation by amino acids. *Clin Nutrition*; 26:535-544
- Rubelowsky J, Machiedo GW. (1991) Reoperative versus conservative management for gastrointestinal fistulas. *Surg Clin North Am*;71:147-157

- Sancho JJ, Di Costanzo J, Nubiola P, Larrad A, Beguiristain A, Roqueta F, Franch G, Oliva A, Gubern JM, Sitges-Serra A. (1995) Randomized double-blind placebo-controlled trial of early octreotide in patients with postoperative enterocutaneous fistula. *Br J Surg*;82:638-641
- Sarfeh IJ, Jakowatz JG. (1992) Surgical treatment of enteric 'bud' fistulas in contaminated wounds. A riskless extraperitoneal method using split-thickness skin grafts. *Arch Surg*;127:1027-1030
- Sax HC. (2001) Effect of immune enhancing formulas (IEF) in general surgery patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*;25(2 Suppl):S19-22.
- Schechter WP, Hirshberg A, Chang DS, Harris HW, Napolitano LM, Wexner SD, Dudrick SJ. (2009) Enteric fistulas: principles of management. *J Am Coll Surg*;209:484-491
- Schechter WP, Ivatury RR, Rotondo MF, Hirshberg A. (2006) Open abdomen after trauma and abdominal sepsis: a strategy for management. *J Am Coll Surg*;203:390-396
- Schein M, Decker GA. (1990) Gastrointestinal fistulas associated with large abdominal wall defects: experience with 43 patients. *Br J Surg*;77:97-100.
- Schein M, Decker GAG. (1991) Postoperative external alimentary tract fistulas. *Am J Surg*;161:435-438
- Schein M. (1999) Postoperative small bowel leak. *Br J Surg*;86:979-980

- Schloerb PR. (2001) Immune-enhancing diets: products, components, and their rationales. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*;25(2 Suppl):S3-7
- Senkal M, Zumtobel V, Bauer KH, Marpe B, Wolfram G, Frei A, Eickhoff U, Kemen M. (1999) Outcome and cost-effectiveness of perioperative enteral immunonutrition in patients undergoing elective upper gastrointestinal tract surgery: a prospective randomized study. *Arch Surg*;134:1309-16
- Sheldon GF, Gardiner BN, Way LW, Dunphy JE. (1971) Management of gastrointestinal fistulas. *Surg Gynecol Obstet*;133:385-389
- Sitges-Serra A, Jaurrieta E, Sitges-Creus A. (1982) Management of postoperative enterocutaneous fistulas: the roles of parenteral nutrition and surgery. *Br J Surg*;69:147-150
- Soeters PB, Ebeid AM, Fischer JE. (1979) Review of 404 patients with gastrointestinal fistulas. *Ann Surg*;190:189-202
- Souba WW, Herskowitz K, Klimberg VS, Salloum RM, Plumley DA, Flynn TC, Copeland EM 3rd. (1990) The effects of sepsis and endotoxemia on gut glutamine metabolism. *Ann Surg*;211:543-9
- Sriussadaporn S, Sriussadaporn S, Kritayakirana K, Pak-art R. (2006) Operative management of small bowel fistulae associated with open abdomen. *Asian J Surg*;29:1-7

- Takeuchi H, Ikeuchi S, Kawaguchi Y, Kitagawa Y, Isobe Y, Kubochi K, Kitajima M, Matsumoto S. (2007) Clinical significance of perioperative immunonutrition for patients with esophageal cancer. *World J Surg*;31(11):2160-7.
- Teixeira PG, Inaba K, Dubose J, Salim A, Brown C, Rhee P, Browder T, Demetriades D. (2009) Enterocutaneous fistula complicating trauma laparotomy: a major resource burden. *Am Surg*;75:30-32
- Thompson JS, Weseman R, Rochling FA, Mercer DF. (2011) Current management of the short bowel syndrome. *Surg Clin North Am*;91:493-510.
- van Till JW, van Veen SQ, van Ruler O, Lamme B, Gouma DJ, Boermeester MA. (2007) The innate immune response to secondary peritonitis. *Shock*;28:504-17. Review.
- Vermeulen MA, van de Poll MC, Ligthart-Melis GC, Dejong CH, van den Tol MP, Boelens PG, van Leeuwen PA. (2007) Specific amino acids in the critically ill patient--exogenous glutamine/arginine: a common denominator? *Crit Care Med*;35(9 Suppl):S568-76
- Visschers RG, Olde Damink SW, Winkens B, Soeters PB, van Gemert WG. (2008) Treatment strategies in 135 consecutive patients with enterocutaneous fistulas. *World J Surg*;32:445-453
- Wainstein DE, Fernandez E, Gonzalez D, Chara O, Berkowski D. (2008) Treatment of high-output enterocutaneous fistulas with a vacuum-compaction device. A ten-year experience. *World J Surg*;32:430-435

- Weitzel LR, Wischmeyer PE. (2010) Glutamine in critical illness: the time has come, the time is now. *Crit Care Clin*;26:515-25.
- Wernerman J. (2008) Clinical use of glutamine supplementation. *J Nutr*;138:2040S-2044S.
- Williams NM, Scott NA, Irving MH. (1997) Successful management of external duodenal fistula in a specialized unit. *Am J Surg*;173:240-241
- Wittmann DH, Schein M, Condon RE. (1996) Management of secondary peritonitis. *Ann Surg*;224:10-18
- Xu J, Zhong Y, Jing D, Wu Z. (2006) Preoperative enteral immunonutrition improves postoperative outcome in patients with gastrointestinal cancer. *World J Surg*;30:1284-9.
- Zheng Y, Li F, Qi B, Luo B, Sun H, Liu S, Wu X. (2007) Application of perioperative immunonutrition for gastrointestinal surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Asia Pac J Clin Nutr*;16 Suppl 1:253-7.
- Zhu X, Herrera G, Ochoa JB. (2010) Immunosuppression and infection after major surgery: a nutritional deficiency. *Crit Care Clin*;26:491-500.

El jurado designado por las Divisiones de Ciencias Biológicas y de la Salud de las Unidades Iztapalapa y Xochimilco aprobó la tesis “Utilidad del apoyo con glutamina y arginina enteral (inmunonutrición) en el manejo de los pacientes con fístulas enterocutáneas postoperatorias” que presentó José Luis Martínez Ordaz, el día 31 de mayo del 2012.

Jurado



Dr. Rubén Román Ramos

Presidente



Dr. José Domingo Méndez Francisco

Secretario



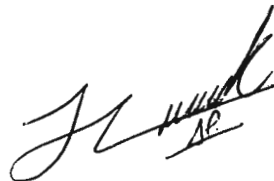
Dr. Marco Antonio Juárez Oropeza

Vocal



Dr. José Federico Rivas Vilchis

Vocal



Dr. Julio César Almanza Pérez

Vocal