

DEPARTAMENT MEDICINA

DIETA ENRIQUECIDA CON ARGININA, ÁCIDOS GRASOS  
POLIINSATURADOS OMEGA 3, ÁCIDOS NUCLÉICOS Y  
ANTIOXIDANTES EN PACIENTES SOMETIDOS A  
CIRUGÍA AÓRTICA ABDOMINAL : EFECTOS SOBRE LA  
PERFUSIÓN ESPLÁCNICA Y ESTADO OXIDATIVO.

CARLOS JAVIER VICENT PERALES

UNIVERSITAT DE VALENCIA  
Servei de Publicacions  
2008

Aquesta Tesi Doctoral va ser presentada a València el dia 4 de juliol de 2008 davant un tribunal format per:

- D. Jaime Merino Sánchez
- D. Carlos Carbonell Canti
- D. Francisco Javier Chorro Gascó
- D. Sergio Ruiz Santana
- D. Francisco J. Morales Olivas

Va ser dirigida per:

D. Josep Redón Mas

D. Manuel Cervera Montes

©Copyright: Servei de Publicacions  
Carlos Javier Vicent Perales

---

Depòsit legal:

I.S.B.N.:978-84-370-7286-9

Edita: Universitat de València

Servei de Publicacions

C/ Artes Gráficas, 13 bajo

46010 València

Spain

Telèfon: 963864115

Departament de Medicina.  
**Facultat de Medicina i Odontologia.**  
**Universitat de València.**

---

## **TESIS DOCTORAL**

**DIETA ENRIQUECIDA CON ARGININA, ÁCIDOS GRASOS POLIINSATURADOS OMEGA 3, ÁCIDOS NUCLEICOS Y ANTIOXIDANTES EN PACIENTES SOMETIDOS A CIRUGÍA AÓRTICA ABDOMINAL: EFECTOS SOBRE LA PERFUSIÓN ESPLÁCNICA Y ESTADO OXIDATIVO.**

PRESENTADA POR:

**Carlos Javier Vicent Perales.**

DIRIGIDA POR:

**Dr. Manuel Cervera Montes**

**Profesor Josep Redón i Mas**

Valencia, 2008.



Han sido numerosas las personas que han colaborado en la realización de este trabajo. Quiero expresar a todas ellas mi más sincero agradecimiento y en especial a:

- ✓ Mis compañeros de residencia de Medicina Intensiva del Hospital Dr. Peset: Dr. Santiago Borrás, Dra. Carmen Campos, Dra. Alejandra Romero, Dra. Eva Gómez y Dra. Asunción Marqués. Igualmente al equipo de enfermeras y en concreto a Luisa Moltó por su gran disposición.
- ✓ Servicio de Análisis Clínicos, especialmente a Ana Sancho, Alfonso López por su dedicación y horas empleadas en las determinaciones analíticas.
- ✓ Servicio de Cirugía Vascul ar y Angiología, sin el cual no habría sido posible que este trabajo viera la luz, y al Dr. Ignacio Blanes como responsable del proyecto en dicho Servicio.
- ✓ Servicio de Anestesia y Reanimación, especialmente al Dr. José Seller por su serenidad y profesionalidad.
- ✓ Personal de enfermería de quirófano.
- ✓ Mis dos directores de tesis por sus consejos y directrices. Al Dr. Cercera por muchos motivos, pero sobre todo por su infinita paciencia, y al Dr. Redón por su sencillez y proximidad.
- ✓ Amparo Iborra, por haberme facilitado enormemente el camino hasta aquí.
- ✓ Novartis Consumer Health<sup>©</sup> por haber confiado en el proyecto y por su apoyo en el procesamiento de las muestras antioxidantes.



A Cristina y Carla, *mis  
dos pesadillas.*

A mis padres, por el cariño, sacrificio y  
educación que me dieron.



# ÍNDICE.

A.- INTRODUCCIÓN.....	1
I. PARTICULARIDADES DE LA PATOLOGÍA AÓRTICA OBSTRUCTIVA Y ANEURISMÁTICA.....	3
• Concepto de disfunción endotelial. Papel del óxido nítrico.....	8
• Relación óxido nítrico–arteriosclerosis.....	10
II. BASES MOLECULARES, BIOQUÍMICAS, ENZIMÁTICAS E HISTOLÓGICAS DEL FENÓMENO DE ISQUEMIA/REPERFUSIÓN.....	11
• Papel de los radicales libres de oxígeno.....	14
• Cuantificación de la lesión oxidativa.....	17
• Mediadores inflamatorios. Vía del ácido araquidónico.....	20
III. LESIÓN POR ISQUEMIA / REPERFUSIÓN EN LA CIRUGÍA AÓRTICA REPARADORA.....	26
• Particularidades de la microcirculación intestinal y el riesgo que comporta: mecanismo de contracorriente.....	28
• Isquemia intestinal transitoria: concepto de isquemia / reperfusión.....	30
• Monitorización de la perfusión esplácnica.....	32
• Concepto de permeabilidad alterada y de translocación bacteriana. Consecuencias sistémicas de fenómenos locales: SDRA y SDMO.....	36
IV. ACTITUDES PREVENTIVAS Y TERAPÉUTICAS DE LOS FENÓMENOS DE ISQUEMIA / REPERFUSIÓN. PAPEL DEL APORTE DE VASOMODULADORES Y ANTIOXIDANTES CON LA DIETA.....	40

## B.- HIPÓTESIS Y OBJETIVOS..... 47

I. HIPÓTESIS.....	49
II. OBJETIVOS.....	49
A. Principales.....	49
B. Secundarios.....	50

## C.- MATERIAL Y MÉTODO..... 51

I. POBLACIÓN DE ESTUDIO.....	53
A. Pacientes.....	53
B. Criterios de inclusión.....	53
C. Criterios de exclusión.....	54
D. Cálculo del tamaño muestral.....	54
II. FASES DEL ESTUDIO. PROCEDIMIENTO.....	56
A. Primera fase: reclutamiento.....	56
B. Segunda fase: estudio basal.....	56
C. Tercera fase: prequirúrgica.....	57
D. Cuarta fase: peroperatoria.....	58
E. Quinta fase: cierre del caso.....	62
III. INTERVENCIÓN DIETÉTICA.....	63
IV. VARIABLES A ESTUDIO.....	65
A. Jerarquización de las variables.....	65
• Variables primarias.....	65
• Variables secundarias.....	65
B. Valoración de precursores de óxido nítrico (Arginina).....	67
C. Cumplimiento de la nutrición.....	67

V. PROCESAMIENTO ANALÍTICO DE LAS MUESTRAS.....	68
A. Estado de perfusión, metabolismo anaerobio y equilibrio ácido-base.....	68
B. Estado oxidativo.....	68
C. Precursores del óxido nítrico (Arginina).....	73
VI. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	74
VII. CONSIDERACIONES ÉTICAS: CONSENTIMIENTO INFORMADO.....	75

## D.- RESULTADOS..... 77

I. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES.....	79
II. EVOLUCIÓN DE LOS PARÁMETROS HEMODINÁMICOS.....	83
III. EVOLUCIÓN DE LOS ÍNDICES DE PERFUSIÓN: ÍNDICE DE EXTRACCIÓN DE OXÍGENO.....	86
IV. EVOLUCIÓN DEL EQUILIBRIO ÁCIDO-BASE.....	90
A. Evolución del pH.....	90
B. Evolución del exceso de bases.....	93
V. EVOLUCIÓN DEL METABOLISMO ANAEROBIO: LACTATO.....	96
VI. EVOLUCIÓN DEL ESTADO OXIDATIVO Y PRECURSORES DEL ÓXIDO NÍTRICO.....	99
A. Efecto de la dieta sobre los depósitos de óxido nítrico y arginina.....	99
B. Evolución del estado oxidativo.....	100
• Estado antioxidante total.....	100
• Glutation reductasa.....	104
• Superóxido dismutasa.....	106
VII. PACIENTES ANEURISMÁTICOS vs. OBSTRUCTIVOS.....	110

<b>E.- DISCUSIÓN.....</b>	<b>115</b>
I. MODELO DE ISQUEMIA / REPERFUSIÓN.....	117
II. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES. EFECTO DE LA DIETA SOBRE LOS DEPÓSITOS DE ARGININA Y ÓXIDO NÍTRICO.....	120
III. EFECTOS SOBRE LA HEMODINÁMICA, EQUILIBRIO ÁCIDO-BASE, METABOLISMO ANAEROBIO Y PERFUSIÓN.....	123
IV. EFECTOS SOBRE EL ESTADO OXIDATIVO.....	130
V. PACIENTES ANEURISMÁTICOS vs. OBSTRUCIVOS.....	136
VI. EFECTOS DE LA DIETA ENRIQUECIDA SOBRE LAS DISTINTAS VARIABLES.....	138
<b>F.- CONCLUSIONES.....</b>	<b>143</b>
<b>G.- ANEXOS.....</b>	<b>147</b>
I. ANEXO I: FASES DEL ESTUDIO.....	149
II. ANEXO II: TABLA DE ALEATORIZACIÓN.....	150
III. ANEXO III: CALENDARIO DE CUMPLIMIENTO DIETÉTICO.....	151
<b>H.- BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>153</b>

# ACRÓNIMOS

**A:** Arterial  
**AAA:** Aneurisma de aorta abdominal  
**ad:** Aurícula derecha o territorio sistémico  
**ADN:** Ácido desoxirribonucleico  
**AGPI:** Ácidos grasos poliinsaturados  
**CaO<sub>2</sub>:** Contenido arterial de oxígeno  
**CmO<sub>2</sub>:** Contenido mesentérico de oxígeno  
**CshO<sub>2</sub>:** Contenido suprahepático de oxígeno  
**CvO<sub>2</sub>:** Contenido venoso sistémico de oxígeno  
**EAT:** Estado antioxidante total  
**EB:** Exceso de bases  
**FAP:** Factor activador de las plaquetas  
**FC:** Frecuencia cardiaca  
**FMO:** Fracaso multiorgánico  
**FNT- $\alpha$ :** Factor de necrosis tumoral- $\alpha$   
**GR:** Glutathion reductasa  
**GSH:** glutathion reducido  
**GSSG:** Glutathion oxidado  
**H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>:** Peróxido de hidrógeno  
**IEO<sub>2</sub>:** Índice de extracción de oxígeno  
**IL:** Interleuquina  
**I / R:** Isquemia / Reperusión  
**Lact:** Lactato  
**LDL:** Lipoproteínas de baja densidad  
**LT:** Leucotrienos  
**m:** vena mesentérica inferior  
**MDA:** Malonildialdehido  
**NO:** Óxido nítrico  
**O<sub>2</sub><sup>•-</sup>:** Radical superóxido  
**OH<sup>-</sup>:** Ion hidroxilo  
**OH<sup>•</sup>:** Radical hidroxilo  
**NOS:** Óxido nítrico sintetasa  
**PAM:** presión arterial media  
**PG:** Prostaglandinas  
**PVC:** Presión venosa central  
**RLO:** Radicales libres de oxígeno  
**SDMO:** Síndrome de disfunción multiorgánica  
**SDRA:** Síndrome de distrés respiratorio agudo  
**sh:** Vena suprahepática o territorio esplácnico  
**SOD:** Superóxido dismutasa  
**SRIS:** Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica  
**TX:** Tromboxanos  
**UCI:** Unidad de Cuidados Intensivos



## **A.- INTRODUCCIÓN.**

### I. PARTICULARIDADES DE LA PATOLOGÍA AÓRTICA OBSTRUCTIVA Y ANEURISMÁTICA.

- Concepto de disfunción endotelial. Papel del óxido nítrico.
- Relación óxido nítrico – arteriosclerosis.

### II. BASES MOLECULARES, BIOQUÍMICAS, ENZIMÁTICAS E HISTOLÓGICAS DEL FENÓMENO DE ISQUEMIA / REPERFUSIÓN.

- Papel de los radicales libres de oxígeno.
- Cuantificación de la lesión oxidativa.
- Mediadores inflamatorios. Vía del ácido araquidónico.

### III. LESIÓN POR ISQUEMIA / REPERFUSIÓN EN LA CIRUGÍA AÓRTICA REPARADORA.

- Particularidades de la microcirculación intestinal y el riesgo que comporta: mecanismo de contracorriente.
- Isquemia intestinal transitoria: concepto de isquemia / reperfusión.
- Monitorización de la perfusión esplácnica.
- Concepto de permeabilidad alterada y de translocación bacteriana. Consecuencias sistémicas de fenómenos locales: SDRA y SDMO.

### IV. ACTITUDES PREVENTIVAS Y TERAPÉUTICAS DE LOS FENÓMENOS DE ISQUEMIA/REPERFUSIÓN. PAPEL DEL APORTE DE VASOMODULADORES Y ANTIOXIDANTES CON LA DIETA

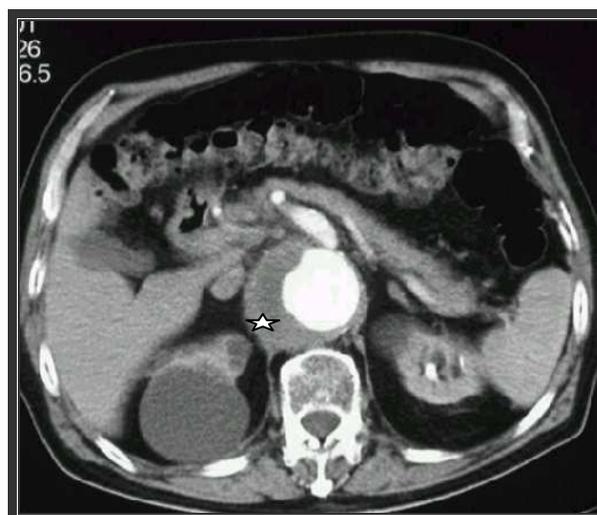


## I. PARTICULARIDADES DE LA PATOLOGÍA AÓRTICA OBSTRUCTIVA Y ANEURISMÁTICA.

---

La patología arteriosclerótica conlleva una importante carga asistencial y económica, hecho que ha llevado al estudio cada vez mayor del restablecimiento de la perfusión de los tejidos isquémicos. Con el advenimiento de las técnicas de reperfusión (trombolisis, angioplastia, stent, by-pass...) se ha podido constatar la disfunción que la arteriosclerosis provoca a nivel del endotelio vascular, alcanzando en ocasiones consecuencias a distancia de extrema magnitud como la aparición del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) y síndrome de disfunción multiorgánica (SDMO)<sup>(1,2,3,4)</sup>, situaciones ambas con una elevada mortalidad.

Una de las entidades más graves relacionadas con la patología arteriosclerótica la representan los aneurismas de aorta abdominal (AAA), cuya incidencia alcanza el 0.7% entre los 50 y 60 años, incrementándose 5 veces más por encima de los 70 años. Los aneurismas representan una dilatación persistente y localizada del esqueleto vascular secundaria a la destrucción de la capa media y su componente elástico, la elastina (Fig. 1).

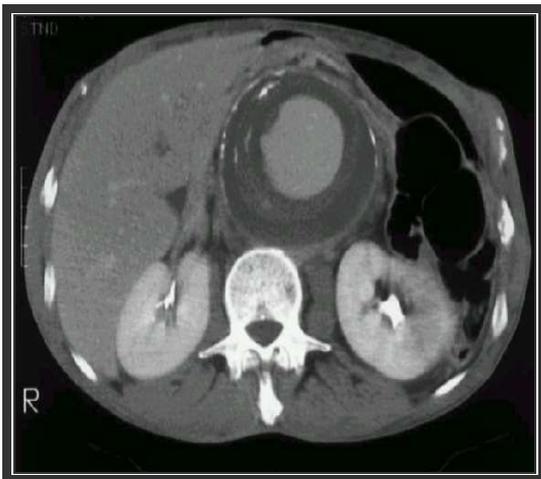


**Fig. 1:** Dilatación aneurismática de aorta abdominal con trombo mural (asterisco), a nivel de la salida de la arteria mesentérica superior.

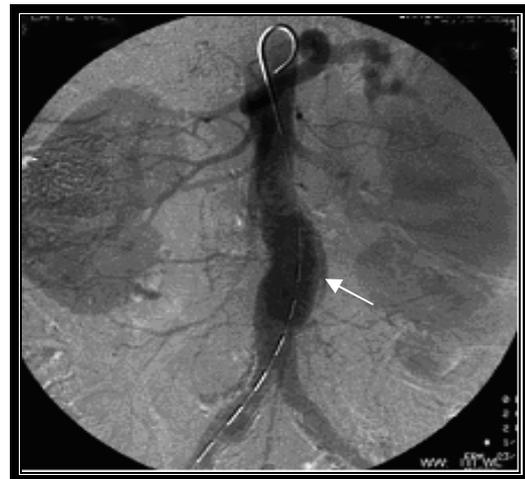
En condiciones fisiológicas se produce una disminución brusca de elastina en el tránsito de la porción intratorácica de la aorta a la porción abdominal, lo que justifica la mayor incidencia de AAA a este nivel<sup>(5)</sup>.

Según las capas que englobe la dilatación aórtica, se distinguen tres tipos de aneurismas:

- a) *verdadero* (Fig. 2), si ocupan las tres capas del vaso por una degeneración de la media.
- b) *falso*, si se rompe la capa media, limitándose el contenido por la adventicia.
- c) *disecante* (Fig. 3), cuando la sangre penetra en la pared y va disecando por los planos de la capa media.



**Fig. 2:** Aneurisma aórtico con trombo mural circunferencial sin repercusión sobre la perfusión renal. Obsérvese las diferentes capas del mismo.

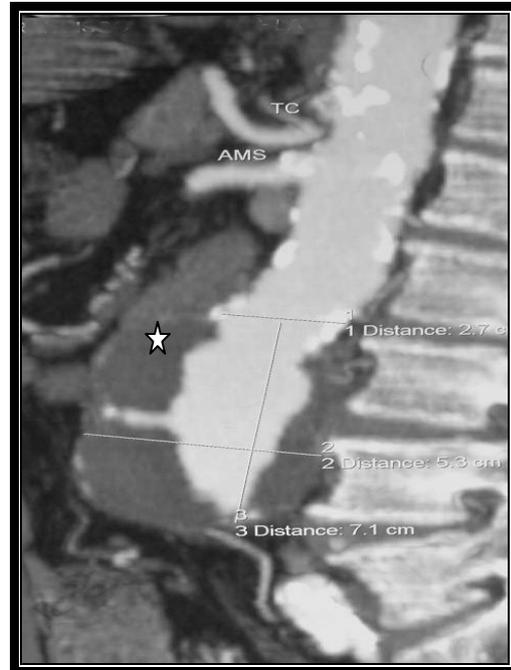


**Fig. 3:** Estudio angiográfico digital. Aneurisma disecante de aorta abdominal con hipoperfusión renal izquierda. Obsérvese la doble luz (flecha).

Bajo el punto de vista etiológico, el tabaquismo representa el principal factor de riesgo, seguido de las conectivopatías, edad, factores genéticos, hipertensión arterial e hipercolesterolemia. Por ello, las estrategias preventivas

generales de riesgo cardiovascular son las primeras medidas para el control poblacional e individual de este tipo de patología.

Desde el punto de vista clínico, por la ley de Laplace, conforme aumenta el diámetro del vaso, lo hace la tensión parietal y el riesgo de ruptura. Por ello, ante AAA de 5 cm. o más, la tendencia es a intervenirlos electivamente por vía transperitoneal mediante laparotomía o por vía endovascular implantando una endoprótesis<sup>(6)</sup> (Fig. 4).



**Fig. 4:** Reconstrucción sagital de aorta abdominal con TAC helicoidal mostrando un aneurisma de 7 cm. de extensión longitudinal cuyo diámetro máximo mide 5.3 cm. con luz residual de 2.7 cm. secundario a la existencia de trombo mural (asterisco). TC: tronco celiaco; AMS: arteria mesentérica superior.

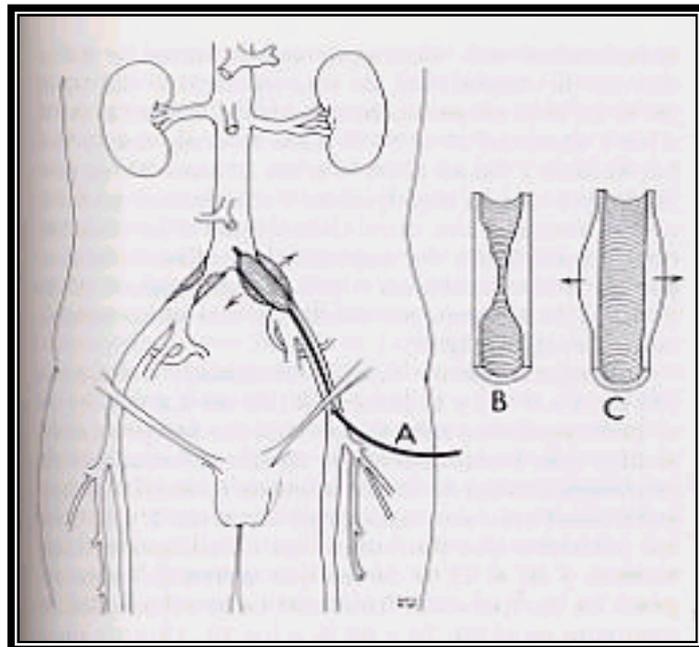
Otra entidad relacionada con la patología arteriosclerótica a nivel aórtico es la obliteración aorto-iliaca o síndrome de Leriche (Fig. 5). Esta situación se acompaña de claudicación de miembros inferiores, impotencia, ausencia de pulsos femorales y tiene una distribución por edad similar a la patología aneurismática.



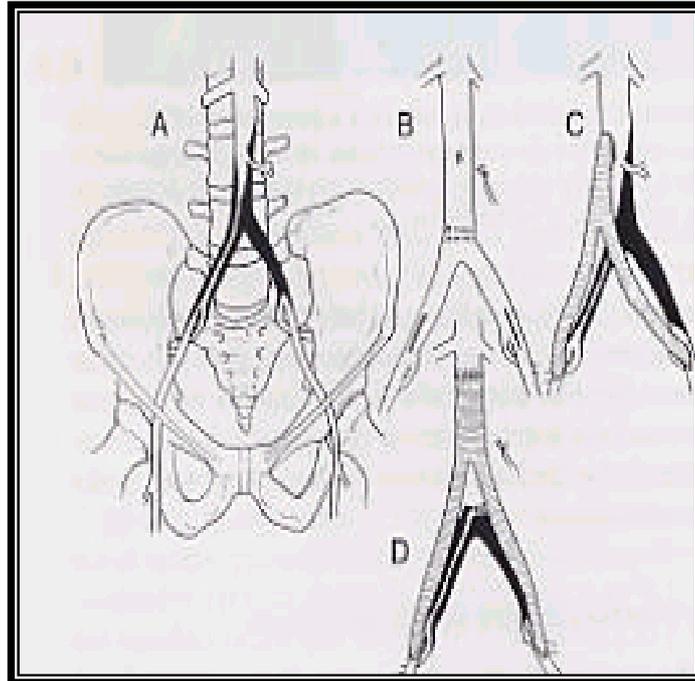
**Fig. 5:** Estudio de RM(a) y angiografía digital (b) demostrando estenosis mayor de 50% a nivel de aorta suprailiaca.



En su tratamiento se contemplan inicialmente medidas conservadoras encaminadas a incrementar la circulación colateral, dejando la angioplastia transluminal percutánea (Fig. 6) y la cirugía reconstructiva (Fig. 7) para los casos más evolucionados.



**Fig. 6:** Angioplastia transluminal percutánea iliaca. (Tomado de Hallet J.<sup>(7)</sup>)



**Fig. 7:** Diferentes modalidades de reparación quirúrgica.  
(Tomado de Hallet J.<sup>(7)</sup>)

En la génesis de ambas entidades juega un papel básico la arteriosclerosis, proceso que engloba a la totalidad del territorio vascular (coronario, carotídeo, esplácnico, etc.) y que condiciona una disfunción endotelial (*vide infra*) y una discapacidad para la autorregulación del flujo local mediada por el óxido nítrico (NO)<sup>(1,8,9)</sup>. Esta situación hace más susceptible el lecho arteriolo-capilar de los diferentes órganos y sistemas a estados de hipoperfusión y a la autoagresión por sistemas celulares activados por la hipoxia (neutrófilos, plaquetas, etc.). Los pacientes sometidos a periodos de isquemia de forma crónica son capaces de defenderse por mecanismos diversos, entre los que destaca el *precondicionamiento isquémico*<sup>(10)</sup>, es decir, la adaptación de los tejidos hipoperfundidos ante periodos de isquemia y que fue descrito inicialmente en el corazón<sup>(11)</sup>. Una vez son vencidos estos mecanismos adaptativos o de defensa, comienzan una serie de alteraciones tisulares tanto a nivel local como a distancia que se comentan con detalle más adelante.

- **Concepto de disfunción endotelial. Papel del óxido nítrico.**

Clásicamente se ha considerado al endotelio carente de función alguna aparte de una mera barrera física. Este concepto ha evolucionado a tenor de diversos estudios<sup>(8,9,12)</sup>, adquiriendo un papel predominante en la homeostasis y reología circulatoria global. Así, interviene en el balance entre sustancias pro y anticoagulantes, en la regulación de la migración/adhesión leucocitaria, en la modulación del tono vascular y en la producción de citoquinas y sustancias paracrinas.

El óxido nítrico, antiguamente factor relajante derivado del endotelio, es una molécula más soluble en solventes orgánicos que en agua, lo que le confiere la propiedad de difundir rápidamente entre las células. Es muy inestable, por ser un radical libre, y se inactiva rápidamente al unirse a la hemoglobina. Reacciona principalmente con metales de transición, oxígeno y con otros radicales libres<sup>(13)</sup>. Por todo ello es un representante ideal de regulador paracrino, con una vida media escasa, en torno a 10 segundos. Es sintetizado en las células endoteliales a partir del aminoácido semiesencial L-arginina con la participación de un grupo de enzimas llamado *óxido nítrico sintetasa* (NOS), de las que se conocen hasta tres subtipos que se expresan dependiendo del tejido en el que se realiza la síntesis o del estímulo que la promueve:

- NOS<sub>n</sub> o neuronal, presente en el sistema nervioso invariablemente.
- NOS<sub>e</sub> o endotelial, participa en la regulación de la presión arterial.
- NOS<sub>i</sub> o inducible, no presente en condiciones normales en las células, pero sí ante la presencia de sustancias proinflamatorias<sup>(13,14)</sup>.

Así, el NO formado difunde desde el endotelio hasta las células musculares lisas, donde activa la *guanil-ciclasa*, con el consiguiente incremento de GMPc. Este segundo mensajero es capaz de inducir vasodilatación mediante una disminución de

los niveles de calcio libre intracelular e influir además sobre la adhesión leucocitaria y plaquetar.

La importancia del NO sobre la circulación arterial está ampliamente estudiada. Posee propiedades antiaterogénicas (inhibición de la agregación plaquetar y de la proliferación del músculo liso vascular), además del potentísimo efecto vasodilatador ya comentado. Dichos efectos también se manifiestan en el sistema venoso, aunque en menor medida y dependiendo del territorio estudiado<sup>(15)</sup>. Por otra parte, limitando la liberación de mediadores quimotácticos y de adhesión desde los mastocitos, el NO previene la adhesión, migración y secuestro de los leucocitos al endotelio vascular y a través de él, lo que le confiere sus propiedades antiinflamatorias. Juega un papel defensivo primordial frente a la agresión por los radicales libres puesto que su consumo o inactivación se han visto implicados en la génesis de la lesión por isquemia/reperfusión (I/R). Sus propiedades antioxidantes están documentadas<sup>(16)</sup> y se sustentan en su capacidad para reaccionar con moléculas reactivas de oxígeno, como los radicales peróxido, hidroxilo y superóxido ( $O_2^{\bullet-}$ ), presentes en altas concentraciones en los segmentos aneurismáticos de pacientes con AAA en comparación con los no aneurismáticos<sup>(17)</sup>.

El conjunto de todas estas propiedades (vasodilatador, antiagregante, antioxidante, antiinflamatorio) se traduce en una mejoría de la perfusión a nivel microvascular y finalmente, en mejoría de diferentes parámetros funcionales<sup>(18,19,20,21)</sup>.

Entre otras funciones descritas para el NO, destacan la mejoría de la cicatrización de heridas e inmunidad general y antitumoral, así como su acción anticatabólica.<sup>(22)</sup>

- **Relación óxido nítrico – arteriosclerosis.**

Existen evidencias de la relación que los radicales libres de oxígeno (RLO) tienen sobre la disfunción endotelial<sup>(23)</sup>, pero ¿hasta qué punto coparticipan con los factores de riesgo cardiovascular clásicos como la hipercolesterolemia, hipertensión arterial o diabetes? Analizando la arteria mamaria y carótida internas arterioscleróticas se ha demostrado una disminución en la liberación de NO, en su concentración pico ante estímulos diversos y en la expresión de la NOS endotelial<sup>(9)</sup>. El desbalance entre el estrés oxidativo y las defensas antioxidantes a favor del primero, como consecuencia de la inactivación del NO por el radical superóxido y otros RLO, puede contribuir a la disfunción endotelial y patogenia de los acontecimientos cardiovasculares.

La hipercolesterolemia se traduce en una menor respuesta vasodilatadora endotelio-dependiente, un incremento en la producción endotelial de radicales libres y una disminución de la biodisponibilidad de óxido nítrico<sup>(12)</sup>.

Por el contrario, los fenómenos observados en animales diabéticos están más en relación con los leucocitos que con las células endoteliales, evidenciándose en estos un aumento del reclutamiento y adhesión leucocitaria y una mayor extravasación capilar de albúmina y formación de oxidantes<sup>(24)</sup>.

Poco se conoce hasta el momento de la relación de la hipertensión arterial y los mecanismos inflamatorios tras la isquemia/reperfusión.

## **II. BASES MOLECULARES, BIOQUÍMICAS, ENZIMÁTICAS E HISTOLÓGICAS DEL FENÓMENO DE ISQUEMIA / REPERFUSIÓN.**

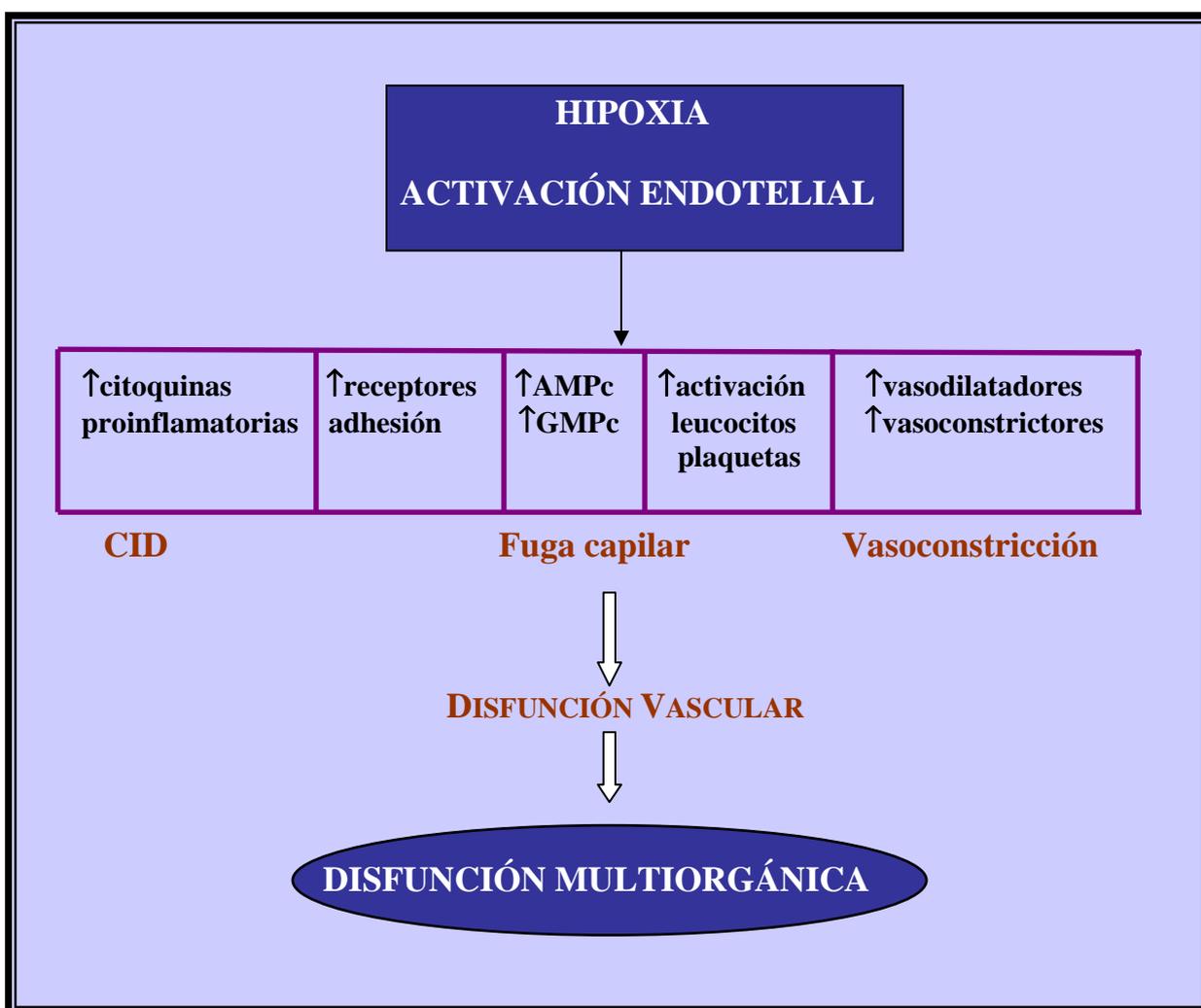
---

Gran parte de los fenómenos acontecidos sobre órganos a distancia durante la cirugía aórtica reparadora como consecuencia del clampaje/desclampaje aórtico, tienen su origen en el endotelio de los territorios afectados. Las alteraciones que la isquemia produce en el endotelio se traducen en cambios en el citoesqueleto, consumo de los substratos energéticos, disminución de sustancias como prostaciclina y óxido nítrico<sup>(15)</sup> e incremento, por otro lado, de moléculas vasoconstrictoras como la endotelina y tromboxano A<sub>2</sub> (TX-A<sub>2</sub>). El restablecimiento del flujo sanguíneo conlleva otras alteraciones como edema intracelular, disgregación de la membrana basal y agregación de neutrófilos al endotelio vascular<sup>(1)</sup>.

Estos fenómenos varían en intensidad según nos encontremos en las arteriolas, capilares o vénulas. La disfunción endotelial en las *arteriolas* se manifiesta por una alteración en la relajación mediada por el NO ante distintas sustancias vasodilatadoras como la acetilcolina y nitroglicerina, un aumento de la permeabilidad vascular y de la respuesta a sustancias vasoconstrictoras (fenilefrina) y una disminución de la síntesis de NO, siendo todas estas alteraciones proporcionales al tiempo de reperfusión tisular<sup>(25)</sup>. En los *capilares* las lesiones son algo más complejas, traduciéndose en la formación de microtrombos de neutrófilos activados y extravasación de fluidos al intersticio por incremento de la permeabilidad capilar con paso de macromoléculas a su través<sup>(8)</sup>. La hipoxia es capaz de inducir la expresión de citoquinas como el factor activador de las plaquetas (FAP), un potente activador leucocitario, interleuquinas (IL) IL-1 y 8, factor de crecimiento vascular endotelial, moléculas de adhesión y reactantes de fase aguda con propiedades proinflamatorias<sup>(22,26)</sup>. Finalmente, es en las *vénulas*, donde se produce la mayor respuesta inflamatoria a los fenómenos de isquemia/reperfusión, debido a que en este territorio, el estrés oxidativo proviene de dos fuentes principales: en una primera fase, desde el endotelio vascular y posteriormente, de los neutrófilos

activados. La hipoxia promueve la génesis del ion superóxido y peróxido de hidrógeno (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) a través de la enzima xantina-oxidasa, muy presente en el endotelio vascular, perpetuando más tarde los neutrófilos dicho estrés inflamatorio.

En definitiva, la repercusión que la hipoxia tendría sobre el endotelio vascular, quedaría reflejado en la Fig. 8:



**Fig. 8:** Consecuencias moleculares de la hipoxia. (Tomado de Karimova *et al*)<sup>(8)</sup>.

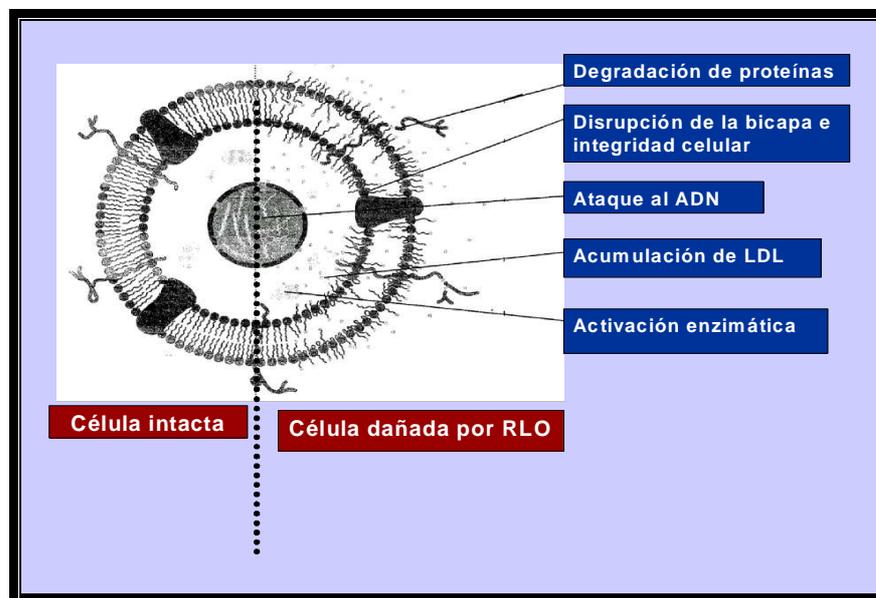
Esta distinción académica del síndrome de I/R no es tal en realidad, sino que más bien se trata de un proceso dinámico cuyas fases están íntimamente relacionadas: la fase inicial de isquemia es capaz de inhibir el metabolismo oxidativo, agotar las reservas energéticas y conducir irrevocablemente a la muerte celular, abonando el terreno para que la ulterior reperfusión desencadene las lesiones definitivas. Parece ser que es la reperfusión la máxima responsable de la disfunción endotelial, liberación de mediadores inflamatorios, depleción de los depósitos de NO y aparición de los RLO, y no la isquemia exclusivamente<sup>(27,28,29)</sup>. Así lo demostraron Summers *et al*<sup>(30)</sup> y Köksoy *et al*<sup>(25)</sup>, los cuales descubrieron que administrando inhibidores de la NO sintetasa se reproducían las alteraciones evidenciadas tras la reperfusión, esto es, adherencia y migración leucocitaria, agregación plaqueta-leucocito, degranulación de células mastoideas e incremento de extravasación de albúmina.

Se puede afirmar pues, de estos y otros trabajos, que la disminución de la biodisponibilidad de NO tras la I/R es capaz de contribuir al desarrollo SDMO por medio de una mayor interacción endotelio-neutrófilo, induciendo un estrés oxidativo en órganos a distancia<sup>(2,3,4)</sup>.

A pesar de los numerosos efectos beneficiosos del NO, en cantidades excesivas puede inducir efectos nocivos. La unión del NO con el radical superóxido puede generar la formación de peroxinitritos, producto altamente tóxico, o competir directamente con el oxígeno por la unión con diversos sistemas enzimáticos<sup>(1,26,28,31)</sup>, lo que explica la necesidad de mantener la homeostasis de dicha sustancia y la importancia de su dosificación. Así lo señalan Iwase *et al*<sup>(20)</sup> sobre modelos experimentales de I/R, en el que establecen con dosis crecientes de NO, el rango de concentración beneficiosa y perjudicial del mismo. En cualquier caso, las consecuencias deletéreas de los peroxinitritos son menos nocivas que las del radical superóxido, hidroxilo o H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>.

- **Papel de los radicales libres de oxígeno.**

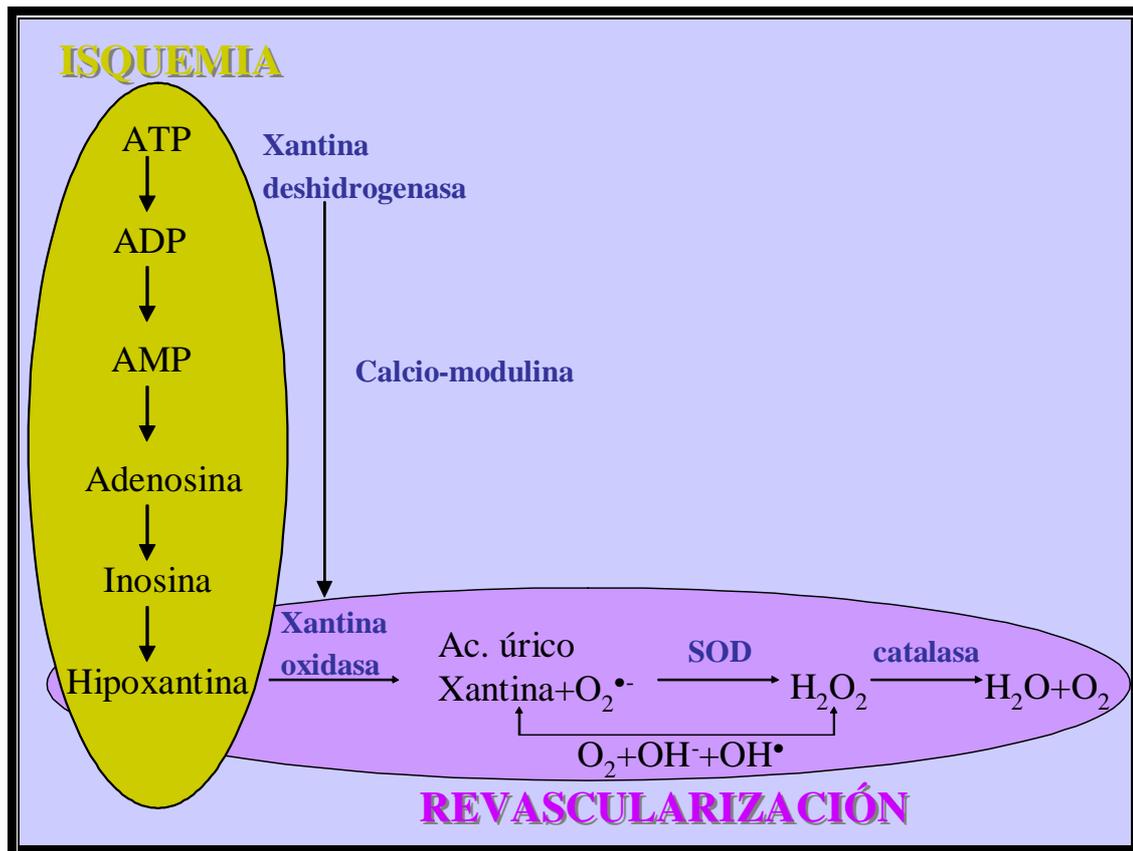
Un radical libre es cualquier molécula que contiene uno o más electrones desapareados, lo que le confiere un gran poder de reactividad sobre diferentes estructuras celulares como los ácidos grasos poliinsaturados de las membranas celulares, proteínas, enzimas y ADN, desestabilizando así su configuración electrónica<sup>(32)</sup> (Fig. 9).



**Fig. 9:** Efectos de los radicales libres de oxígeno sobre las distintas estructuras celulares.

Aunque como ya se ha comentado con anterioridad, la hipoxia *per se* es capaz de inducir lesión tisular, una considerable proporción del daño ocurre durante el periodo de reperfusión–reoxigenación<sup>(27,28,29)</sup> consecuencia de la cascada inflamatoria y oxidativa por el brusco incremento de mediadores inflamatorios y RLO, que incluyen el radical superóxido ( $O_2^{\bullet-}$ ), radical hidroxilo ( $OH^{\bullet}$ ) y peróxido de hidrógeno ( $H_2O_2$ ). Las plaquetas y las células endoteliales son capaces por sí solas de inducir su génesis, pero son los neutrófilos activados a través de la vía de la xantina-oxidasa, su principal fuente.

Durante la fase de isquemia queda bloqueada la vía oxidativa del ciclo de Krebs, desviándose el metabolismo de la glucosa desde el ácido pirúvico hacia el ácido láctico, con el consecuente descenso del pH intracelular. La obtención de energía por la glucólisis anaeróbica es menor, agotándose progresivamente los depósitos de ATP, que es degradado a ADP, AMP e hipoxantina, la cual se va acumulando progresivamente. En condiciones normales, la hipoxantina es oxidada a xantina por la xantina-deshidrogenasa, pero en situaciones de isquemia y en un medio rico en calcio, esta enzima se transforma en xantina-oxidasa. Si el periodo de hipoxia no es lo suficientemente prolongado, la reintroducción de oxígeno y nutrientes con la reperusión tendrá efectos beneficiosos. Si por el contrario la fase de isquemia ha alcanzado un tiempo crítico, con la reaparición del O<sub>2</sub>, la enzima xantina-oxidasa, escasa en condiciones normales pero acumulada durante la fase de isquemia a partir de la xantina-deshidrogenasa, inicia una cascada de reacciones que acaba en la formación de ion superóxido, peróxido de hidrógeno y radical hidroxilo (Fig. 10). Es por tanto, la falta de oxígeno tras un periodo crítico de isquemia, lo que motiva la acumulación de hipoxantina y xantina-oxidasa<sup>(33)</sup>, siendo esta última la que desencadena toda la cascada de formación de RLO, cuyo principal representante es el ion superóxido.



**Fig. 10:** Generación de radicales libres de oxígeno a partir de la hipoxia y reperfusión. (Tomado de Vaquero *et al*).<sup>(34)</sup>  
 SOD: Superóxido dismutasa. ATP: Adenosintrifosfato. ADP: Adenosindifosfato. AMP: Adenosinmonofosfato.

De hecho, con la administración de alopurinol, ácido fólico y pterinaldehído, sustancias inhibitoras de la xantina-oxidasa, es posible modular en cierta medida la formación de estos RLO y paliar las lesiones morfológicas inducidas por reperfusión<sup>(35,36,37)</sup>.

El mecanismo íntimo por el cual estos acontecimientos locales llegan a generar alteraciones a distancia es desconocido; es posible que los RLO produzcan una disrupción de la integridad endotelial en los lechos vasculares lejanos. Estos RLO pueden, a su vez, generar factores quimiotácticos que desencadenarían una cascada inflamatoria con el secuestro de leucocitos activados. Existe una distinta susceptibilidad de los órganos a los fenómenos locales y sistémicos en las dos fases del proceso. Así, mientras el músculo esquelético es capaz de tolerar un mayor periodo de tiempo bajo condiciones de isquemia, el cerebro lo será mucho menos,

por lo que estos dos órganos van a responder de distinta forma frente a la isquemia. El enterocito, por su parte, posee una amplia actividad de la xantina-deshidrogenasa, lo que justificada la magnitud de las lesiones de I/R en el intestino.

- **Cuantificación de la lesión oxidativa.**

Cuando el estrés oxidativo supera las defensas sistémicas, los RLO comienzan a reaccionar con distintas estructuras celulares, especialmente las membranas celulares, situación conocida como *peroxidación lipídica*. Para que se produzca dicho fenómeno, y dependiendo de cada órgano, es necesario un tiempo mínimo de isquemia sin el cual no se alcanza la agresión oxidativa<sup>(38)</sup>. En dicho proceso se afectan los ácidos grasos poliinsaturados de las membranas, alterando su función de barrera frente a potenciales iónicos y flujos transmembrana, causando una pérdida de la capacidad de transporte a su través.

El inicio de la peroxidación requiere la extracción de un átomo de hidrógeno de la cadena carbonada, dejando un electrón no apareado en el átomo de carbono. Este átomo de carbono se convierte en una molécula altamente reactiva, que se combina con el oxígeno para dar lugar a radicales peroxi, los cuales son capaces de combinarse con átomos de hidrógeno de otros ácidos grasos, cerrando así un círculo vicioso, hasta que los ácidos grasos de la membrana han sido completamente oxidados a hidroperóxidos<sup>(39)</sup>.

Es posible cuantificar el nivel de peroxidación de los lípidos de membrana con la determinación plasmática de malonildialdehído (MDA). Los RLO son extraordinariamente inestables y de una vida media muy corta, y su rápida reacción con los ácidos grasos poliinsaturados, como se indicó, resulta en la producción de MDA en su paso metabólico final. Así, el MDA, es un excelente marcador bioquímico de la peroxidación lipídica y cuantificable mediante espectrofotometría. Su sensibilidad es tal que sus niveles se ven incrementados incluso en fumadores que todavía no han desarrollado lesiones angiográficas<sup>(23)</sup>. Papalambros *et al*<sup>(27)</sup> correlacionan el tamaño de los aneurismas de aorta abdominal con el nivel de MDA, encontrando incluso niveles basales preoperatorios más elevados respecto a los

controles. Se ha podido constatar en estudios previos sobre cirugía aórtica cómo sus niveles se mantienen estables durante el periodo de isquemia, comenzando a incrementarse a los pocos minutos de la reperfusión, alcanzando su valor máximo a los 25-60 minutos del desclampaje aórtico<sup>(39,40)</sup>. Otros trabajos, prolongando más aún en el tiempo la determinación del MDA, objetivan el pico máximo a las 24h de reperfusión<sup>(27)</sup>.

Minimizar el nivel de peroxidación lipídica, y por lo tanto de MDA, es posible evitando la formación de  $O_2^{\bullet-}$  con sustancias como el alopurinol, favoreciendo su metabolización con superóxido dismutasa (SOD) o impidiendo la activación de la fosfolipasa  $A_2$  con corticoides, lo que se traduce en atenuación de las lesiones histológicas sobre la mucosa esplácnica<sup>(37)</sup>.

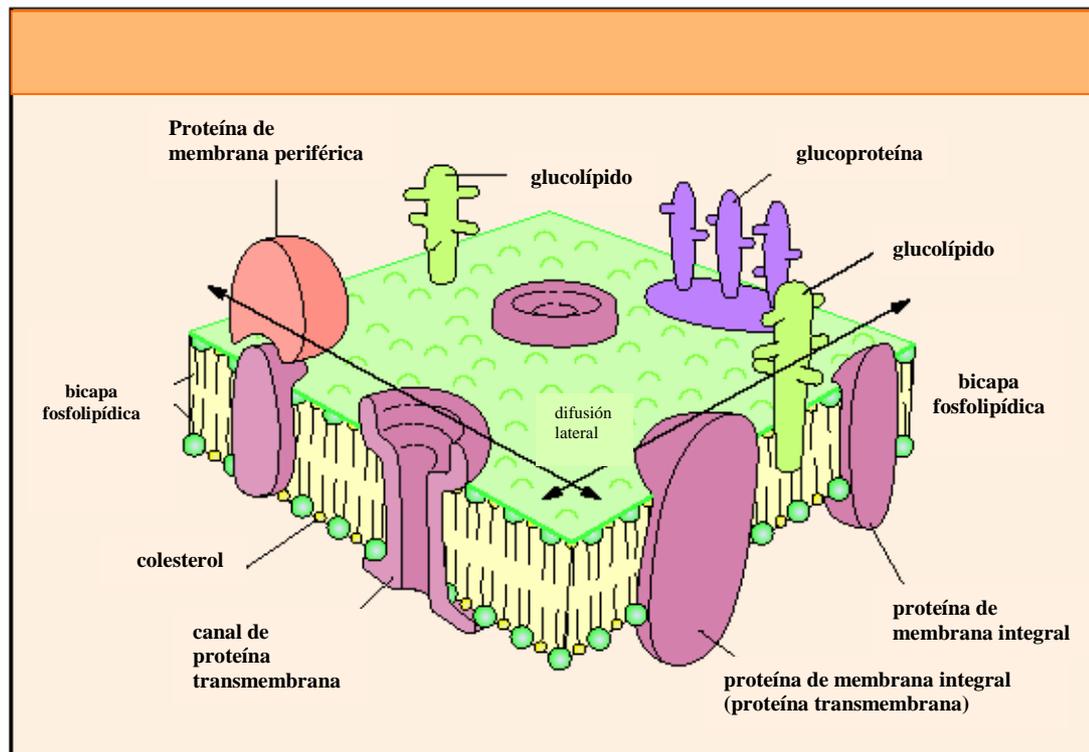
Otro parámetro útil es el *estado antioxidante total* (EAT), el cual nos expresa la capacidad antioxidante global del organismo, donde entran a formar parte los distintos sistemas de defensa: antioxidantes solubles (albúmina, ácido úrico, ácido ascórbico, bilirrubina), liposolubles ( $\alpha$ -tocoferol,  $\beta$ -carotenos) y el sistema enzimático. Su comportamiento e interpretación deben ser cuidadosos y considerarse en el contexto clínico en el que nos encontremos. Así, valores disminuidos pueden corresponder a un consumo de las defensas antioxidantes por estrés oxidativo o por el contrario a una tendencia a la desaparición del insulto oxidativo y viceversa, es decir, unos valores elevados no siempre indican una respuesta antioxidante del organismo satisfactoria, sino que podría ser secundario a una persistencia del estímulo oxidativo<sup>(41)</sup>. Situaciones de hipoperfusión tan cortas como la oclusión coronaria durante la angioplastia, son suficientes para inducir en el momento de la reperfusión un descenso en sus valores, a la vez que aumentan los índices de peroxidación lipídica, manteniéndose estos elevados hasta 15 minutos después<sup>(42,43)</sup>. La utilidad clínica del EAT ha sido ampliamente demostrada en múltiples estudios que engloban poblaciones heterogéneas. Se ha evidenciado una correlación inversa entre el EAT y el desarrollo de edema no cardiogénico en pacientes sometidos a cirugía aórtica aneurismática u obstructiva<sup>(25)</sup>, así como con el nivel de severidad medida por el índice APACHE III en enfermos críticos médico-quirúrgicos<sup>(44)</sup>. En los pacientes

con cardiopatía isquémica crónica, Buffon *et al*<sup>(42)</sup> demuestran una disminución basal en sus valores, probablemente en relación con un mayor consumo de las defensas antioxidantes sistémicas.

Cuando por el contrario se trata de población sana sin patología arteriosclerótica y por lo tanto carente de disfunción endotelial, el comportamiento es distinto, presentando un incremento en los valores del EAT tanto en la fase de isquemia como en la reperfusión<sup>(38)</sup>, reflejando una capacidad preservada para incrementar las defensas antioxidantes ante una situación de estrés oxidativo.

- **Mediadores inflamatorios. Vía del ácido araquidónico.**

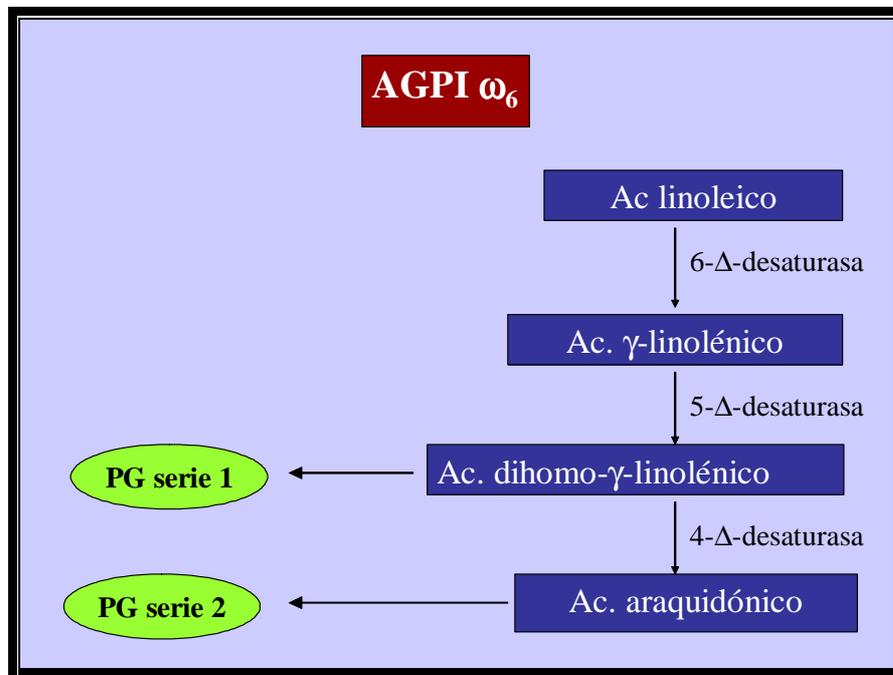
Estructuralmente la membrana celular está formada esencialmente por fosfolípidos, los cuales son escindidos en sus dos componentes (ácidos grasos y glicerol) a través de la enzima fosfolipasa A<sub>2</sub> (Fig. 11).



**Fig. 11:** Modelo de membrana celular. (Adaptado de Maeda M).<sup>(45)</sup>

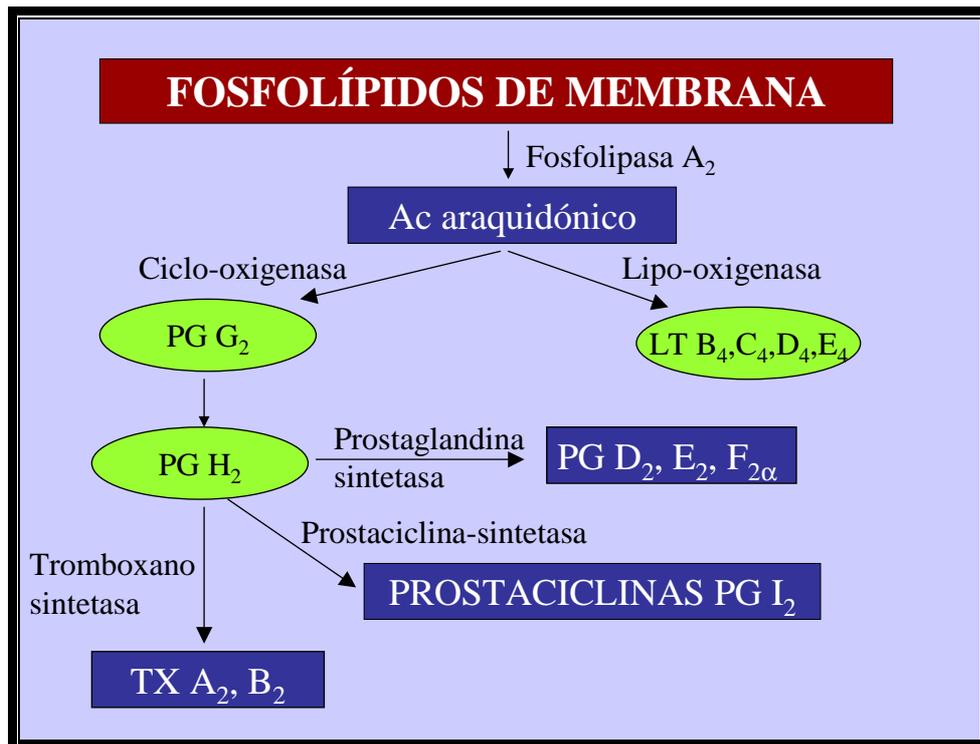
Según el ácido graso incorporado a la cadena fosfolipídica sea de la serie  $\omega_3$  u  $\omega_6$ , el metabolismo de estos se podrá dirigir hacia la síntesis de metabolitos con distintas acciones vasculares y celulares. En el caso de los ácidos grasos poliinsaturados (AGPI)  $\omega_6$ , representados fundamentalmente por el ácido linoleico, tras una serie de transformaciones mediadas por un grupo de desaturasas y elongasas, generan en primera instancia ácido dihomo- $\gamma$ -linolénico y posteriormente ácido araquidónico. El dihomo- $\gamma$ -linolénico es el sustrato que dará origen a las

prostaglandinas (PG) y prostanoides de la serie 1 (Fig. 12) sustancias que poseen propiedades vasodilatadoras, antiinflamatorias y antiagregantes, representados fundamentalmente por la PG<sub>1</sub>.



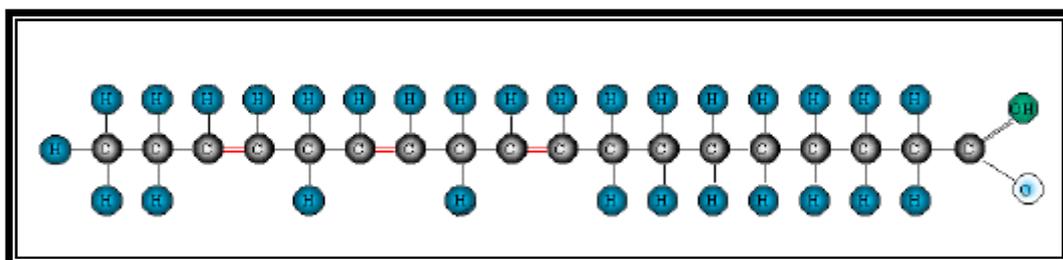
**Fig. 12:** Principales ácidos grasos poliinsaturados de la serie  $\omega_6$

La acción de la ciclo-oxigenasa y prostaglandina-sintetasa sobre el ácido araquidónico determinará la formación de las PG D<sub>2</sub>, PG E<sub>2</sub>, PG F<sub>2α</sub>, mientras que la prostaciclina-sintetasa dará origen a la prostaciclina, y la tromboxano-sintetasa, a los distintos tromboxanos TX A<sub>2</sub> y TX B<sub>2</sub>. Todos ellos, excepto la prostaciclina son importantes agentes proinflamatorios, vasoconstrictores y proagregantes. Igualmente, la acción de la lipo-oxigenasa sobre el ácido araquidónico determina la formación de leucotrienos como LT B<sub>4</sub>, LT C<sub>4</sub>, LT D<sub>4</sub>, LT E<sub>4</sub>, con las mismas propiedades que los anteriores (Fig. 13).

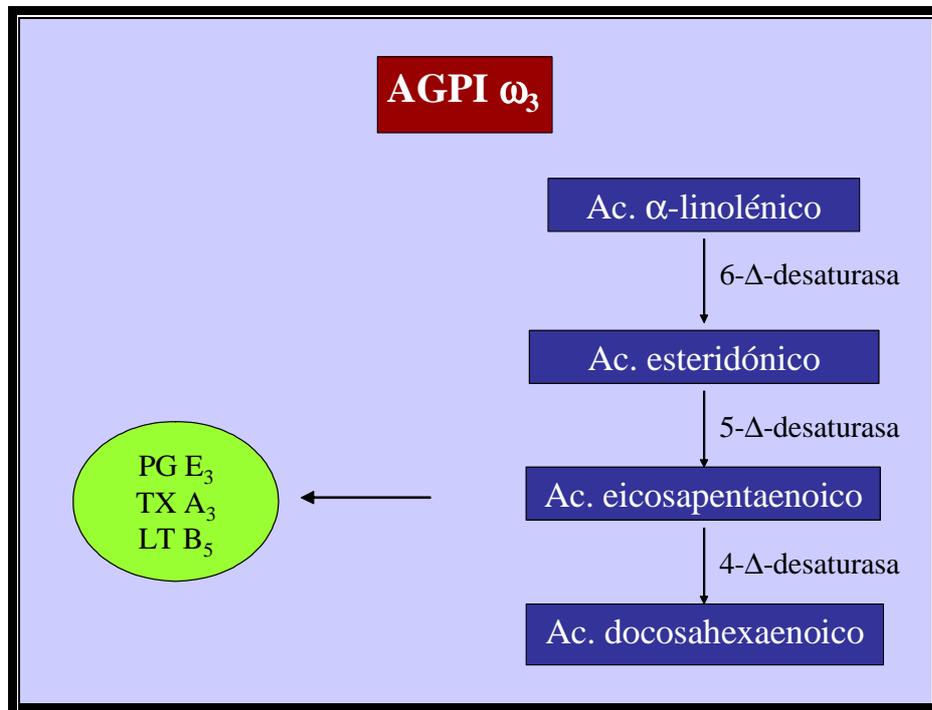


**Fig. 13:** Biosíntesis de los eicosanoides a partir de la vía del ácido araquidónico

Por el contrario, cuando el ácido graso de la membrana celular es el ácido  $\alpha$ -linolénico (Fig. 14), al competir por las desaturasas, se generan los AGPI $\omega_3$ , representados por el ácido eicosapentaenoico y el ácido docosahexaenoico. A partir del primero se originarán eicosanoides de la serie 3 y 5 como la PG E<sub>3</sub>, TX A<sub>3</sub> y LT B<sub>5</sub>, con mucha menor capacidad inflamatoria, proagregante y vasoactiva que los de la serie 2 (Fig. 15).



**Fig. 14:** Ácido  $\alpha$ -linolénico 18:3 $\omega_3$



**Fig. 15:** Biosíntesis de los eicosanoides a partir de los ácidos grasos poliinsaturados de la serie  $\omega_3$ .

En condiciones normales, la enzima 5- $\Delta$ -desaturasa posee mayor afinidad por el ácido esteridónico, de la serie 3, que por el  $\gamma$ -linolénico, de la serie 6. Sin embargo, en situaciones de déficit de AGPI $\omega_3$ , se produce un desvío hacia la síntesis de metabolitos del ácido araquidónico, con los efectos perjudiciales comentados anteriormente. Los granulocitos fundamentalmente, junto con los linfocitos y monocitos en menor medida, son capaces de sintetizar leucotrienos o metabolizar sus precursores. Mediante la modificación de la dieta es posible modular la composición de estos ácidos grasos de las membranas de las principales células inflamatorias, desplazando los AGPI $\omega_6$  (ácido linoleico y ácido araquidónico) en favor de los AGPI $\omega_3$  (ácido eicosapentaenoico y ácido docosahexaenoico) y sus metabolitos, con efectos mucho menos nocivos<sup>(46,47,48,49,50)</sup>. Además los componentes presentes en el aceite de pescado (ricos en AGPI $\omega_3$ ) son capaces de inhibir la 6- $\Delta$ -

desaturasa y ciclo-oxigenasa, reduciendo los productos derivados del ácido araquidónico<sup>(51)</sup>.

Los efectos beneficiosos de las dietas ricas en AGPI $\omega_3$  han sido ampliamente demostrados, con una relación inversa entre su ingesta y la mortalidad global o cardiovascular<sup>(52)</sup>. Los mecanismos propuestos han sido diversos<sup>(46,47,48,49,50,51,53,54)</sup>.

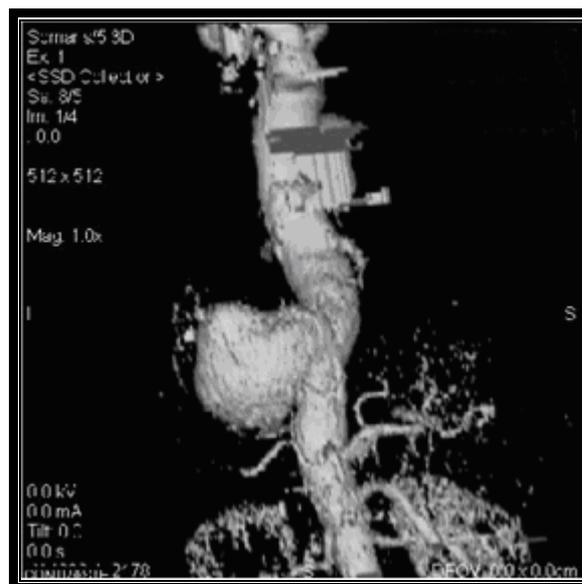
- Disminución de la agregación plaquetar.
- Disminución de la concentración de triacilglicerol.
- Disminución del colesterol total e incremento de la fracción HDL.
- Descenso moderado de la presión arterial.
- Mejoría de los índices reológicos.
- Reducción de la IL $_{1\beta}$ , factor de crecimiento plaquetar y FNT- $\alpha$ .
- Disminución de la producción de LT B $_4$  y aumento de LT B $_5$  por las células inflamatorias.
- Reducción de la capacidad quimiotáctica de los neutrófilos y adherencia endotelial.
- Disminución de la lesión por reperfusión.
- Incluso mejoría de índices clínicos como relación PaO $_2$ /FiO $_2$ , días de ventilación mecánica, estancia en UCI y desarrollo de nuevos fracasos de órganos en pacientes afectos de SDRA.

Los fenómenos de I/R son capaces de producir una activación, adhesión y secuestros leucocitarios además de estimulación de diversas moléculas de adhesión, activación de la cascada del complemento y potenciación de las interacciones endotelio-neutrófilo. En condiciones normales existe un equilibrio entre sustancias con propiedades vasodilatadoras/antiagregantes y antitrombóticas como la PG I $_2$ , activador tisular del plasminógeno, NO y otras con efectos contrarios, es decir, vasoconstrictoras/protrombóticas como el FNT- $\alpha$ , TX B $_2$ , endotelina, FAP y LT B $_4$ , liberadas por los macrófagos en respuesta frente a la hipoxia. Ante determinadas

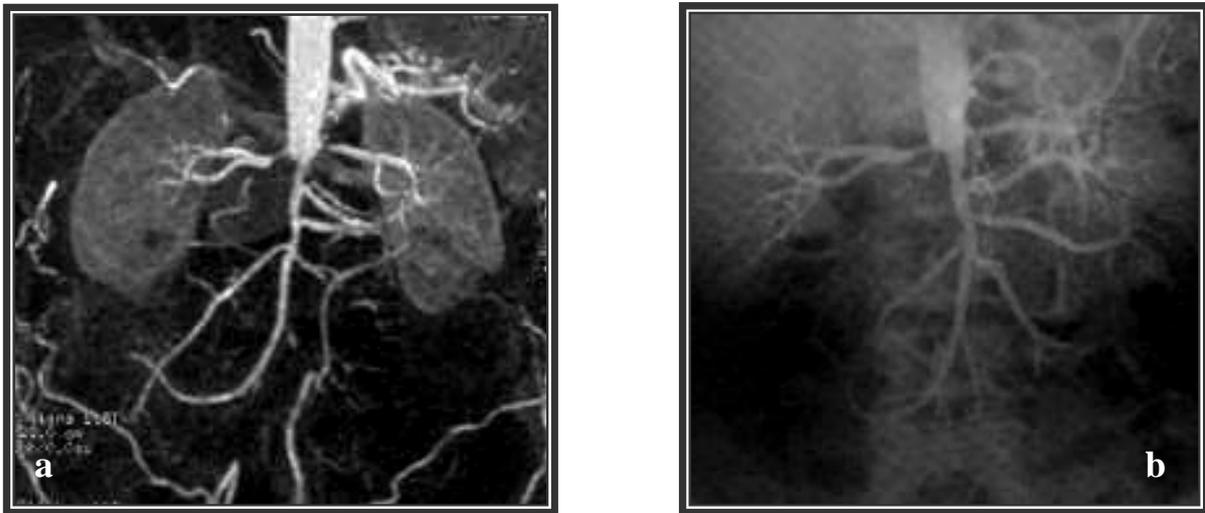
situaciones en que se produce una lesión endotelial, como ocurre con el clampaje aórtico, se rompe este equilibrio con un claro predominio de los segundos. Al  $LT B_4$  se le atribuye un papel clave en la lesión por I/R, señalado como el más potente factor quimiotáctico de los neutrófilos. Estos, estimulados por el  $LT B_4$ , se adhieren al endotelio, activando así la liberación de más factores quimiotácticos, ion superóxido, peróxido de hidrógeno, ion hidroxilo y enzimas proteolíticas, perpetuando el daño celular<sup>(55)</sup>.

### III. LESIÓN POR ISQUEMIA / REPERFUSIÓN EN LA CIRUGÍA AÓRTICA REPARADORA.

En el momento de la reparación quirúrgica de los pacientes con patología aórtica aneurismática u obstructiva se produce por el obligado clampaje aórtico, una situación de isquemia máxima. Los territorios que más se ven afectados son el intestino y la musculatura de las extremidades inferiores, lo que conlleva consecuencias tanto a nivel local como a distancia<sup>(1,2,3,4,10,19)</sup>. La hipoperfusión intestinal motiva una colitis isquémica en el 0,2-10% de los casos de cirugía electiva y hasta en un 60% de los aneurismas rotos<sup>(5,56)</sup>, con una tasa de mortalidad que puede llegar a alcanzar hasta el 100% de los casos<sup>(57)</sup>. En el contexto de esta cirugía, están reconocidos como factores de riesgo para sufrir isquemia intestinal el tipo de cirugía (supra vs. infrarrenal [Fig. 16 y 17], urgente vs. electiva, primaria vs. reintervención, patología aneurismática vs. obstructiva), cirugía previa de colon, hipotensión perioperatoria y oclusión de arterias intestinales<sup>(58)</sup>.

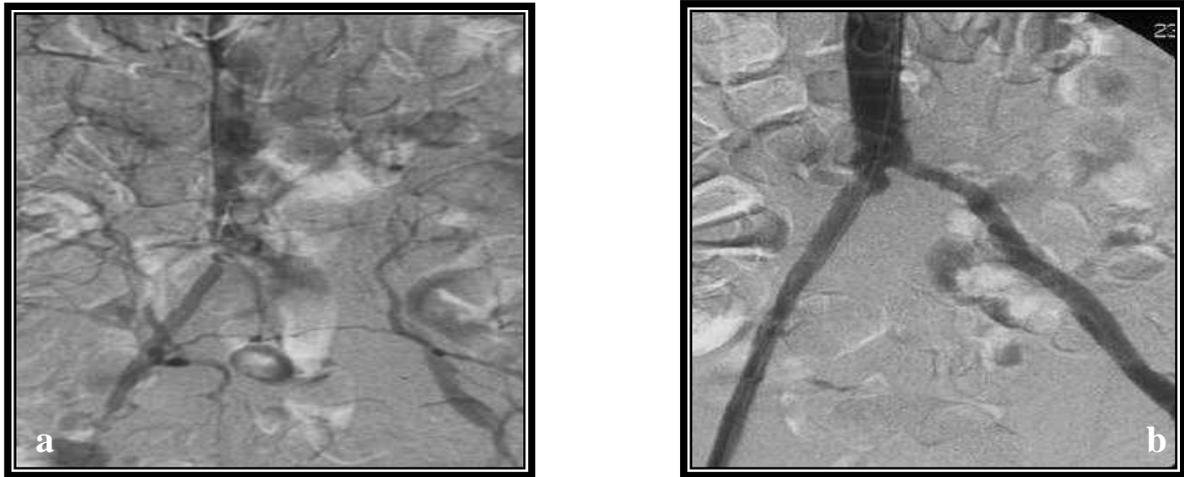


**Fig. 16:** Reconstrucción tridimensional de aorta con TAC helicoidal que muestra un aneurisma sacular de localización suprarrenal.



**Fig. 17:** Oclusión completa de aorta yuxtarenal objetivada por RM (a) y angiografía digital (b). Obsérvese la hipoperfusión renal y gran desarrollo de circulación colateral.

Los fenómenos locales van a ser consecuencia del flujo 0, lo que conlleva obligatoriamente a modificaciones en el metabolismo basal que se transformará en anaerobio obligado, con un descenso del pH a costa de un incremento en los niveles de ácido láctico<sup>(39,59,60,61)</sup>. Por el contrario, será tras la reperfusión (hiperaflujo) cuando sobrevendrán las consecuencias del estrés oxidativo mediado por los radicales libres de oxígeno, activación de neutrófilos, liberación de citoquinas, etc., desembocando en la peroxidación lipídica<sup>(22,28,39,55,62,63,64,65)</sup>. Una alternativa mínimamente invasiva frente a la cirugía convencional, es la reparación endovascular de los AAA (Fig. 18), evitando el clampaje aórtico y atenuando significativamente los fenómenos de I/R. Mediante esta técnica el periodo de isquemia es mínimo, únicamente tras el inflado del balón, constatándose una disminución en la génesis de RLO, adrenalina y mediadores inflamatorios derivados<sup>(55,59)</sup>.



**Fig. 18:** Estudio angiográfico basal en el que observamos una oclusión de la arteria iliaca izquierda con múltiples defectos de repleción en la luz aórtica (a). Mismo caso tras tratamiento de reperfusion farmacológico y mecánico (b).

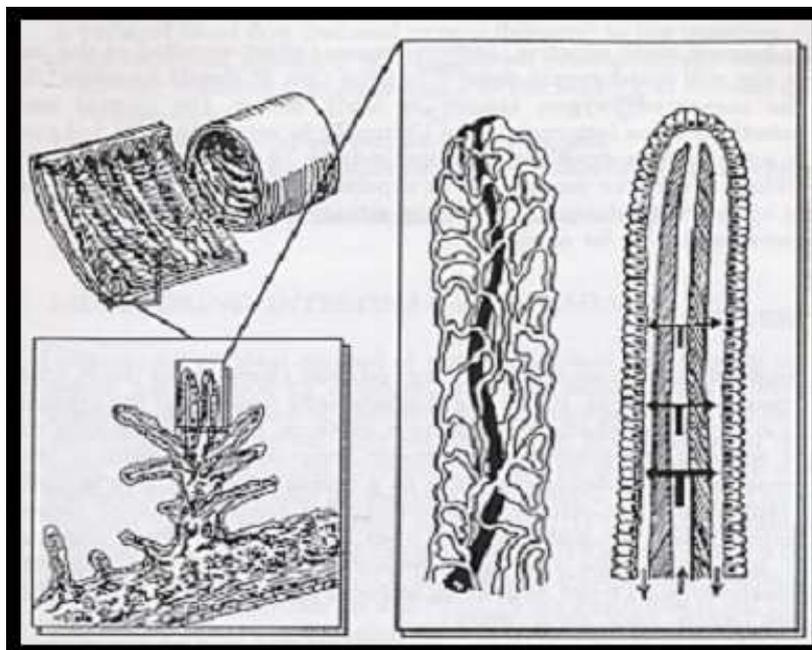
- **Particularidades de la microcirculación intestinal: mecanismo de contracorriente.**

El aporte sanguíneo del intestino delgado está garantizado por el tronco celiaco en su porción más craneal (duodeno) y por la arteria mesentérica superior caudalmente (yeyuno e ileon). Esta última se divide en una serie de ramas, hasta doce, que tras anastomosarse unas con otras, conforman una disposición en arcada, de la cual partirán las ramas marginales. Éstas van a circular paralelas a la pared intestinal y darán origen a los *vasa recta*, que alcanzarán las distintas capas en una amplia red anastomótica y de las que se originarán las pequeñas arteriolas encargadas del aporte sanguíneo de las vellosidades. El drenaje venoso corre a cargo de la vena mesentérica superior, que recibe la sangre del duodeno distal, yeyuno, íleon, apéndice, ciego, colon ascendente y transverso<sup>(66)</sup>.

Del aporte sanguíneo del colon ascendente y transverso, se encarga la arteria mesentérica superior, mientras que el ángulo esplénico, colon descendente y sigma dependen de la arteria mesentérica inferior. Como ocurría con el intestino delgado,

paralelo a la pared del colon se conforma una gran arteria marginal de la que partirán los *vasa recta*, dividiéndose en ramas subserosas y submucosas. El drenaje venoso corre paralelo al arterial a través de la vena mesentérica inferior, que tras unirse a la vena mesentérica superior y esplénica formarán la vena porta.

La vascularización de las vellosidades corre a cargo de una arteriola dispuesta medialmente, la cual se ramifica en una extensa red capilar en el extremo más distal de la misma. La sangre retorna a través de una red venosa y capilar localizada subepitelialmente (Fig. 19).



**Fig. 19:** Detalle de la disposición en contracorriente de la vascularización de las vellosidades intestinales (Tomado de Haglund *et al.*).<sup>(67)</sup>

Esta disposición vascular hace que se establezca un intercambio de oxígeno en contracorriente desde la arteria a la vena a lo largo de la vellosidad, resultando en un gradiente de oxígeno descendiente desde la base al borde de la vellosidad<sup>(67)</sup>. Existe otro aspecto añadido a este gradiente tisular de  $O_2$  y es que la actividad metabólica es mayor en las células del borde libre (menor presión parcial de  $O_2$ ) que en la base

(mayor presión parcial de O<sub>2</sub>)<sup>(68)</sup>. Este "riesgo isquémico subyacente" derivado de la estructura anatómica se tampona, en condiciones fisiológicas, a través de la autorregulación local controlada por estímulos químicos, neurales (simpático/parasimpático) y humorales<sup>(4,69)</sup>

La vascularización hepática, por su parte, depende aproximadamente en el 80% de la vena porta, corriendo el restante 20% a cargo de la arteria hepática.

En condiciones normales, el eje hepatoesplácnico está relativamente hiperperfundido en relación con sus necesidades, recibiendo alrededor de un 30% del gasto cardiaco, lo que explica la "tolerancia a la hipoperfusión" del intestino. Así, el flujo esplácnico puede reducirse hasta un 50% sin llegar a producir alteración alguna en su metabolismo gracias a su excedente basal y a otros mecanismos adaptativos como el aumento en la extracción de oxígeno<sup>(66)</sup>.

- **Isquemia intestinal transitoria: concepto de isquemia/reperfusión.**

El intestino, a pesar de los mecanismos de autoprotección descritos, es uno de los primeros órganos en ver comprometida su oxigenación y perfusión ante situaciones de shock, debido a la especial disposición de la circulación en contracorriente. Situaciones de hipovolemia o shock determinan una vasoconstricción, que redistribuye el flujo sanguíneo hacia territorios vitales (cerebro, corazón...). Así, en la zona basal de las vellosidades se establece un shunt desde las arteriolas hacia las vénulas, hipoperfundiendo las zonas más distales de las mismas. Este secuestro de oxígeno determina un gradiente en la presión parcial de oxígeno que disminuye progresivamente conforme nos alejamos de las criptas, lo cual convierte a las vellosidades intestinales en una estructura altamente susceptible a los cambios de flujo.

Las consecuencias bioquímicas e histopatológicas que la isquemia/reperfusión induce sobre el territorio esplácnico, han sido ampliamente estudiadas<sup>(29,37,65,70,71,72)</sup>:

- ✓ incremento del factor de necrosis tumoral- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ).

- ✓ incremento de interleuquinas (IL-1, IL-6) y endotelina-1.
- ✓ disminución del peso y grosor de la mucosa del intestino delgado hasta en un 30%.
- ✓ disminución de la altura de las vellosidades hasta en un 45%.
- ✓ disminución de la profundidad de las criptas.
- ✓ edema subepitelial con congestión vascular.
- ✓ aumento de la permeabilidad de la capa mucosa.
- ✓ lesión de las glándulas y marcado infiltrado neutrofílico.
- ✓ disminución del DNA y proteínas de la mucosa con la consiguiente merma en la proliferación de los enterocitos, edematización mitocondrial y apoptosis celular.

Debido a esta peculiaridad estructural, las alteraciones morfológicas acontecidas durante los periodos de isquemia progresan desde la mucosa hasta la submucosa y desde el extremo de las vellosidades hasta la base, alcanzando el plano muscular hasta producir un infarto transmural, lo que ocurre a partir de 8 horas de oclusión vascular total. Esto va a conllevar la pérdida de la integridad de la mucosa, translocación de bacterias y toxinas, shock y fracaso multiorgánico (FMO) (*vide infra*).

La mucosa intestinal, junto con el hígado son tejidos altamente susceptibles de lesión por reperfusión por varios motivos<sup>(73,74)</sup>:

- 1) Como ya se ha comentado, es uno de los primeros órganos en sufrir las consecuencias de la hipoperfusión, debido a la especial disposición de su vascularización en contracorriente.
- 2) La vasoconstricción esplácnica adaptativa para preservar territorios vitales en respuesta a una disminución del flujo sanguíneo global, es desproporcionadamente mayor comparada con otros lechos vasculares. Además, es el último territorio en restablecer la perfusión tras una reanimación adecuada.

- 3) La mucosa intestinal posee la mayor actividad de xantina-oxidasa del organismo, enzima clave en la formación de radical superóxido e inicio de la cascada oxidativa.
- 4) Los polimorfonucleares están presentes en el intestino en una notable concentración, siendo estos una fuente potencial de RLO y eicosanoides de la serie 2 y 4 con importantes propiedades proinflamatorias, vasoconstrictoras y proagregantes. La isquemia y en mayor medida la reperfusión intestinal es capaz de generar una brusca migración y afluencia de estas células al foco en cuestión, perpetuando el daño microvascular.

- **Monitorización de la perfusión esplácnica.**

Como se puede deducir, la monitorización del territorio esplácnico posee un enorme interés, debido fundamentalmente a la precocidad con que el intestino se ve afecto ante situaciones de bajo flujo o de shock. La detección de hipoperfusión regional intestinal, puede servirnos para identificar estados de shock en fases precoces que todavía no han alcanzado la magnitud suficiente como para producir consecuencias sistémicas. El principal inconveniente de la monitorización de la perfusión esplácnica viene derivada de la propia técnica, por tratarse de métodos invasivos en la mayoría de los casos. Entre los más contrastados podemos destacar los siguientes:

- Determinación de oximetría regional y medidas derivadas de ésta, como transporte y extracción de oxígeno mediante cateterización selectiva<sup>(73)</sup>. Un descenso del flujo esplácnico por cualquier motivo (hemorragia, clampaje,...) determinará una disminución del transporte de O<sub>2</sub>. El territorio esplácnico se adapta a dicha situación mediante un aumento en la capacidad de los enterocitos en la extracción del O<sub>2</sub> disponible, lo que se traduce en una disminución de la saturación parcial de O<sub>2</sub> de la sangre venosa procedente de

dicho territorio<sup>(75)</sup>. Situaciones mantenidas de bajo flujo determinan que la capacidad de adaptación celular al descenso del transporte de O<sub>2</sub> mediante el incremento en su extracción, no sea suficiente, lo que se traduce en una relación directamente proporcional transporte-consumo. Así, a menor transporte, menor consumo de O<sub>2</sub> y generación de metabolitos anaerobios con descenso del pH tisular. Estudios previos sobre el intestino de animales han establecido este punto crítico cuando el transporte de O<sub>2</sub> cae por debajo del 60% respecto al basal<sup>(4)</sup>.

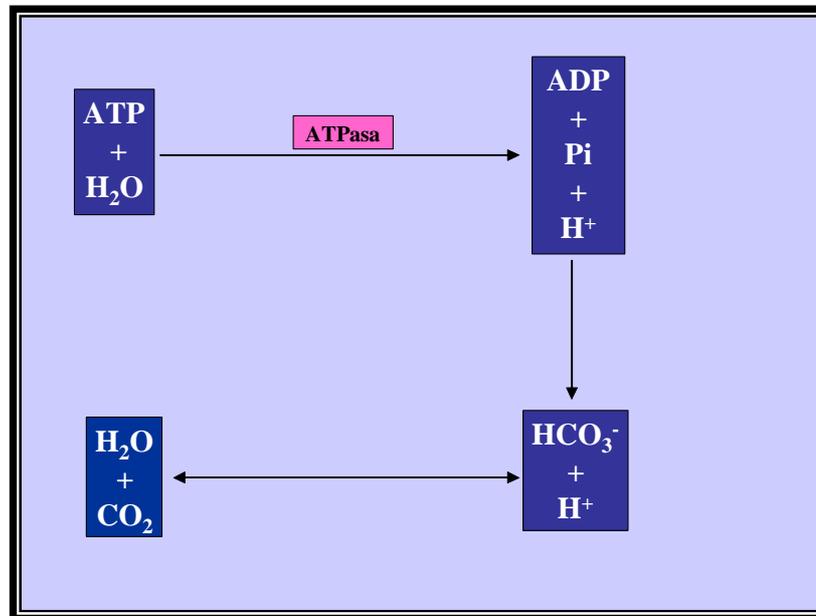
- Estimación del flujo hepatoesplácnico total mediante la medición de sustancias metabolizadas exclusivamente en el hígado como la bromosulfaleína o verde de indocianina, por el principio de Fick<sup>(73)</sup>:

$$Q_{\text{espl}} = [ TI / [ \text{Colorante} ]_{\text{art}} - [ \text{Colorante} ]_{\text{hepven}} ] \times (1 - Hto)$$

donde  $Q_{\text{espl}}$  es el flujo esplácnico; TI es la tasa de infusión del colorante en mg/min. En el denominador, las concentraciones arteriales (art) y de venas suprahepáticas (hepven) del colorante; y Hto, el hematocrito.

- Técnicas Doppler que permiten la cuantificación del flujo a nivel portal o en arteria hepática e incluso en territorio mucoso gastrointestinal con sondas de flujometría<sup>(73)</sup>.
- Cuantificación de la diferencia de CO<sub>2</sub><sup>(73)</sup>. En condiciones normales el ATP es hidrolizado para la obtención de energía, resultando en la formación de ADP, fósforo inorgánico e hidrogeniones. Este último es reutilizado de forma paralela al reciclaje del ADP y Pi para producir más moléculas de ATP. En condiciones de disoxia este último paso se ve bloqueado con el consecuente incremento de la concentración de H<sup>+</sup> intracelular. Mediante el efecto tampón del HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>, los hidrogeniones son capturados finalizando la reacción con la formación de H<sub>2</sub>O y CO<sub>2</sub>, con la consiguiente acumulación del CO<sub>2</sub> (Fig. 20).

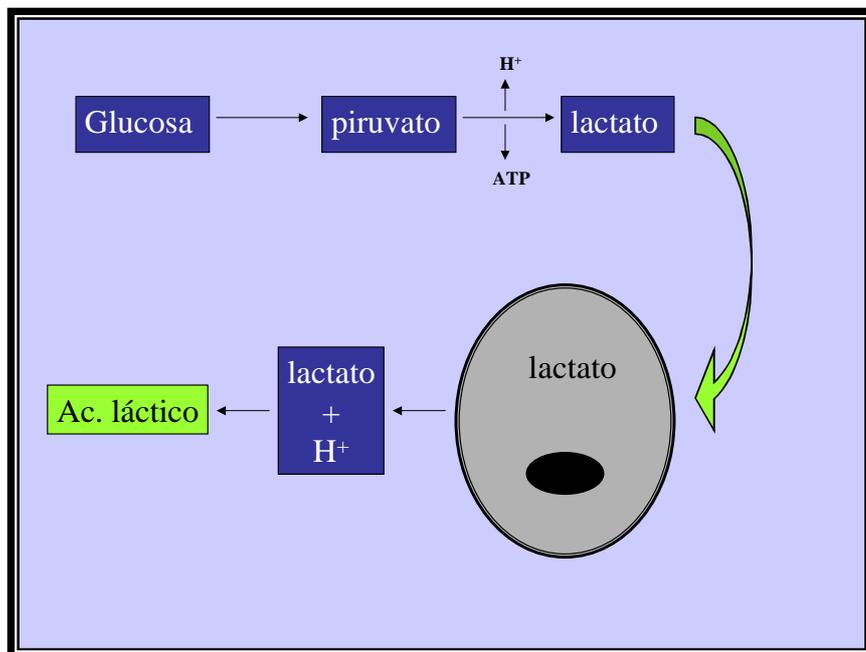
De esta forma, monitorizando los incrementos de  $\text{CO}_2$  tisular, podemos aproximarnos a estados de hipoperfusión<sup>(75)</sup>.



**Fig. 20:** Generación de  $\text{CO}_2$  durante el metabolismo del ATP en situación de disoxia.

- Determinación del pH intramucoso (intragástrico o intrasigmoideo) mediante la colocación de una sonda adaptada. Partiendo del principio anterior, y gracias a la capacidad de difusión transmucosa de  $\text{CO}_2$ , variaciones en la  $\text{pCO}_2$  de la pared intestinal se traducirán en variaciones de éste en la luz intestinal e indirectamente del pH por la ecuación de Henderson-Hasselbach. La utilidad del pH intramucoso y su correlación con situaciones de isquemia colónica ha sido demostrada en población sometida a cirugía aórtica<sup>(76)</sup>. De la misma forma, incrementos en el gradiente arterio-venoso de pH y  $\text{pCO}_2$  se han visto correlacionados con valores de transporte de  $\text{O}_2$  por debajo del punto crítico<sup>(75,77)</sup>.
- Marcadores metabólicos de hipoxia tisular<sup>(65,75)</sup>. Los diferentes órganos y tejidos se adaptan al metabolismo anaerobio de una manera desincronizada,

dependiendo de su capacidad de adaptación a la hipoxia. En líneas generales, ante estados de hipoxia el piruvato procedente de la glucólisis es incapaz de metabolizarse en el interior de la mitocondria, derivándose hacia la formación de lactato, el cual se acumula progresivamente en el interior celular. Por un mecanismo de transporte activo, el lactato es expulsado al medio extracelular, combinándose con hidrogeniones  $H^+$ , tras lo cual se genera ácido láctico<sup>(78)</sup> (Fig. 21).

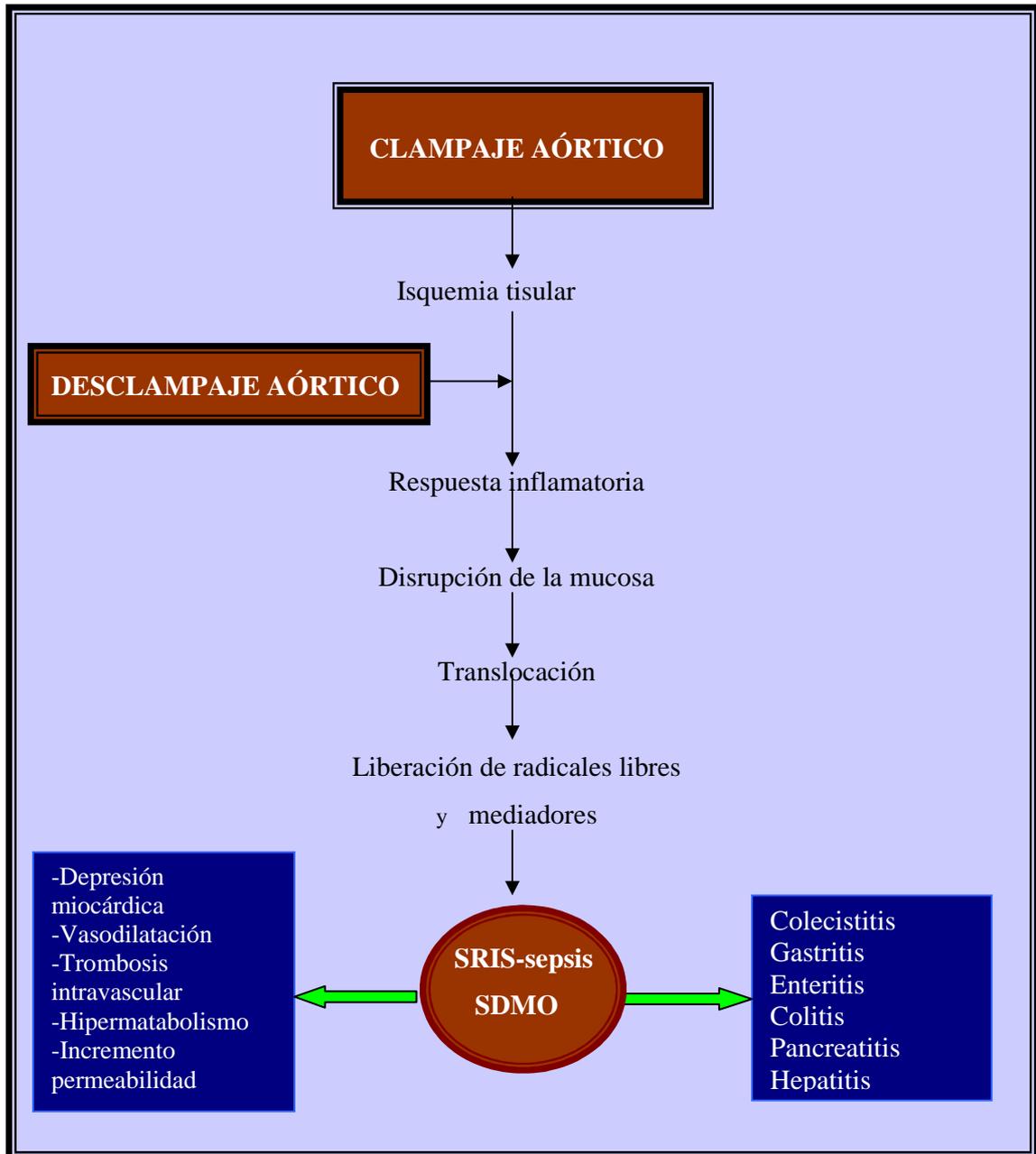


**Fig. 21:** Generación de ácido láctico en condiciones de anaerobiosis.

- **Concepto de permeabilidad alterada. Consecuencias sistémicas de fenómenos locales: translocación bacteriana, síndrome de distrés respiratorio agudo y síndrome de disfunción multiorgánica.**

Los fenómenos acontecidos localmente a nivel de la vellosidad intestinal tras el clampaje/desclampaje aórtico, determinan una cascada de reacciones químicas que generan un incremento masivo tanto de mediadores inflamatorios como RLO, los cuales tras alcanzar el torrente circulatorio, son capaces de producir efectos nocivos sobre órganos a distancia. La respuesta inflamatoria que se establece ante cualquier agresión infecciosa o no, como es el caso de la cirugía aórtica reconstructiva, constituye el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, y viene definido por cuatro condiciones clínico-analíticas: temperatura, frecuencia cardiaca, frecuencia respiratoria y recuento leucocitario. Una consecuencia devastadora de la isquemia/reperfusión es el desarrollo del SDMO, situación con una elevada mortalidad y que ha sido descrita en pacientes críticos tras la reperfusión de órganos como el intestino, hígado, músculo esquelético, shock circulatorio o clampaje-reperfusión aórtico<sup>(1,2,3,4)</sup>. La disfunción producida engloba como su nombre indica, a diversos órganos y sistemas, relacionándose íntimamente con la lesión pulmonar aguda<sup>(25)</sup>, siendo además la más precoz en manifestarse, y que en su forma más severa viene representada por el síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA). Éste se acompaña frecuentemente de fracaso renal, hepático, gastrointestinal, sistema nervioso central y miocardio<sup>(79,80)</sup>. En estudios previos sobre animales, Köksoy *et al*<sup>(25)</sup> demostraron que la I/R ejercida sobre el territorio esplácnico era capaz de desencadenar una disfunción pulmonar vasomotora proporcional al tiempo de reperfusión, manifestada por una disregulación en la respuesta endotelial a distintas sustancias vasodilatadoras y vasoconstrictoras. También demostraron un aumento de la permeabilidad capilar y disminución de la liberación de NO, con una mayor tendencia al desarrollo de hipertensión pulmonar. Asimismo, Lozano *et al*<sup>(81)</sup> en un modelo experimental de I/R aórtica suprarrenal inducen un incremento plasmático del factor de necrosis tumoral alfa, diversas interleuquinas y activación de neutrófilos produciendo un SRIS con repercusiones locales y sistémicas.

Numerosos trabajos se han centrado en el estudio de los fenómenos de I/R en el intestino, relacionándolo con la translocación bacteriana y liberación de mediadores proinflamatorios, con implicaciones locales y sobre órganos a distancia, SRIS y SDMO<sup>(1,2,3,4,25,29,38,65,70,71)</sup>. El concepto de translocación bacteriana implica el paso transepitelial de gérmenes o productos de estos desde la luz intestinal a localizaciones extraluminales, ya sea mediante la captación por parte de los enterocitos o más probablemente a través de defectos microscópicos en la barrera mucosa. Cualquier estímulo nocivo como un estado de shock o hipoperfusión y posterior reperfusión sería suficiente para inducir cierto grado de disoxia e iniciar la génesis de RLO. Se produciría así una respuesta inflamatoria local que involucraría a distintos grupos celulares (endoteliales, macrófagos y neutrófilos), células con una gran capacidad de liberación de mediadores proinflamatorios (citoquinas, eicosanoides, procoagulantes), factores activadores de la cascada del complemento y más RLO, perpetuando la reacción inflamatoria. Toda esta cascada determina una disrupción de la barrera mucosa intestinal<sup>(29,65,70,71)</sup>, con el paso de bacterias y toxinas, responsables de los efectos deletéreos a distancia<sup>(3)</sup>, estableciéndose así una reacción en cadena que escaparía del control local, desembocando en el SDMO, tal como se sintetiza en la Fig. 22.



**Fig. 22:** Consecuencias sistémicas de la lesión por isquemia/reperfusión. SIRS: Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica. SDMO: Síndrome de disfunción multiorgánica.

El intestino es capaz de contener esta potencial fuente de contaminación a través de diversos mecanismos: flora comensal, propiedades mecánicas, sistema inmunitario y eje intestinal-hepático. Sin embargo, en los pacientes sometidos a

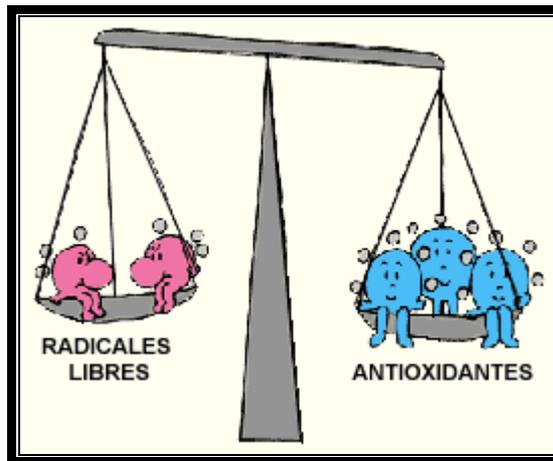
cirugía pueden verse afectos algunos de estos mecanismos protectores por varias razones:

- ✓ Modificación de la flora con mayor capacidad de adhesión epitelial.
- ✓ Disminución en la producción de IgA secretora en la capa mucosa secundaria a la administración de nutrición parenteral.
- ✓ Disminución del peristaltismo intestinal durante la fase pre y postoperatoria, favoreciendo la adhesión bacteriana a la capa mucosa.
- ✓ Inmunosupresión relativa postquirúrgica.
- ✓ Disfunción hepática postquirúrgica.

#### **IV. ACTITUDES PREVENTIVAS Y TERAPÉUTICAS DE LOS FENÓMENOS DE ISQUEMIA/REPERFUSIÓN. PAPEL DEL APORTE DE "VASOMODULADORES" Y ANTIOXIDANTES CON LA DIETA.**

---

La susceptibilidad de un determinado órgano ante los fenómenos enzimáticos comentados depende del balance existente entre la magnitud del estrés oxidativo y el estado de las defensas antioxidantes (Fig. 23).



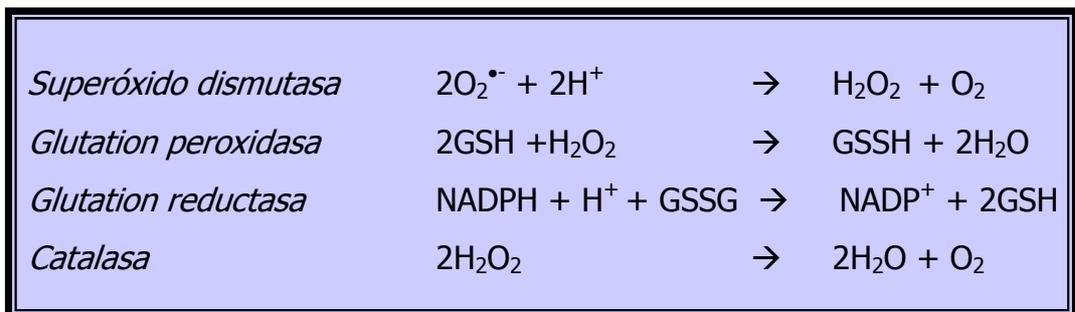
**Fig. 23:** Estado oxidativo: balance entre el sistema defensivo y agentes oxidantes.

En el momento en que estas defensas se ven sobrepasadas, comienzan a producirse las lesiones celulares sobre la membrana celular, citoesqueleto, ADN y proteínas, que se traducen en alteraciones funcionales específicas de sistema u órgano. Así, en el intestino se producirá un incremento en la permeabilidad tisular y

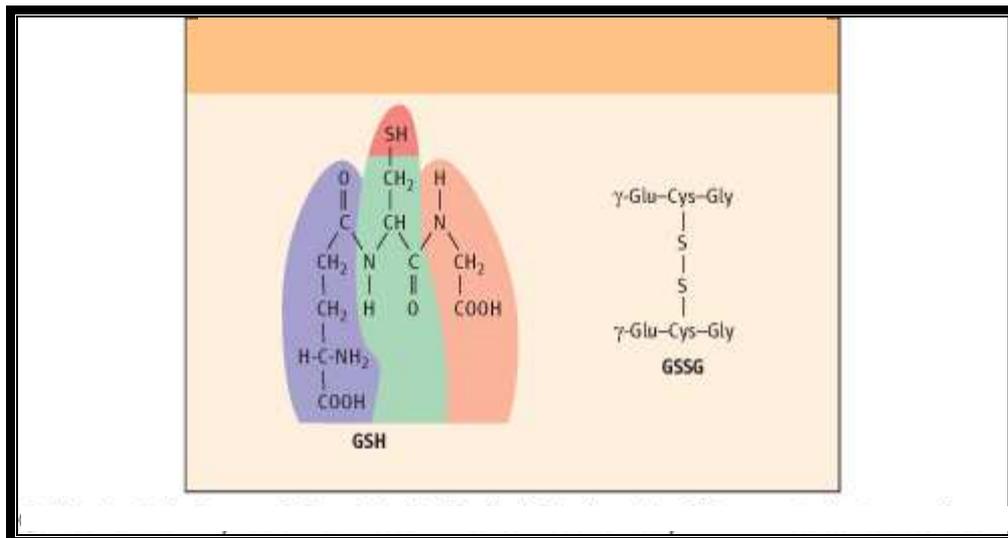
translocación bacteriana, en el miocardio una alteración en la contractilidad conocida como aturdimiento miocárdico, etc.

En condiciones normales un 5% del oxígeno consumido por la cadena respiratoria es transformado en RLO<sup>(34)</sup>, los cuales son neutralizados por un complejo mecanismo de defensa con distintos niveles de actuación:

- En primera línea de actuación tenemos al sistema enzimático comprendido por los llamados *scavengers* ("barrenderos", "limpiadores") (Fig. 24). Vienen representados por la superóxido dismutasa, encargada de la transformación del radical superóxido en peróxido de hidrógeno; la catalasa, capaz de metabolizar éste en H<sub>2</sub>O y O<sub>2</sub>; la glutathion peroxidasa cataliza la oxidación del glutathion reducido utilizando para ello H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> y peróxidos lipídicos; y la glutathion reductasa (GR) para regenerar el glutathion reducido (GSH)<sup>(26)</sup> (Fig. 25).



**Fig. 24:** Sistema enzimático antioxidante. GSH: glutathion reducido. GSSG: glutathion oxidado.



**Fig. 25:** Estructura del glutathion reducido (GSH) y oxidado (GSSG) (Tomado de Baynes JW).<sup>(82)</sup>

Todas estas enzimas actúan por medio de un mecanismo catalítico, por lo que una sola de ellas es capaz de anular cientos de moléculas reactivas de  $O_2$ . Si este sistema es sobrepasado, aparece en escena el radical hidroxilo ( $OH^\bullet$ ), altamente inestable, con capacidad para reaccionar prácticamente con cualquier molécula orgánica como el ADN, proteínas y porción lipídica de membranas celulares.

- Antioxidantes no enzimáticos<sup>(62,83,84)</sup>: Son los más importantes en el suero humano, interrumpen la peroxidación lipídica iniciada por los RLO inhibiéndolos directamente o actuando como cofactores de sistemas enzimáticos. En este apartado se encuentran la vitamina A, E y C, ácido úrico, selenio, cobre, zinc y proteínas con grupo sulfhidrilo. La vitamina E se localiza fundamentalmente en las membranas celulares, actuando como protector frente a los RLO<sup>(32)</sup>. Es difícil observar déficit de estas moléculas en la práctica diaria excepto en situaciones especiales como prematuros o pacientes sometidos a largos periodos de nutrición parenteral.
- Óxido nítrico, cuyas propiedades protectoras han sido comentadas anteriormente (vasodilatador, antiagregante, antiinflamatorio y antioxidante)<sup>(15,16)</sup>.

- Otras sustancias como la ceruloplasmina, transferrina, lactoferrina y ferritina, impiden que el hierro se presente en su forma libre intracelular y desencadene así la reacción de Fenton<sup>(26)</sup>, por la que se genera el radical OH<sup>\*</sup> a partir del radical O<sub>2</sub><sup>\*-</sup>. Otras como el alopurinol actuarán inhibiendo la xantina-oxidasa, o el manitol, sustancia quelante del ion hidroxilo, y finalmente N-acetil-cisteína para la regeneración de iones sulfhidrilo.
- Precondicionamiento isquémico, una adaptación celular frente a la hipoxia, de tal forma que aumentarían los depósitos de barrenderos y antioxidantes<sup>(10,11)</sup>.

Está demostrado que en los pacientes con hipertensión, diabetes e hipercolesterolemia existe un nexo común, que es la disfunción endotelial<sup>(8,9,12)</sup>. Dicha alteración en la regulación del flujo sanguíneo es una constante de los pacientes arterioscleróticos, con una disminución en la síntesis del NO por distintos mecanismos. Ello conlleva una menor respuesta vasodilatadora ante estímulos nocivos, mayor tendencia a la agregación plaquetar, adhesión leucocitaria y una merma en la defensa antioxidante mediada por el NO. Los mediadores liberados de tales cascadas inflamatorias, fundamentalmente los derivados de los AGPI $\omega_6$ , favorecen la instauración de un círculo vicioso, con generación factores quimiotácticos y mayor inflamación, perpetuando así las reacciones oxidativas.

Este panorama metabólico-enzimático posibilita distintos niveles de actuación sobre los pacientes arterioscleróticos cuyo árbol vascular se encuentra deteriorado estructural y funcionalmente:

- Suministrando precursores para la síntesis de NO (arginina), incrementando así el depósito antioxidante sistémico y la capacidad vasomotora de la microcirculación<sup>(28,29,85,86)</sup>. El efecto de la cirugía aórtica reparadora sobre la depleción de los depósitos de arginina ha sido documentado<sup>(87)</sup>, tardando más de seis días en alcanzar sus niveles preoperatorios<sup>(22)</sup>. Además, han sido demostradas las propiedades beneficiosas de la arginina en los modelos experimentales de I/R intestinal: mejoría del daño histológico de la mucosa<sup>(29,71,88)</sup>, menores

niveles de MDA<sup>(28,71)</sup> y citoquinas<sup>(29)</sup>, preservación del flujo arterial mesentérico<sup>(29)</sup> y, finalmente, mejoría de la capacidad proliferativa de los enterocitos tras la agresión oxidativa<sup>(29)</sup>. A nivel humano, en cirugía de revascularización coronaria, la adición de arginina a la solución cardiopléjica conlleva una menor lesión miocárdica y mejoría de los parámetros clínico/analíticos como índice cardiaco, restablecimiento del ritmo sinusal, infarto perioperatorio y estancia en UCI u hospital entre otros<sup>(89)</sup>.

- Aportando sustancias con propiedades antioxidantes como las vitaminas A, C, E, oligoelementos como el selenio, cinc, etc.<sup>(83,90)</sup>. La administración de vitamina E previa al clampaje aórtico, es capaz de minimizar tanto los niveles de SOD, como las alteraciones histológicas producidas en la mucosa colónica<sup>(63)</sup>.
- Modificando la composición de los ácidos grasos en los fosfolípidos de las membranas celulares<sup>(83)</sup>. Al incrementar la proporción de AGPI $\omega_3$  y disminuyendo los AGPI $\omega_6$ , es posible modular la génesis de mediadores inflamatorios derivados del ácido araquidónico (PG y TX de la serie 2) liberados como consecuencia del estrés oxidativo y peroxidación lipídica<sup>(46,47,48,49,50)</sup>. Administrando ácido eicosapentaenoico (AGPI $\omega_3$ ) obtenemos un beneficio doble: por un lado modulamos la composición de los lípidos de las membranas de las células inmunológicas, minimizando así la génesis de eicosanoides derivados del ácido araquidónico<sup>(46,48)</sup>; y por otro lado, generamos metabolitos a partir del ácido eicosapentaenoico como los TX A<sub>3</sub>, PG E<sub>3</sub> y LT B<sub>5</sub>, con menor capacidad vasoactiva que los derivados del ácido araquidónico.
- Aportando nucleótidos exógenos que pueden ser necesarios en estados de estrés para mantener la proliferación y capacidad de respuesta rápida de las células. Sobre todo de aquéllas de recambio rápido con gran actividad metabólica como los enterocitos y las células inmunitarias.

Estudios previos se han centrado en los posibles efectos clínicos beneficiosos asociados al empleo de cada una de estas sustancias de forma aislada. Otros, suelen estudiar mezclas galénicas de múltiples componentes con diferentes propiedades sobre el sistema inmunitario y la cascada inflamatoria<sup>(91,92)</sup>. Además, muchos de estos estudios son experimentales, no permitiendo una correcta extrapolación a la población humana. Hasta el momento actual los trabajos publicados sobre pacientes con dietas enriquecidas con arginina, AGPI $\omega$ <sub>3</sub>, antioxidantes y ácidos nucleicos, también conocidas como dietas inmunomoduladoras han denotado una mejoría de los parámetros inmunológicos, disminución de las complicaciones relacionadas con infecciones y cicatrización de las heridas, descenso de la estancia hospitalaria<sup>(93,94,95,96,97,98)</sup>, y solamente en uno de ellos, un trabajo multicéntrico español sobre paciente sépticos, se demostró una reducción de la mortalidad<sup>(98)</sup>. Ningún estudio, por el contrario, se ha interesado por la capacidad teórica de las fórmulas de inmunonutrición sobre el estado oxidativo y menos aún en los pacientes con disfunción endotelial importante, como es la población con patología aórtica abdominal sometida a cirugía reparadora. Por todo ello, se plantea como hipótesis de trabajo si el aporte preoperatorio de una dieta inmunomoduladora (*Impact oral*<sup>®</sup>) en pacientes en riesgo de isquemia intestinal (cirugía aórtica abdominal) es capaz de preservar la perfusión esplácnica, así como modular la respuesta local y sistémica a la reperfusión.



**B.- HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.**

I. HIPÓTESIS.

II. OBJETIVOS

A. Principales.

B. Secundarios.

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS. \_\_\_\_\_

## **I. HIPÓTESIS.**

---

La administración preoperatoria de una dieta enteral enriquecida con arginina, ácidos grasos poliinsaturados  $\omega_3$ , ácidos nucleicos y micronutrientes antioxidantes (dieta inmunomoduladora), preservará la perfusión esplácnica y modulará la respuesta local y sistémica a la reperfusión en pacientes con riesgo de isquemia intestinal (cirugía aórtica abdominal).

## **II. OBJETIVOS.**

---

### **A. PRINCIPALES:**

- Establecer el modelo de los cambios de la perfusión sistémica y regional derivados del clampaje/desclampaje aórtico durante la cirugía reconstructiva electiva de aorta abdominal, medidos a través de los índices de extracción de oxígeno a nivel sistémico, de la vena suprahepática y de la vena mesentérica inferior.
- Estudiar la influencia de una dieta enriquecida rica en arginina, ácidos grasos poliinsaturados omega 3, ácidos nucleicos y antioxidantes, sobre dicho modelo.

**B. SECUNDARIOS:**

- Describir las modificaciones hemodinámicas, del equilibrio ácido-base, metabolismo anaerobio y del estado oxidativo en los distintos territorios estudiados durante el proceso de la cirugía reconstructiva aórtica abdominal.
- Determinar la influencia de la dieta sobre los depósitos sistémicos de arginina y génesis de NO.

## **C.- MATERIAL Y MÉTODO.**

### I. POBLACIÓN DE ESTUDIO.

- A. Pacientes.
- B. Criterios de inclusión.
- C. Criterios de exclusión.
- D. Cálculo del tamaño muestral.

### II. FASES DEL ESTUDIO. PROCEDIMIENTO.

- A. Primera fase: reclutamiento.
- B. Segunda fase: estudio basal.
- C. Tercera fase: prequirúrgica.
- D. Cuarta fase: peroperatoria.
- E. Quinta fase: cierre del caso.

### III. INTERVENCIÓN DIETÉTICA.

### IV. VARIABLES A ESTUDIO.

- A. Jerarquización de las variables.
  - Variables primarias.
  - Variables secundarias.
- B. Valoración de precursores de óxido nítrico (Arginina).
- C. Cumplimiento de la nutrición.

### V. PROCESAMIENTO ANALÍTICO DE LAS MUESTRAS.

- A. Estado de perfusión, metabolismo anaerobio y equilibrio ácido-base.
- B. Estado oxidativo.
- C. Precursores del óxido nítrico (Arginina).

### VI. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

### VII. CONSIDERACIONES ÉTICAS: CONSENTIMIENTO INFORMADO.



## **I. TIPO Y POBLACIÓN DE ESTUDIO.**

---

Se trata de un ensayo clínico prospectivo, abierto, aleatorizado y controlado con tratamiento alternativo en el que, desde enero de 1999 hasta septiembre de 2001, se incluyeron 40 pacientes consecutivos, mayores de 18 años procedentes del Servicio de Cirugía Vascular y Angiología del Hospital Universitario Dr. Peset de Valencia, programados para intervención de aneurisma de aorta abdominal o enfermedad arteriosclerótica obstructiva aorto-iliaca.

### **A. PACIENTES:**

POBLACIÓN DIANA: Pacientes con aneurisma aórtico abdominal y/o enfermedad arteriosclerótica obstructiva aorto-iliaca susceptibles de cirugía aórtica reparadora.

POBLACIÓN MUESTRAL: Pacientes con indicación de cirugía electiva reparadora de aorta abdominal que acudan al Servicio de Cirugía Vascular del Hospital Dr. Peset.

POBLACIÓN DE ESTUDIO: 40 pacientes, consecutivos, con obstrucción aorto-iliaca y/o aneurisma aórtico abdominal susceptibles de intervención quirúrgica electiva que cumplan los criterios de inclusión.

### **B. CRITERIOS INCLUSIÓN:**

Pacientes mayores de 18 años programados, con más de 7 días de antelación, para cirugía aórtica abdominal por aneurisma y/o enfermedad obstructiva aorto-iliaca y que vayan a seguir las primeras 24 horas de postoperatorio en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI).

### **C. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:**

1. Enfermedad hepática grave que aconseje la limitación dietética en el aporte proteico y condicionar el ciclo de la urea, ciclo de Cori.
2. Síndrome de hipertensión portal de cualquier etiología.
3. Lesiones significativas (por arteriografía o TAC espiral) del tronco celíaco o arteria hepática que puedan crear variaciones interindividuos respecto a la compensación del flujo hepático arteriovenoso.
4. Insuficiencia renal moderada-severa (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min.) que pueda limitar la participación del riñón en el ciclo arginina-citrulina-arginina.
5. Intolerancia o alergias conocidas al producto objeto del estudio.

### **D. CÁLCULO DEL TAMAÑO MUESTRAL:**

Con base en el objetivo principal, las variables que podían justificar el tamaño de la muestra son las que exploran la perfusión en los territorios esplácnico y mesentérico, es decir, el índice de extracción de O<sub>2</sub> en la vena suprahepática (IEO<sub>2sh</sub>) y el índice de extracción de O<sub>2</sub> en vena mesentérica inferior (IEO<sub>2m</sub>).

Al no disponer de datos previos publicados sobre los cambios de estas variables en el modelo quirúrgico estudiado, se realizó un estudio piloto con 20 pacientes con el mismo protocolo de intervención, tanto dietética como técnico-quirúrgica.

En dicho estudio preliminar, se observó con el clampaje aórtico una variación IEO<sub>2m</sub> del 11% (IEO<sub>2m</sub> preclampaje menos IEO<sub>2m</sub> a los 15 minutos de clampar la aorta). Es decir, partiendo de una situación basal de IEO<sub>2m</sub> = 25.12% (DE 10.45), aumentaba con el clampaje aórtico hasta IEO<sub>2m</sub> = 36.12% (DE 12.85). Apoyándose en ello, utilizando la peor situación de máxima variabilidad (DE 12.85), con una potencia estadística del 80%, aceptando un error de primera especie del 5% ( $\alpha = 0.05$ ), y estimando unas pérdidas del 5 %, son suficientes 20 pacientes para hallar

como significativa una diferencia de 11% de variación en IEO<sub>2</sub>m entre ambos tiempos quirúrgicos.

En definitiva pues, el tamaño muestral quedaría establecido en 40 pacientes, quedando reclutados al final del estudio 22 en la rama de tratamiento y 18 en la de control.

## **II. FASES DEL ESTUDIO. PROCEDIMIENTO (Anexo I).**

### **A.- 1ª FASE: RECLUTAMIENTO.**

- Momento: Cuando se establezca la indicación y la programación quirúrgica.
- Acciones:
  - Revisar criterios inclusión y exclusión.
  - Solicitar consentimiento informado.
  - Programar una visita prequirúrgica 8 días antes de la intervención acudiendo en ayunas.
  - Cumplimentar datos demográficos, datos administrativos y diagnósticos principal y secundarios

### **B.- 2ª FASE: ESTUDIO BASAL.**

- Momento: El 8º día previo a la cirugía. Por el médico intensivista.
- Acciones:
  - Aleatorización (Anexo II).

Se trata de generar dos grupos homogéneos de pacientes controlando al menos dos de las variables (edad y arteriosclerosis clínica) que se considera que pueden actuar como variables de confusión en los resultados del estudio. Por tanto, se construyó una tabla de números aleatorios generada por ordenador con 4 estratos en la que se estableció la secuencia de inclusión de los pacientes para cada tratamiento y para cada estrato, en función de la edad y los datos clínicos relevantes de enfermedad arteriosclerótica. Consecutivamente, a medida que los pacientes se incorporaron al ensayo se determinó el estrato al que pertenecían y se les situó en la columna "caso"

junto al primer grupo disponible. La secuencia de aleatorización fue ciega para los investigadores en la visita inicial.

- Valoración clínico/funcional:

Historia nutricional, peso, talla, exploración cardiaca y respiratoria, radiografía de tórax, ECG.

- Extracción sanguínea: Hemograma (1 tubo EDTA de 5 ml: "lila"), estudio de coagulación (1 tubo 3,5 ml con citrato sódico: "azul") y bioquímica para valoración de estado oxidativo, arginina plasmática y NO. (4 tubos de gelosa de 4 ml: "rojo").

Las muestras serán remitidas a la atención del médico responsable del protocolo en el laboratorio central.

- Aleccionamiento del paciente: Respecto al suplemento nutricional que debe ingerir durante los 7 días siguientes (cómo reconstituirlo, consumirlo y conservarlo).
- Entrega de la dieta suplementaria programada: 21 sobres *Impact Oral*<sup>®</sup> (Novartis Nutrition, Bern, Switzerland) u 11 frascos de 500 ml de *Isosource protein*<sup>®</sup> (Novartis Nutrition, Bern, Switzerland).
- Entrega de la hoja de autoseguimiento domiciliario (Anexo III).

### **C.- 3ª FASE: PREQUIRÚRGICA**

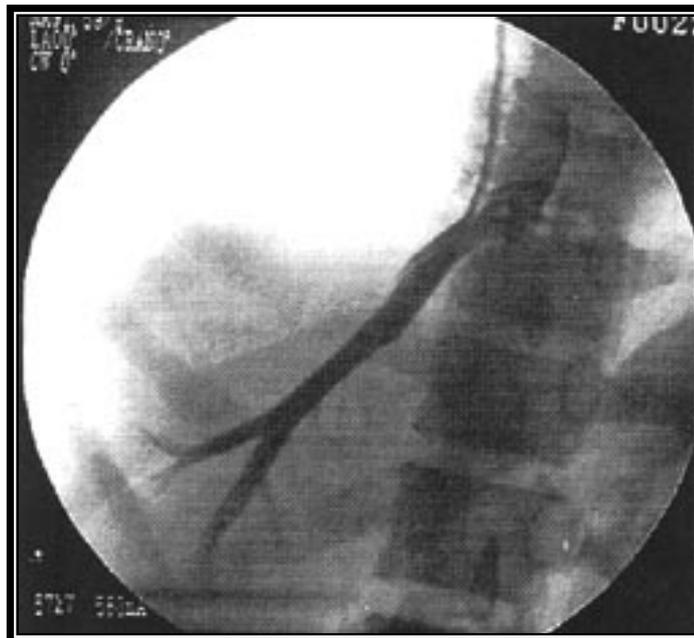
- Tiempo: Ingresado el paciente, 24 horas antes de la intervención.
- Acciones:
  - Revisión del cumplimiento nutricional en la hoja de autoseguimiento.

- Repetición de la valoración clínica/funcional/analítica de la fase anterior.
- Finalización del aporte nutricional 12 horas previas a la cirugía.

#### **D.- 4ª FASE: PEROPERATORIA**

##### 4ª. 1ª) CATETERISMO DE LA VENA SUPRAHEPÁTICA.

- Tiempo: 60´ antes de la intervención, por el médico intensivista, en el laboratorio de exploraciones de UCI o en el propio quirófano.
- Acciones:
  - Colocación de catéter multilumen *Swan-Ganz*<sup>®</sup> (Abbott Laboratories, North Chicago, IL, USA) por punción de vena yugular interna derecha y bajo control radioscópico, dejando el foramen distal introducido 4-5 cm. en la vena suprahepática (sh) y el proximal a nivel de la aurícula media derecha (ad). (Fig. 26).



**Fig. 26:** Cateterización selectiva de la vena suprahepática.

- Colocación de catéter epidural.

4ª. 2ª) CATETERISMO ARTERIAL Y CONTROL GASOMÉTRICO BASAL.

- Tiempo: Tras monitorización ECG, inducción anestésica e intubación. La técnica anestésica general se mantuvo uniforme en todos los pacientes: Inducción con etomidato, mantenimiento con isoflurano a concentraciones de 0.7 a 1 MAC, analgesia con fentanilo a demanda en dosis fraccionadas y relajación con cisatracurio. La ventilación se controló con un respirador Servo 900 C<sup>®</sup> (Siemens, Sweden) aportando un volumen corriente suficiente para mantener normocapnia en condiciones basales con una mezcla de N<sub>2</sub>O y O<sub>2</sub> (fracción inspirada de O<sub>2</sub> del 50%). A todos los pacientes se les administró 25 gr. de Manitol 15 minutos antes del clampaje aórtico.
  
- Acciones:
  - Colocación de catéter en arteria (A) radial *Arteriofix*<sup>®</sup> (B.Braun, Melsungen, Germany) y monitorización de la presión arterial media (PAM).
  
  - Gasometría arterial y venosa mixta.
  
  - Técnica quirúrgica: Varía según se trate de enfermedad oclusiva o aneurismática.
    - ✓ Oclusivos: Incisiones inguinales bilaterales y laparotomía media. Exposición de la aorta por retracción del intestino delgado e incisión del retroperitoneo. Clampaje aórtico proximal inmediatamente por debajo de las renales. Clampaje aórtico distal proximalmente a la salida de la arteria mesentérica inferior. Arteriotomía aórtica longitudinal. Anastomosis latero-terminal entre la aorta y el injerto. Desclampaje aórtico y comprobación de hemostasia. Clampaje proximal y distal de arterias femorales. Arteriotomía femoral longitudinal. Anastomosis término-lateral entre el injerto y ambas arterias femorales. Desclampaje arterias femorales. Confirmación de la permeabilidad del injerto. Cierre de la laparotomía y de las heridas inguinales.

- ✓ Aneurismáticos: Laparotomía media, movilización intestinal y acceso a la cavidad retroperitoneal. Liberación de los tejidos suprayacentes a la aorta. Disección de la aorta infrarrenal desde las arterias renales y de las arterias ilíacas comunes. Clampaje de la aorta infrarrenal en la zona inmediatamente distal a las arterias renales y clampaje de ambas arterias ilíacas comunes. Arteriotomía aórtica longitudinal a lo largo del saco aneurismático, hasta la bifurcación aórtica. Cierre de las arterias lumbares y mesentérica inferior en el caso de apreciarse hemorragia retrógrada significativa mediante suturas transfixivas desde la pared aórtica. Anastomosis término-terminal entre la aorta proximal, inmediatamente por debajo del clamp proximal y el injerto. Desclampaje proximal y confirmación de fugas. Anastomosis distal término-terminal entre el injerto y la aorta terminal. Cierre de la laparotomía.

#### 4ª. 3ª) CONTROL DE PERFUSIÓN Y ESTADO OXIDATIVO PRECLAMPAJE.

- Tiempo: 15´ previo al clampaje aórtico.
- Acciones:
  - Cateterización de la vena mesentérica inferior (m) por el cirujano vascular mediante un catéter monolumen *Cavafix*<sup>®</sup> 5F (B.Braun, Melsungen, Germany), para la obtención de muestra de sangre para gasometría y marcadores de estado oxidativo.
  - Toma de muestra de la vena suprahepática a través del catéter de Swan-Ganz<sup>®</sup>, por foramen distal, para gasometría y marcadores de estado oxidativo.
  - Toma de muestra de aurícula derecha a través de catéter Swan-Ganz<sup>®</sup>, por foramen proximal, para gasometría y marcadores de estado oxidativo.

- Gasometría arterial a través del catéter radial.

Las muestras para gasometrías se obtienen con jeringuillas de 3 cc. diseñadas al respecto con anticoagulante en su interior y las muestras para marcadores de estado oxidativo se transportan en tubos de gelosa de 5 cc.

- Valoración hemodinámica: frecuencia cardiaca, presión arterial media y presión venosa central.

#### 4ª. 4ª) CONTROL DE PERFUSIÓN Y ESTADO OXIDATIVO POSTCLAMPAJE.

- Tiempo: 15´ tras clampaje aórtico.
- Acciones: las mismas que en el apartado anterior.

#### 4ª. 5ª) CONTROL DE PERFUSIÓN Y ESTADO OXIDATIVO POSTDESCLAMPAJE.

- Tiempo: 15´ tras desclampaje aórtico en el caso de los aneurismáticos o aorto-femoral en los obstructivos.
- Acciones: las mismas que en el apartado anterior

#### 4ª. 6ª) CONTROL DE PERFUSIÓN Y ESTADO OXIDATIVO AL INGRESO EN UCI.

- Tiempo: La última determinación se realiza a los 60 minutos del ingreso del paciente en UCI.
- Acciones: mismas que en el apartado anterior, aunque sin las muestras de vena mesentérica, ya que el catéter ubicado en dicho territorio había sido retirado antes del cierre de la laparotomía.

## **5ª. FASE: CIERRE DEL CASO**

### ***CAUSAS DE FINALIZACIÓN DEL ESTUDIO.***

- Deseo expreso del paciente o familiares.
- Indicación del médico responsable.

### III. INTERVENCIÓN DIETÉTICA.

La dieta preoperatoria será la que habitualmente ingiere el paciente a la que se añadirá el suplemento correspondiente, "dieta tratamiento" en unos pacientes y "dieta control" en los otros (Tabla 1).

#### **GRUPO A (DIETA TRATAMIENTO):**

Recibirán un suplemento dietético de 3 sobres de *Impact oral*<sup>®</sup> (Novartis Nutrition, Bern, Switzerland), esto es, una mezcla de aminoácidos enriquecida con L-arginina, ácidos nucleicos, AGPI  $\omega_3$  y antioxidantes durante los 7 días precedentes a la intervención.

#### **GRUPO B (DIETA CONTROL):**

Recibirán un suplemento dietético, equiparable en contenido calórico y nitrogenado al administrado en el grupo *dieta tratamiento*, de una mezcla de aminoácidos estándar, *Isosource protein*<sup>®</sup> (Novartis Nutrition, Bern, Switzerland) siguiendo los mismos criterios nutricionales que en el GRUPO A.

	<b>IMPACT ORAL<sup>®</sup></b> <b>(3 sobres)</b>	<b>ISOSOURCE PROTEIN<sup>®</sup></b> <b>(750 cc).</b>
Nitrógeno (gr.)	8	7,8
Kcal.	909	900
Arginina (gr.)	11,1	-
Grasas (gr.)	8,3	4
AGPI $\omega_3$ (gr.)	3	-
H. de carbono (gr.)	24	14,8
Vit A ( $\mu$ gr.)	900	600
Vit E (mg.)	12	7,5
Vit C (mg.)	60	37,5
Se ( $\mu$ gr)	42	34,5
Zn (mg.)	4,5	8,2

**Tabla 1:** Composición comparativa de las *dieta tratamiento (Impact oral<sup>®</sup>)* y *dieta control (Isosource protein<sup>®</sup>)*. AGPI  $\omega_3$ : ácidos grasos poliinsaturados omega 3.

Al mismo tiempo, los pacientes mantenían su dieta habitual que fue evaluada a través de una encuesta que incluía aquellos elementos que podían actuar como variables de confusión sobre el objetivo del estudio. Es decir, se valoró semicuantitativamente la ingesta de frutas, verduras, pescado y suplementos vitamínicos según el criterio y la ecuación siguientes:

1º) Se estimó el número de días a la semana que ingerían verdura, pescado, frutas y suplementos vitamínicos y se le asignó una puntuación para cada grupo de alimentos, de la siguiente forma:

si hacían al menos una toma 0-1 días/semana= <b>1 punto</b>
si hacían al menos una toma 2-3 días/semana= <b>2 puntos</b>
si hacían al menos una toma 4-5 días/semana= <b>3 puntos</b>
si hacían al menos una toma 6-7 días/semana= <b>4 puntos</b>

2º) Posteriormente, se aplicó la ecuación  $D = \sum (P + F + V + X) / 4$ , donde D= dieta habitual del paciente; P= pescado; F= frutas; V= verduras; X= suplementos vitamínicos.

El cotratamiento se mantuvo uniforme en ambos grupos según los protocolos establecidos en los Servicios de Medicina Intensiva y de Cirugía Vasculat.

## IV. VARIABLES A ESTUDIO.

### A. JERARQUIZACIÓN DE LAS VARIABLES.

El conjunto de variables contempladas se clasifican según los objetivos descritos en:

- **VARIABLES PRIMARIAS (Tabla 2):** representadas por el índice de extracción de oxígeno en los distintos territorios (sistémico, suprahepática y mesentérica), como marcador de perfusión tisular.

Variable	Acrónimos	Tipo	Cálculo	Unidades	Significado
Índice extracción de O <sub>2</sub> sistémico	IEO <sub>2</sub> ad	Cuantitativa, continua	$(CaO_2 - CvO_2)/CaO_2$	%	Índices de perfusión en los distintos territorios como marcador de perfusión tisular
Índice de extracción de O <sub>2</sub> suprahepático	IEO <sub>2</sub> sh	Cuantitativa, continua	$(CaO_2 - CshO_2)/CaO_2$	%	
Índice de extracción de O <sub>2</sub> mesentérico	IEO <sub>2</sub> m	Cuantitativa, continua	$(CaO_2 - CmO_2)/CaO_2$	%	

**Tabla 2:** Detalle de las variables primarias.

CaO<sub>2</sub>: contenido arterial de oxígeno. CvO<sub>2</sub>: contenido venoso sistémico de oxígeno. CshO<sub>2</sub>: contenido venoso suprahepático de oxígeno. CmO<sub>2</sub>: contenido venoso mesentérico de oxígeno

- **VARIABLES SECUNDARIAS (Tabla 3),** representadas por variables referentes a:
  - equilibrio ácido-base: pH, exceso de bases (EB).
  - metabolismo anaerobio: lactato.
  - estado oxidativo: óxido nítrico, glutathion reductasa, superóxido dismutasa, estado antioxidante total.
  - hemodinámica: tensión arterial media, frecuencia cardiaca y presión venosa central.
  - Precusores de NO: depósitos plasmáticos de arginina.

Variable	Acrónimo	Tipo	Cálculo	Unidades	Significado
<b>VARIABLES REFERENTES AL EQUILIBRIO ÁCIDO-BASE</b>					
pH sistémico	pH <sub>ad</sub>	cuantitativa continua	gasómetro ABL III Radiometer System®	--	
pH suprahepático	pH <sub>sh</sub>	cuantitativa continua		--	
pH mesentérico	pH <sub>m</sub>	cuantitativa continua		--	
Exceso bases sistémico	EB <sub>ad</sub>	cuantitativa continua	gasómetro ABL III Radiometer System®	--	Cálculo mediante la ecuación de Henderson- Hasselbach
Exceso bases suprahepático	EB <sub>sh</sub>	cuantitativa continua		--	
Exceso bases mesentérico	EB <sub>m</sub>	cuantitativa continua		--	
<b>VARIABLES REFERENTES AL METABOLISMO ANAEROBIO</b>					
Lactato sistémico	Lact- <sub>ad</sub>	cuantitativa continua	gasómetro ABL III Radiometer System®	mmol/l	Concentración de lactato sangre total
Lactato suprahepática	Lact- <sub>sh</sub>	cuantitativa continua		mmol/l	
Lactato mesentérico	Lact- <sub>m</sub>	cuantitativa continua		mmol/l	
<b>VARIABLES REFERENTES AL ESTADO OXIDATIVO</b>					
Superóxido dismutasa sistémico	SOD <sub>ad</sub>	cuantitativa continua	método colorimétrico	U/ml	Sistema enzimático encargado de la metabolización del radical superóxido
Superóxido dismutasa suprahepático	SOD <sub>sh</sub>	cuantitativa continua		U/ml	
Superóxido dismutasa mesentérico	SOD <sub>m</sub>	cuantitativa continua		U/ml	
Glutation reductasa sistémico	GR <sub>ad</sub>	cuantitativa continua	método colorimétrico	U/l	Sistema enzimático encargado de la formación de glutation reducido
Glutation reductasa suprahepático	GR <sub>sh</sub>	cuantitativa continua		U/l	
Glutation reductasa mesentérico	GR <sub>m</sub>	cuantitativa continua		U/l	
Estado antioxidante total sistémico	EAT <sub>ad</sub>	cuantitativa continua	método colorimétrico	mmol/l	Índice global de las defensas antioxidantes en los distintos territorios
Estado antioxidante total suprahepático	EAT <sub>sh</sub>	cuantitativa continua		mmol/l	
Estado antioxidante total mesentérico	EAT <sub>m</sub>	cuantitativa continua		mmol/l	
Óxido nítrico sistémico	NO	cuantitativa continua	método colorimétrico	µmol/l	medición de nitritos
<b>VARIABLES REFERENTES A PRECURSORES DEL ÓXIDO NÍTRICO</b>					
Arginina		cuantitativa continua	cromatografía líquida de alta resolución	µmol/l	Depósitos basales e influencia dieta
<b>VARIABLES HEMODINÁMICAS</b>					
Presión arterial media	PAM	cuantitativa continua	monitorización invasiva (2xPAD + PAS) / 3	mm Hg	Función cardiovascular
Presión venosa central	PVC	cuantitativa continua	monitorización invasiva	mm Hg	
Frecuencia cardiaca	FC	cuantitativa continua	monitorización electrocardiográfica	latidos/min	

**Tabla 3:** Resumen de las variables secundarias. PAD: Presión arterial diastólica; PAS: Presión arterial sistólica.

## **B. VALORACIÓN DE PRECURSORES DE ÓXIDO NÍTRICO (ARGININA).**

Se realizará en situación basal (día 8º antes de la operación) y a los 7 días de tratamiento (el previo a la intervención).

## **C. CUMPLIMIENTO DE LA NUTRICIÓN**

Al 7º día de tratamiento:

- Suplemento programado / ingerido (diario)
- Causas incumplimiento (diario)
- Acumulado de Arginina, Vit C, E, A y Se

## **V. PROCESAMIENTO ANALÍTICO DE LAS MUESTRAS.**

Todas las muestras, salvo las correspondientes al equilibrio ácido-base, ácido láctico y estado de perfusión, fueron remitidas al laboratorio central con un tiempo de demora máximo de 90 minutos para su congelación a  $-80^{\circ}\text{C}$ . Hasta su traslado al laboratorio se mantuvieron en nevera para su adecuada conservación a  $3^{\circ}\text{C}$ .

A continuación se describen los métodos de medición de las diferentes variables analíticas.

### **A. ESTADO DE PERFUSIÓN, METABOLISMO ANAEROBIO Y EQUILIBRIO ÁCIDO-BASE.**

Quedan incluidas en este apartado el índice de extracción de oxígeno (calculado a partir de los contenidos arteriales y venosos del mismo -ver tabla 2-, lactato, pH y exceso de bases. Dichas variables fueron las únicas que no fueron determinadas por el Servicio de Análisis Clínicos. Tras su obtención mediante jeringas precargadas con solución anticoagulante (heparina), fueron procesadas inmediatamente en el gasómetro ubicado en la propia UCI, *ABL III Radiometer System 624<sup>®</sup>*, Copenhagen, Denmark.

### **B. ESTADO OXIDATIVO.**

#### ➤ FASE PREANALÍTICA DE LAS MUESTRAS.

Las determinaciones fueron realizadas en muestras de sangre total con EDTA K3 (con el fin de obtener hematíes para determinar superóxido dismutasa) y sin anticoagulante para obtener suero (resto de determinaciones). Ambos especímenes fueron centrifugados durante 10 minutos a 3000 rpm. en frío. El suero y los hematíes (separados del plasma y tras lavarse con suero fisiológico) se guardaron a  $-80^{\circ}\text{C}$

hasta su procesamiento, momento en el cual se descongelaron gradualmente (pasándolos de  $-80^{\circ}\text{C}$  a  $-20^{\circ}\text{C}$  y a  $4^{\circ}\text{C}$ ).

➤ FASE ANALÍTICA

Para la determinación de superóxido dismutasa se utilizaron técnicas colorimétricas basadas en la formación de radicales superóxido (Randox Laboratories Ltd.<sup>®</sup>; Antrim, United Kingdom). La actividad de glutatión reductasa fue medida por técnicas colorimétricas cinéticas (Randox Laboratories Ltd.<sup>®</sup>; Antrim, United Kingdom). El estado antioxidante total se midió también por colorimetría (Randox Laboratories Ltd.<sup>®</sup>; Antrim, United Kingdom). Se describen a continuación con más detenimiento cada una de las técnicas.

- **Actividad enzimática de Cu/Zn-SOD en eritrocitos**

*Preparación de la muestra:* Para la determinación de la actividad de la SOD, los eritrocitos una vez descongelados se lisaron añadiendo 2 ml. de agua desionizada estéril fría, homogenizándose y dejando reposar 15 min. a  $4^{\circ}\text{C}$ . El lisado se diluyó (1/25) con diluyente de la muestra Ransod (solución tampón fosfato  $[\text{KPO}_4]$  0.01 mol/l, pH 7.0 [SD 124, Randox Laboratories Ltd.<sup>®</sup>; Antrim, United Kingdom]).

El método empleado (SD 125, L. Randox Laboratories Ltd.<sup>®</sup>; Antrim, United Kingdom) utiliza xantina y xantina oxidasa (XO) para formar radicales superóxido ( $\text{O}_2^{\bullet}$ )



$\text{O}_2^{\bullet}$  producido reacciona con cloruro de 2-(4-yodofenil)-3-(4-nitrofenil)-5-fenil tetrazolio (INT) para producir colorante rojo de formazán.



La SOD presente en la muestra compite con el INT por los  $\text{O}_2^{\bullet-}$ , inhibiendo así la formación del colorante. La actividad de la SOD es medida por el grado de inhibición de la formación de colorante de formazán.



El incremento de absorbancia, producido por la formación del rojo de formazán durante 3 min., se mide a 505 nm.

Cálculo de la actividad de la SOD: A partir del patrón de Randox Laboratories Ltd.<sup>®</sup>; Antrim, United Kingdom, se prepararon 7 diluciones con diluyente de la muestra Ransod, para construir la curva patrón, donde se relaciona % de inhibición de formación de color (correspondiendo a la actividad de la SOD) con la concentración de los patrones (unidades SOD/ml). Para el cálculo del % de inhibición, se partió del diluyente de la muestra Ransod como el 100% de reacción sin inhibir y se relacionaron sus incrementos de absorbancia con los de los patrones/controles/muestras. La actividad de la SOD se expresa en Unidades SOD/ml.

- **Actividad enzimática de Glutation reductasa en suero:**

El método de determinación (GR 2368, Randox Laboratories Ltd.<sup>®</sup>; Antrim, United Kingdom) es una reacción cinética, cuantificada por la disminución de absorbancia por min. a 340 nm durante 5 min debido a la oxidación de NADPH a NADP<sup>+</sup>.

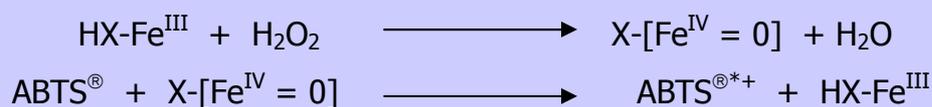
La GR cataliza la reducción de glutatión oxidado (GSSG) en presencia de NADPH (que tiene absorbancia a 340 nm).



La actividad de la GR se mide como U/L.

- **Estado antioxidante total en suero:**

La determinación (NX 2332, Randox Laboratories Ltd.<sup>®</sup>; Antrim, United Kingdom) es una reacción colorimétrica a partir de ABTS<sup>®</sup> (2,2'-Azino-di-[3-etilbenzotiazolín sulfonato], Boehringer-Mannheim<sup>®</sup>; Mannheim, Germany) que reacciona con ferrilmioglobina (X-[Fe<sup>IV</sup> = O]), producido por metamioglobina (HX-Fe<sup>III</sup>) y H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, para dar el radical catiónico ABTS<sup>®\*+</sup> el cual presenta color a 600 nm.

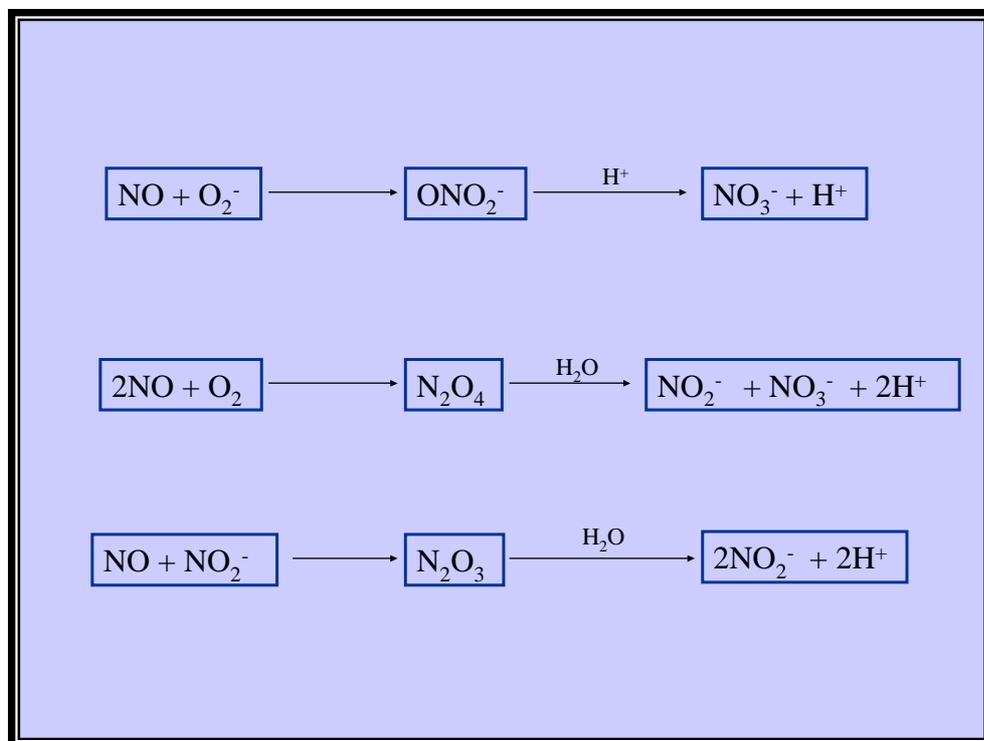


Se mide el incremento de absorbancia de formación de color durante 3 min. La presencia de antioxidantes inhibe la formación de color, siendo esta supresión proporcional a la concentración de antioxidantes.

Cálculo de las concentraciones de las muestras: Se determina el incremento de absorbancia del blanco (agua desionizada estéril), que representa el 100% de formación de color de la reacción y nos sirve de referencia junto con un patrón (6-hidroxi-2.5.7.8-tetrametilcromán-2-ácido carboxílico) para el cálculo de antioxidantes totales de las muestras, expresado en mmol/l.

- **Óxido nítrico:**

La escasa vida media y su naturaleza volátil hace del óxido nítrico una molécula difícilmente cuantificable. Sin embargo, el hecho que la mayoría del NO sea oxidado a nitritos ( $\text{NO}_2^-$ ) y nitratos ( $\text{NO}_3^-$ ), permite que la cuantificación de la producción de NO a partir de aquellos, pueda realizarse sin problemas (Fig. 27).



**Fig. 27:** Conversión del NO en nitratos y nitritos.

Tras la conversión de nitratos en nitritos, estos pueden cuantificarse mediante espectrofotometría gracias a la reacción de Griess.

El método analítico R&D Systems' Total Nitric Oxide Assay® (Minneapolis, USA) contempla la conversión de nitratos en nitritos mediante la enzima nitrato reductasa. La cuantificación de nitritos se determina a través del producto resultado de la reacción de Griess, una sustancia nitrogenada que absorbe la luz a 540 nm. El resultado se expresa en  $\mu\text{mol/l}$ .

### **C. PRECURSORES DEL ÓXIDO NÍTRICO (ARGININA).**

La arginina fue determinada mediante cromatografía líquida de alta resolución tal como describió Teerlink *et al*<sup>(99)</sup>, expresándose en  $\mu\text{mol/l}$ .

## **VI. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.**

---

- Los datos fueron recogidos en tablas maestras diseñadas para cada fase del estudio, componiendo un cuaderno de recogida de datos para cada paciente.
- Dichos datos fueron transferidos a hoja de datos de programa informático SPSS para Windows.
- Se consideraron todos los pacientes incluidos en su grupo correspondiente manteniéndose el criterio de intención de tratar.
- Se realizó un análisis descriptivo inicial comparando las características de los dos grupos utilizando los tests estadísticos de contraste habituales (t-test,  $\chi^2$  o no paramétricos). Posteriormente, se hizo un estudio comparativo entre la fase inicial y la postratamiento utilizando test para medidas repetidas a fin de comparar los efectos de la dieta sobre la situación basal.
- Para comparar el efecto del grupo se utilizó un ANOVA de medidas repetidas.
- Finalmente, aunque con las limitaciones derivadas del número de pacientes, se realizó un análisis multivariante (ANOVA MULTIVARIANTE o un modelo lineal autorregresivo múltiple) para buscar asociaciones entre las variables de exposición dietéticas y las de respuesta: marcadores de perfusión, equilibrio ácido-base, metabolismo anaerobio y marcadores de estado oxidativo.
- Confirmación de la correcta aleatorización. Posteriormente, se comprobó que las nuevas posibles variables de confusión surgidas durante el desarrollo del protocolo (bicarbonato, nitroglicerina, inotropos, etc.) también se repartieron por igual en ambos grupos.
- Se consideró un error  $\alpha = 5\%$  para la comparación de variables entre grupos diferentes (tests de Greenhouse-Geisser y U de Mann-Whitney). Para la comparación de variables dentro de un mismo grupo (test de Wilcoxon), se extremó el poder estadístico, siendo el error  $\alpha = 2\%$ .

## **VII. CONSIDERACIONES ÉTICAS: CONSENTIMIENTO INFORMADO.**

---

- **Consentimiento informado**

Previa a la aleatorización se suministró a todos los pacientes que cumplían los criterios de inclusión una hoja con información accesible y detallada de los objetivos del estudio, de la intervención y de las molestias y los riesgos inherentes a la misma, añadiendo las aclaraciones verbales necesarias.

Posteriormente se les pidió su consentimiento por escrito en un documento desarrollado a tal respecto.

- **Agresión al paciente.**

De forma habitual, a todos los pacientes sometidos a este tipo de cirugía se les implanta un catéter venoso central generalmente por vía yugular interna y se les cateteriza la arteria radial.

En el presente estudio el nivel de monitorización es semejante salvo que el catéter venoso central se avanzó hasta la vena suprahepática, y la vena mesentérica inferior fue cateterizada durante el acto quirúrgico.

- **Intervención terapéutica**

El suplemento nutricional preoperatorio programado carece de riesgos y por el contrario se le reconocen ventajas.

- **Comité Ético**

Este protocolo fue sometido y aceptado por el Comité Ético del Hospital Universitario Dr. Peset.



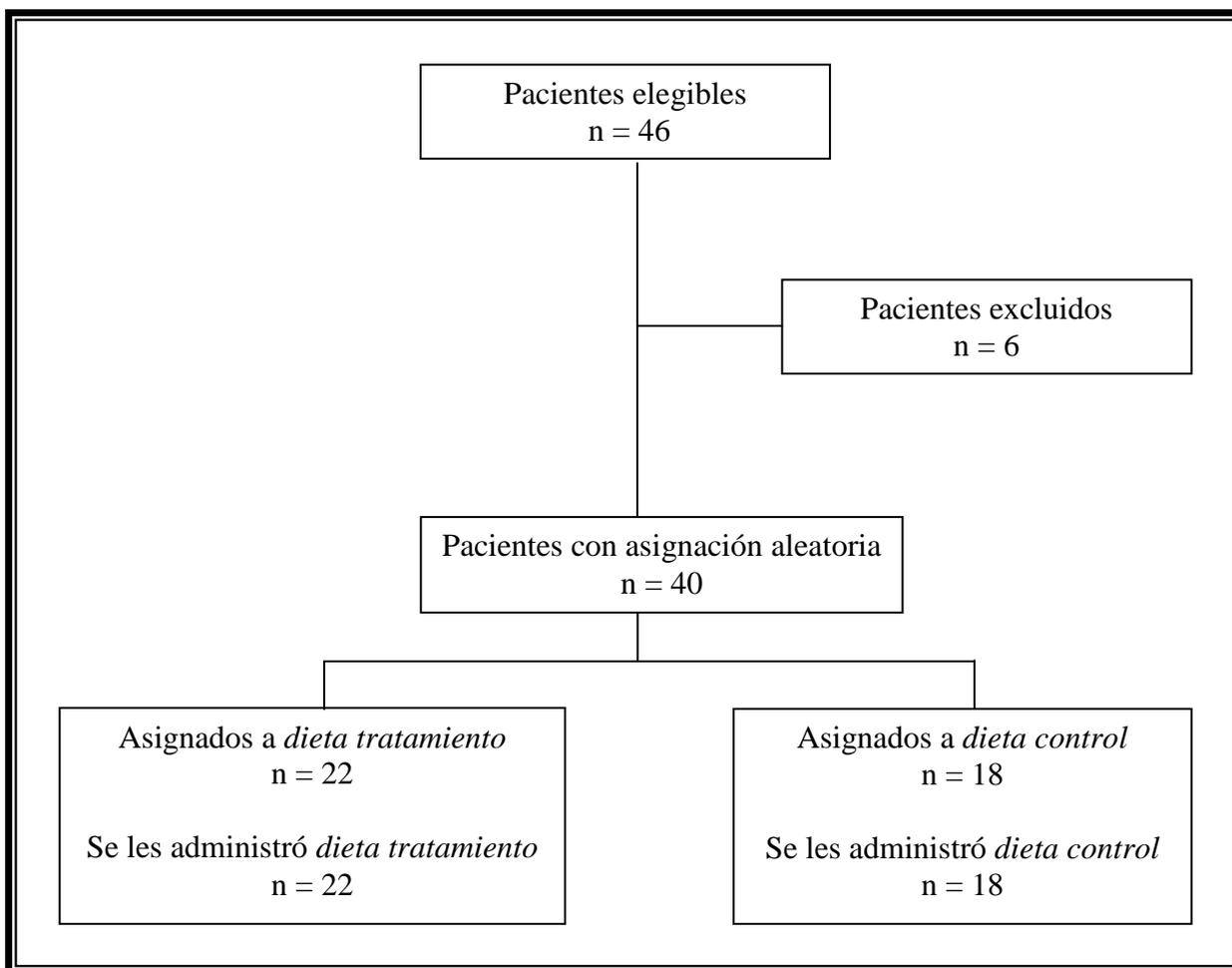
## **D.- RESULTADOS.**

- I. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES.
- II. EVOLUCIÓN DE LOS PARÁMETROS HEMODINÁMICOS.
- III. EVOLUCIÓN DE LOS ÍNDICES DE PERFUSIÓN: ÍNDICE DE EXTRACCIÓN DE OXÍGENO.
- IV. EVOLUCIÓN DEL EQUILIBRIO ÁCIDO-BASE.
  - A. Evolución del pH.
  - B. Evolución del exceso de bases.
- V. EVOLUCIÓN DEL METABOLISMO ANAEROBIO: LACTATO.
- VI. EVOLUCIÓN DEL ESTADO OXIDATIVO Y PRECURSORES DEL ÓXIDO NÍTRICO.
  - A. Efecto de la dieta sobre los depósitos de óxido nítrico y arginina.
  - B. Evolución del estado oxidativo.
    - Estado antioxidante total.
    - Glutation reductasa.
    - Superóxido dismutasa.
- VII. PACIENTES ANEURISMÁTICOS vs. OBSTRUCTIVOS.



## I.- CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES.

Desde enero de 1999 a septiembre de 2001, resultaron 46 pacientes elegibles, 6 de los cuales fueron excluidos: tres por insuficiencia renal moderada; uno por insuficiencia hepática grave y otro por lesión significativa del tronco celiaco. La población de estudio quedó, por lo tanto, constituida por 40 pacientes. El mecanismo de aleatorización asignó 22 pacientes a *dieta tratamiento* (*Impact oral*<sup>®</sup>; Novartis Nutrition, Bern, Switzerland ) y 18 a *dieta control* (*Isosource Portein*<sup>®</sup>; Novartis Nutrition, Bern, Switzerland). Todos los pacientes aleatorizados, recibieron el tratamiento asignado (Fig. 28). No hubo pérdidas de casos ya fuera por deseo expreso del paciente o por fallecimiento.



**Fig. 28:** Diagrama de pacientes.

Las características de los pacientes aleatorizados se describen en la Tabla 4. Todos, salvo un paciente eran varones de edades entre 42-75 años ( $60 \pm 7$ ). No se apreciaron diferencias en la masa corporal, dieta habitual, comorbilidades ni motivo de la cirugía entre ambos grupos.

Tampoco se observaron diferencias en el grado de cumplimiento del suplemento dietético programado y aunque los pacientes asignados al *grupo tratamiento* recibieron menor aporte calórico y nitrogenado, la diferencia no mostró significación estadística:  $51,3 \pm 7,8$  gr de  $N_2$  (72,2 gr. de arginina) y  $5919 \pm 807$  Kcal. (19,8 gr. de AGPI $\omega_3$ ) *grupo tratamiento* frente a  $53,1 \pm 3$  gr de  $N_2$  (0 gr de arginina) y  $6106 \pm 343$  Kcal. (0 gr. de AGPI $\omega_3$ ) del *grupo control*.

El tiempo de cirugía, considerado como tal, desde el momento de la inducción anestésica hasta el cierre de la laparotomía fue de 245 min. en el *grupo tratamiento* y de 274 min. en el *grupo control*. Por otro lado, los tiempos de clampaje aórtico fueron de 81.3 min. y 77.6 min., diferencias no significativas con una  $p= 0.1$  y  $0.7$  respectivamente. Ningún paciente precisó clampaje suprarrenal, ni se produjeron fenómenos ateroembólicos distales consecuencia del clampaje iliaco.

Al analizar los fármacos empleados peroperatoriamente que podrían haber influido en los resultados finales al actuar como variables de confusión, tales como soporte inotrópico, aporte de bicarbonato, nitroglicerina o hemoderivados, no se apreciaron diferencias entre los dos grupos de pacientes (Tabla 5).

En líneas generales, ambas dietas fueron bien toleradas, sin necesidad de suspensión anticipada por efectos secundarios en ningún caso. Tampoco se apreciaron complicaciones relacionadas con la cateterización de la vena suprahepática ni mesentérica.

VARIABLE	Dieta Tratamiento (n= 22)	Dieta Control (n= 18)	p (U de Mann- Whitney)
Edad	62.1+/-6.7	59.4+/-9.03	0.4
IMC <sup>1</sup>	25.1+/-3.9	26.4+/-3.6	0.3
Sexo (Hombres/Mujeres)	22/0	17/1	0.9
Tipo de dieta habitual (puntos)	1.9+/-0.7	1.8+/-0.5	0.8
<b>Comorbilidad<sup>2</sup> (%pacientes)</b>			
✓ 0 órganos	36.4	44.4	
✓ 1 órgano	40.9	16.7	0.8
✓ 2 órganos	13.6	33.3	
✓ 3 órganos	9.1	5.6	
<b>Tipo de patología aórtica</b>			
✓ aneurismática	17.5%	12.5%	0.7
✓ obstructiva	37.5%	32.5%	
<b>Soporte nutricional (total 7 días)</b>			
✓ aporte N <sub>2</sub> (gr)	51.3+/-7.8	53.1+/-3.06	0.3
✓ aporte calórico (Kcal.)	5919+/-807	6106+/-343	0.3
✓ arginina (gr.)	72.2+/-10.3	0	< 0.001
✓ AGPI $\omega_3$ (gr.)	19.8+/-2.9	0	< 0.001
✓ vitamina A ( $\mu$ gr)	5847.1+/-799.5	4067.7+/-229.2	< 0.001
✓ vitamina E (mg.)	77.6+/-10.8	50.5+/-2.7	< 0.001
✓ vitamina C (mg.)	396.4+/-60.3	253.7+/-14.4	< 0.001
✓ selenio ( $\mu$ gr)	273.4+/-37.3	234.5+/-9.9	< 0.001
✓ cumplimiento dietético (%)	100	100	
<b>Tiempos quirúrgicos</b>			
✓ tiempo cirugía (min.)	245+/-75.1	274+/-73.2	0.1
✓ tiempo clampaje (min.)	81.3+/-25.4	77.6+/-33.5	0.7

**Tabla 4:** Características de los pacientes. Datos expresados como media +/- DE.

<sup>1</sup> IMC: índice de masa corporal = peso (Kg) / talla<sup>2</sup> (m).

<sup>2</sup> Comorbilidad presente además del sistema cardiovascular.

VARIABLE	Dieta <i>Tratamiento</i>	Dieta <i>Control</i>	<i>p</i> (U de Mann-Whitney)
<b>H<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>Na</b>			
✓ Dosis (mEq)	49.5+/-66	80.5+/-87	0.24
✓ % pacientes	50	72	0.15
<b>Nitroglicerina</b>			
✓ Dosis (mg/h)	0.66+/-0.79	0.74+/-0.7	0.63
✓ % pacientes	45	66	0.18
<b>Dopamina</b>			
✓ Dosis (µgr/Kg/min)	1.4+/-2.4	1.7+/-2.6	0.65
✓ % pacientes	31	38	0.64
<b>Concentrados Hematíes</b>			
✓ Cantidad (cm <sup>3</sup> )	756+/-1210	800+/-970	0.66
✓ % pacientes	45	50	0.77

**Tabla 5:** Fármacos y hemoderivados administrados durante el periodo peroperatorio, que podrían haber actuado como posibles variables de confusión. Datos expresados como media +/- DE.

## II.- EVOLUCIÓN DE LOS PARÁMETROS HEMODINÁMICOS.

En la Tabla 6 se muestran los datos hemodinámicos a lo largo de la cirugía. En conjunto, tanto la frecuencia cardiaca como la presión venosa central sufrieron modificaciones significativas ( $p < 0.001$  y  $0.004$  respectivamente) durante la intervención, pero no así la presión arterial.

Tiempos	Dieta	FC	Significación	PAM	Significación	PVC	Significación
Preclamp	Impact	83.6[76.4-90.8]	<i>Efecto cirugía</i> F: 8.02 <b>P &lt; 0.001</b>	90.8[83.3-98.3]	<i>Efecto cirugía</i> F: 2.240 p: 0.091	14.1[11.6-16.6]	<i>Efecto cirugía</i> F: 5.674 <b>p: 0.004</b>
	Control	81.4[73.6-89.2]		94.0[85.6-102.3]		13.6[11.1-16.0]	
	Total	82.5[77.2-87.8]		92.4[86.7-98.04]		13.8[12.1-15.6]	
Postclamp	Impact	73.1[67.1-79.2]	<i>Efecto tratamiento</i> F: 0.994 p: 0.387	88.3[81.7-94.9]	<i>Efecto tratamiento</i> F: 0.59 p: 0.978	14.0[11.1-16.8]	<i>Efecto tratamiento</i> F: 0.250 p: 0.806
	Control	77.0[70.5-83.6]		90.4[83.1-97.7]		14.7[11.9-17.6]	
	Total	75.1[70.6-79.5]		89.3[84.4-94.3]		14.3[12.4-16.4]	
Desclamp	Impact	79.2[71.2-87.2]	<i>Efecto tratamiento</i> F: 0.994 p: 0.387	89.7[82.4-97.1]	<i>Efecto tratamiento</i> F: 0.59 p: 0.978	13.6[11.3-16.0]	<i>Efecto tratamiento</i> F: 0.250 p: 0.806
	Control	81.5[72.9-90.2]		90.5[82.4-98.5]		13.4[11.1-15.7]	
	Total	80.4 [74.5-86.2]		90.1[84.7-95.5]		13.6[11.9-15.2]	
U.C.I.	Impact	86.0[77.6-94.4]	<i>Efecto tratamiento</i> F: 0.994 p: 0.387	95.9[87.9-103.9]	<i>Efecto tratamiento</i> F: 0.59 p: 0.978	10.5[8.0-12.9]	<i>Efecto tratamiento</i> F: 0.250 p: 0.806
	Control	94.6[85.6-103.7]		99.3[90.5-108.1]		11.1[8.7-13.6]	
	Total	90.3[84.1-96.5]		97.6[91.7-103.5]		10.8[9.1-12.5]	

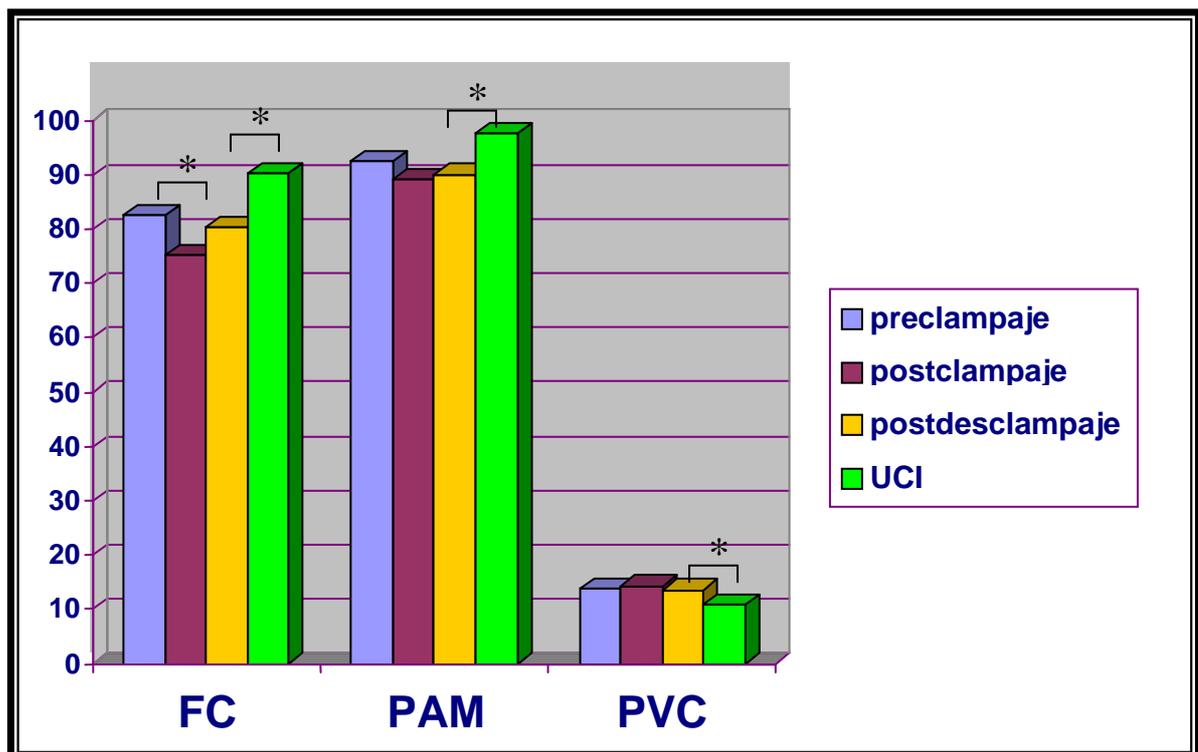
**Tabla 6:** Evolución de los parámetros hemodinámicos en función de los tiempos quirúrgicos y de la dieta. Datos expresados como media [IC 95%]

**FC:** frecuencia cardiaca (latidos/min.). **PAM:** presión arterial media (mm Hg). **PVC:** presión venosa central (mm Hg). **F:** Análisis de la varianza de dos factores para medidas repetidas. SPSS: modelo lineal general para medidas repetidas asumiendo ausencia de esfericidad (Greenhouse-Geisser)

En el Gráfico 1 se detalla la evolución peroperatoria y al ingreso en UCI de las tres variables en la totalidad de los pacientes, analizando los tiempos en donde se apreciaron las diferencias significativas descritas en la Tabla 6, observando que:

- La frecuencia cardiaca sufrió un descenso con el clampaje ( $\Delta -7,4$  latidos/min.;  $p = 0.002$ ), seguido de un ascenso no significativo al desclampar, situación que prosiguió tras ingresar en UCI ( $\Delta +9,9$  latidos/min.;  $p = 0.01$ ).

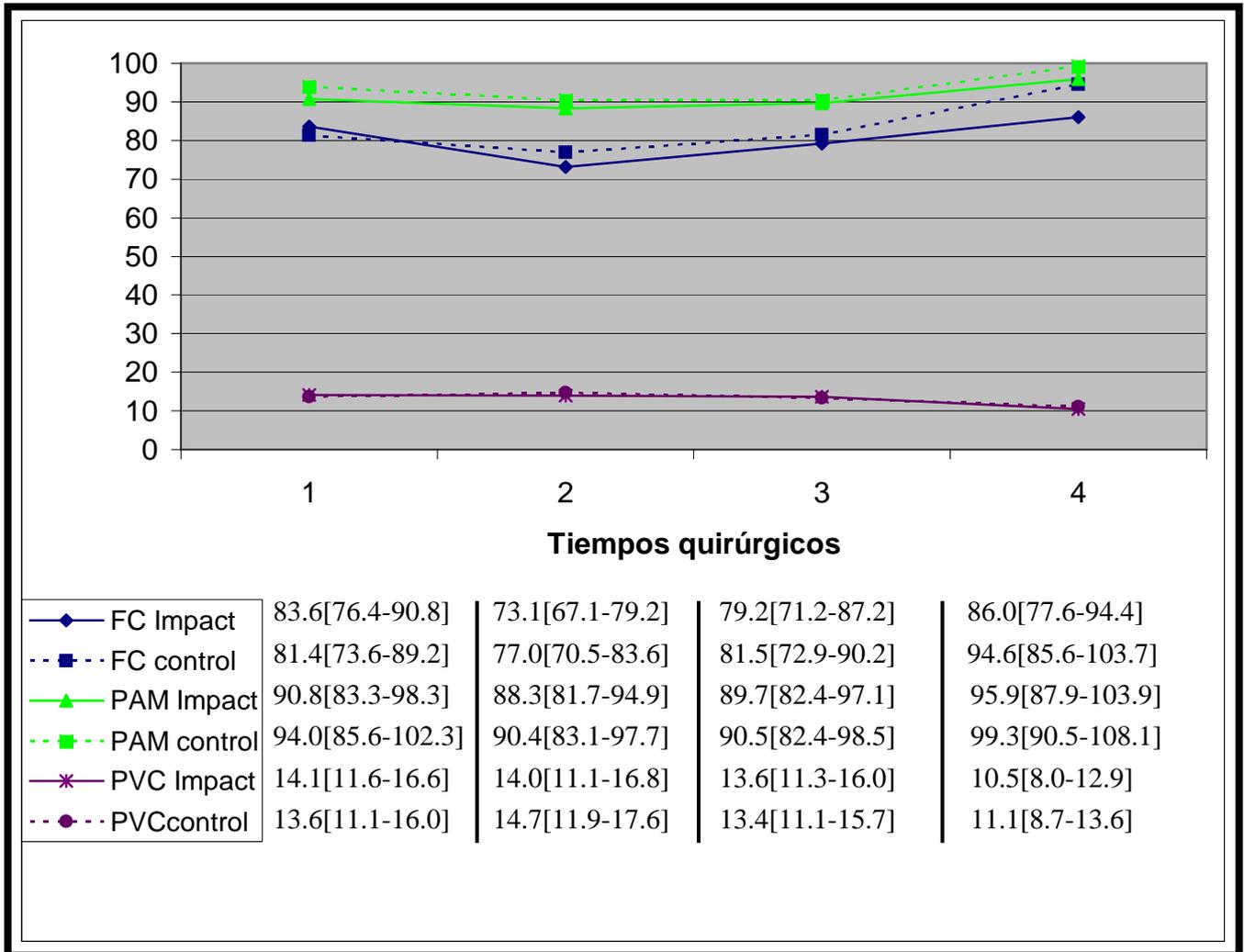
- Aunque globalmente la presión arterial media no varió, al analizar individualmente los diferentes tiempos con el previo, se apreció un ascenso significativo tras ingresar en UCI ( $\Delta +7,5$  mm. Hg;  $p= 0.014$ ).
- La presión venosa central se mantuvo estable a lo largo del acto quirúrgico, experimentando un descenso tras el ingreso en UCI ( $\Delta -2,8$  mm. Hg;  $p= 0.015$ ).



**Gráfico 1:** Evolución global de los parámetros hemodinámicos en función de los tiempos quirúrgicos. Datos expresados como media. (\*)  $p < 0.02$  (Test de Wilcoxon).

**FC:** frecuencia cardiaca (latidos/min.). **PAM:** presión arterial media (mm Hg). **PVC:** presión venosa central (mm Hg).

Ninguna de las tres variables se vio afectada por la dieta (Gráfico 2).



**Gráfico 2:** Evolución de los parámetros hemodinámicos en función de los tiempos quirúrgicos y dieta. Datos expresados como media [IC 95%]. (\*)  $p < 0.05$  (U de Mann-Whitney) entre diferentes grupos de dieta y mismo tiempo quirúrgico.

**1:** Preclampaje. **2:** Postclampaje. **3:** Postdesclampaje. **4:** UCI.

**FC:** frecuencia cardiaca (latidos/min.). **PAM:** presión arterial media (mm Hg). **PVC:** presión venosa central (mm Hg).

### III.- EVOLUCIÓN DE LOS ÍNDICES DE PERFUSIÓN: ÍNDICE DE EXTRACCIÓN DE OXÍGENO.

Tal como se observa en la Tabla 7, los IEO<sub>2</sub> variaron significativamente a lo largo del acto quirúrgico en todos los territorios (AD:  $p < 0.001$ ; M:  $p = 0.001$ ; SH:  $p < 0.001$ ).

El IEO<sub>2</sub> sistémico se mantuvo en valores inferiores a la normalidad (17,3-21,9%) durante toda la intervención, aumentando hasta cifras ligeramente supranormales (31,5%) una vez finalizada la cirugía tras la recuperación del acto anestésico (ingreso en UCI).

A nivel mesentérico la extracción de O<sub>2</sub> fue la más baja de los tres territorios a lo largo de la intervención (rango 12-18,4%), sin que se pudiera aportar datos al ingreso en UCI puesto que ya se había retirado el catéter de la vena mesentérica inferior. En contraste, la media del IEO<sub>2</sub> en el territorio esplácnico (vena suprahepática) fue sustancialmente mayor, alcanzando cifras que oscilaron entre 28,1-39,5%.

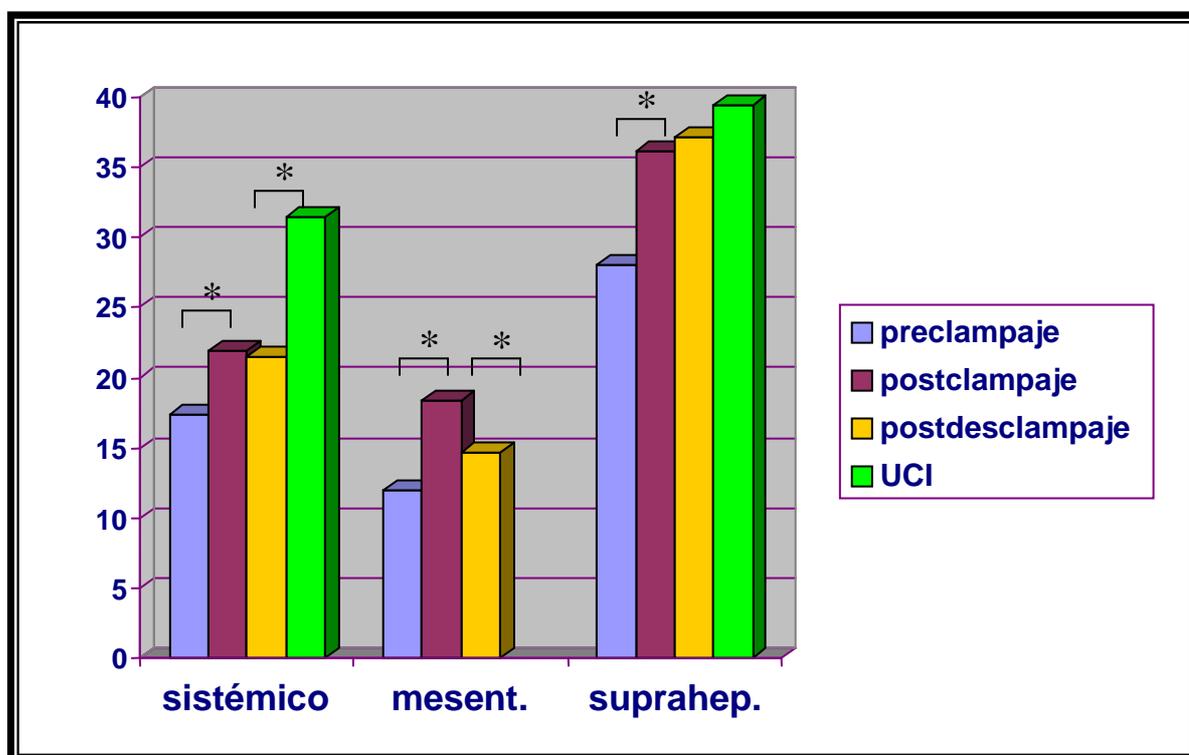
Tiempos	Dieta	IEO <sub>2</sub> ad	Signifi- cación	IEO <sub>2</sub> m	Signifi- cación	IEO <sub>2</sub> sh	Signifi- cación
Preclamp	Impact	18.0[14.7-21.5]	<i>Efecto Cirugía</i> F: 24.003 $p < 0,001$	13.6[10.3-16.7]	<i>Efecto Cirugía</i> F: 7.276 $p: 0.001$	27.7[22.1-33.4]	<i>Efecto Cirugía</i> F: 7.477 $p < 0,001$
	Control	16.7[12.9-20.4]		10.5[6.8-14.2]		28.4[21.9-34.8]	
	Total	17.3[14.8-19.9]		12.0[9.5-14.4]		28.1[23.7-32.4]	
Postclamp	Impact	23.5[19.1-27.9]	<i>Efecto Tratamiento</i> F: .584 $p: 0.615$	18.3[14.3-22.2]	<i>Efecto Tratamiento</i> F: 0.604 $p: 0.549$	36.7[30.6-42.9]	<i>Efecto Tratamiento</i> F: 1.357 $p: 0.262$
	Control	20.3[15.7-25]		18.5[13.8-23.1]		35.4[28.4-42.3]	
	Total	21.9[18.7-25.1]		18.4[15.3-21.4]		36.1[31.4-40.7]	
Desclamp	Impact	21.6[16.8-26.5]	<i>Efecto Tratamiento</i> F: .584 $p: 0.615$	14.6[11.2-18.1]	<i>Efecto Tratamiento</i> F: 0.604 $p: 0.549$	40.4[32.1-48.7]	<i>Efecto Tratamiento</i> F: 1.357 $p: 0.262$
	Control	21.4[16.2-25.6]		14.7[10.7-18.7]		33.9[24.4-43.3]	
	Total	21.5[17.9-25.1]		14.6[12.0-17.3]		37.2[30.8-43.4]	
UCI	Impact	33.7[29.9-37.5]	<i>Efecto Tratamiento</i> F: .584 $p: 0.615$		<i>Efecto Tratamiento</i> F: 0.604 $p: 0.549$	43.6[36.7-50.5]	<i>Efecto Tratamiento</i> F: 1.357 $p: 0.262$
	Control	29.2[25.2-33.3]				35.3[27.5-43.2]	
	Total	31.5[28.7-34.2]				39.5[34.2-44.7]	

**Tabla 7:** Evolución de la perfusión en los distintos territorios en función de los tiempos quirúrgicos y de la dieta. Datos expresados como media en porcentaje [IC 95%].

**IEO<sub>2</sub>ad:** índice de extracción de oxígeno sistémico (aurícula derecha). **IEO<sub>2</sub>m:** índice de extracción de oxígeno mesentérico. **IEO<sub>2</sub>sh:** índice de extracción de oxígeno suprahepático. **F:** Análisis de la varianza de dos factores para medidas repetidas. **SPSS:** modelo lineal general para medidas repetidas asumiendo ausencia de esfericidad (Greenhouse-Geisser).

En el Gráfico 3 se describen los diferentes tiempos peroperatorios en la totalidad de los pacientes, especificando los tiempos concretos en los que se establecieron las diferencias detectadas en la tabla anterior (Tabla 7), observándose que:

- el clampaje motivó un incremento significativo de los IEO<sub>2</sub> en suprahepática ( $\Delta +8$ ;  $p= 0.001$ ), en mesentérica inferior ( $\Delta +6.4$ ;  $p= 0.001$ ), y a nivel sistémico ( $\Delta +4.6$ ;  $p= 0.003$ ).
- el desclampaje no añadió nuevos cambios salvo en el territorio de la vena mesentérica en el que descendió ( $\Delta -3.8$ ;  $p=0.01$ )
- tras el ingreso en UCI, la extracción sistémica de oxígeno experimentó un notable incremento ( $\Delta +10$ ;  $p<0.001$ ).

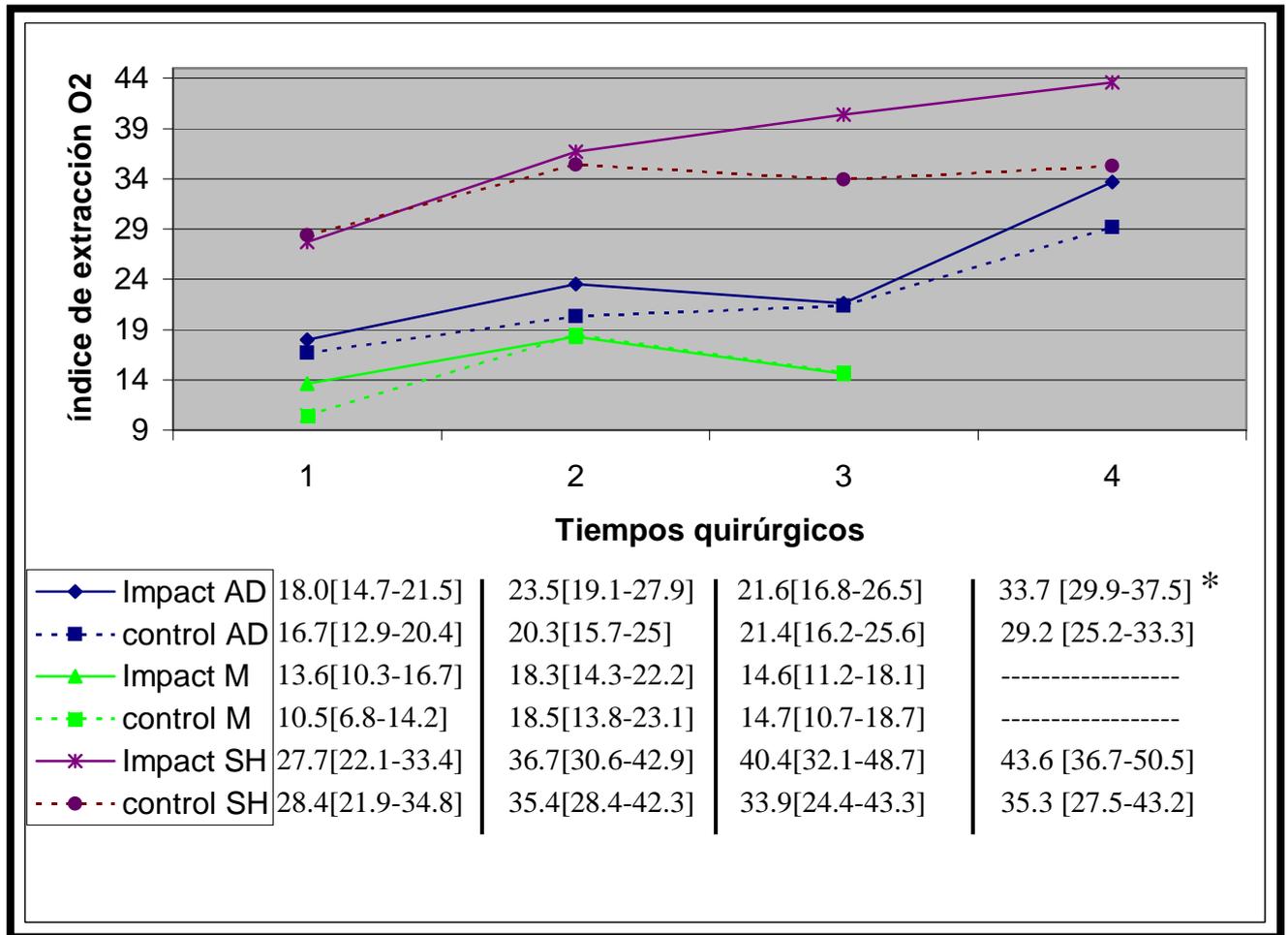


**Gráfico 3:** Evolución global del índice de extracción de oxígeno en los distintos territorios en función de los tiempos quirúrgicos. Datos expresados como media en porcentaje. (\*)  $p < 0.02$  (Test de Wilcoxon).

De los datos anteriores, cabe destacar dos aspectos:

- La baja extracción de oxígeno en territorio mesentérico, siempre por debajo de los niveles sistémico y suprahepático, con un modelo evolutivo distinto: el  $\text{IEO}_2\text{m}$  se recupera más precozmente tras desclampar.
- El comportamiento totalmente distinto del territorio suprahepático respecto al anterior, con unos valores incluso superiores al sistémico.

Aunque únicamente en el territorio sistémico (AD), sí que se apreció en este caso una diferencia significativa entre ambas dietas al ingreso del paciente en UCI, donde los pacientes sometidos a la dieta *tratamiento* presentaron un mayor el  $\text{IEO}_2$  (33.7 [29.9-37.5]%) que el grupo *control* (29.2 [25.2-33.3]%),  $p= 0.03$ . Del mismo modo, en el territorio de la suprahepática se inició una separación de las curvas de ambas dietas desde el tercer tiempo quirúrgico (tras el desclampaje) hasta el ingreso en UCI, apreciándose únicamente en este caso una tendencia que no alcanzó significación estadística (43.6 [36.7-50.5]% grupo *tratamiento* vs. 35.3 [27.5-43.2]% grupo *control*;  $p=0.09$ ). (Gráfico 4).



**Gráfico 4:** Evolución del índice de extracción de oxígeno en función de los tiempos quirúrgicos y dieta. Datos expresados como media en porcentaje [IC 95%]. (\*)  $p < 0.05$  (U de Mann-Whitney) entre diferentes grupos de dieta y mismo tiempo quirúrgico.

**1:** Preclampaje. **2:** Postclampaje. **3:** Postdesclampaje. **4:** UCI.

**AD:** sistémico o aurícula derecha. **M:** mesentérico. **SH:** suprahepático.

## IV.- EVOLUCIÓN DEL EQUILIBRIO ÁCIDO-BASE.

### A.- Evolución del pH.

En el análisis de la totalidad de los pacientes, se observó una variación significativa a lo largo de la cirugía, tanto en el territorio sistémico ( $p < 0.001$ ) como en el mesentérico ( $p < 0.001$ ) y suprahepático ( $p = 0.008$ ) (Tabla 8).

Tiempos	Dieta	pHad	Signifi- cación	pHm	Signifi- cación	pHsh	Signifi- cación
Preclamp	Impact	7.36[7.33-7.39]	<i>Efecto Cirugía</i> F: 8.389 $p < 0,001$	7.33[7.31-7.36]	<i>Efecto Cirugía</i> F: 15.630 $p < 0,001$	7.36[7.33-7.39]	<i>Efecto Cirugía</i> F: 4.896 $p: 0,008$
	Control	7.36[7.33-7.38]		7.34[7.31-7.37]		7.34[7.31-7.37]	
	Total	7.36[7.34-7.38]		7.34[7.32-7.35]		7.35[7.33-7.37]	
Postclamp	Impact	7.34[7.31-7.36]		7.31[7.29-7.34]		7.34[7.31-7.37]	
	Control	7.33[7.31-7.36]		7.30[7.27-7.33]		7.31[7.27-7.34]	
	Total	7.33[7.32-7.35]		7.31[7.29-7.33]		7.32[7.30-7.35]	
Desclamp	Impact	7.32[7.28-7.35]	<i>Efecto Tratamiento</i> F: 1.213 $p: 0,306$	7.29[7.26-7.32]	<i>Efecto Tratamiento</i> F: 1.522 $p: 0,230$	7.32[7.29-7.35]	<i>Efecto Tratamiento</i> F: 0.138 $p: 0,891$
	Control	7.30[7.26-7.33]		7.27[7.23-7.30]		7.29[7.25-7.33]	
	Total	7.31[7.28-7.33]		7.28[7.25-7.30]		7.31[7.28-7.33]	
UCI	Impact	7.33[7.31-7.36]		7.33[7.30-7.37]		7.33[7.30-7.37]	
	Control	7.29[7.26-7.33]		7.30[7.26-7.34]		7.30[7.26-7.34]	
	Total	7.31[7.29-7.34]		7.32[7.29-7.34]		7.32[7.29-7.34]	

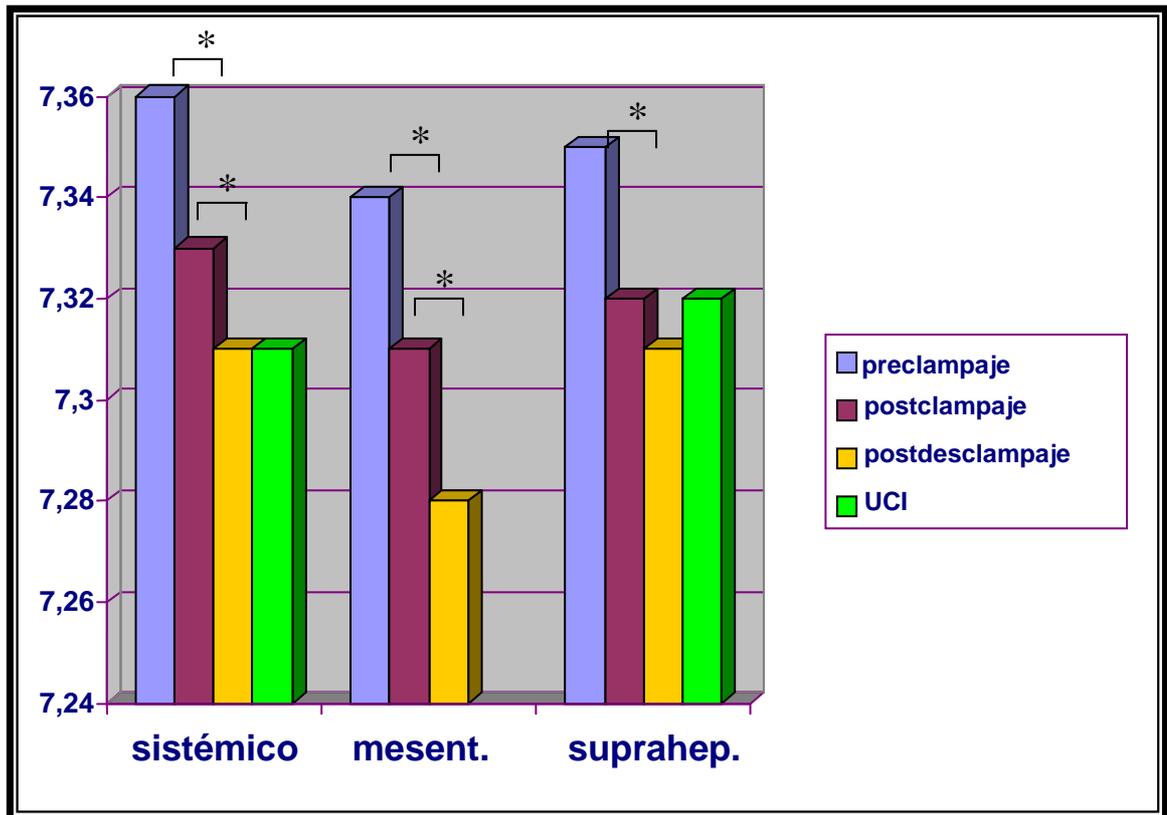
**Tabla 8:** Evolución del pH en los distintos territorios en función de los tiempos quirúrgicos y de la dieta. Datos expresados como media [IC 95%].

**pHad:** pH en territorio sistémico (aurícula derecha). **pHm:** pH en territorio mesentérico. **pHsh:** pH en territorio suprahepático. **F:** Análisis de la varianza de dos factores para medidas repetidas. SPSS: modelo lineal general para medidas repetidas asumiendo ausencia de esfericidad (Greenhouse-Geisser).

Estudiando la magnitud de estas modificaciones paso a paso, observamos que las mayores variaciones ocurrieron tras el clampaje y desclampaje (Gráfico 5):

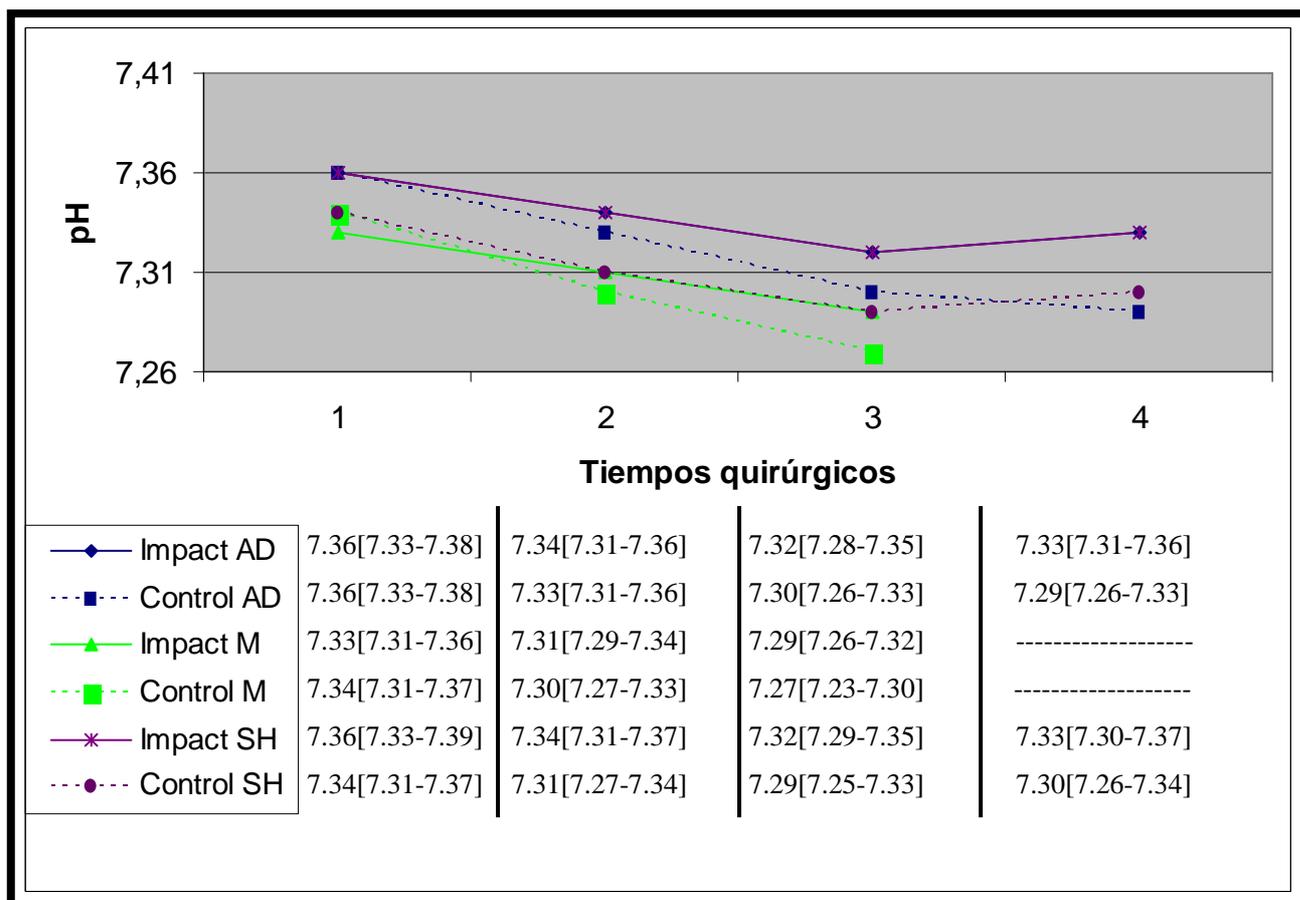
- el clampaje aórtico determinó un descenso generalizado del pH (AD: 7.36 [7.34-7.38] vs. 7.33 [7.32-7.35],  $p < 0.001$ ; M: 7.34 [7.32-7.35] vs. 7.31 [7.29-7.33],  $p < 0.001$ ; SH: 7.35 [7.33-7.37] vs. 7.32 [7.30-7.35],  $p < 0.001$ ).

- de la misma forma, tras el desclampaje prosiguió el descenso del pH a nivel sistémico (7.33 [7.32-7.35] vs. 7.31 [7.28-7.33],  $p= 0.009$ ) y mesentérico (7.31 [7.29-7.33] vs. 7.28 [7.25-7.30],  $p=0.004$ ), existiendo una tendencia en el territorio de la suprahepática (7.32 [7.30-7.35] vs. 7.31 [7.28-7.33],  $p=0.08$ )



**Gráfico 5:** Evolución global del pH en los distintos territorios en función de los tiempos quirúrgicos. Datos expresados como media. (\*)  $p < 0.02$  (Test de Wilcoxon).

El tipo de suplemento dietético no se asoció con patrones evolutivos distintos del pH (Gráfico 6).



**Gráfico 6:** Evolución del pH en función de los tiempos quirúrgicos y dieta. Datos expresados como media [IC 95%]. (\*)  $p < 0.05$  (U de Mann-Whitney) entre diferentes grupos de dieta y mismo tiempo quirúrgico.

**1:**Preclampaje. **2:** Postclampaje. **3:** Postdesclampaje. **4:** UCI.

**AD:** sistémico o aurícula derecha. **M:** mesentérico. **SH:** suprahepático.

**B.- Evolución del exceso de bases.**

La cinética del exceso e bases fue en gran medida paralela a la del pH, aunque únicamente alcanzó significación estadística en el territorio sistémico ( $p=0.01$ ) (Tabla 9).

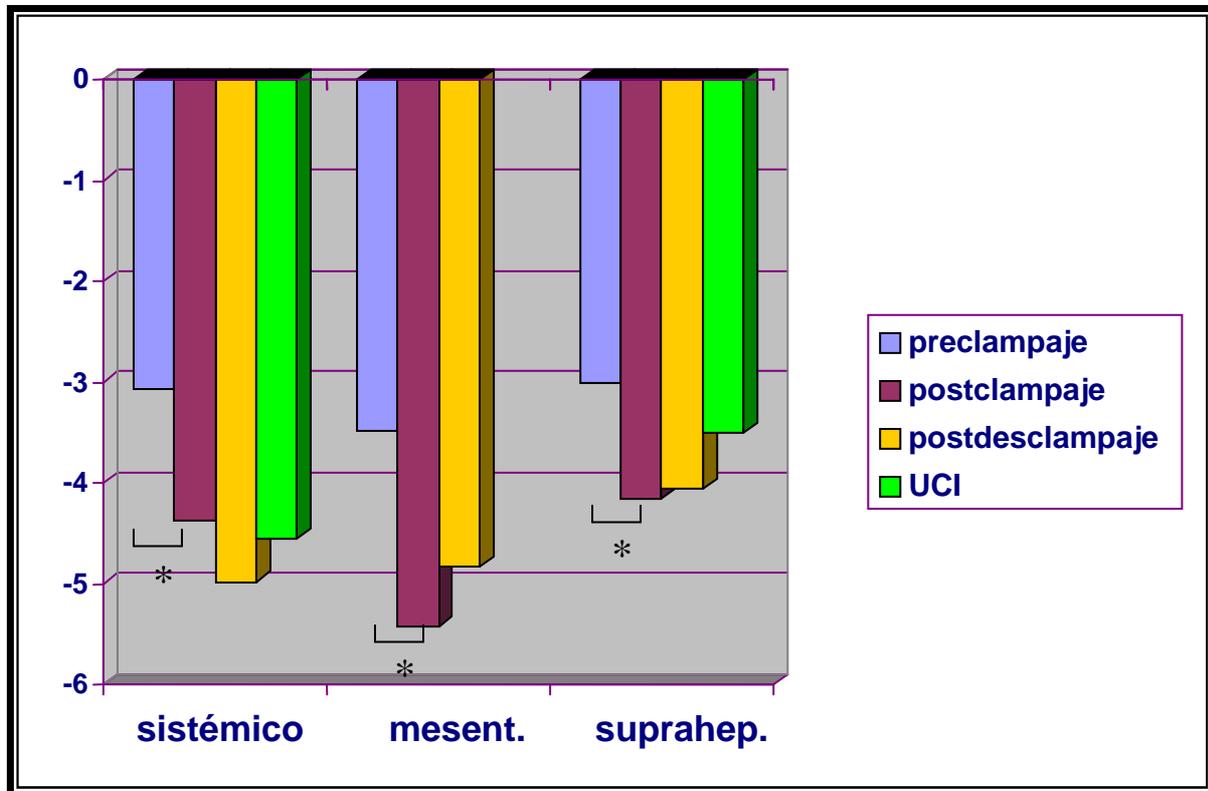
Tiempos	Dieta	EBad	Signifi- cación	EBm	Signifi- cación	EBsh	Signifi- cación
Preclamp	Impact	-3.06[-4.09 a -2.02]	<i>Efecto Cirugía</i> F: 4.368 <b>p: 0,01</b>	-3.48[-4.50 a -2.47]	<i>Efecto Cirugía</i> F: 2.792 <b>p: 0.085</b>	-2.34[-3.52 a -1.17]	<i>Efecto Cirugía</i> F: 1.280 <b>p: 0.287</b>
	Control	-3.08[-4.19 a -1.96]		-3.47[-4.66 a -2.29]		-3.66[-4.96 a -2.36]	
Total	-3.07[-3.83 a -2.31]	-3.48[-4.26 a -2.70]		-3.00[-3.88 a -2.13]			
Postclamp	Impact	-4.30[-5.69 a -3.01]		-5.24[-6.83 a -3.65]		-3.12[-4.58 a -1.67]	
	Control	-4.41[-5.86 a -2.95]		-5.61[-7.46 a -3.76]		-5.19[-6.79 a -3.59]	
Total	-4.38[-5.37 a -3.40]	-5.43[-6.65 a -4.21]		-4.16[-5.24 a -3.07]			
Desclamp	Impact	-4.37[-5.85 a -2.89]	-4.01[-6.38 a -1.64]	-3.56[-5.17 a -1.95]			
	Control	-5.60[-7.19 a -4.00]	-5.65[-8.41 a -2.89]	-4.56[-6.33 a -2.79]			
Total	-4.98[-6.07 a -3.90]	-4.83[-6.65 a -3.01]	-4.06[-5.26 a -2.86]				
UCI	Impact	-4.14[-5.39 a -2.89]		-3.33[-4.62 a -2.04]	<i>Efecto Tratamiento</i> F:0.529 <b>p: 0.545</b>		<i>Efecto Tratamiento</i> F:0.560 <b>p: 0.598</b>
	Control	-4.95[-6.30 a -3.60]		-3.69[-5.11 a -2.27]			
Total	-4.55[-5.46 a -3.63]		-3.51[-4.47 a -2.55]				

**Tabla 9:** Evolución del exceso de bases en los distintos territorios en función de los tiempos quirúrgicos y de la dieta. Datos expresados como media [IC 95%].

**EBad:** Exceso de bases en territorio sistémico (aurícula derecha). **EBm:** Exceso de bases en territorio mesentérico. **EBsh:** Exceso de bases en territorio suprahepático. **F:** Análisis de la varianza de dos factores para medidas repetidas. SPSS: modelo lineal general para medidas repetidas asumiendo ausencia de esfericidad (Greenhouse-Geisser).

En el Gráfico 7 se aprecia de forma detallada, el aumento progresivo del déficit de bases tras el clampaje aórtico en los tres territorios (AD: -3.07 [-3.83 a -2.31] vs. -4.38 [-5.37 a -3.40],  $p < 0.001$ ; M: -3.48 [-4.26 a -2.70] vs. -5.43 [-6.65 a -4.21],  $p < 0.001$ ; SH: -3.00 [-3.88 a -2.13] vs. -4.16 [-5.24 a -3.07],  $p = 0.005$ ). A partir de aquí, aunque sin alcanzar significación estadística, la situación varió en función del territorio estudiado:

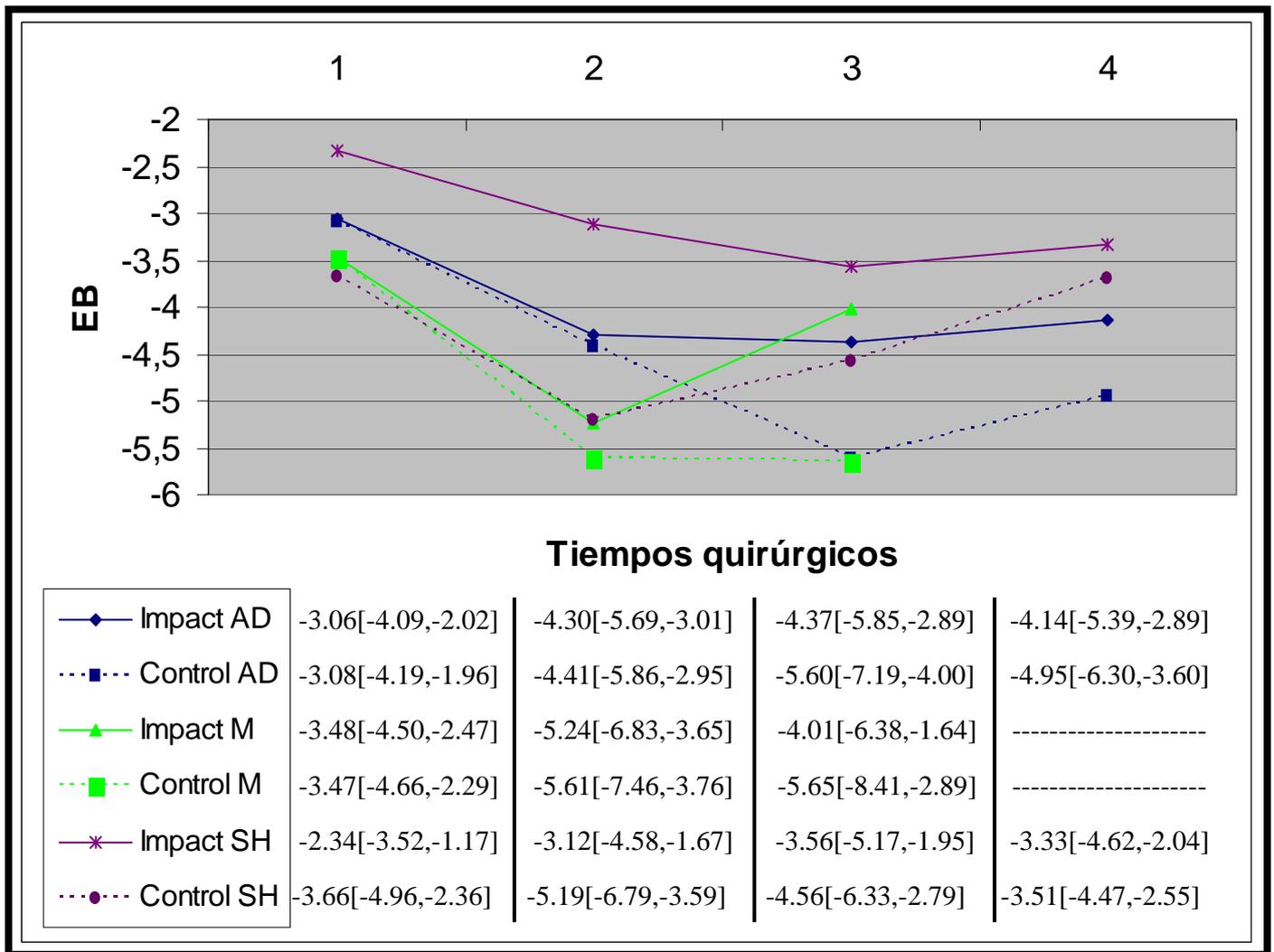
- A nivel sistémico, el déficit de bases continuó aumentando con el desclampaje, iniciando su recuperación en el momento de su llegada a UCI.
- Por el contrario, en el territorio mesentérico y suprahepático, esta recuperación fue más precoz, iniciándose tras el desclampaje.



**Gráfico 7:** Evolución global del exceso de bases en los distintos territorios en función de los tiempos quirúrgicos. Datos expresados como media. (\*)  $p < 0.02$  (Test de Wilcoxon).

Llama la atención que la media del exceso de bases ya está en rango negativo en situación basal (preclampaje) y que donde mayor magnitud alcanzó el déficit de bases fue en el territorio mesentérico y tras el clampaje.

Tampoco en este caso se apreció efecto alguno de la dieta sobre el parámetro en cuestión. (Gráfico 8).



**Gráfico 8:** Evolución del exceso de bases en función de los tiempos quirúrgicos y dieta. Datos expresados como media [IC 95%]. (\*)  $p < 0.05$  (U de Mann-Whitney) entre diferentes grupos de dieta y mismo tiempo quirúrgico.

**1:** Preclampaje. **2:** Postclampaje. **3:** Postdesclampaje. **4:** UCI.

**AD:** sistémico. **M:** mesentérico. **SH:** suprahepático.

## V.- EVOLUCIÓN DEL METABOLISMO ANAEROBIO: LACTATO.

Se observaron incrementos significativos en el conjunto de los pacientes a lo largo de la cirugía (AD:  $p < 0.001$ ; M:  $p < 0.001$ ; y SH:  $p = 0.001$ ) (Tabla 10).

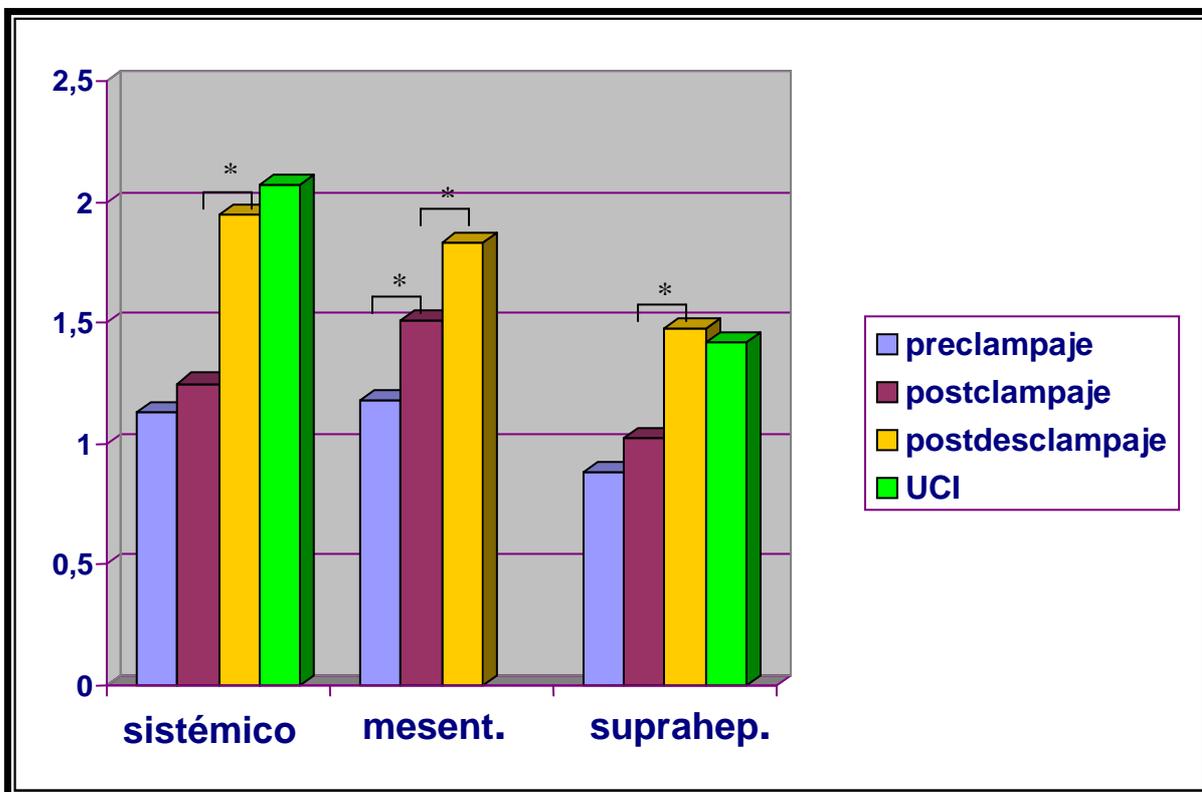
Tiempos	Dieta	Lact-ad	Signifi- cación	Lact-m	Signifi- cación	Lact-sh	Signifi- cación
Preclamp	Impact	1.03[0.77-1.29]	<i>Efecto Cirugía</i> F: 22.527 $p < 0.001$	0.98[0.55-1.42]	<i>Efecto Cirugía</i> F: 13.921 $p < 0.001$	0.66[0.35-0.97]	<i>Efecto Cirugía</i> F: 7.996 $p: 0.001$
	Control	1.22[0.96-1.49]		1.37[0.89-1.85]		1.10[0.76-1.45]	
	Total	1.13[0.94-1.31]		1.18[0.85-1.50]		0.88[0.65,1.12]	
Postclamp	Impact	1.08[0.76-1.41]	<i>Efecto Tratamiento</i> F: 1.027 $p: 0.358$	1.45[1.05-1.86]	<i>Efecto Tratamiento</i> F: 1.064 $p: 0.34$	0.71[0.33-1.09]	<i>Efecto Tratamiento</i> F: 0.388 $p: 0.703$
	Control	1.42[1.09-1.75]		1.56[1.12-2.01]		1.34[0.91-1.76]	
	Total	1.25[1.02-1.48]		1.51[1.21-1.81]		1.02[0.74-1.31]	
Desclamp	Impact	1.75[1.31-2.20]	<i>Efecto Tratamiento</i> F: 1.027 $p: 0.358$	1.61[1.09-2.13]	<i>Efecto Tratamiento</i> F: 1.064 $p: 0.34$	1.22[0.65-1.79]	<i>Efecto Tratamiento</i> F: 0.388 $p: 0.703$
	Control	2.15[1.69-2.61]		2.05[1.48-2.63]		1.75[1.11-2.38]	
	Total	1.95[1.63-2.27]		1.83[1.44-2.22]		1.48[1.06-1.91]	
UCI	Impact	1.73[1.16-2.30]	<i>Efecto Tratamiento</i> F: 1.027 $p: 0.358$		<i>Efecto Tratamiento</i> F: 1.064 $p: 0.34$	1.05[0.48-1.61]	<i>Efecto Tratamiento</i> F: 0.388 $p: 0.703$
	Control	2.41[1.83-3.00]				1.79[1.16-2.42]	
	Total	2.07[1.67-2.48]				1.42[1.00-1.84]	

**Tabla 10:** Evolución del lactato en los distintos territorios en función de los tiempos quirúrgicos y de la dieta. Datos expresados como media en mmol/l [IC 95%].

**Lact-ad:** Lactato en territorio sistémico (aurícula derecha). **Lact-m:** Lactato en territorio mesentérico. **Lact-sh:** Lactato en territorio suprahepático. **F:** Análisis de la varianza de dos factores para medidas repetidas. **SPSS:** modelo lineal general para medidas repetidas asumiendo ausencia de esfericidad (Greenhouse-Geisser).

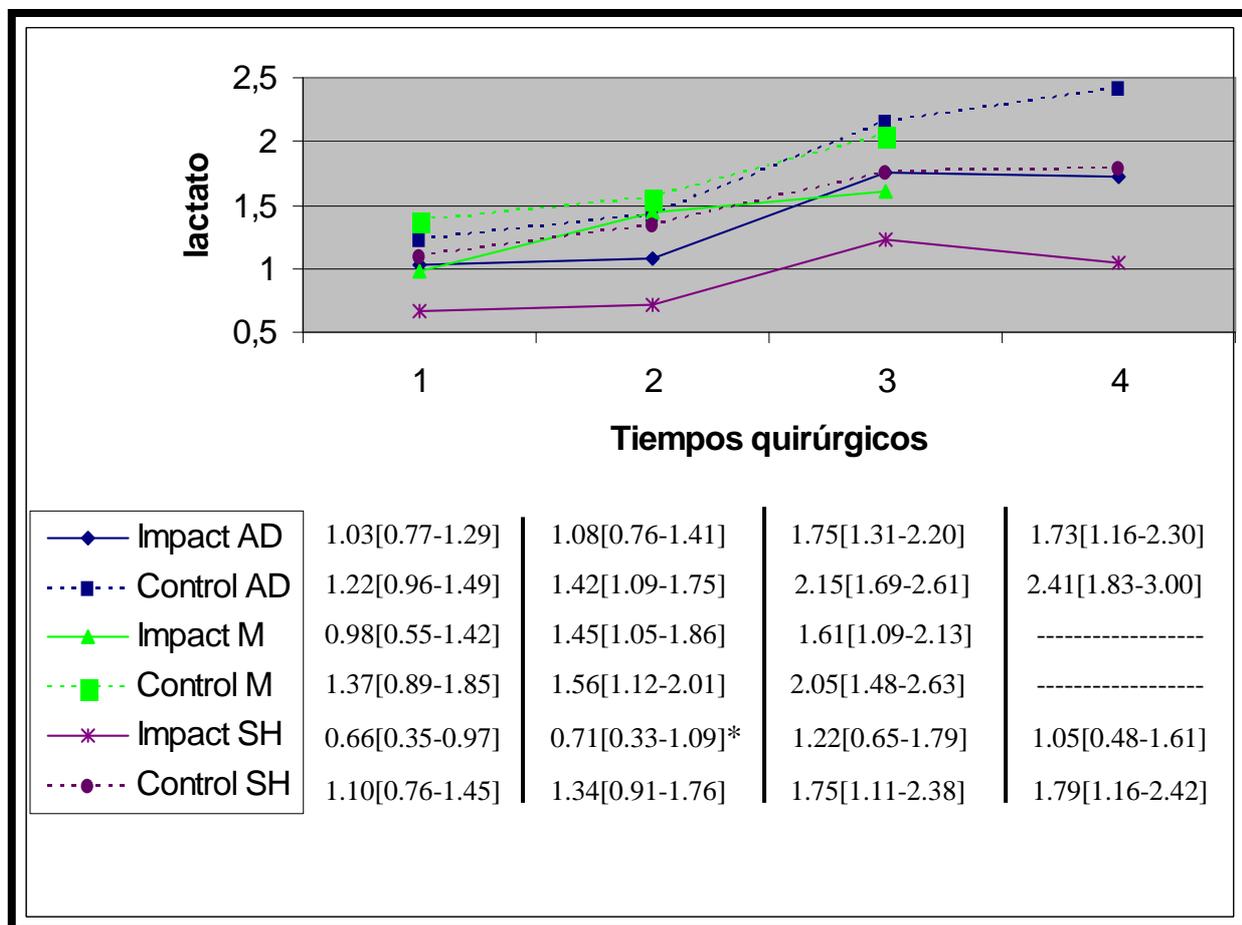
En el Gráfico 9 se aprecia cómo el clampaje aórtico elevó levemente el nivel de lactato en el territorio mesentérico (1.18 [0.85-1.50] mmol/l vs. 1.51 [1.21-1.81] mmol/l,  $p = 0.001$ ), y la rozó en el sistémico (1.13 [0.94-1.31] mmol/l vs. 1.25 [1.02-1.48] mmol/l,  $p = 0.024$ ), aunque fue principalmente tras el desclampaje cuando se observaron las mayores variaciones (AD: 1.25 [1.02-1.48] mmol/l vs. 1.95 [1.63-2.27] mmol/l,  $p < 0.001$ ; M: 1.51 [1.21-1.81] mmol/l vs. 1.83 [1.44-2.22] mmol/l,  $p = 0.002$ ; SH 1.02 [0.74-1.31] mmol/l vs. 1.48 [1.06-1.91] mmol/l,  $p < 0.001$ ). En el

momento de ingresar en UCI los valores permanecieron sin grandes modificaciones respecto a la determinación previa.



**Gráfico 9:** Evolución global del lactato en los distintos territorios en función de los tiempos quirúrgicos. Datos expresados como media en mmol/l. \*  $p < 0.02$  (Test de Wilcoxon).

La *dieta tratamiento* se asoció con niveles más bajos de lactato en todos los territorios explorados a lo largo de todo el proceso, alcanzando significación estadística tras el clampaje aórtico a nivel esplácnico (0.71 [0.33-1.09] mmol/l *dieta tratamiento* vs. 1.34 [0.91-1.76] mmol/l *dieta control*,  $p=0.03$ ). (Gráfico 10).



**Gráfico 10:** Evolución del lactato en función de los tiempos quirúrgicos y dieta. Datos expresados como media en mmol/l [IC 95%]. (\*)  $p < 0.05$  (U de Mann-Whitney) entre diferentes grupos de dieta y mismo tiempo quirúrgico.

**1:** Preclampaje. **2:** Postclampaje. **3:** Postdesclampaje. **4:** UCI.  
**AD:** sistémico. **M:** mesentérico. **SH:** suprahepático.

## VI.- EVOLUCIÓN DEL ESTADO OXIDATIVO Y PRECURSORES DEL ÓXIDO NÍTRICO.

### A.- Efecto de la dieta sobre los depósitos de óxido nítrico y arginina.

Los niveles normales de arginina se encuentran alrededor de 100  $\mu\text{mol/l}$ <sup>(22)</sup>. Partiendo de unos niveles de arginina en situación basal semejantes entre ambos grupos y, a pesar de la diferente composición de las dos dietas en cuanto a arginina se refiere, los pacientes adscritos al *grupo tratamiento* no experimentaron prácticamente ninguna variación en sus niveles plasmáticos tras el suplemento dietético (115 [93.1-137.8]  $\mu\text{mol/l}$  vs. 117.3 [95.4-139.1]  $\mu\text{mol/l}$ ;  $p=0.9$ ). No obstante, cabe destacar que en los pacientes del *grupo control* se evidenció una disminución en sus valores tras los 7 días de tratamiento, aunque sin alcanzar significación estadística (122.8 [81.0-164.7]  $\mu\text{mol/l}$  vs. 100.5 [63.5-137.6]  $\mu\text{mol/l}$ ;  $p=0.3$ ). Cuando comparamos los valores de arginina al final del periodo de suplemento dietético, tampoco se evidenció modificación alguna (Tabla 11).

GRUPO	Basal	Post-tratamiento	$p^*$
<i>Dieta Tratamiento</i>	115[93.1-137.8]	117.3[95.4-139.1]	0.9
<i>Dieta Control</i>	122.8[81.0-164.7]	100.5[63.5-137.6]	0.3
$p^\#$	0.5	0.8	

**Tabla 11:** Evolución comparativa entre grupos de los niveles plasmáticos de arginina. Datos expresados como media en  $\mu\text{mol/l}$  [IC95%].

\* Nivel de significación entre periodo basal y post-tratamiento dentro de un mismo grupo (Test de Wilcoxon).

# Nivel de significación entre dietas dentro del mismo tiempo (U de Mann-Withney).

Al igual que ocurrió con la arginina, los niveles de NO en situación basal fueron similares entre ambos grupos. Estos experimentaron un leve incremento en el *grupo tratamiento* (36.5 [22.6-50.4]  $\mu\text{mol/l}$  vs. 47.5 [15.4-79.6]  $\mu\text{mol/l}$ ;

$p=0.5$ ) y una discreta disminución en el *grupo control* (54.1 [22.1-86.1]  $\mu\text{mol/l}$  vs. 32.7 [26.1-39.3]  $\mu\text{mol/l}$ ;  $p=0.6$ ) tras los 7 días de suplemento dietético, todo ello sin alcanzar significación estadística (Tabla 12).

GRUPO	Basal	Post-tratamiento	$p^*$
<i>Dieta Tratamiento</i>	36.5 [22.6-50.4]	47.5 [15.4-79.6]	0.5
<i>Dieta Control</i>	54.1 [22.1-86.1]	32.7 [26.1-39.3]	0.6
$p^\#$	0.9	0.9	

**Tabla 12:** Evolución comparativa entre grupos de los niveles plasmáticos de NO. Datos expresados como media en  $\mu\text{mol/l}$  [IC95%].

\* Nivel de significación entre periodo basal y post-tratamiento dentro de un mismo grupo (Test de Wilcoxon).

# Nivel de significación entre dietas (U de Mann-Withney).

## **B.- Evolución del estado oxidativo**

A continuación se detalla la evolución peroperatoria de dos enzimas fundamentales de las defensas antioxidantes, como son la glutatión reductasa y la superóxido dismutasa, además del representante de la conjunción final de todos los sistemas antioxidantes del organismo, esto es, el estado antioxidante total.

- ***Evolución del Estado Antioxidante Total.***

La influencia de la cirugía sobre el EAT fue menos marcada que en las variables descritas anteriormente correspondientes al equilibrio ácido-base, perfusión y metabolismo anaerobio. El descenso provocado por la cirugía en el EAT únicamente alcanzó límites de significación estadística en el territorio de la vena suprahepática

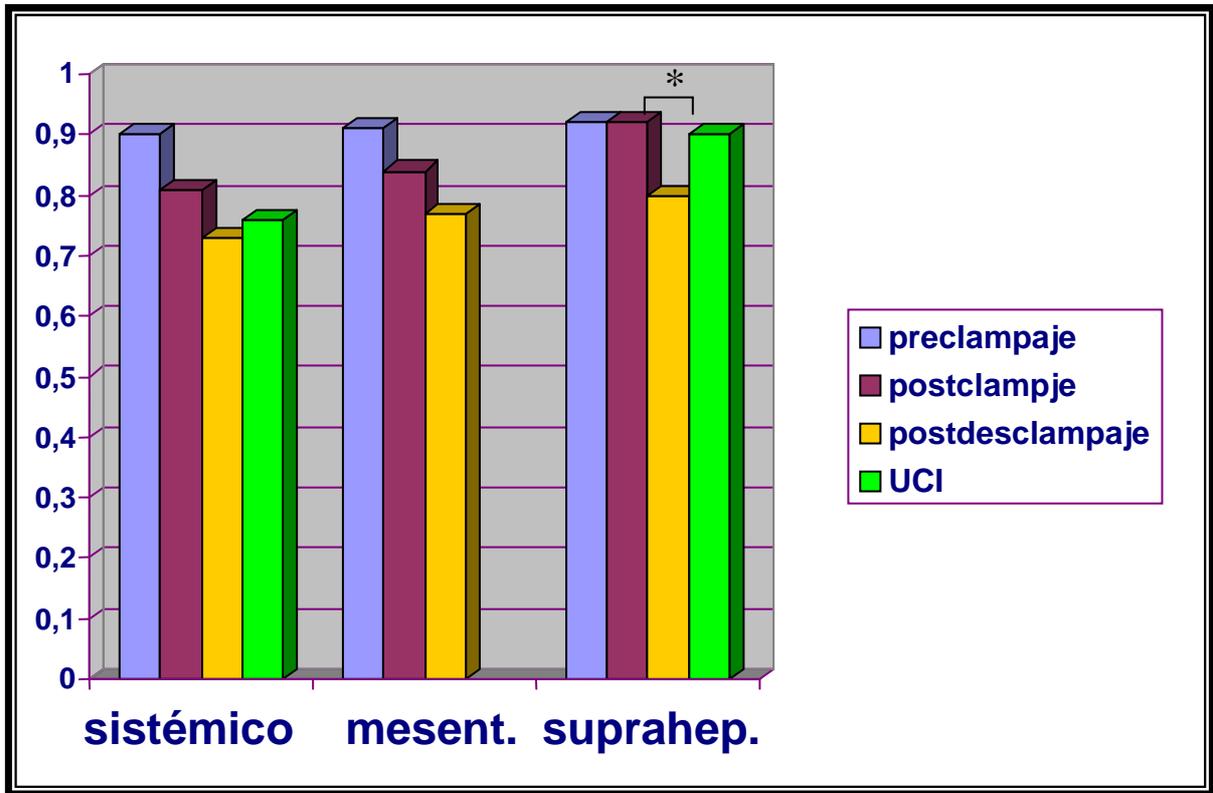
( $p=0.05$ ) y se observó una tendencia decreciente en el territorio sistémico y mesentérico ( $p=0.069$  y  $0.068$  respectivamente). (Tabla 13).

Tiempos	Dieta	EATad	Signifi- cación	EATm	Signifi- cación	EATsh	Signifi- cación
Preclamp	Impact	0.96 [0.8-1.11]	<i>Efecto Cirugía</i> F: 2.912 $p: 0.069$	0.91 [0.75-1.07]	<i>Efecto Cirugía</i> F: 3.117 $p: 0.068$	0.88 [0.76-1.01]	<i>Efecto Cirugía</i> F: 3.304 $p: 0.05$
	Control	0.82 [0.71-0.94]		0.91 [0.72-1.09]		0.99 [0.77-1.22]	
Total	0.90 [0.80-1.00]	0.91 [0.8-1.02]		0.92 [0.82-1.02]			
Postclamp	Impact	0.84 [0.69-0.99]		0.83 [0.69-0.97]		0.85 [0.68-1.01]	
	Control	0.78 [0.47-1.09]		0.84 [0.70-0.98]		1.08 [0.71-1.45]	
	Total	0.81 [0.66-0.96]		0.84 [0.74-0.93]		0.92 [0.77-1.08]	
Desclamp	Impact	0.76 [0.6-0.85]	0.71 [0.61-0.81]	0.76 [0.64-0.87]			
	Control	0.69 [0.52-0.87]	0.85 [0.61-1.09]	0.88 [0.75-1.01]			
	Total	0.73 [0.64-0.82]	0.77 [0.66-0.87]	0.80 [0.71-0.88]			
UCI	Impact	0.70 [0.68-0.87]		0.82 [0.71-0.93]			
	Control	0.74 [0.54-0.93]		1.04 [0.87-1.21]			
	Total	0.76 [0.66-0.85]		0.90 [0.8-0.99]			

**Tabla 13:** Evolución del estado antioxidante total en los distintos territorios en función de los tiempos quirúrgicos y de la dieta. Datos expresados como media en mmol/l [IC 95%].

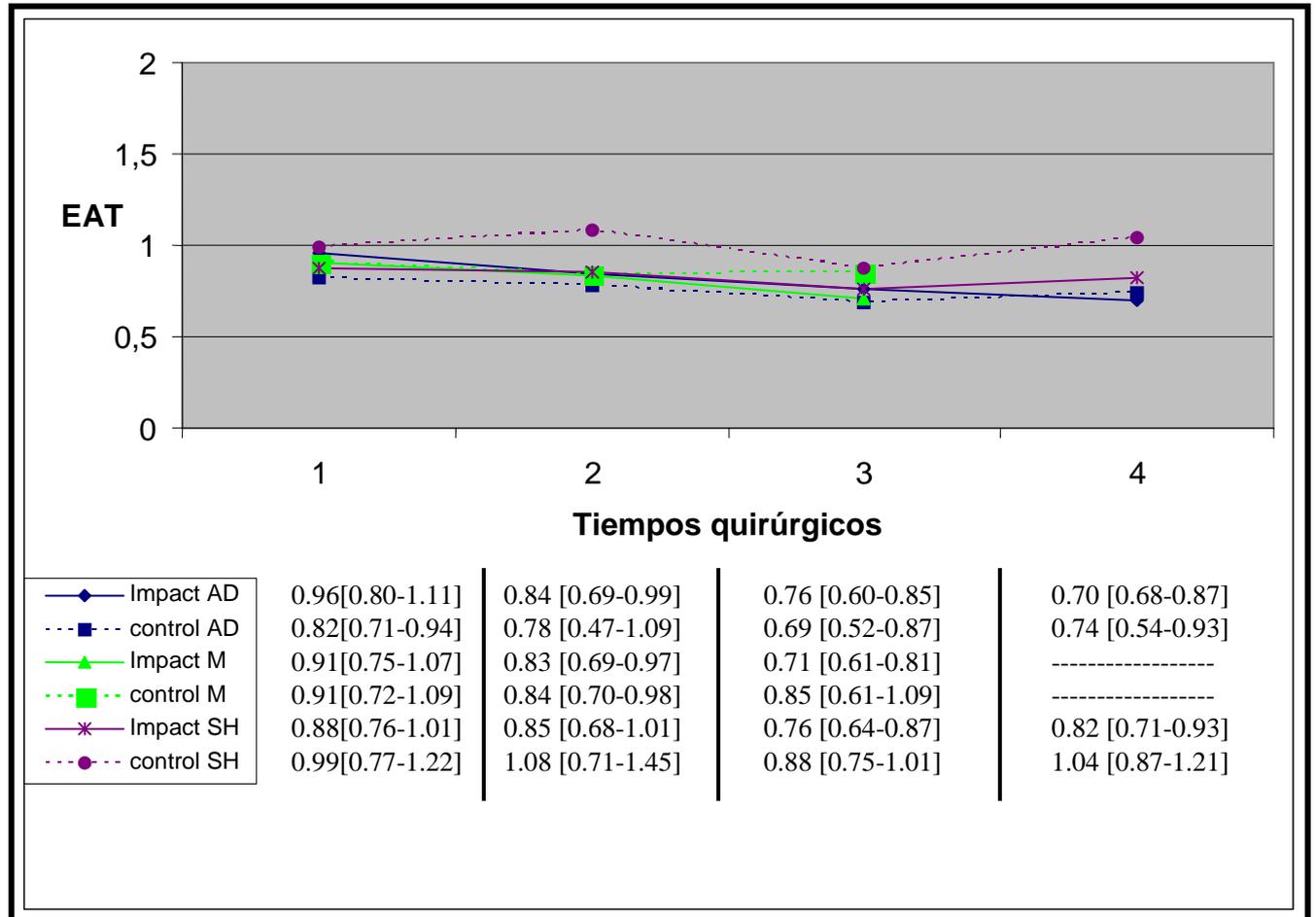
**EATad:** estado antioxidante total en territorio sistémico (aurícula derecha). **EATm:** estado antioxidante total en territorio mesentérico. **EATsh:** estado antioxidante total en territorio suprahepático. **F:** Análisis de la varianza de dos factores para medidas repetidas. SPSS: modelo lineal general para medidas repetidas asumiendo ausencia de esfericidad (Greenhouse-Geisser).

Cuando analizamos la magnitud de dichas variaciones, observamos una tendencia hacia el descenso de sus valores tras el clampaje especialmente en el territorio mesentérico ( $\Delta -0.07$  mmol/l;  $p 0.03$ ), situación que prosiguió tras el desclampaje aórtico, alcanzando significación estadística únicamente en SH (AD:  $\Delta -0.08$  mmol/l;  $p= 0.12$ ; SH:  $\Delta -0.12$  mmol/l;  $p=0.003$ ; M:  $\Delta -0.07$  mmol/l;  $p=0.03$ ). Al ingreso en UCI, el EAT inició su recuperación tanto en territorio sistémico (AD) como esplácnico (SH), demostrando únicamente una tendencia en este último ( $\Delta +0.1$  mmol/l;  $p: 0.03$ ) (Gráfico 11).



**Gráfico 11:** Evolución global del estado antioxidante total en los distintos territorios en función de los tiempos quirúrgicos. Datos expresados como media en mmol/l. (\*)  $p < 0.02$  (Test de Wilcoxon).

Los efectos de la dieta inmunomoduladora no se tradujeron en modificaciones significativas sobre el estado antioxidante total (Gráfico 12).



**Gráfico 12:** Evolución del estado antioxidante total en función de los tiempos quirúrgicos y dieta. Datos expresados como media en mmol/l [IC 95%]. (\*)  $p < 0.05$  (U de Mann-Whitney) entre diferentes grupos de dieta y mismo tiempo quirúrgico.

**1:** Preclampaje. **2:** Postclampaje. **3:** Postdesclampaje. **4:** UCI.  
**AD:** sistémico. **M:** mesentérico. **SH:** suprahepático.

• **Evolución de la Glutation Reductasa.**

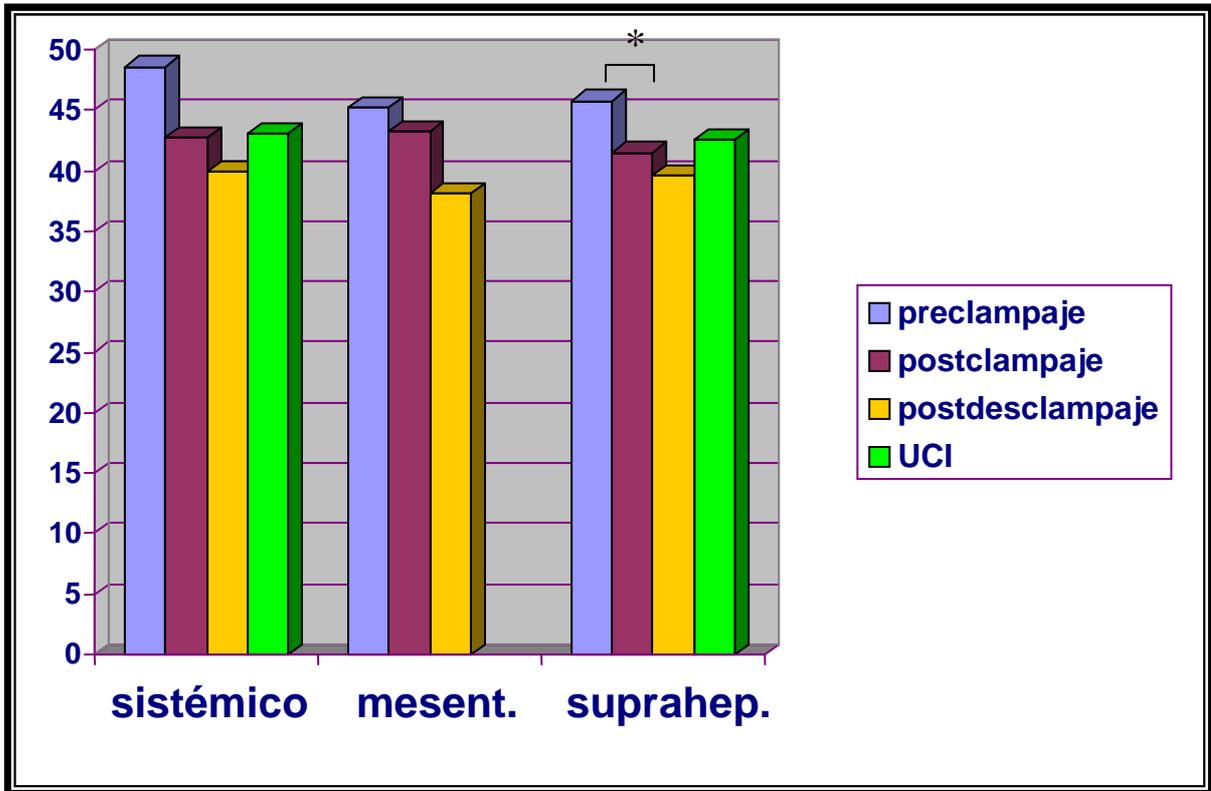
En la Tabla 14 se detalla la repercusión de la cirugía y la dieta sobre los pacientes de forma global y por grupos, apreciándose un efecto de la primera en el territorio sistémico ( $p < 0.001$ ) y mesentérico ( $p = 0.01$ ).

Tiempos	Dieta	GRad	Signifi- cación	GRm	Signifi- cación	GRsh	Signifi- cación
Preclamp	Impact	48.6 [42.0-55.2]	<i>Efecto Cirugía</i> F: 6.748 $p < 0.001$	43.4[39.1-47.7]	<i>Efecto Cirugía</i> F: 5.004 $p: 0.01$	45.2 [40.7-49.7]	<i>Efecto Cirugía</i> F: 2.135 $p: 0.124$
	Control	48.6 [41.4-55.8]		48.3[36.8-59.8]		46.7[39.0-54.4]	
	Total	48.6 [44.1-53.1]		45.2 [40.5-49.8]		45.8 [42.1-49.5]	
Postclamp	Impact	40.8 [35.0-46.7]	<i>Efecto Tratamiento</i> F: 0.775 $p: 0.512$	45.2[38.4-52.1]	<i>Efecto Tratamiento</i> F: 2.473 $p: 0.095$	41.3[36.3-46.3]	<i>Efecto Tratamiento</i> F: 0.889 $p: 0.429$
	Control	45.2 [37.1-53.3]		40.1[33.7-46.5]		41.9[35.5-48.4]	
	Total	42.7 [38.2-47.2]		43.3 [38.6-48.1]		41.5 [37.9-45.1]	
Desclamp	Impact	37.7 [34.1-41.2]	<i>Efecto Tratamiento</i> F: 0.775 $p: 0.512$	37.1[32.4-41.8]	<i>Efecto Tratamiento</i> F: 2.473 $p: 0.095$	37.5[33.7-41.4]	<i>Efecto Tratamiento</i> F: 0.889 $p: 0.429$
	Control	42.9 [34.3-51.4]		39.7[34.6-44.7]		42.9[30.8-55.0]	
	Total	39.9 [35.9-43.8]		38.1 [34.7-41.4]		39.6 [34.8-44.4]	
UCI	Impact	41.2 [36.5-45.9]	<i>Efecto Tratamiento</i> F: 0.775 $p: 0.512$		<i>Efecto Tratamiento</i> F: 2.473 $p: 0.095$	39.7[34.9-44.5]	<i>Efecto Tratamiento</i> F: 0.889 $p: 0.429$
	Control	45.7 [38.8-52.6]				47.1[35.9-58.3]	
	Total	43.1 [39.3-46.9]				42.6 [37.6-47.6]	

**Tabla 14:** Evolución de la glutatión reductasa en los distintos territorios en función de los tiempos quirúrgicos y de la dieta. Datos expresados como media en U/l [IC 95%].

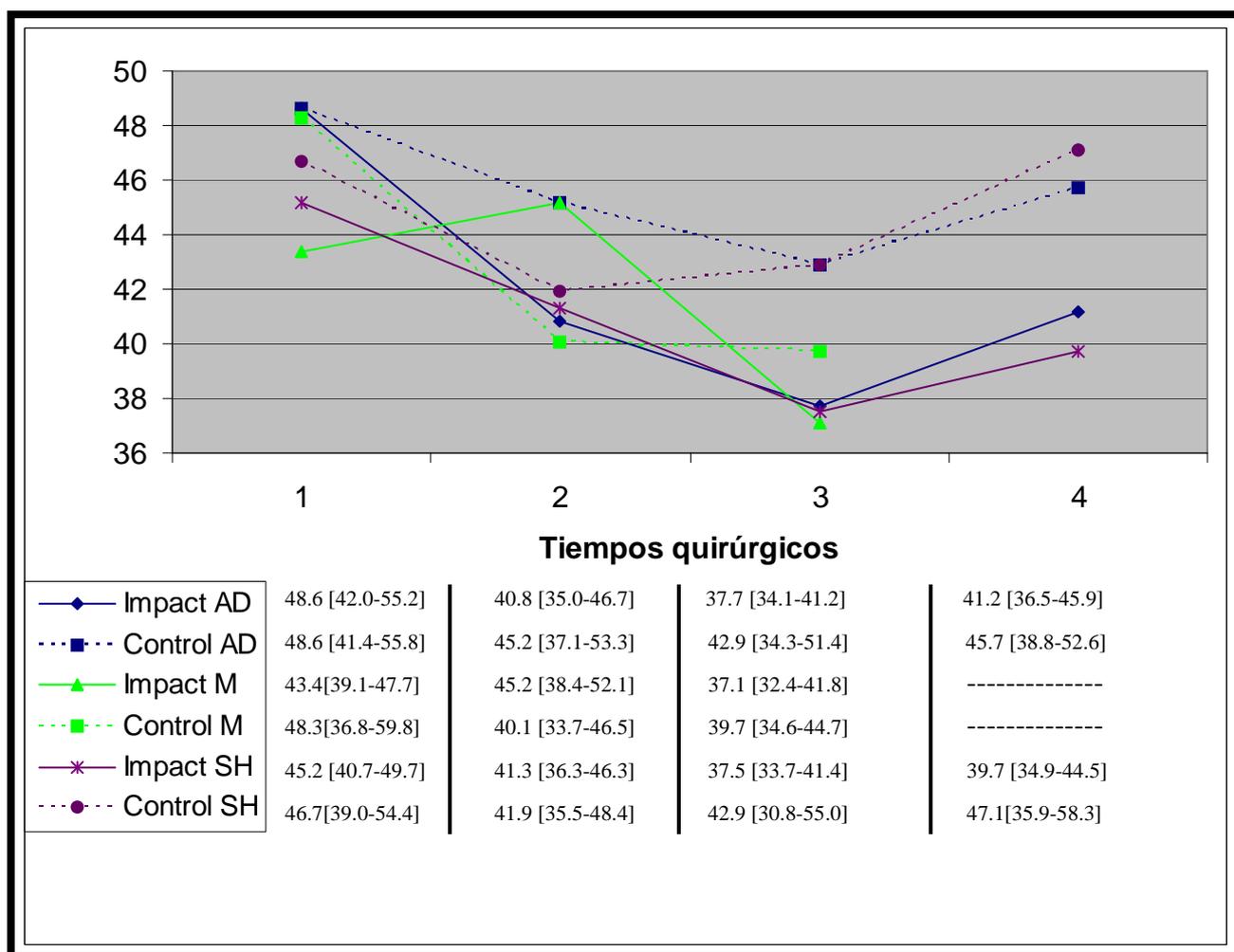
**GRad:** glutatión reductasa en territorio sistémico (aurícula derecha). **GRm:** glutatión reductasa en territorio mesentérico. **GRsh:** glutatión reductasa en territorio suprahepático. **F:** Análisis de la varianza de dos factores para medidas repetidas. **SPSS:** modelo lineal general para medidas repetidas asumiendo ausencia de esfericidad (Greenhouse-Geisser).

En el Gráfico 13 se analizan los diferentes tiempos quirúrgicos en el conjunto de los pacientes. Se observó que las mayores variaciones apuntadas en la tabla anterior se produjeron tras el clampaje, fundamentalmente en el suprahepático (45.8 [42.1-49.5] U/l vs. 41.5 [37.9-45.1] U/l;  $p < 0.001$ ) y rozando la significación estadística en el territorio sistémico (48.6 [44.1-53.1] U/l vs. 42.7 [38.2-47.2] U/l;  $p = 0.04$ ). En el momento de la llegada a UCI, se inició su recuperación al igual que ocurrió con el EAT.



**Gráfico 13:** Evolución global de la glutatión reductasa en los distintos territorios en función de los tiempos quirúrgicos. Datos expresados como media en U/l. (\*)  $p < 0.02$  (Test de Wilcoxon).

Tampoco se apreció en este caso influencia alguna de la dieta sobre los niveles de GR (Gráfico 14), aunque los valores de los pacientes sometidos a la *dieta tratamiento* fueron discretamente menores que en la *dieta control*.



**Gráfico 14:** Evolución de la glutatión reductasa en función de los tiempos quirúrgicos y dieta. Datos expresados como media en U/l [IC 95%]. (\*)  $p < 0.05$  (U de Mann-Whitney) entre diferentes grupos de dieta y mismo tiempo quirúrgico.

**1:** Preclampaje. **2:** Postclampaje. **3:** Postdesclampaje. **4:** UCI.  
**AD:** sistémico. **M:** mesentérico. **SH:** suprahepático.

- ***Evolución de la Superóxido Dismutasa.***

La cinética de la SOD difirió discretamente del EAT y la GR en el sentido que se observó también un descenso de sus niveles con la cirugía, pero su recuperación se apreció más precozmente, esto es, tras la reperusión aórtica (desclampaje), excepto en la mesentérica inferior donde no existieron prácticamente modificaciones tras

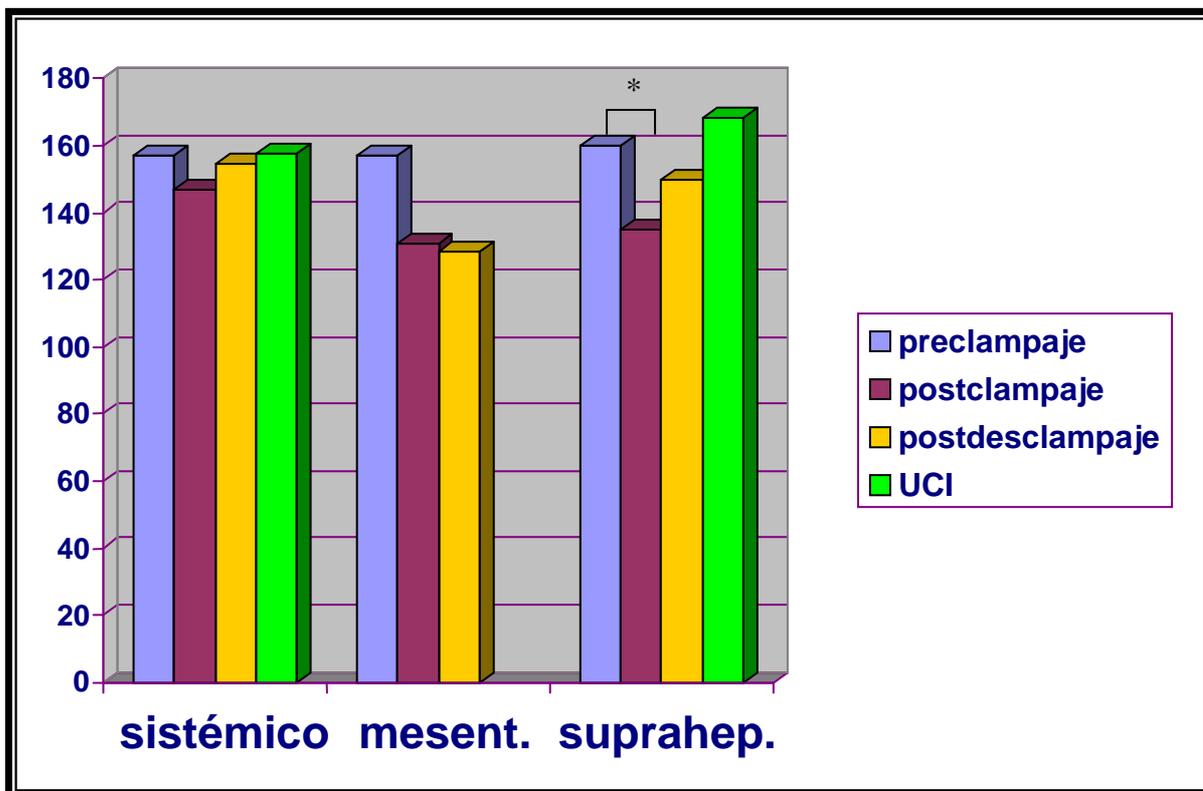
ésta. Dicha cinética alcanzó significación estadística en el territorio suprahepático ( $p=0.001$ ) y mesentérico ( $p=0.04$ ), no siendo así en territorio sistémico (Tabla 15).

Tiempos	Dieta	SODad	Signifi- cación	SODm	Signifi- cación	SODsh	Signifi- cación
Preclamp	Impact	152.7[87.6-217.8]	<i>Efecto Cirugía</i> F: 0.634 $p: 0.597$	156.9[102.3-211.5]	<i>Efecto Cirugía</i> F: 3.997 $p: 0.04$	153.1[97.1-208.9]	<i>Efecto Cirugía</i> F: 6.253 $p: 0.001$
	Control	162.3[78.7-245.9]		156.7[74.5-238.9]		170.6[58.8-282.4]	
	Total	157.0[110.3-203.7]		156.8[114.7-198.9]		159.7[111-208.5]	
Postclamp	Impact	135.4[66.6-204.2]	<i>Efecto Tratamiento</i> F: 0.598 $p: 0.619$	131.1[77.2-184.9]	<i>Efecto Tratamiento</i> F: 0.174 $p: 0.746$	129.1[68.9-189.3]	<i>Efecto Tratamiento</i> F: 0.204 $p: 0.893$
	Control	160.2[74.9-245.4]		130.7[58.9-202.6]		144.1[50.1-238.1]	
	Total	146.6[97.8-195.3]		130.9[91.6-170.2]		134.8[88.3-181.3]	
Desclamp	Impact	146.0[77.2-214.7]	<i>Efecto Tratamiento</i> F: 0.598 $p: 0.619$	123.8[66.2-181.4]	<i>Efecto Tratamiento</i> F: 0.174 $p: 0.746$	141.2[91.9-190.5]	<i>Efecto Tratamiento</i> F: 0.204 $p: 0.893$
	Control	165.1[62.7-267.4]		134.7[54.3-215.2]		163.6[50.1-277.1]	
	Total	154.6[101.1-208.1]		128.3[85.3-171.3]		149.7[102.9-196.5]	
UCI	Impact	142.7[83.2-202.2]	<i>Efecto Tratamiento</i> F: 0.598 $p: 0.619$		<i>Efecto Tratamiento</i> F: 0.174 $p: 0.746$	157.9[111.8-203.9]	<i>Efecto Tratamiento</i> F: 0.204 $p: 0.893$
	Control	175.2[97.0-253.4]				185.0[90.9-279.1]	
	Total	157.3[113.5-201.1]				168.2[127.2-209.2]	

**Tabla 15:** Evolución de la superóxido dismutasa en los distintos territorios en función de los tiempos quirúrgicos y de la dieta. Datos expresados como media en U/ml [IC 95%].

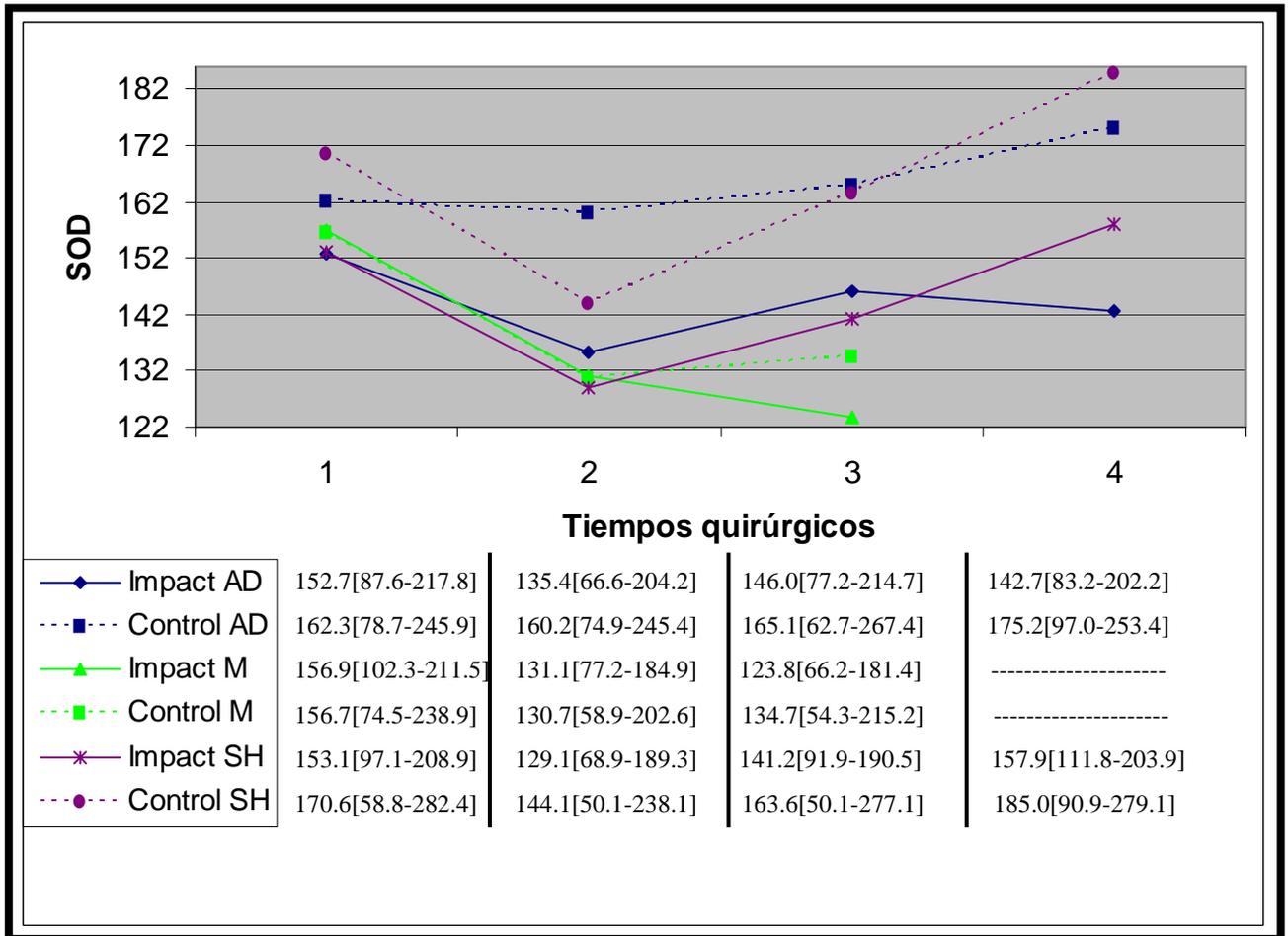
**SODad:** superóxido dismutasa en territorio sistémico (aurícula derecha). **SODm:** superóxido dismutasa en territorio mesentérico. **SODsh:** superóxido dismutasa en territorio suprahepático. **F:** Análisis de la varianza de dos factores para medidas repetidas. **SPSS:** modelo lineal general para medidas repetidas asumiendo ausencia de esfericidad (Greenhouse-Geisser).

Analizando paso por paso, se observó que el tiempo quirúrgico en que mayores variaciones se produjeron fue tras el clampaje aórtico [SH:  $\Delta$ -24.9 U/ml ( $p=0.004$ ); M:  $\Delta$  -25.9 U/ml ( $p=0.02$ )] (Gráfico 15).



**Gráfico 15:** Evolución global de la superóxido dismutasa en los distintos territorios en función de los tiempos quirúrgicos. Datos expresados como media (U/ml). (\*)  $p < 0.02$  (Test de Wilcoxon).

El tipo de suplemento dietético no se asoció con patrones evolutivos distintos de la SOD, aunque al igual que la GR, la *dieta tratamiento* se asoció a valores menores (Gráfico 16).



**Gráfico 16:** Evolución de la superóxido dismutasa en función de los tiempos quirúrgicos y dieta. Datos expresados como media en U/ml [IC 95%]. (\*)  $p < 0.05$  (U de Mann-Whitney) entre diferentes grupos de dieta y mismo tiempo quirúrgico.

**1:** Preclampaje. **2:** Postclampaje. **3:** Postdesclampaje. **4:** UCI.  
**AD:** sistémico. **M:** mesentérico. **SH:** suprahepático.

## VII.- PACIENTES ANEURISMÁTICOS vs. OBSTRUCTIVOS

En la tabla 16 se detalla la globalidad de la población estudiada según la patología aórtica (aneurismática vs. obstructiva) independientemente de la dieta. Hubo un predominio de la patología obstructiva sobre la aneurismática (70% vs. 30%), apreciándose únicamente diferencias basales en la edad ( $p=0.004$ ) probablemente en relación con el diagnóstico más precoz de los pacientes obstructivos por su sintomatología incapacitante en contra del hallazgo casual habitual de los aneurismáticos.

VARIABLE	Aneurismáticos n = 12 (30%)	Obstructivos n = 28 (70%)	<i>p</i> (U de Mann-Whitney).
Edad	65.8+/-5.5	58.5+/-7.9	<b>0.004</b>
IMC <sup>1</sup>	27.3+/-2.7	25.0+/-3.9	0.08
Tiempos quirúrgicos			
✓ tiempo cirugía (min.)	280.8+/-76.6	244.4+/-72.7	0.2
✓ tiempo clampaje (min.)	76.5+/-30.9	81.5+/-29.3	0.6

**Tabla 16:** Características basales de los pacientes según la patología aórtica.

<sup>1</sup>IMC: índice de masa corporal = peso (Kg) / talla<sup>2</sup> (m).

En el terreno de las variables hemodinámicas no se apreciaron diferencias notables entre ambos grupos excepto al ingreso en UCI, donde el grupo de pacientes con patología aneurismática presentó mayores cifras de TAM y PVC que los obstructivos ( $p= 0.02$  y  $0.06$  respectivamente) (Tabla 17).

VARIABLE	Tiempo quirúrgico	Aneurismáticos n = 12 (30%)	Obstructivos n = 28 (70%)	p (U de Mann-Whitney)
FRECUENCIA CARDIACA (lat / min)	Preclampaje	81.7 [71.5-91.9]	82.3 [75.5-89.1]	0.8
	Postclampaje	79.5 [71.1-88.1]	73.8 [68.2-79.4]	0.3
	Desclampaje	87.2 [74.9-99.5]	76.04 [69.6-82.4]	0.09
	UCI	88.5 [75.8-101.3]	91.2 [83.4-99.07]	0.5
PRESIÓN ARTERIAL MEDIA (mm Hg)	Preclampaje	94.3 [86.7-101.9]	89.7 [82.6-96.9]	0.3
	Postclampaje	93.9 [87.7-100.1]	86.1 [79.3-92.5]	0.1
	Desclampaje	95.0 [82.5-107.4]	88.1 [81.7-94.5]	0.1
	UCI	106.6 [94.8-118.5]	93.3 [86.2-100.3]	<b>0.02</b>
PRESIÓN VENOSA CENTRAL (mm Hg)	Preclampaje	14.0 [11.5-16.4]	13.8 [11.8-15.7]	0.8
	Postclampaje	15.4 [10.5-20.4]	13.9 [11.8-16.1]	0.5
	Desclampaje	15.2 [11.6-18.8]	12.8 [11.4-14.1]	0.1
	UCI	12.8 [9.6-15.9]	9.7 [7.8-11.6]	0.06

**Tabla 17:** Evolución de los parámetros hemodinámicos en función de los tiempos quirúrgicos y de la patología aórtica. Datos expresados como media [IC 95%].

Al analizar las variables correspondientes al metabolismo anaerobio, estado de perfusión y equilibrio ácido-base, únicamente se apreciaron diferencias significativas tras el desclampaje aórtico tal como se refleja en la Tabla 18. Cabe destacar el “mayor sufrimiento” de los pacientes del grupo aneurismático, los cuales desarrollaron una mayor acidosis metabólica y niveles de lactato. El índice de extracción de O<sub>2</sub> fue significativamente menor en los pacientes aneurismáticos, reflejando un menor consumo tisular periférico de oxígeno.

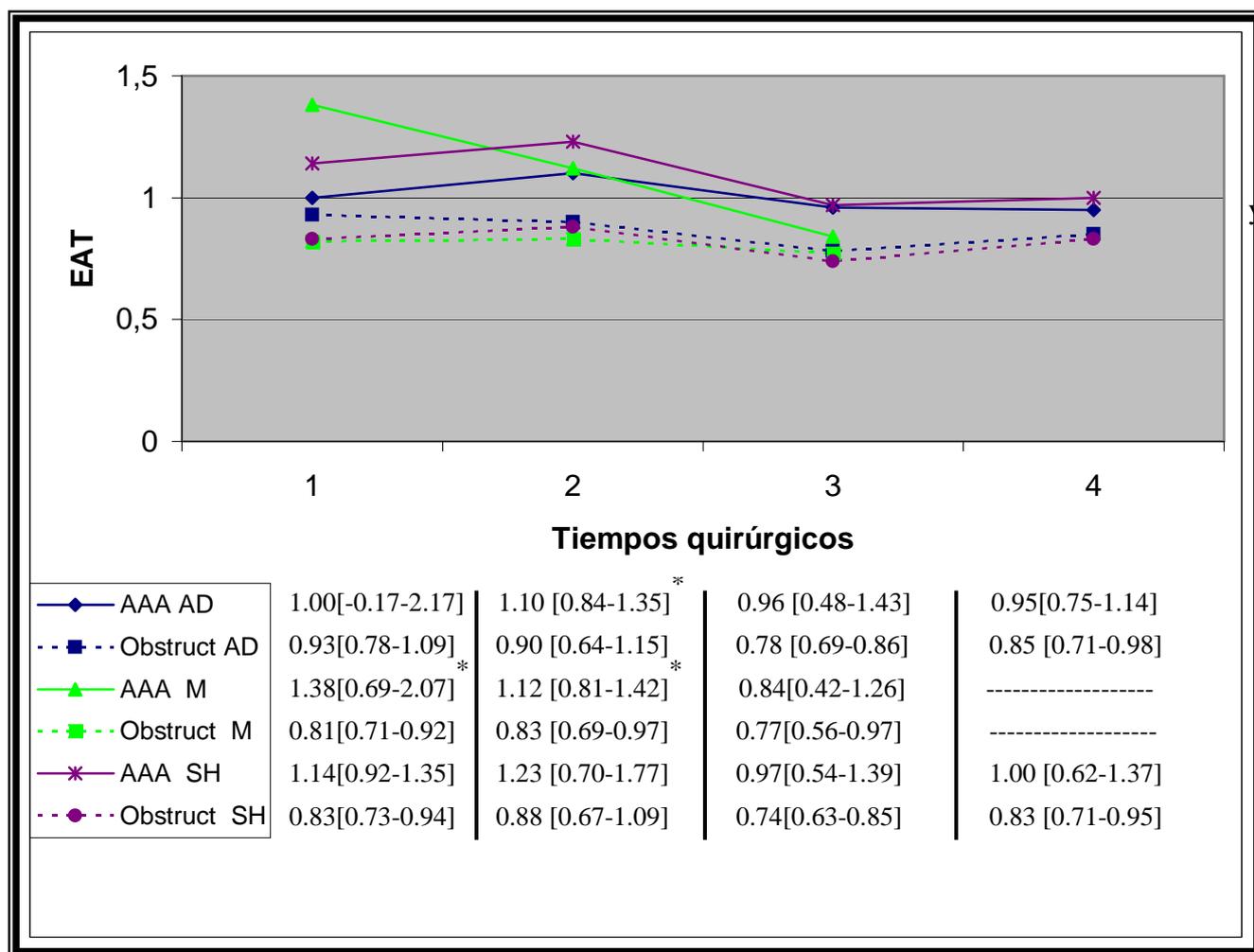
Territorio	Variable	Aneurismáticos n = 12 (30%)	Obstructivos n = 28 (70%)	p (U de Mann-Whitney)
AURÍCULA DERECHA	pH	7.24 [7.20-7.28]	7.34 [7.31-7.37]	<0.001
	exceso bases	-7.08 [-8.6 a -5.4]	-3.96 [-5.3 a -2.6]	0.003
	Lactato (mmol/l)	2.25 [1.74-2.75]	1.77 [1.34-2.21]	0.02
	IEO <sub>2</sub> (%)	15.7 [10.8-20.6]	24.6 [20.6-28.7]	0.01
MESENTÉRICA	pH	7.21 [7.18-7.25]	7.30 [7.27-7.33]	0.001
	exceso bases	-8.6 [-10.4 a -6.8]	-3.5 [-5.7 a -1.41]	0.001
SUPRAHEPÁTICA	pH	7.25 [7.21-7.28]	7.33 [7.31-7.36]	0.001

**Tabla 18:** Resumen de las variables correspondientes al equilibrio ácido-base, perfusión y metabolismo anaerobio que alcanzaron significación estadística tras el desclampaje aórtico según el tipo de patología aórtica (aneurismático vs. obstructivo). Datos expresados como media [IC 95%].

Igualmente, al comparar las variables oxidativas entre los pacientes a lo largo de la cirugía según la patología aórtica (aneurismática vs. obstructiva) e independientemente de la dieta, se evidenciaron valores inferiores en los pacientes obstructivos en las tres variables estudiadas (EAT, GR y SOD), aunque de escasa magnitud. Donde mayor expresividad se alcanzó fue en el estado antioxidante total, y concretamente en el territorio mesentérico (Tabla 19 y Gráfico 17).

Territorio	Tiempo quirúrgico	Aneurismáticos n = 12 (30%)	Obstructivos n = 28 (70%)	p (U de Mann-Whitney)
AURÍCULA DERECHA	Preclampaje	1.00 [-0.17 a 2.17]	0.93 [0.78-1.09]	0.86
	Postclampaje	1.10 [0.84-1.35]	0.90 [0.64-1.15]	<b>0.04</b>
	Desclampaje	0.96 [0.48-1.43]	0.78 [0.69-0.86]	0.59
	UCI	0.95 [0.75-1.14]	0.85 [0.71-0.98]	0.56
MESENTÉRICA	Preclampaje	1.38 [0.69-2.07]	0.82 [0.71-0.92]	<b>0.002</b>
	Postclampaje	1.12 [0.81-1.42]	0.83 [0.69-0.97]	<b>0.02</b>
	Desclampaje	0.84 [0.42-1.26]	0.77 [0.56-0.97]	0.055
SUPRAHEPÁTICA	Preclampaje	1.14 [0.92-1.35]	0.83 [0.73-0.94]	0.3
	Postclampaje	1.23 [0.70-1.77]	0.88 [0.67-1.09]	0.5
	Desclampaje	0.97 [0.54-1.39]	0.74 [0.63-0.85]	0.1
	UCI	1.00 [0.62-1.37]	0.83 [0.71-0.95]	0.4

**Tabla 19:** Evolución del estado antioxidante total en los distintos territorios en función de los tiempos quirúrgicos y de la patología aórtica. Datos expresados como media en mmol/l [IC 95%].



**Gráfico 17:** Evolución del estado antioxidante total en función de los tiempos quirúrgicos y patología aórtica. Datos expresados como media en mmol/l [IC 95%]. (\*)  $p < 0.05$  (U de Mann-Whitney) entre diferentes grupos según la patología aórtica y mismo tiempo quirúrgico.

**1:** Preclampaje. **2:** Postclampaje. **3:** Postdesclampaje. **4:** UCI.

**AD:** sistémico. **M:** mesentérico. **SH:** suprahepático.

## **E.- DISCUSIÓN.**

- I. MODELO DE ISQUEMIA / REPERFUSIÓN.
- II. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES. EFECTO DE LA DIETA SOBRE LOS DEPÓSITOS DE ARGININA Y ÓXIDO NÍTRICO.
- III. EFECTOS SOBRE LA HEMODINÁMICA, EQUILIBRIO ÁCIDO-BASE, METABOLISMO ANAEROBIO Y PERFUSIÓN.
- IV. EFECTOS SOBRE EL ESTADO OXIDATIVO.
- V. PACIENTES ANEURISMÁTICOS vs. OBSTRUCTIVOS.
- VI. EFECTOS DE LA DIETA ENRIQUECIDA SOBRE LAS DISTINTAS VARIABLES.



## **I. MODELO DE ISQUEMIA / REPERFUSIÓN.**

---

El estudio de los fenómenos de isquemia/reperfusión ha sido ampliamente ilustrado en entidades como la cardiopatía isquémica, circulación extracorpórea, trasplantes de órganos, isquemia intestinal e isquemia cerebral<sup>(10,16,20,21,25,29,37,43,71,100)</sup>, pero son escasos los trabajos desarrollados sobre la cirugía aórtica reparadora<sup>(27,61,87)</sup> y mucho menos el papel de los RLO en su génesis<sup>(101)</sup>. El presente trabajo se focaliza en pacientes con patología aórtica abdominal, población que posee una alteración sistémica del funcionalismo endotelial caracterizada por una discapacidad para la autorregulación del flujo local mediada por el NO<sup>(1,8,9,12)</sup>. Esta situación hace más susceptible el lecho arteriolo-capilar de los diferentes órganos y sistemas a estados de hipoperfusión y a la autoagresión por sistemas celulares activados por la hipoxia (neutrófilos, plaquetas, etc.)<sup>(9,102)</sup>, siendo el intestino y la musculatura de las extremidades inferiores los territorios más afectados. Si añadimos a esta delicada situación basal, el insulto quirúrgico que supone el clampaje aórtico, se entiende el motivo por el que esta entidad representa un modelo ideal para el estudio de los fenómenos de I/R.

Tanto la isquemia como la reperfusión son capaces de desencadenar la cascada inflamatoria y oxidativa responsable de la disfunción orgánica. Estudios previos en modelos de I/R han confirmado la reperfusión como el momento con mayor poder deletéreo<sup>(28,33,34)</sup>. Parece ser que es con la reaparición del O<sub>2</sub> en escena, cuando se produce la serie de fenómenos y reacciones oxidativas que desembocan en la generación de RLO, principalmente el radical superóxido, hidroxilo y peróxido de hidrógeno, con capacidad lesiva sobre estructuras (membranas celulares, ADN, proteínas, enzimas). En un intento por perfilar el estado oxidativo resultante del clampaje/desclampaje aórtico, se eligió la glutatión reductasa, superóxido dismutasa y el estado antioxidante total por representar este último, un marcador global del conjunto de los sistemas antioxidantes defensivos del organismo y cuya utilidad ha sido ampliamente demostrada<sup>(38,41,42,83,103,104)</sup>.

Uno de los objetivos principales del estudio es establecer el modelo de los cambios de la perfusión sistémica y regional derivados del clampaje/desclampaje aórtico durante la cirugía reconstructiva electiva de aorta abdominal a nivel sistémico, de la vena suprahepática y de la vena mesentérica inferior. Existen diferentes métodos capaces de monitorizar la perfusión regional, como las técnicas colorimétricas, doppler, pH intramucoso, etc. Se optó por las medidas oximétricas – índice de extracción de  $O_2$ –, por su mayor accesibilidad, uso extendido y generalizado y escasa sofisticación de la técnica. El estudio paralelo de variables referentes al equilibrio ácido-base (pH y EB) y metabolismo anaerobio ayudó a ilustrar el panorama regional y sistémico de la oferta/demanda de  $O_2$  tisular.

Sobre este modelo de “isquemia crónica-reagudizada” que representan los pacientes con patología aórtica aneurismática u obstructiva en el momento de la cirugía reparadora, resulta extremadamente interesante la monitorización del territorio esplácnico. Es conocida la especial susceptibilidad de dicho lecho a las situaciones de hipoperfusión, además de su papel crucial en los fenómenos de isquemia/reperfusión con la generación de radicales libres de oxígeno por diversos motivos<sup>(73,74)</sup>:

- ✓ especial disposición en contracorriente de las vellosidades intestinales.
- ✓ órgano diana inicial en la compensación de la distribución del flujo sanguíneo a órganos vitales ante situaciones de hipoperfusión.
- ✓ riqueza en xantina-oxidasa y en polimorfonucleares, fuente de mediadores inflamatorios y oxidativos.

Se trata de un ensayo clínico con asignación aleatoria, donde se han contemplado diferentes aspectos bioquímicos, metabólicos y funcionales que pueden verse sometidos a importantes variaciones en un momento tan crucial como es la cirugía aórtica reparadora y en una población afecta de una notable disfunción endotelial. Se hace hincapié, además, en su análisis en los diferentes territorios que potencialmente se verán sometidos a un mayor estrés hemodinámico y oxidativo, como son el territorio mesentérico y suprahepático. Se dibuja así, un entorno donde se analizan tanto variables hemodinámicas, como las referentes a la perfusión,

metabolismo anaerobio y estrés oxidativo de forma dinámica a lo largo de cuatro tiempos quirúrgicos, al mismo tiempo que se estudia la influencia de una dieta enriquecida con arginina, antioxidantes y AGPI $\omega_3$  sobre la perfusión sistémica y regional peroperatoria. Se trata de un diseño abierto, donde no se contempló el doble ciego.

## **II. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES. EFECTO DE LA DIETA SOBRE LOS DEPÓSITOS DE ARGININA Y ÓXIDO NÍTRICO.**

---

La correcta asignación aleatoria de los pacientes fue confirmada con la homogeneidad de los grupos resultantes, incluidos los tiempos quirúrgicos y de clampaje (Tabla 4). Asimismo, se comprobó la similitud de ambos grupos en cuanto al aporte de hemoderivados, dopamina, nitroglicerina y bicarbonato sódico respecta (Tabla 5). El tiempo medio de clampaje en la totalidad de los pacientes (79.6+/-29.1 min.) fue similar a los descritos en otros estudios, cuyos rangos oscilaron entre 35-124 min. Por el contrario, el tiempo quirúrgico medio (258.5+/-74.8 min.) fue algo mayor que los referidos en dichos estudios, los cuales oscilaron entre 126-229.6 min.<sup>(27,55,59,61,62,64,76,87,101,105)</sup>, aunque menor que en otros<sup>(22,60)</sup>. En el presente estudio, se consideró como "tiempo quirúrgico" desde la inducción anestésica hasta el cierre de la laparotomía, desconociendo el intervalo exacto que consideraron como tal el resto de autores. Analizando los pacientes según el tipo de patología aórtica o aneurismática, no se observaron diferencias significativas en dichos tiempos entre ambos grupos (Tabla 16). Por el contrario, en la presente serie, sí que se apreció que los pacientes con patología obstructiva eran significativamente más jóvenes que aquéllos con patología aneurismática (58.5+/-7.9 vs. 65.8+/-5.5 años). Esta situación es atribuible a que la obstrucción vascular tiene una expresión clínica más precoz que la generada por los aneurismas, generalmente silentes.

La mayor parte de la síntesis de arginina se produce en el hígado y riñón. Sin embargo, el hígado no contribuye de forma activa al mantenimiento de sus niveles ya que la arginina sintetizada en éste se emplea en el ciclo de la urea. Por lo tanto, el mantenimiento de los niveles plasmáticos de arginina depende principalmente de la síntesis renal, vía glutamina-citrulina y la dieta. La arginina se puede clasificar como un aminoácido semiesencial, es decir, en condiciones basales se comporta como no esencial, pero ante situaciones de estrés (trauma, sepsis...), se convierte en

esencial, dependiendo sus niveles plasmáticos del aporte dietético. La isquemia/reperfusión que acontece en la cirugía aórtica reparadora es capaz de inducir un notable descenso de los depósitos de arginina<sup>(22,87)</sup>, concomitantemente con una disminución de la producción de NO<sup>(30)</sup>. Los efectos protectores de la arginina tanto localmente como a distancia, han sido demostrados por otros autores con anterioridad<sup>(28,29,70,71,88,89,106)</sup>. Mientras algunos trabajos consideran el momento de administración durante la fase de isquemia<sup>(29)</sup>, otros lo hacen antes de la reperfusión<sup>(28)</sup>. No obstante, la mayoría de los estudios la han suministrado previamente al establecimiento de la isquemia, desde 1 semana hasta inmediatamente antes<sup>(70,71,89,106)</sup>. En un intento por esclarecer el momento óptimo, Ward *et al*<sup>(88)</sup> evidenciaron sobre un modelo animal de I/R mesentérica, que la administración de arginina durante el periodo de isquemia era más efectiva que cuando se hacía durante la reperfusión, limitando las lesiones sobre órganos a distancia en mayor magnitud (disminución del edema capilar pulmonar, lesión de la mucosa intestinal y del reclutamiento de neutrófilos a dicho nivel). Se consideró por lo tanto interesante en el presente trabajo, administrar la arginina en los 7 días previos a la cirugía.

Como se puede observar en la Tabla 4, los pacientes del *grupo tratamiento* recibieron una discreta menor cantidad de nitrógeno y calorías, diferencias que no alcanzaron significación estadística. El suplemento nutricional fue tolerado perfectamente en la totalidad de los pacientes, sin evidencia de sobrecarga ni efecto secundario alguno. Asimismo, el cumplimiento de la pauta dietética programada fue excelente. Las únicas diferencias apreciadas fueron las relacionadas con la composición de ambas dietas, esto es, la arginina, antioxidantes y AGPI $\omega_3$  presentes en la *dieta tratamiento*. Curiosamente, el mayor aporte de arginina en dicho grupo no se tradujo en un incremento significativo de sus niveles plasmáticos (Tabla 11). Este suceso podría explicarse por dos motivos diferentes: la cantidad de arginina aportada en nuestro trabajo fue inferior a la de otros estudios en los que se alcanzaron dosis hasta 4 veces mayores<sup>(85,86,91,92,107)</sup>; y por otra parte, debido a la acción neutralizante del pH gástrico sobre sustancias con propiedades antioxidantes, tal como reflejan Ghiselli *et al*<sup>(103)</sup>. De forma paralela a la arginina, tampoco los niveles plasmáticos de

NO se incrementaron significativamente (Tabla 12). Sin embargo, es destacable el mantenimiento de sus niveles basales mientras que en el *grupo control* disminuyeron.

Conviene resaltar que no siempre existe una correlación directa entre la producción de NO y la disponibilidad de su sustrato, la arginina. Así lo confirman los trabajos de, Blum *et al*<sup>(86,107)</sup> y Clarkson *et al*<sup>(85)</sup> sobre distintos grupos de pacientes sometidos a intervención dietética con suplementos de arginina, en los que a pesar de evidenciar un incremento de los niveles plasmáticos de arginina, no se tradujo en un aumento de los niveles plasmáticos de NO.

### **III.- EFECTOS SOBRE LA HEMODINÁMICA, EQUILIBRIO ÁCIDO-BASE, METABOLISMO ANAEROBIO Y PERFUSIÓN.**

---

Se analizaron variables clínicamente accesibles que, de forma indirecta y a pesar de sus limitaciones<sup>(78)</sup>, pudieran orientar acerca de la severidad y consecuencias de la isquemia, como son los índices de extracción de oxígeno, el equilibrio ácido-base y la lactacidemia, así como su evolución tras la reperfusión aórtica. Otros autores también han empleado variables similares al estudiar el efecto de la cirugía aórtica sobre la hemodinámica sistémica y perfusión tisular.<sup>(59,60,61,65,87)</sup>

El equilibrio ácido-base sistémico previo al clampaje, se encontraba dentro de los límites de la normalidad. Sin embargo, a nivel regional (suprahepático y mesentérico), existió una mayor tendencia acidótica, fundamentalmente en el territorio mesentérico, y previo al clampaje (pH 7.34 [7.32-7.35] y EB -3.48 [-4.26 a -2.70]), situación que se mantuvo tras el clampaje. Esta circunstancia podría representar un mayor sufrimiento isquémico basal de dicha zona, aunque sin alcanzar situación de anaerobiosis, ya que los niveles de lactato se mantuvieron dentro de la normalidad. Los cambios descritos en el pH, con una acidosis postclampaje y que aumentó tras el desclampaje explicable por el fenómeno de lavado y arrastre, fue similar a la referida por otros autores<sup>(59,60,61,65)</sup>. Al ingreso del paciente en UCI, los cambios del pH y EB todavía no habían alcanzado sus valores iniciales, lo que refleja la magnitud del efecto de la cirugía aórtica sobre el medio interno. En el trabajo de Thompson *et al*<sup>(59)</sup>, la recuperación del equilibrio ácido-base se alcanzó a los 30 min. del desclampaje aórtico, probablemente debido a unos menores tiempos de cirugía y clampaje. En cambio, en el estudio de Shimada *et al*<sup>(60)</sup>, con unos tiempos medios de cirugía y clampaje discretamente superiores a los del presente trabajo, el equilibrio ácido-base a los 30 min. de la reperfusión todavía no había alcanzado sus valores basales intraoperatorios.

Este terreno acidótico concomitó con unos índices medios de extracción de  $O_2$  basales sistémico (17.3 [14.8-19.9]%) y mesentérico (12.0 [9.5-14.4]%) bajos, aunque los valores de este índice a nivel mesentérico no están claramente determinados. La existencia de tales  $IEO_2$  podría explicarse en el primer caso por una disminución del metabolismo sistémico secundario a la anestesia general y en el segundo caso al reposo digestivo preoperatorio. Pero en cualquier caso, la mayor tendencia acidótica en territorio mesentérico, junto con menor consumo de  $O_2$ , motiva a especular acerca de ciertas limitaciones en la utilización de  $O_2$  o cierto grado de *shunt* a nivel microcirculatorio.

En contraste, los valores del  $IEO_{2sh}$  a lo largo de la cirugía fueron notablemente mayores, reflejando una mayor actividad metabólica respecto al territorio sistémico y mesentérico que, como se ha postulado anteriormente, se encontrarían con un descenso de su actividad metabólica. A pesar de estas diferencias, el valor medio del  $IEO_{2sh}$  en situación basal preclampaje, (28.1 [23.7-32.4]%), estaba dentro de los límites inferiores de la normalidad, aunque la interpretación de estos datos en este territorio resulta siempre complicada puesto que a la circulación aferente del hígado contribuyen otros vasos del eje esplenoportal y el efecto vicariante del flujo de la arteria hepática sobre la porta está desde antiguo documentado. Se apunta que  $IEO_{2sh}$  mayores del 40% indican hipoperfusión esplácnica<sup>(108)</sup>, situación que sólo fue alcanzada tras el desclampaje (40.4 [32.1-48.7]%) y a su ingreso en UCI (43.6 [36.7-50.5]%) en los pacientes que habían recibido la *dieta tratamiento*, lo que introduce nuevos interrogantes a cerca de los valores de referencia o del propio efecto protectorio de la mezcla nutricional.

Así pues, el efecto de la dieta sobre el  $IEO_2$  se constató únicamente en el territorio sistémico en el momento del ingreso en UCI, donde los pacientes sometidos a la *dieta tratamiento* (33.7 [29.9-37.5]%) presentaron unos mayores valores que los adscritos a la *dieta control* (29.2 [25.2-33.3]%), superando incluso discretamente el límite superior de la normalidad. Recordando la fórmula matemática de la extracción de  $O_2$ , resultante del cociente entre el consumo de  $O_2$  y el transporte del mismo, quedaría por aclarar si el mayor  $IEO_2$  pudiera deberse, bien a un mayor consumo de  $O_2$ , y por lo tanto una recuperación del metabolismo tisular más precoz, o por el

contrario a un déficit relativo de transporte de O<sub>2</sub>. Teniendo en cuenta las diferentes curvas del pH, EB y lactato según la dieta, se observa que en todos los casos los pacientes del *grupo tratamiento* presentaron de forma mantenida –aunque sin alcanzar significación estadística– unos valores más óptimos, esto es, menor acidosis, menor déficit de bases y menor lactato, lo cual apoyaría la primera explicación. Dicha teoría se vería apoyada con el trabajo de Jones *et al*<sup>(28)</sup> sobre un modelo de I/R hepático, en el que la administración de L-arginina consiguió reducir el tiempo necesario para que el consumo de oxígeno alcanzara su estado estacionario comparado con los controles, indicando que la L-arginina restablece el flujo a zonas previamente hipóxicas con mayor celeridad.

La importancia del clampaje/desclampaje fue tal, que llegó a establecerse una situación de metabolismo anaerobio, tal como refleja el incremento del lactato a lo largo de la cirugía en todos los territorios, alcanzando su mayor expresividad en el momento de la liberación del clampaje aórtico por el fenómeno de lavado y arrastre (Gráfico 9). Dicha cinética fue idéntica a la descrita por Sako *et al*<sup>(61)</sup> sobre modelos similares de cirugía aórtica aneurismática. El territorio mesentérico, además, experimentó un incremento significativo tras el clampaje, lo que junto al mayor consumo de bases en dicho territorio, indicaría una mayor sensibilidad frente a la isquemia. La influencia de la dieta se tradujo en menor nivel de lactato en los tres territorios (descenso medio de 30%) en los pacientes sometidos a la *dieta tratamiento*. La cuestión es si esta tendencia, -que alcanzó significación estadística tras el clampaje en el territorio SH-, traduce una mejor perfusión tisular o un mejor metabolismo hepático asociados a dicha dieta y si una muestra con mayores efectivos habría hecho patente esta diferencia en el resto de territorios y tiempos. Este “efecto dieta” regional localizado en el territorio SH, no se tradujo en una diferente respuesta hemodinámica sistémica (menor shock post-reperusión) que podría esperarse en los pacientes adscritos a la *dieta tratamiento*.

En el momento del ingreso en UCI, ninguna de las variables citadas anteriormente alcanzó sus valores previos al clampaje, reflejando la magnitud de la hipoperfusión y anaerobiosis inducida por la cirugía aórtica.

La cirugía aórtica reconstructiva conlleva una serie de modificaciones hemodinámicas y respuestas metabólicas e inflamatorias<sup>(55,59)</sup>. Durante el clampaje aórtico se produce un incremento de las resistencias vasculares periféricas y postcarga del ventrículo izquierdo, situación que se invierte tras el desclampaje. Ambos grupos de pacientes tuvieron un comportamiento muy similar en lo que a hemodinámica respecta. Las tres variables estudiadas (FC, PAM y PVC) se mantuvieron con escasas modificaciones a lo largo del acto quirúrgico, alcanzando sus mayores variaciones tras ingresar el paciente en la UCI. Así, la PAM se vio alterada exclusivamente en dicho momento, coincidiendo con el inicio del despertar y la descarga catecolaminérgica asociada. Al igual que en los trabajos de Shimada *et al*<sup>(60)</sup> y Sako *et al*<sup>(61)</sup>, los valores de PAM se mantuvieron estables durante el clampaje y desclampaje, especialmente durante este último, puesto que se realizó un desclampaje progresivo durante 30-60 segundos para evitar el shock post-reperfusión. Thompson *et al*<sup>(59)</sup>, sí constatan modificaciones intraoperatorias de la PAM, concretamente un descenso de la misma a los 5 minutos del desclampaje. La estabilidad hemodinámica intraoperatoria constatada en nuestro estudio se debe probablemente a que la determinación se realizó discretamente más tarde, a los 15 min., tiempo suficiente para lograr el equilibrio tras las intervenciones anestésicas pertinentes.

La PVC se mantuvo a lo largo del tiempo quirúrgico constante, a pesar de las pérdidas hemáticas habituales de estas intervenciones. Su estabilidad intraoperatoria representa un excelente marcador de la monitorización anestésica y estricto balance hídrico. Finalizada la intervención, comenzó un descenso más acusado conforme transcurrieron los primeros minutos de estancia en UCI. Es en este momento cuando se producen un conjunto de fenómenos con implicaciones fisiológicas como son la redistribución de fluidos hacia territorios previamente hipoperfundidos,

recalentamiento, liberación de metabolitos vasoactivos, etc., que comportan una vasodilatación periférica y descenso de la precarga. La FC fue la única variable que experimentó modificación tras el clampaje aórtico, sufriendo un descenso medio de 7.4 latidos/min, fenómeno que podría atribuirse al estímulo vagal. Posteriormente permaneció estable tras el desclampaje y experimentó un brusco aumento, al igual que el resto de variables hemodinámicas, al ingresar en UCI por los fenómenos anteriormente citados.

Por tanto, se podría afirmar que la cirugía tuvo escasa repercusión sobre la hemodinámica sistémica y que las alteraciones que a continuación se resumen son secundarias a fenómenos locorregionales más que sistémicos:

1. A nivel **sistémico** se observó un incremento significativo del IEO<sub>2</sub> en el momento del clampaje y tras su ingreso en UCI, momento en el cual alcanza su valor máximo. El aumento con el clampaje se justifica por el incremento en la isquemia distal y el de UCI por el aumento de las demandas metabólicas secundarias a la reversión de la anestesia. Paralelamente, y de forma lógica, los niveles de pH y EB descendieron, mientras que el lactato aumentó, expresión de un desbalance entre oferta/demanda de O<sub>2</sub>. Se apreció en los pacientes que recibieron la *dieta tratamiento* una "mejor utilización" del O<sub>2</sub> puesto que con mayores índices de extracción, fundamentalmente al ingreso en UCI ( $p < 0.05$ ), se preservaron mejores niveles de pH, EB y lactato, sin que hubieran diferencias hemodinámicas entre ambos grupos.

2. El índice de perfusión **suprahepático** también aumentó significativamente a partir del clampaje, prosiguiendo en menor medida tras el desclampaje e ingreso en UCI. En este punto se llegaron a cifras consideradas de "isquemia intestinal" (IEO<sub>2sh</sub> 39.5 [34.2-44.7]).<sup>(108)</sup> Concomitantemente, las cifras de pH y EB descendieron y aumentaron las de lactato. También en este caso, las alteraciones del equilibrio ácido-base y lactato fueron más atenuadas con la *dieta*

*tratamiento*, llegando a alcanzar diferencia estadística en el postclampaje en lo que al lactato respecta.

3. En el territorio **mesentérico** sin embargo, el aumento significativo del índice de extracción de O<sub>2</sub> tras el clampaje, regresa a niveles casi basales tras desclampar, cosa que no ocurre con la trayectoria acidótica que impuso el clampaje, la cual siguió creciendo incluso tras el desclampaje. Es decir, aunque el desclampaje casi llega a normalizar el desbalance consumo/transporte de O<sub>2</sub>, no lo consigue con el equilibrio ácido-base, es más, éste incluso prosigue su deterioro tras la reperfusión. Este mayor incremento de la acidosis y déficit de bases tras el clampaje se explica por el incremento paralelo de los niveles de lactato al transformarse en ácido láctico<sup>(78)</sup>. Se podría deducir de todas estas observaciones que el territorio mesentérico fue el que más sufrió tanto de forma basal por la arteriopatía inherente a la patología en cuestión como durante la cirugía, tal como reflejan los siguientes hechos:

- ✓ presentó los valores más bajos de pH y EB de forma basal previo al clampaje y a lo largo de la cirugía.
- ✓ fue el único territorio donde en el momento del clampaje ya se experimenta un incremento del lactato, a diferencia de los demás, donde ocurrió tras el desclampaje.
- ✓ fue el único territorio donde el IEO<sub>2</sub> descendió tras el desclampaje, pudiendo atribuirse este fenómeno a una discapacidad en la utilización del O<sub>2</sub> o cierto componente de *shunt*.

Como en el caso anterior los pacientes del *grupo tratamiento* tendieron a extraer más O<sub>2</sub> y preservar más el estado ácido-base y lactato, aunque sin alcanzar significación estadística.

Resumiendo pues, el índice de extracción de oxígeno aumentó globalmente tras el clampaje, pero con mayor notoriedad en la vena mesentérica inferior y

suprahepática. Lógicamente estos dos territorios estaban totalmente hipoperfundidos, con un transporte de oxígeno precario lo que era compensado con un incremento de su extracción tisular. Las alteraciones del equilibrio ácido-base, en el sentido de mayor acidemia, no siempre evolucionaron en relación a las modificaciones de los IEO<sub>2</sub> como podía esperarse, haciendo notar que la "capacidad de utilización de O<sub>2</sub>" es un factor a tener en cuenta. En este sentido, cabría establecer la hipótesis de que la *dieta tratamiento*, enriquecida con sustancias promotoras de NO y eicosanoides de la serie 3 y 5, puede mejorar el equilibrio demanda/oferta/utilización O<sub>2</sub> a nivel de la microcirculación, aunque esta hipótesis debe ser corroborada con estudios más amplios.

#### **IV.- EFECTOS SOBRE EL ESTADO OXIDATIVO.**

Los RLO se caracterizan por poseer una escasa vida media, lo que hace extremadamente difícil su determinación directa. Una forma de cuantificar los RLO de forma indirecta consiste en determinar el consumo de las defensas antioxidantes sistémicas que generan, expresado por las modificaciones del estado antioxidante total (EAT). Dicho de otra forma, el EAT cuantifica la capacidad antioxidante global del organismo, englobando los distintos sistemas de defensa tanto hidro como liposolubles. La validez de su método analítico ha sido confirmada en diversos estudios<sup>(41,103,109)</sup>, siempre que se observe el requisito fundamental del mantenimiento en todo momento la cadena de frío<sup>(103)</sup>, hecho que se garantizó en el estudio.

Partiendo de la situación basal previa al clampaje, los valores medios obtenidos fueron 0.90, 0.91 y 0.92 mmol/l en el territorio sistémico, mesentérico y suprahepático respectivamente (Tabla 13), todos ellos por debajo de los valores de referencia del laboratorio (1.30-1.77 mmol/l) y similares a estudios previos<sup>(42)</sup>. Se puede afirmar pues, que los pacientes sometidos a cirugía aórtica reparadora, presentan como consecuencia de la arteriosclerosis y la disfunción endotelial crónica, un elevado nivel de estrés oxidativo, tal como lo reflejan un mayor consumo de las defensas antioxidantes y por lo tanto, menores niveles de EAT.

La cinética observada fue similar en todos los territorios explorados y de escasa magnitud: fueron el clampaje y el desclampaje las situaciones que motivaron una disminución del mismo, iniciando la recuperación con el ingreso en la UCI. Poder *et al*<sup>(101)</sup> observan una cinética similar, con un lento descenso del EAT tras el periodo de clampaje aórtico, que alcanza sus niveles más bajos a los 30 min. de la reperfusión aórtica. Tiempos medios de clampaje tan cortos como 35 min. son capaces de inducir un aumento de los niveles de RLO y un consumo de las defensas antioxidantes, motivando una disminución del EAT<sup>(55)</sup>. El tiempo medio de clampaje del presente trabajo fue de 79.4+/-29.4 minutos, suficiente para generar

modificaciones en el estado oxidativo. Donde mayor variación conjunta se alcanzó fue en el territorio de la vena suprahepática ( $p=0.05$ ), con una tendencia en el territorio sistémico y mesentérico ( $p=0.069$  y  $0.068$  respectivamente) (Tabla 13). La recuperación del EAT en el territorio SH fue tal que su valor en UCI casi alcanzó el basal preclampaje. Quizás una mayor duración de clampaje aórtico se hubiera traducido en una mayor significación estadística, como ocurre en el trabajo de Cornu-Labat *et al*<sup>(79)</sup>, donde la duración media de éste fue de  $105\pm 39$  min.

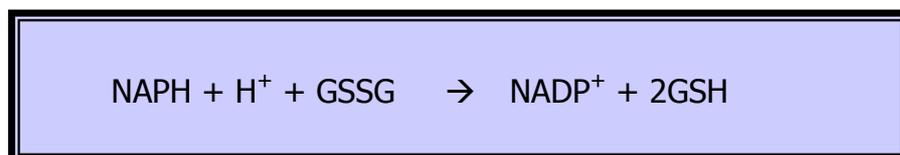
Los presentes datos se asemejan al comportamiento descrito por otros autores en modelos similares de I/R: situaciones de hipoperfusión tan cortas como la oclusión coronaria durante la angioplastia, son más que suficientes para inducir en el momento de la reperfusión un descenso en los valores del EAT, a la vez que aumentan los índices de peroxidación lipídica<sup>(42,43)</sup>. Contrariamente a estos trabajos y a los datos expuestos en el nuestro, en el modelo experimental de I/R sobre la arteria mesentérica superior de Slavikova *et al*<sup>(38)</sup>, se demuestra un incremento en los valores del EAT tanto en la fase de isquemia como en la reperfusión precoz, no descendiendo sus niveles hasta los primeros días posteriores a la intervención. La explicación a esta discrepancia estriba en la población de estudio, ya que se trata de población sin patología arteriosclerótica, carente de disfunción endotelial y con capacidad para incrementar las defensas antioxidantes ante una situación de estrés oxidativo.

Dicho trabajo obliga a recordar que no se debe interpretar el EAT de forma aislada sin considerar el contexto global de la situación en cuestión. Es decir, unos valores elevados no necesariamente tienen que ser deseables ya que pueden estar reflejando una respuesta frente a un estímulo oxidativo persistente. De la misma forma, un descenso no tiene por qué ser perjudicial si ello representa una disminución de la producción de especies reactivas de oxígeno como consecuencia de la desaparición del estímulo<sup>(41)</sup>. Para discernir si un descenso del EAT se debe a un consumo del mismo por un alto estrés oxidativo (situación perjudicial), o por el contrario, es por una desaparición del estímulo oxidativo (situación beneficiosa), sería necesario contemplar variables que reflejaran la consecuencia final, esto es la peroxidación lipídica, cuyo principal indicador es el malonildialdehído. Poder *et al*<sup>(101)</sup>,

en pacientes sometidos a cirugía reparadora aneurismática con un tiempo medio de clampaje discretamente menor (61.3 +/- 3.9 min.), no encuentran incremento de este parámetro.

No se conoce la implicación clínica del consumo del EAT tras la cirugía aórtica, dado que el diseño del estudio fue exclusivamente intraoperatorio y no se consideraron variables clínicas en su diseño. Otros autores que lo han contemplado sí han encontrado implicaciones clínicas en relación con los niveles de EAT. Así, se ha demostrado una correlación inversa del EAT con el desarrollo de edema agudo de pulmón no cardiogénico en los pacientes sometidos a cirugía aórtica<sup>(79)</sup> y con el nivel de severidad medido por APACHE y la mortalidad de pacientes críticos<sup>(44)</sup>.

El glutatión reducido (GSH) contiene un grupo sulfhidrilo el cual le confiere propiedades protectoras frente a agentes oxidantes, además de servir como almacén y transporte de cisteína y como cofactor de diversas reacciones enzimáticas. Representa un excelente marcador de disfunción endotelial, viéndose afectados sus niveles de forma precoz incluso en fumadores que todavía no han desarrollado lesiones angiográficas<sup>(23)</sup>. La enzima glutatión reductasa regenera este glutatión reducido que ha sido consumido por la glutatión peroxidasa en la metabolización de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub><sup>(26)</sup> (Fig. 29).



**Fig. 29:** Regeneración del glutatión reducido (GSH) desde su forma oxidada (GSSH) por la glutatión reductasa.

Los valores basales (preclampaje) de GR fueron 48.6, 45.2 y 45.8 U/L en los territorios sistémico, mesentérico y suprahepático respectivamente (Tabla 14),

siendo los valores de referencia en población sana 42-80 U/L. Aunque se encontraban dentro de los límites de referencia, estaban en el rango bajo de la normalidad, lo que podría explicarse por el consumo crónico de la GR en la población arteriosclerótica.

Con respecto a su comportamiento intraoperatorio, fue similar al descrito con el EAT. Es decir, hubo un consumo y disminución de sus niveles tras el clampaje y desclampaje, no iniciando su recuperación hasta la llegada a UCI, con una escasa relevancia que alcanzó solamente significación estadística en territorio suprahepático. Westman *et al*<sup>(87)</sup> demuestran un comportamiento similar en pacientes sometidos a cirugía aórtica electiva por patología obstructiva, evidenciando un descenso de los niveles de glutatión reducido muscular a las 24 h post-reperfusión, mantenido estables sus niveles intraoperatorios durante la isquemia y reperfusión precoz.

El primer nivel de actuación del conjunto enzimático tras el estrés oxidativo lo constituye la superóxido dismutasa (Fig. 17), la cual cataliza la transformación del radical superóxido en peróxido de hidrógeno tal como se refleja en la siguiente ecuación:



Los niveles de  $\text{O}_2^{\bullet -}$  de la capa media de las arterias varían dentro de una misma persona según el territorio que estudiemos. Así, los pacientes con AAA pueden llegar a presentar hasta 2.5 veces más concentración en el segmento aneurismático que en el no dilatado<sup>(17)</sup>. Se conocen diferentes isoformas de la enzima según sea el oligoelemento que participe: Cu, Zn, Mn-SOD, y la isoenzima

extracelular EC-SOD, presente en la pared arterial, concretamente entre el endotelio y la capa muscular. La concentración de SOD en la pared arterial es suficiente para suprimir los efectos perjudiciales del superóxido, tal como la formación de peroxinitritos, sustancia altamente tóxica formada al reaccionar el  $O_2^{\cdot-}$  con el NO.

Los valores basales previos al clampaje en los territorios sistémico, mesentérico y suprahepático fueron 157, 156.8 y 159.7 U/ml, respectivamente (Tabla 15), valores todos ellos por debajo de los de referencia (164-240 U/ml). Niveles disminuidos de SOD en población afecta de cardiopatía isquémica, se han correlacionado con una merma de la capacidad de dilatación endotelial mediada por NO<sup>(110)</sup>. Asimismo, estudios experimentales en cirugía aórtica constatan un consumo progresivo de los niveles de SOD con el clampaje paralelo a lesiones histológicas sobre la mucosa colónica<sup>(63)</sup>. El comportamiento de la SOD en población sana o con factores de riesgo cardiovascular en fases precoces sobre las que todavía no se han producido lesiones difiere de lo descrito anteriormente. Así lo demuestran trabajos como los de Landmesser *et al*<sup>(110)</sup>, que evidencian un incremento compensador de la EC-SOD en pacientes hipercolesterolémicos. Igualmente, Tanriverdi *et al*<sup>(23)</sup> demuestran un incremento de los niveles de SOD en población fumadora sin lesiones arterioscleróticas. Lozano *et al*<sup>(81)</sup>, induciendo un modelo de I/R sobre animales sanos, objetivan un incremento de los niveles del radical superóxido y de la SOD. Por lo tanto, en la valoración de la respuesta del organismo ante situaciones de estrés oxidativo es fundamental la población de estudio elegida, factores demográficos como la edad (existe un descenso progresivo de los niveles de SOD con la edad) y la presencia de disfunción endotelial o no.

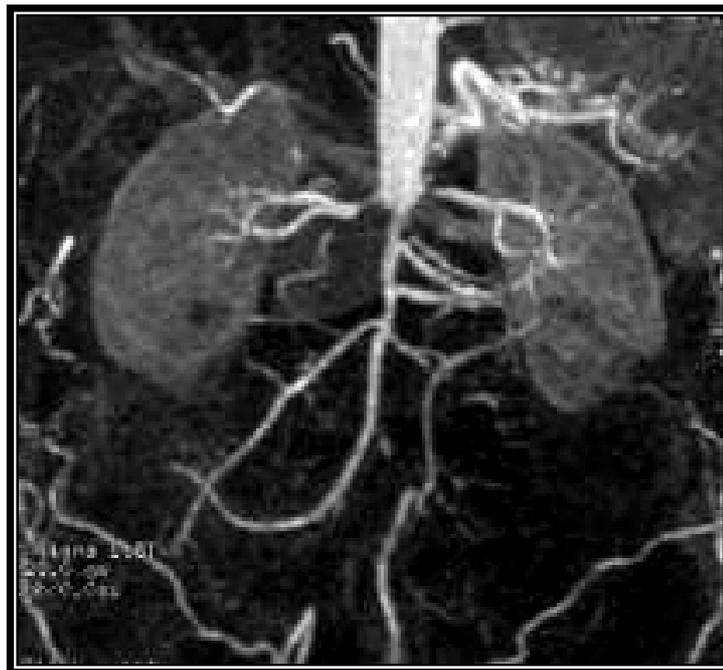
Tal como se refleja en la Tabla 15, las mayores variaciones de la SOD se observaron en el territorio de la vena suprahepática y mesentérica inferior ( $p$  0.001 y 0.04 respectivamente). Su comportamiento fue homogéneo en el territorio suprahepático y sistémico: después de un consumo inicial con el clampaje aórtico, se inició una recuperación tras la reperfusión (desclampaje), prosiguiendo hasta su ingreso en UCI. En cambio el territorio mesentérico no evidenció muestras de recuperación de sus niveles tras el desclampaje aórtico, llegando incluso a disminuir aunque imperceptiblemente, lo que indica que fue en el territorio mesentérico donde

más radical  $O_2^{\bullet-}$  se produjo tras la reperfusión/desclampaje, y a su vez determinó una mayor actividad y consumo de dicha enzima.

Conjugando todas las variables referentes al equilibrio ácido-base, metabolismo anaerobio, perfusión y estado oxidativo, se podría alegar que la presencia de circulación colateral y otros mecanismos adaptativos presentes en este tipo de pacientes con afectación vascular crónica y disfunción endotelial, fue de suficiente magnitud como para inducir modificaciones en el pH, EB,  $IEO_2$  y lactato, pero no tanto en el estado oxidativo.

## V.- PACIENTES ANEURISMÁTICOS vs. OBSTRUCTIVOS.

A pesar de tratarse de un análisis *post hoc*, no contemplado en el diseño inicial del estudio y por lo tanto con las limitaciones que ello supone, se analizaron las variables según el tipo de patología aórtica (aneurismática vs. obstructiva), no aportando datos de relevancia salvo en el momento del desclampaje, donde los pacientes aneurismáticos reflejaron un mayor "sufrimiento" (sistémico fundamentalmente) representado por mayor acidosis, consumo de bases, lactacidemia y menor  $\text{IEO}_2$ . La presencia de una mayor circulación colateral en los pacientes obstructivos, como se muestra en la Fig. 30, justificaría una mayor tolerancia frente a la isquemia.



**Fig. 30:** Obstrucción aorto-iliaca, evidenciando la presencia de circulación colateral.

Al igual que Cornu-Labat *et al*<sup>(79)</sup>, tampoco se encontraron diferencias al comparar el EAT sistémico de forma basal (preclampaje) de los pacientes aneurismáticos con los obstructivos, al contrario de lo que sería lógico pensar por la supuestamente mayor cronicidad de estos últimos. En cambio, sí que se apreciaron diferencias

importantes en el preclampaje mesentérico, así como postclampaje sistémico y mesentérico (Tabla 19), donde el grupo de aneurismáticos presentó mayores niveles de EAT que los obstructivos, pudiendo esto indicar una mayor capacidad de respuesta ante el estímulo oxidativo y por lo tanto, menor disfunción endotelial que en los pacientes obstructivos. Para confirmar esta afirmación habría sido de utilidad la determinación conjunta de marcadores de peroxidación lipídica como el MDA. Cabría además introducir en las consideraciones ciertos datos de interés, como la mayor edad –con una diferencia media de 7.3 años–, así como la mayor duración de la cirugía en los pacientes aneurismáticos (280.8 +/-76.6 min.) respecto a los obstructivos (244.4+/-72.7 min.), lo que podría explicar la mayor tendencia acidótica de los primeros, mientras que los mayores niveles de EAT en los pacientes aneurismáticos, vendrían justificados, además de por un mejor punto de partida, por un menor tiempo de clampaje aórtico (76.5+/-30.9 vs. 81.5+/-29.3), aunque en ningún momento las diferencias temporales alcanzasen significación estadística.

El aparentemente mayor “sufrimiento” de los pacientes aneurismáticos, tal como se demuestra por los valores del equilibrio ácido-base, perfusión y metabolismo anaerobio en este grupo de pacientes, justificaría también las mayores cifras de TAM (con una tendencia en la PVC), al ingreso en UCI.

## **VI.- EFECTOS DE LA DIETA ENRIQUECIDA SOBRE LAS DISTINTAS VARIABLES.**

---

Los estudios publicados con dietas inmunomoduladoras se han desarrollado en poblaciones tan variadas como sepsis, cirugía, traumatismo craneoencefálico, neoplasias, quemados, politraumatizados<sup>(91,93,94,95,96,97,98,111)</sup>. Todos ellos han demostrado la eficacia de dichas dietas en la incidencia de infecciones, disfunción multiorgánica, días de ventilación mecánica, estancia media, incluso hasta disminución de la mortalidad<sup>(98)</sup>, pero ninguno sobre el estado oxidativo en los distintos territorios afectados por la I/R, como ocurre con la cirugía aórtica electiva. A las propiedades beneficiosas de la arginina, han de añadirse las propias de las demás sustancias incluidas en las dietas inmunomoduladoras como los AGPI $\omega_3$ , nucleótidos y antioxidantes. Así, se ha visto que la adición de L-arginina a la solución cardiopléjica en pacientes sometidos a cirugía cardiaca, produce una mejoría de la respuesta inflamatoria, estrés miocárdico y perfusión tisular<sup>(106)</sup>. De la misma forma, la administración de AGPI $\omega_3$  con la dieta es capaz de modificar el contenido de fosfolípidos de las membranas celulares, derivando la síntesis de eicosanoides hacia la serie 3 y 5, lo que condiciona una respuesta inflamatoria menos nociva<sup>(46,50,112,113,114)</sup>. Las purinas y pirimidinas son nutrientes semiesenciales para las células de división rápida. Su administración con la dieta en forma de ácido ribonucleico ha demostrado una mejoría de la respuesta inmune frente a infecciones<sup>(93)</sup>. Sustancias antioxidantes como la vitamina E, disminuyen las alteraciones histológicas producidas en la mucosa colónica tras el clampaje aórtico<sup>(63)</sup>.

En el presente trabajo, a tenor de los datos expuestos con anterioridad, se puede afirmar que la *dieta tratamiento* ejerció una modesta influencia que se resume en los siguientes puntos:

- Mayor IEO<sub>2</sub>, que alcanzó significación estadística en el territorio sistémico al ingresar en UCI, lo que podría expresar una recuperación

del consumo de O<sub>2</sub> más precoz, en contra de un menor transporte del mismo, tal como lo apoyaría el hecho de que los pacientes del *grupo tratamiento* presentaron menor acidosis, déficit de bases y lactato.

- Menores niveles de lactato (promedio de un 30%), que alcanzaron significación estadística tras el clampaje en el territorio suprahepático.
- Acción neutra sobre el equilibrio ácido-base, aunque sí presentaron unos valores "más tolerables" (menor acidosis y déficit de bases), especialmente en el territorio de la suprahepática, y en concreto tras el clampaje aórtico
- Nula influencia sobre el estado oxidativo.
- Escasa repercusión sobre los niveles de NO, hecho que no debe extrañar dada la falta de incremento de los niveles plasmáticos de arginina tras el suplemento dietético a pesar de un correcto cumplimiento. Quizás, incrementando el aporte de ésta se hubieran conseguido dichos objetivos sobre el estado oxidativo en línea con los hallazgos de otros autores. Estudios previos con dietas enriquecidas o con alguno de sus componentes han encontrado resultados dispares debido fundamentalmente a la población de estudio o las dosis empleadas. Mientras algunos no han demostrado influencia de las mismas sobre la peroxidación lipídica –punto final de la cascada inflamatoria del estrés oxidativo<sup>(51,90)</sup>–, o sobre marcadores inflamatorios<sup>(86,107)</sup>, otros sí han evidenciado efectos beneficiosos sobre distintos parámetros como lesión celular local y a distancia, peroxidación lipídica, respuesta vasodilatadora e inflamatoria<sup>(28,48,53,85,88,106)</sup>. Igualmente, la escasez de diferencias en lo que al equilibrio ácido-base y estado oxidativo respecta, puede ser debida al número limitado de pacientes, necesitando más estudios para confirmar dichos resultados.

No debe olvidarse que, a pesar de todas estas propiedades beneficiosas y protectoras del NO sobre la autorregulación del flujo sanguíneo (vasodilatador, antiagregante, antiinflamatorio, antioxidante), existen evidencias de que su exceso puede ser deletéreo, bien reaccionando con el ion superóxido e induciendo la generación especies reactivas de nitrógeno (peroxinitritos), bien compitiendo directamente con el oxígeno por la unión con diversos sistemas enzimáticos o bien induciendo una marcada vasodilatación consecuencia de la sobreproducción de NO a partir de la iNOS activada por mediadores inflamatorios. Estas circunstancias hacen del NO un elemento de riesgo potencial en situaciones especiales para el desarrollo de respuestas inflamatorias exageradas<sup>(1,26,31)</sup>, por lo que es lógico preguntarse qué es lo que hace que el NO se decante hacia su vertiente beneficiosa o nociva. Las dianas del NO son múltiples, incluyendo residuos tirosina, cisteína y metionina de las proteínas, grupos prostéticos metálicos como hemo, lo que añadido al “efecto dosis” explica la gran disparidad de efectos. En condiciones normales, la producción de NO es escasa y ajustada, y en general sus efectos directos son positivos, predominando su acción sobre la microcirculación, con una mejoría del acceso del oxígeno al interior celular y facilitando el lavado de purinas –punto de partida de la génesis de RLO– (Fig. 10). Paradójicamente, cuando su producción se ve incrementada es cuando se manifiestan sus efectos negativos y tóxicos<sup>(13,20)</sup> al facilitar el acceso del oxígeno y la cascada reactiva de RLO. Aunque es una cuestión pendiente de dilucidar, parece ser que sus propiedades beneficiosas o perjudiciales dependen de la producción, concentración y flujo del mismo. Así, Jones *et al*<sup>(28)</sup> en un modelo experimental de I/R hepática, constatan el máximo beneficio de la infusión de arginina a concentraciones de 0.1 mM., mermando sus propiedades beneficiosas a partir de la misma. Igualmente, el trabajo de Iwase *et al*<sup>(20)</sup> en cardiomiocitos embrionarios sometidos a I/R, establecen la concentración beneficiosa y tóxica del NO, apreciando una tendencia a incrementar la muerte celular por encima de 50 nM.

Se podría decir por lo tanto, que en el presente trabajo ni se apreciaron efectos beneficiosos llamativos sobre los parámetros de perfusión, estado oxidativo y/o hemodinámica ni tampoco efecto nocivo alguno, dada la escasa repercusión de la

arginina sobre los niveles plasmáticos de NO, alentando a diseñar estudios similares con diferentes concentraciones de arginina, AGPI $\omega_3$ , nucleótidos y antioxidantes.



**F.- CONCLUSIONES.**

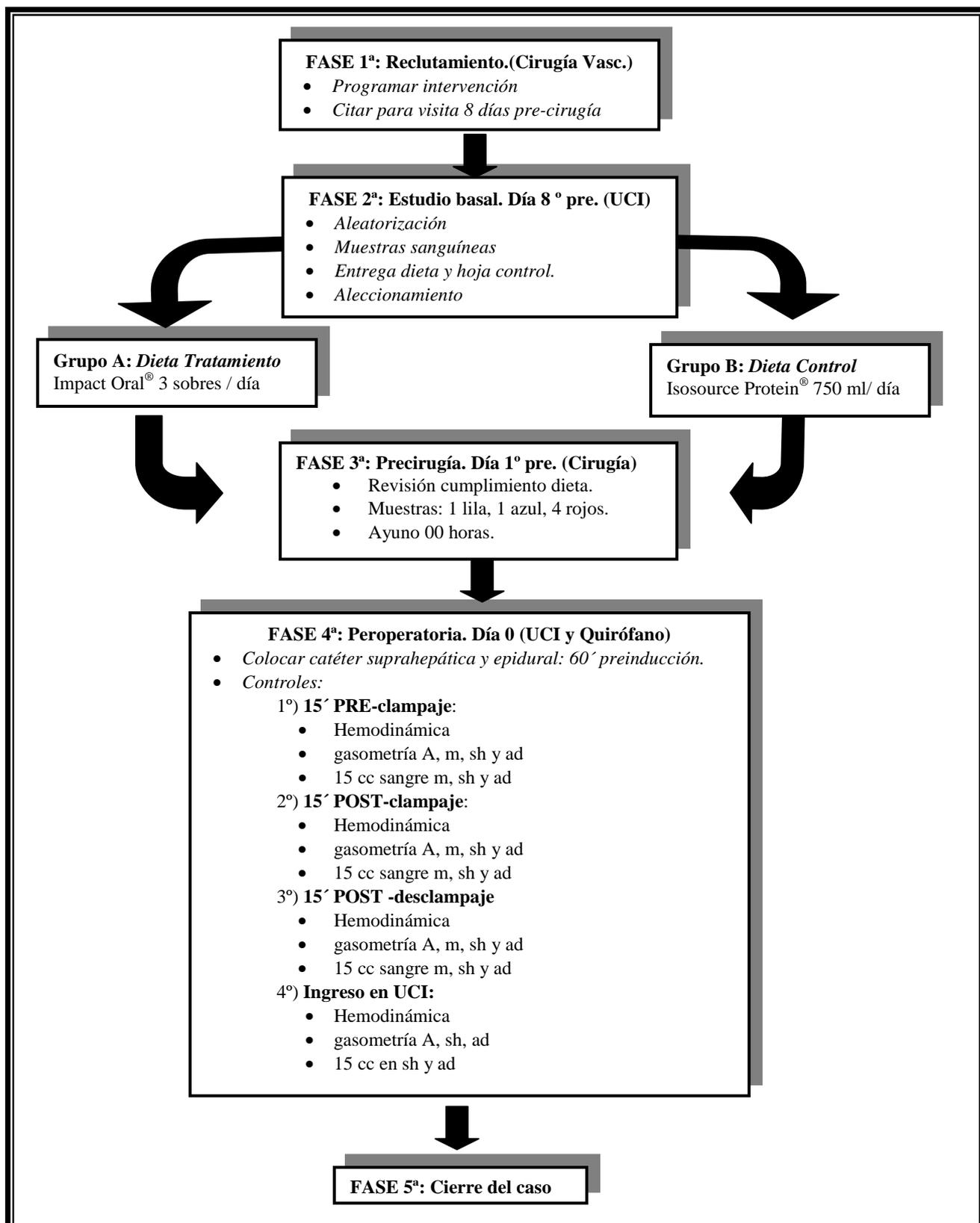


- I. El **pH** y **exceso de bases**, experimentan un descenso tras el clampaje aórtico y tras el desclampaje, iniciando su recuperación al ingresar en UCI. Dicha cinética se repite en todos los territorios.
- II. El **índice de extracción de oxígeno** sufre un incremento como consecuencia del clampaje aórtico en todos los territorios explorados como expresión de falta de aporte de O<sub>2</sub>. Posteriormente, al ingresar en UCI, experimenta un segundo pico únicamente a nivel sistémico al incrementarse las demandas metabólicas globales.
- III. El mayor incremento de **lactato** se produce en el momento de la reperfusión tras la liberación del clampaje aórtico, quizás por el efecto lavado.
- IV. La **hemodinámica** se mantuvo estable a lo largo del acto quirúrgico, siendo en el postoperatorio inmediato (ingreso en UCI), donde se apreció un incremento de la frecuencia cardiaca, presión arterial media y descenso de la presión venosa central, por la hipercinesia de la recuperación postanestésica.
- V. Los pacientes afectados de patología aórtica presentan un **estado antioxidante total** y un nivel de **superóxido dismutasa** por debajo de los valores de referencia de la técnica considerados normales.
- VI. Tanto el **estado antioxidante total** como la **glutathion reductasa** sufren un consumo como consecuencia de la isquemia / reperfusión de la cirugía aórtica reparadora, aunque de escasa relevancia.
- VII. En el territorio **mesentérico** fue donde se manifestó un mayor "sufrimiento" isquémico y estrés oxidativo, tal como reflejan los menores valores de pH y EB, el incremento de los niveles de lactato y lentitud en la recuperación de los valores basales de la superóxido dismutasa. La reperfusión-desclampaje, determinó de forma coherente, un descenso del IEO<sub>2</sub>.
- VIII. Los pacientes **aneurismáticos** reflejaron un mayor "sufrimiento" a nivel global, tal como lo reflejan una mayor acidosis, consumo de bases, lactacidemia y menor IEO<sub>2</sub> sistémicos.
- IX. La administración de la **dieta enriquecida con arginina, ácidos grasos poliinsaturados  $\omega_3$ , ácidos nucleicos y antioxidantes**, no se tradujo en un incremento de los niveles plasmáticos de L-arginina ni de NO. Su repercusión sobre los distintos parámetros analíticos, fue por lo tanto escasa,

manifestándose exclusivamente en un mayor  $IEO_2$  sistémico al ingresar en UCI, junto a una tendencia hacia menores valores de pH, exceso de bases y lactato, lo que podría expresar un mejor aprovechamiento tisular del  $O_2$  o una microcirculación más eficiente. Asimismo, el nivel de lactato postclampaje en territorio suprahepático se vio minimizado de forma significativa con la *dieta tratamiento*.

**G.- ANEXOS**



**Anexo I:** Fases del estudio

**A:** Arterial. **m:** Mesentérica inferior. **sh:** Suprahepática. **ad:** Aurícula derecha

RIESGO	EDAD	ESTRATO	CASO	GRUPO ASIGNADO	Regla: Cifra par: AB Cifra impar: BA
No aterosclerosis	< 65 años	1		B A A B B A A B B A	n° al azar: 7 0 1 2 7 secuencia: BA AB BA AB BA
	> 65 años	2		B A B A A B B A B A	n° al azar: 5 3 2 1 7 secuencia: BA BA AB BA BA
Si aterosclerosis	< 65 años	3		B A A B A B A B B A	n° al azar: 9 6 4 4 3 secuencia: BA AB AB AB BA
	> 65 años	4		B A A B B A B A B A	n° al azar: 9 4 7 7 1 secuencia: BA AB BA BA BA

**Anexo II:** Tabla de aleatorización

Días	Horario	Programado*	Tomado	Causas incumplimiento
1°	Desayuno	250 ml / 1 sobre		
	Merienda	250 ml / 1 sobre		
	23h	250 ml / 1 sobre		
2°	Desayuno	250 ml / 1 sobre		
	Merienda	250 ml / 1 sobre		
	23h	250 ml / 1 sobre		
3°	Desayuno	250 ml / 1 sobre		
	Merienda	250 ml / 1 sobre		
	23h	250 ml / 1 sobre		
4°	Desayuno	250 ml / 1 sobre		
	Merienda	250 ml / 1 sobre		
	23h	250 ml / 1 sobre		
5°	Desayuno	250 ml / 1 sobre		
	Merienda	250 ml / 1 sobre		
	23h	250 ml / 1 sobre		
6°	Desayuno	250 ml / 1 sobre		
	Merienda	250 ml / 1 sobre		
	23h	250 ml / 1 sobre		
7°	Desayuno	250 ml / 1 sobre		
	Merienda	250 ml / 1 sobre		
	23h	250 ml / 1 sobre		

**Anexo III:** Calendario de cumplimiento dietético. \* 250 ml de *Isosource Protein*<sup>®</sup> o 1 sobre de *Impact oral*<sup>®</sup>



**H.- BIBLIOGRAFÍA.**



- <sup>1</sup> Carden D, Granger N. Pathophysiology of ischaemia-reperfusion injury. *J Pathol* 2000; 190: 255-66.
- <sup>2</sup> Pastores SM, Katz DP, Kvetan V. Splanchnic ischemia and gut mucosal injury in sepsis and the multiple organ dysfunction syndrome. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 1697-710
- <sup>3</sup> Vallet B, Lebuffe G. The role of the gut in multiple organ failure. In: Vincent JL, editor. 1999 Year book on intensive care and emergency medicine. Berlin: Springer; 1999. p. 539-46
- <sup>4</sup> Antonsson J, Fiddian-Green RG. The role of the gut in shock and multiple organ failure. *Eur J Surg* 1991; 157:3-12
- <sup>5</sup> Report of a meeting of physicians and scientists, University College London Medical School. Abdominal aortic aneurysm. *Lancet* 1993; 341:215-20
- <sup>6</sup> Singer A, Cooke J. Aneurisma aórtico. In: Cooke J, Frohlich E, editors. Hipertensión y enfermedad vascular. Barcelona: Ediciones científicas y técnicas SA; 1993. p 189-96.
- <sup>7</sup> Hallet J. Enfermedad obliterante aortoiliaca. In: Cooke J, Frohlich E, editors. Hipertensión y enfermedad vascular. Barcelona: Ediciones científicas y técnicas SA; 1993. p. 196-206.
- <sup>8</sup> Karimova A, Pinsky D. The endothelial response to oxygen deprivation: biology and clinical implications. *Int Care Med* 2001; 27: 19-31
- <sup>9</sup> Oemar B, Tschudi M, Godoy N, Brovkovich, Malinski T, Lüscher T. Reduced endothelial nitric oxide synthase expression and production in human atherosclerosis. *Circulation* 1998; 97: 2494-8
- <sup>10</sup> Ali ZA, Callaghan CJ, Lim E, Ali AA, Nouraei SA, Akthar AM, et al. Remote ischemic preconditioning reduces myocardial and renal injury after elective abdominal aortic aneurysm repair. *Circulation* 2007; 116 Suppl I: I 98-I 105
- <sup>11</sup> Murry C, Jennings R, Reimer K. Preconditioning with ischemia: a delay in lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation* 1986; 74: 1124-36
- <sup>12</sup> Steinberg HO, Bayazeed B, Hook G, Jonhson, Cronin J, Baron AD. Endothelial dysfunction is associated with cholesterol levels in the high normal range in humans. *Circulation* 1997; 96: 3287-93
- <sup>13</sup> Liaudet L, García F, Szabó C. Biology of nitric oxide signaling. *Crit Care Med* 2000; 28 (4) Suppl N37-N52
- <sup>14</sup> Fink M. Nitric oxide and the gut: One more piece in the puzzle. *Crit Care Med* 1999;7 (2):248-9
- <sup>15</sup> Blackman D, Morris-Thurgood J, Atherton J, Ellis G, Anderson R, Cockcroft J, et al. Endothelium-derived nitric oxide contributes to the regulation of venous tone in humans. *Circulation* 2000; 101: 165-70
- <sup>16</sup> Mason R, Pluta R, Walbridge S, Wink D, Oldfield E, Boock R. Production of reactive oxygen species after reperfusion in vitro and in vivo: protective effect of nitric oxide. *J Neurosurg* 2000; 93: 99-107
- <sup>17</sup> Miller F, Sharp W, Fang X, Oberley L, Oberley T, Weintraub N. Oxidative stress in human abdominal aortic aneurysms. A potential mediator of aneurysmal remodeling. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22: 560-5.
- <sup>18</sup> Myers SI, Wang L, Liu F, Bartula L. Oxygen-radical regulation of renal blood flow following suprarenal aortic clamping. *J Vasc Surg* 2006; 43: 577-86
- <sup>19</sup> Myers SI, Wang L, Myers DJ. Loss of renal function and microvascular blood flow after suprarenal aortic clamping and reperfusion (SPACR) above the superior mesenteric artery is greatly augmented compared with SPACR above the renal arteries. *J Vasc Surg* 2007; 45: 357-66
- <sup>20</sup> Iwase H, Robin E, Guzy RD, Mungai PT, Vanden Hoek TL, Chandel NS, et al. Nitric oxide during ischemia attenuates oxidant stress and cell death during ischemia and reperfusion in cardiomyocytes. *Free Radic Biol Med* 2007; 43: 590-9
- <sup>21</sup> Fu Y, Wang Z, Chen WL, Moore PK, Zhu YZ. Cardioprotective effects of nitric oxide-aspirin in myocardial ischemia-reperused rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2007; 293: H1545-52
- <sup>22</sup> Nijveldt RJ, Prins HA, Siroen MPC, Rauwerda JA, Teerlink T, van Leeuwen PAM. Low arginine plasma levels in patients after thoracoabdominal aortic surgery. *Eur J Clin Nutr* 2000; 54: 615-7

- <sup>23</sup> Tanriverdi H, Evrengul H, Kuru O, Tanriverdi S, Secler D, Henil Y, et al. Cigarette smoking induced oxidative stress may impair endothelial function and coronary blood flow in angiographically normal coronary arteries. *Circ J* 2006; 70: 593-9.
- <sup>24</sup> Panes J, Kurose I, Rodriguez-Vaca E. Diabetes exacerbates inflammatory responses to ischemia-reperfusion. *Circulation* 1996; 13: 161-7.
- <sup>25</sup> Köksoy C, Ayhan M, Ergün H, Demirpençe E, Zülfiyaroglu B. Intestinal ischemia and reperfusion impairs vasomotor functions of pulmonary vascular bed. *Ann Surg* 2000; 231 (1): 105-11
- <sup>26</sup> Nathan A, Singer M. Copying with hypoxia. In: Vincent JL, editor. 1999 Year book on intensive care and emergency medicine. Berlin: Springer; 1999. p. 373-85
- <sup>27</sup> Papaflambros E, Sigala F, Georgopoulos S, Paraskevas KI, Andreadou I, Menenakos X, et al. Malondialdehyde as an indicator of oxidative stress during abdominal aortic aneurysm repair. *Angiology* 2007; 58(4): 477-82
- <sup>28</sup> Jones S, Thurman R. L- Arginine minimizes reperfusion in a low-flow, reflow model of liver perfusion. *Hepatology* 1996; 24 (1): 163-8
- <sup>29</sup> Spanos CP, Papaconstantinou P, Spanos P, Karamouzis M, Lekkas G, Papaconstantinou Ch. The effect of L-arginine and aprotinin on intestinal ischemia-reperfusion injury. *J Gastrointest Surg* 2007; 11: 247-55
- <sup>30</sup> Summers S, Zinner M, Freischlag J. Production of endothelium-derived relaxing factor (EDRF) is compromised after ischemia and reperfusion. *Am J Surg* 1993; 166: 216-20
- <sup>31</sup> Deby-Dupont G, Deby C, Lamy M. Oxygen therapy in intensive care patients: A vital poison? In: Vincent JL, editor. 1999 Year book on intensive care and emergency medicine. Berlin: Springer; 1999. p. 417-32
- <sup>32</sup> De la Peña A, Redondo P. Radicales libres y mecanismos antioxidantes. Generalidades y aplicaciones en la práctica clínica. *Rev Clin Esp* 1997; 197 (6): 434-46
- <sup>33</sup> Friedl HP, Smith DJ, Till GO, Thomson PD, Louis DS, Ward PA. Ischemia-reperfusion in humans. Appearance of xantine oxidase activity. *Am J Pathol* 1990; 136 (3): 491-5
- <sup>34</sup> Vaquero F, Fernández R, Fernández C, Morán O, Arias R, Barrios A, et al. Revisión del papel de los radicales libres en la secuencia isquemia-revascularización. *Angiología* 1995; 4: 213-26
- <sup>35</sup> Granger N, McCord J, Parks D, Hollwarth M. Xantine oxidase inhibitors attenuate ischemia-induced vascular permeability changes in the cat intestine. *Gastroenterology* 1986; 90: 80-4
- <sup>36</sup> Parks D, Bulkley G, Granger N, Hamilton S, McCord J. Ischemic injury in the cat small intestine: role of superoxides radicals. *Gastroenterology* 1982; 82: 9-15
- <sup>37</sup> Otamiri T. Oxygen radicals, lipid peroxidation, and neutrophil infiltration after small-intestinal ischemia and reperfusion. *Surgery* 1989; 105: 593-7
- <sup>38</sup> Slavikova H, Lojek A, Hamar J, Duskova M, Kubala L, Vondracek J, et al. Total antioxidant capacity of serum increased in early but not late period after intestinal ischemia in rats. *Free Radic Biol Med* 1998; 25(1): 9-18
- <sup>39</sup> Miralles M, Hidalgo JM, Covas MI, Galart L, Cotillas J, Giménez A, et al. Generación de radicales libres de oxígeno durante el clampaje aórtico prolongado. *Angiología* 1995; 4: 181-6
- <sup>40</sup> Kazui M, Andreoni K, Williams M, Perler B, Bulkley G, Beattie C, et al. Visceral lipid peroxidation occurs at reperfusion after supraceliac aortic cross-clamping. *J Vasc Surg* 1994; 19: 473-7
- <sup>41</sup> Prior R, Cao G. In vivo total antioxidant capacity: comparison of different analytical methods. *Free Radic Biol Med* 1999; 27 (11-12): 1173-81
- <sup>42</sup> Buffon A, Santini S, Ramazzotti V, Rigattieri S, Liuzzo G, Biasucci L, et al. Large, sustained cardiac lipid peroxidation and reduced antioxidant capacity in the coronary circulation after brief episodes of myocardial ischemia. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 633-9
- <sup>43</sup> Rigattieri S, Buffon A, Ramazzotti V, Mordente A, Crea F, Maseri A, et al. Oxidative stress in ischemia-reperfusion injury: assessment by three independent biochemical markers. *Ital Heart J* 2000; 1(1): 68-72
- <sup>44</sup> Alonso de Vega J, Díaz J, Serrano E, Carbonell L. Plasma redox status relates to severity in critically ill patients. *Crit Care Med* 2000; 28 (6): 1812-4

- <sup>45</sup> Maeda M. Membranes and transport. In: Baynes, Dominiczak, editors. *Medical Biochemistry*. 2nd ed. Philadelphia: Elsevier Ltd.; 2005. p. 80
- <sup>46</sup> Palombo J, DeMichele S, Boyce P, Lydon E, Liu J-W, Huang Y-S, et al. Effect of short term enteral feeding with eicosapentaenoic and  $\gamma$ -linolenic acids on alveolar macrophage eicosanoid synthesis and bactericidal function in rats. *Crit Care Med* 1999; 27 (9): 1908-15
- <sup>47</sup> Wachtler P, Könog W, Senkal M, Kemen M, Köller M. Influence of a total parenteral nutrition enriched with omega-3 fatty acids on leukotriene synthesis of peripheral leukocytes and systemic cytokine levels in patients with major surgery. *J Trauma* 1997; 42(2): 191-8
- <sup>48</sup> Gadek J, DeMichele S, Karlstad M, Pacht E, Donahoe M, Albertson T et al. Effect of enteral feeding with eicosapentaenoic acid, gamma linolenic acid, and antioxidants in patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 1999; 27(8): 1409-20
- <sup>49</sup> Pedersen H, Petersen M, Major-Pedersen A, Jensen T, Nielsen NS, Lauridsen ST, et al. Influence of fish oil supplementation on in vivo and in vitro oxidation resistance of low-density lipoprotein in type 2 diabetes. *Eur J Clin Nutr* 2003; 57: 713-20
- <sup>50</sup> Lee T, Hoover R, Williams J, Sperling R, Ravalese J, Spur B, et al. Effect of dietary enrichment with eicosanoid and docosahexaenoic acids on in vitro neutrophil and monocyte leukotriene generation and neutrophil function. *N Engl J Med* 1985; 312: 1217-24
- <sup>51</sup> Zhong Z, Thurman R. A fish diet minimizes hepatic reperfusion injury in the low-flow, reflow liver perfusion model. *Hepatology* 1995; 22; 929-35
- <sup>52</sup> Ascherio A, Rimm EB, Stampfer MJ, Giovannucci EL, Willet WC. Dietary intake of marine n-3 fatty acids, fish intake, and the risk of coronary disease among men. *N Engl J Med* 1995; 332: 977-82
- <sup>53</sup> Köller M, Wachtler P, König W, Senkal M, Kemen M. Influence of a perioperatively given enteral supplement enriched with omega-3-fatty acids on the synthesis of inflammatory mediators from peripheral blood leukocytes in patients with major surgery. *Int Care Med* 1996; 22 Suppl 3: S485-8
- <sup>54</sup> Von Schacky C. Fatty acids and the prevention of coronary atherosclerosis. *Am J Clin Nutr* 2000; 71 Suppl: 224S-7S
- <sup>55</sup> Thompson M, Nasim A, Sayers R, Thompson J, Smith G, Lunec J, et al . Oxygen free radical and cytokine generation during endovascular and conventional aneurysm repair. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1996; 12: 70-5
- <sup>56</sup> Brewster D, Franklin D, Cambria R, Clement R, Moncure A, Lamuraglia G, et al. Intestinal ischemia complicating abdominal aortic surgery. *Surgery* 1991; 109: 447-54.
- <sup>57</sup> Crowson M, Fielding JWC, Black J, Ashton F, Slaney G. Acute gastrointestinal complications of infrarenal aortic aneurysm repair. *Brit J Surg* 1984;71:825-8
- <sup>58</sup> Bast TJ, van der Biezen JJ, Scherpenisse J, Eikelboom BC. Ischemic disease of the colon and rectum after surgery of abdominal aortic aneurysm: a prospective study of the incidence and risk factors. *Eur J Vasc Surg* 1990; 4: 252-7
- <sup>59</sup> Thompson JP, Boyle JR, Thompson MM, Strupish J, Bell P, Smith G. Cardiovascular and catecholamine responses during endovascular and conventional abdominal aortic aneurysm repair. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1999; 17: 326-33.
- <sup>60</sup> Shimada Y, Kitamura A, Hongo T, Kim C, Sakamoto A. Effect of bicarbonated ringer's solution on the acid-base balance in patients undergoing abdominal aortic aneurysm repair. *J Nippon Med Sch* 2005; 72: 364-9.
- <sup>61</sup> Sako H, Hadama T, Miyamoto S, Anai H, Wada T, Iwata E, et al. Limb ischemia and reperfusion during abdominal aortic surgery. *Surg Today* 2004; 34 (10): 832-6
- <sup>62</sup> Gadaleta D, Fantini GA, Silane M, Davis JM. Neutrophil leukotriene generation and pulmonary dysfunction after abdominal aortic aneurysm repair. *Surgery* 1994; 116: 847-52
- <sup>63</sup> Dimakakos PB, Kondi-Pafiti A, Katsensis K, Doufas A, Chondros K, Kouskouni E. Oxygen free radicals in abdominal aortic surgery: An experimental study. *J Cardiovasc Surg* 2002; 43(1):77-82.

- <sup>64</sup> Barry MC, Kelly C, Burke P, Sheehan S, Redmond HP, Bouchier-Hayes D. Immunological and physiological responses to aortic surgery: effect of reperfusion on neutrophil and monocyte activation and pulmonary function. *Br J Surg* 1997; 84: 513-9
- <sup>65</sup> Collange O, Tamion F, Chanel S, Hue G, Richard V, Thuilliez Ch, et al. D-Lactate is not a reliable marker of gut ischemia-reperfusion in a rat model of supraceliac aortic clamping. *Crit Care Med* 2006; 34(5): 1415-9
- <sup>66</sup> Geboes K, Geboes KP, Maleux G. Vascular anatomy of the gastrointestinal tract. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2001; 15(1): 1-14
- <sup>67</sup> Haglund U, Montgomery A. Splachnic ischaemia. In: Dobb GJ, Bion J, Burchardi H, Dellinger RP, editors. *Current topics in intensive care*. London: Saunders Company Ltd; 1994. p. 124-39
- <sup>68</sup> Takala J. Determinants of splachnic blood flow. *Br J Anaesth* 1996; 77: 50-8
- <sup>69</sup> Chapnik BM, Feigen LP, Hyman A, Kadowitz P. Differential effects of prostaglandins in mesenteric vascular beds. *Am J Physiol* 1978; 235: H326
- <sup>70</sup> Sukhotnik I, Helou H, Mogilner J, Lurie M, Bernsteyn A, Coran A, et al. Oral arginine improves intestinal recovery following ischemia-reperfusion injury in rat. *Pediatr Surg Int* 2005; 21: 191-6
- <sup>71</sup> Fotiadis C, Adamis S, Misiakos EP, Genetzakis M, Antonakis TP, Tsekouras DK, et al. The prophylactic effect of L- arginine in acute ischaemic colitis in a rat model of ischaemia/reperfusion injury. *Acta Chir Belg* 2007; 107(2): 192-200
- <sup>72</sup> Reber PU, Peter M, Patel AG, Stauffer E, Printzen G, Mettler D et al. Ischaemia/reperfusion contributes to colonic injury following experimental aortic surgery. *Eur J Vasc Endovasc Srg* 2001; 21: 35-9
- <sup>73</sup> Brinkmann A, Calzia E, Träger K, Radermacher P. Monitoring the hepato-splachnic region in the critically ill patient. *Int Care Med* 1998; 24: 542-56
- <sup>74</sup> Biffi W, Moore E. Splachnic ischaemia/reperfusion and multiple organ failure. *Br J Anaesth* 1996; 77: 59-70
- <sup>75</sup> Tenhunen JJ, Jakob SM, Takala JA. Gut luminal lactate release during gradual intestinal ischemia. *Int Care Med* 2001; 27: 1916-22
- <sup>76</sup> Klok T, Moll F, Leusink D, Theunissen C, Gerrits C, Keijer C. The relationship between sigmoidal intramucosal pH and intestinal arterial occlusion during aortic reconstructive surgery. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1996; 11: 304-7
- <sup>77</sup> Xin Jiang H. Experimental study of arteriovenous differences in pH and partial pressure of carbon dioxide as indicators of tissue hypoxia. *Blood Gas News* 1996; 5 (2): 3-9
- <sup>78</sup> Gutiérrez G. Metabolic assessment of tissue oxygenation. *Sem Resp Crit Care Med* 1999; 20 (1): 11-5
- <sup>79</sup> Cornu-Labat G, Serra M, Smith A, McGregor W, Kasirajan K, Hirko M, et al. Systemic consequences of oxidative stress following aortic surgery correlate with the degree of antioxidant defenses. *Ann Vasc Surg* 2000; 14: 31-6
- <sup>80</sup> Homer-Vanniasinkam S, Crinnion J, Gough M. Post-ischaemic organ dysfunction: a review. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1997; 14: 195-203
- <sup>81</sup> Lozano F, Rodríguez JM, García-Criado FJ, Baros M, Conde S, González L, et al. Postoperative evolution of inflammatory response in a model of suprarenal aortic cross-clamping with and without hemorrhagic shock. Systemic and local reactions. *World J Surg* 2005; 29: 1248-58
- <sup>82</sup> Baynes JW. Anaerobic metabolism of glucose in red blood cell. In: Baynes, Dominiczak, editors. *Medical Biochemistry*. 2nd ed. Philadelphia: Elsevier Ltd.; 2005. p. 153
- <sup>83</sup> Linseisen J, Hoffmann J, Lienhard S, Jauch KW, Wolfram G. Antioxidant status of surgical patients receiving TPN with an omega-3 fatty acid-containing lipid emulsion supplemented with alfa-tocoferol. *Clin Nutr* 2000; 19(3):177-84
- <sup>84</sup> Selenium and the "free" electron [editorial]. *Int Care Med* 2001;27:16-8

- <sup>85</sup> Clarkson P, Adams MR, Powe AJ, Donald A, McCredie R, Robinson J, et al. Oral L-Arginine improves endothelium-dependent dilatation in hypercholesterolemic young adults. *J Clin Invest* 1996; 97 (8): 1989-94
- <sup>86</sup> Blum A, Hathaway L, Mincemoyer R, Schenke W, Kirby M, Csako G, et al. Oral L-arginine in patients with coronary artery disease on medical management. *Circulation* 2000;101:2160-4
- <sup>87</sup> Westman B, Johansson G, Söderlund K, Wernerman J, Hammarqvist F. Muscle glutathione metabolism during ischemia and reperfusion in patients undergoing aorto-bifemoral by-pass surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 2006; 50: 699-705.
- <sup>88</sup> Ward D, Lawson S, Gallagher M, Conner W, Shea-Donohue T. Sustained nitric oxide production via L-Arginine administration ameliorates effects of intestinal ischemia-reperfusion. *J Surg Res* 2000;89:13-9
- <sup>89</sup> Kiziltepe U, Tunçtan B, Eyileten ZB, Sirlak M, Arikbuku M, Tasoç R, et al. Efficiency of L-arginine enriched cardioplegia and non-cardioplegic reperfusion in ischemic hearts. *Int J Cardiol* 2004; 97: 93-100
- <sup>90</sup> Preiser JC, Van Gossum A, Berré J, Vincent JL, Carpentier Y. Enteral feeding with a solution enriched with antioxidant vitamins A, C, and E enhances the resistance to oxidative stress. *Crit Care Med* 2000; 28 (12): 3828-32
- <sup>91</sup> Tepaske R, Velthuis H, Oudemans-van Straaten HM, Heisterkamp S, van Deventer J, Ince C, et al. Effect of preoperative oral immune-enhancing nutritional supplement on patients at high risk of infection after cardiac surgery: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2001;358: 696-701
- <sup>92</sup> Braga M, Gianotti L, Cestari A, Vignali A, Pellegatta F, Dolci A, et al. Gut function and immune and inflammatory responses in patients perioperatively fed with supplemented enteral formulas. *Arch Surg* 1996; 131: 1257-65
- <sup>93</sup> Beale R, Bryg D, Bihari D. Immunonutrition in the critically ill: A systematic review of clinical outcome. *Crit Care Med* 1999; 27 (12): 2799-805
- <sup>94</sup> Bower R, Cerra F, Bershady B, Licari JJ, Hoyt DB, Jensen JL, et al. Early enteral administration of a formula (Impact<sup>®</sup>) supplemented with arginine, nucleotides, and fish oil in intensive care unit patients: Results of a multicenter, prospective, randomized, clinical trial. *Crit Care Med* 1995; 23 (3): 436-49
- <sup>95</sup> Taylor S, Fettes S, Jewkes C, Nelson R. Prospective, randomized, controlled trial to determine the effect of early enhanced enteral nutrition on clinical outcome in mechanically ventilated patients suffering head injury. *Crit Care Med* 1999; 27 (11): 2525-31
- <sup>96</sup> Daly J, Lieberman M, Goldfine J, Shou J, Weintraub F, Rosato EF, et al. Enteral nutrition with supplemental arginine, RNA, and omega-3 fatty acids in patients after operation: Immunologic, metabolic, and clinical outcome. *Surgery* 1992; 112: 56-67.
- <sup>97</sup> Montejó JC, Zarazaga A, López-Martínez J, Urrutia G, Roqué M, Blesa A, et al. Immunonutrition in the intensive care unit. A systematic review and consensus statement. *Clin Nutr* 2003; 22 (3): 221-33
- <sup>98</sup> Galbán C, Montejó JC, Mesejo A, Marco P, Celaya S, Sánchez-Segura JM, et al. An immune-enhancing enteral diet reduces mortality rate and episodes of bacteremia in septic intensive care unit patients. *Crit Care Med* 2000; 28 (3): 643-8
- <sup>99</sup> Teerlink T, van Leeuwen PAM, Houdijk APJ. Plasma amino acids determined by liquid chromatography within 17 minutes. *Clin Chem* 1994; 40: 245-9
- <sup>100</sup> Douzinas E, Andrianakis I, Pitaridis M, Karpaliotis D, Kyriades E, Betsou A, et al. The effect of hypoxemic reperfusion on cerebral protection after a severe global ischemic brain insult. *Int Care Med* 2001; 27: 269-75
- <sup>101</sup> Poder P, Pulges A, Kals J, Zilmer K, Kullisaar T, Kairane C, et al. Is elective abdominal aortic aneurysm repair accompanied by high grade oxidative stress?. *Scand J Surg* 2003; 92: 206-9
- <sup>102</sup> Li H, Förstermann U. Nitric oxide in the pathogenesis of vascular disease. *J Pathol* 2000;190:244-54
- <sup>103</sup> Ghiselli A, Serafini M, Natella F, Scaccini C. Total antioxidant capacity as a tool to assess redox status: Critical view and experimental data. *Free Radic Biol Med* 2000; 29 (11): 1106-14

- <sup>104</sup> Vali L, Taba G, Szentmihályi K, Fébel H, Kurucz T, Pallai Z, et al. Reduced antioxidant level and increased oxidative damage in intact lobes during ischaemia-reperfusion. *World J Gastroenterol* 2006; 12 (7): 1086-91
- <sup>105</sup> Westman B, Johansson G, Luo JL, Söderlund K, Wernerman J, Hammarqvist F, et al. Effects on skeletal muscle glutathione status of ischemia and reperfusion following abdominal aortic aneurysm surgery. *Ann Vasc Surg* 2006; 20: 99-105
- <sup>106</sup> Colagrande L, Formica F, Porta F, Brustia M, Avalli L, Sangalli F, et al. L-arginine effects on myocardial stress in cardiac surgery: preliminary results. *Ital Heart J* 2005; 6 (11): 904-10
- <sup>107</sup> Blum A, Hathaway L, Mincemoyer R, Schenke W, Kirby M, Csako G, et al. Effects of oral L-arginine on endothelium-dependent vasodilation and markers of inflammation in healthy postmenopausal women. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35 (2): 271-6
- <sup>108</sup> Takala J, Ruokonen E. Blood flow and adrenergic drugs in septic shock. In: Vincent JL, editor. *Update in intensive care and emergency medicine*. Berlin: Springer; 1991. p. 144-52
- <sup>109</sup> Cao G, Prior R. Comparison of different analytical methods for assessing total antioxidant capacity of human serum. *Clin Chem* 1998;44 (6): 1309-15
- <sup>110</sup> Landmesser U, Merten R, Spiekermann S, Büttner K, Drexler H, Hornig B. Vascular extracellular superoxide dismutase activity in patients with coronary artery disease. Relation to endothelium-dependent vasodilation. *Circulation* 2000; 101: 2264-70
- <sup>111</sup> Stephen J, Taylor Ph, Sheila B. Prospective, randomized, controlled trial to determine the effect of early enhanced enteral nutrition on clinical outcome in mechanically ventilated patients suffering head injury. *Crit Care Med* 1999; 27 (11): 2525-31
- <sup>112</sup> Terano T, Salmon JA, Moncada S. Effects of orally administered eicosapentaenoic acid (EPA) on the formation of leucotriene B<sub>4</sub> and leucotriene B<sub>5</sub> by rat leukocytes. *Byochem Pharmacol* 1984;33:3071-5
- <sup>113</sup> Köller M, Wachtler P, König W, Senkal M, Kemen M. Influence of a perioperatively given enteral supplement enriched with omega-3-fatty acids on the synthesis of inflammatory mediators from peripheral blood leukocytes in patients with major surgery. 9th European Congress on Intensive Care Medicine. Glasgow, UK. 1996 September 24-28
- <sup>114</sup> Wachtler P, König W, Senkal M, Kemen M, Köller M. Influence of a total parenteral nutrition enriched with omega-3 fatty acids on leukotriene synthesis of peripheral leukocytes and systemic cytokine levels in patients with major surgery. *J Trauma* 1997; 42(2): 191-8