



# PREPARACION DE UN PROYECTO DE INVESTIGACION

DR DE LUIS

SVO DE ENDOCRINOLOGIA Y NUTRICION HCUVA.

UNIDAD DE APOYO A LA INVESTIGACION HURH

CENTRO DE INVESTIGACION DE ENDOCRINOLOGIA Y NUTRICION

FAC MEDICINA

[WWW.IENVA.ORG](http://WWW.IENVA.ORG)



# 1. INTRODUCCION



## **ELEMENTOS DE UNA INVESTIGACION**

**PROBLEMA.**

**SISTEMA DE HIPOTESIS.**

**SISTEMA DE VARIABLES.**

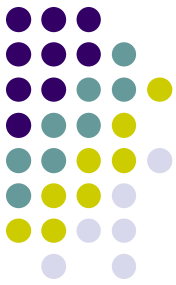
**POBLACION Y MUESTRA.**

**RECOLECCION DE DATOS.**

**TECNICA DE ANALISIS.**

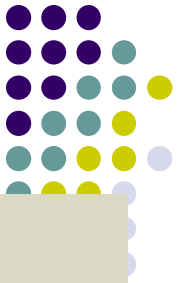
**EVALUACION DE RESULTADOS.**

**COMUNICACIÓN**



## UBICACIÓN DEL PROYECTO DENTRO DEL PROCESO DE LA INVESTIGACIÓN

ETAPA DE LA INVESTIGACION	ETAPA DEL PROYECTO
CONCEPTUAL	Conceptualización del problema Elección de la estrategia Planificación operativa
EMPIRICA	
INTERPRETATIVA	
COMUNICATIVA	



## ESQUEMA DEL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

### A. Conceptualización del problema de investigación

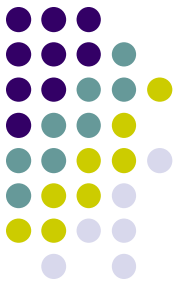
- Formulación del problema
- Estado de los conocimientos
- Marco teórico
- Objetivos, preguntas de investigación, hipótesis

### B. Elección de una estrategia de investigación

- Ambito de estudio, sujetos, población y muestra
- Diseño del estudio. Validez. Variables. Instrumentos de medida. Tamaño de la muestra
- Recogida de datos, tratamiento y control de calidad.
- Análisis de datos, contraste de hipótesis
- Pertinencia de la investigación
- Aspectos éticos y legales

### C. Planificación operativa de la investigación

- Duración del estudio y cronograma
- Equipo investigador
- Presupuesto económico

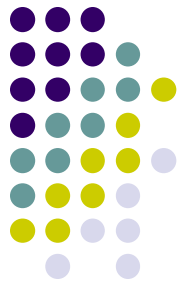


## 2. CONCEPTOS



## **2. CONCEPTOS DE INVESTIGACION**

**Un proyecto de investigación** es la configuración explícita de la estrategia que un investigador ha elegido para investigar un problema. Dicho de otra manera la organización metodológica y táctica necesaria **para contestar a una pregunta de investigación.**



## **2. CONCEPTOS DE INVESTIGACION**

**Una propuesta de investigación** es un documento escrito donde el investigador expresa por adelantado el problema que va a investigar y la metodología que va a utilizar para completar dicha investigación. Dirigido a conseguir financiación.





## 2. CONCEPTOS DE INVESTIGACION

**Protocolo de investigación** se define como una descripción exhaustiva de los componentes, requisitos y características metodológicas de las fases y actividades necesarias para completar un proyecto de investigación.

Lo que se presenta a un Organismo Financiador de la investigación es una **propuesta**.

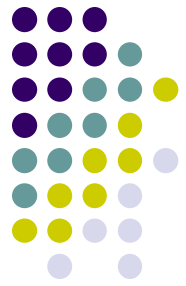


Arbitrariamente podemos dividir una propuesta en cuatro fases:

1. **Preparación**
2. **Presentación**
3. **Evaluación**
4. **Aceptación**



**1. Preparación:** Se trata de la fase de elaboración del proyecto. Incluye la conceptualización de las variables que vamos a investigar, la estrategia que vamos a utilizar y la organización de los recursos que disponemos.



**2. Presentación:** Es la elaboración de la propuesta propiamente dicha, el proyecto se describe de una forma concisa pero expresiva, clara, simple y elegante, entendiendo siempre que son otras personas quienes lo van a leer y juzgar.



**3. Evaluación:** La redacción por tanto debe imaginarse como una autodefensa con mecanismos explicativos que justifiquen la pertinencia y la factibilidad del proyecto así como la calidad de los recursos metodológicos.



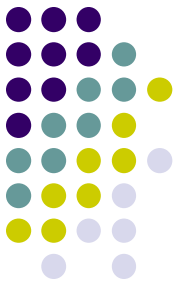
**4. Aceptación:** Implica un contrato, es decir, un compromiso formal de cumplimentación en base a un presupuesto previamente estipulado y la promesa tácita de su publicación o posterior comunicación a la comunidad científica.





### 3. APARTADOS DE LA PROPUESTA





Una propuesta de investigación tiene **10 apartados**:

- 1. Pregunta de investigación**
- 2. Razonamiento del proyecto**
- 3. Hipótesis y objetivos**
- 4. Estrategia del estudio**
- 5. Sujetos del estudio**
- 6. Variables del estudio**
- 7. Manejo de la información**
- 8. Plan de análisis**
- 9. Plan de acción**
- 10. Generalización y aplicabilidad**

*Posibles modificaciones en función de la convocatoria y Agencia*



## 1. PREGUNTA DE INVESTIGACION:

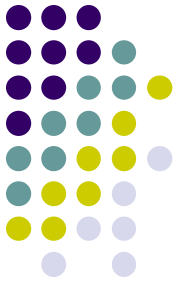
Este primer apartado debe abrirse con una definición expresa sobre el problema que se pretende investigar y que sitúe y centre al evaluador sobre el proyecto.

¿Qué es?.

¿De qué se trata?.

¿Cuál es su naturaleza?:

¿Qué propósitos generales son los que llevan a plantear el estudio?.





El investigador a continuación debe aquí hacer patente:

**Interés ¿el problema a investigar es importante?,**

**Pertinencia ¿esta contestado?,**

**Factibilidad ¿es posible contestarlo?**

**Viabilidad ¿podemos contestarlo con nuestros medios?**



PERTINENCIA

FACTIBILIDAD

VIABILIDAD



**La pertinencia** de un proyecto de investigación se puede enfocar contemplando su sintonía con las líneas prioritarias de la investigación en ese campo concreto en el que podemos incluir a dicho proyecto.



Estas líneas vienen definidas, o deberían venir definidas:

- Instituciones planificadoras de la investigación
- Sociedades científicas

Estas líneas **contemplan y analizan:**

- *Situación de los problemas de salud,*
- *Nivel de conocimiento científico,*
- *Necesidades sociales,*
- *Recursos disponibles*



El siguiente paso consiste en el examen de **la factibilidad** del proyecto, es decir, debe considerarse la capacitación investigadora de los autores en relación con el problema y la magnitud del proyecto.

Se deben contemplar cuales son:

- . los recursos técnicos y humanos necesarios para poder contestar las preguntas que se formulan.





En esta fase debemos contemplar la **viabilidad** del mismo.

“ **Probabilidad real** de cumplimentar el estudio en las condiciones con las que se cuentan”.

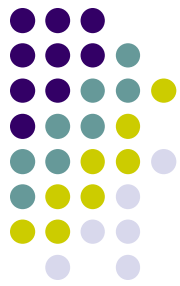


## 2. RAZONAMIENTO DEL PROYECTO.

En este apartado debe hacerse referencia al proyecto específico que se ha confeccionado para investigar un determinado problema.

Debe este apartado fundamentar las ideas principales del proyecto mediante dos herramientas como son:

1. Descripción del Marco teórico
2. Revisión bibliográfica.

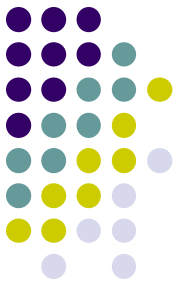


## MARCO TEORICO:

Se entiende por **marco teórico** aquella teoría, modelo o premisas a examinar y que van a servir para la presentación y fundamentación de toda la argumentación científica.

Este marco teórico puede tener sus **orígenes** en diferentes fuentes como la bibliografía, en la labor desarrollada por otros investigadores o en la presencia de una "idea luminosa"

El marco teórico es el **respaldo conceptual** que sirve para establecer las bases argumentales sobre las que formular las hipótesis y seleccionar las variables de estudio.



## **REVISION DE LA BIBLIOGRAFIA:**

La revisión de la literatura debe incluir los siguientes puntos:

El problema específico que se investiga.

El marco teórico.

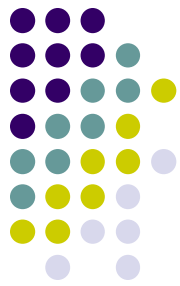
Los métodos idóneos para realizar el estudio.



### **3. HIPOTESIS Y OBJETIVOS**

**La pregunta de investigación se tiene que transformar en:**

- 1. Hipótesis**
- 2. Objetivos**



**HIPOTESIS**, es el enunciado formal de las relaciones entre al menos una variable dependiente y otra independiente.

1. Es un enunciado apriorístico
2. Debe formularse siempre bajo la forma de una relación a verificar entre al menos dos variables y no en términos de hipótesis nula
3. Conviene enunciarla en forma clara y precisa.



HIPOTESIS CONCEPTUAL

HIPOTESIS OPERATIVA



**La hipótesis conceptual**, es un enunciado afirmativo y abstracto sobre las expectativas de la investigación acerca de la relación entre las variables que se estudian,

(por ejemplo: "la desnutrición es mala para la salud").





**La hipótesis operativa**, se enuncia en términos relacionada con el marco teórico, y mensurables y específicos, detallando las variables de estudio. La hipótesis operativo se desarrolla sobre un marco tangible en el que las variables puedan ser medidas,

*(ejemplo: la disminución de la albúmina 1 g/dl durante el ingreso aumenta la mortalidad en un 5%)*



## OBJETIVOS

**Objetivo** es un enunciado sobre lo que vamos a hacer en el proyecto, la actuación fundamental.

Un **plano abstracto** donde enunciaremos nuestro objetivo general.

Un **plano operativo**, mensurable, concreto donde vamos a enunciar nuestros o nuestro objetivo operativo o específico.

Los objetivos para ser correctos deben ser **apropiados** a la pregunta o hipótesis que se quieren responder.



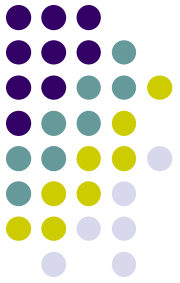
## 4. ESTRATEGIA DEL ESTUDIO.

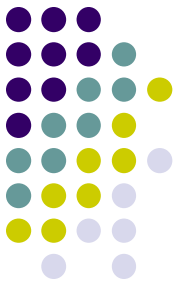
Se describen - las **tácticas metodológicas** que se van a emplear para alcanzar el propósito del estudio y establecer los controles necesarios para que el desarrollo sea válido y fiable.

Debe describirse el tipo de estudio, es decir el **tipo de diseño metodológico** elegido para el proyecto:

- \* debidamente razonado
- \* señalando ventajas y desventajas

Se **describirá** de forma precisa sin utilizar jergas locales o corporativas ya que crean ambigüedad y falta de entendimiento con otras disciplinas.





## 5. POBLACION- SUJETOS DE ESTUDIO.

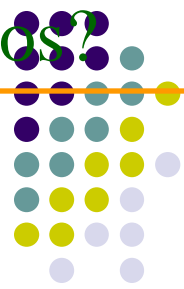
Con los sujetos seleccionados en el estudio se pretende garantizar la **representatividad** con respecto a la población original así como la **generalización** de los resultados obtenidos.

En este apartado se define la **población de estudio**, expresando:

- Los **mecanismos de selección (MUY IMPORTANTE CRITERIOS DE INCLUSION Y EXCLUSION)**
- Los de **asignación a los diferentes grupos** si los hubiere.

superpoblación

¿los diabéticos?



población diana

diabéticos  
de VaOeste

criterios de inclusión

población accesible

listado de diabéticos  
de VaOeste

muestra

muestra de diabéticos

población de estudio

muestra de diabéticos no perdidos

# método epidemiológico

# teoría estadística

# juicio



sesgos

validez  
interna

error  
aleatorio

precisión

error juicio

validez  
externa

muestra



población



diana

general

salto 1

salto 2



un problema  
de  
conocimiento

características  
causas  
intervenciones



un  
proce  
dimiento

diseño  
población



la medición  
(datos)

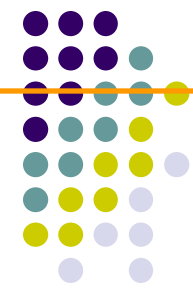
describir  
comparar  
relacionar

inferencia  
estadística

generalización

superpoblación

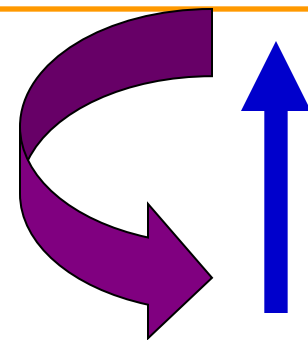
salto 2 generalización



validez externa

población diana

salto 1 inferencia estadística

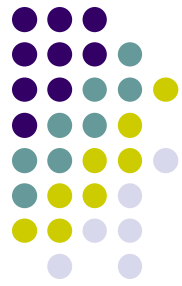


precisión

población de estudio

validez interna





Deben describirse las **técnicas de muestreo** utilizadas así como el **tamaño óptimo** de la muestra necesaria para el desarrollo del proyecto es necesario tener en cuenta:

1. Error de tipo 1 y tipo 2,
2. Magnitud de la diferencia,
3. Pérdida de individuos de la muestra,

# Tipos de error al tomar una decisión

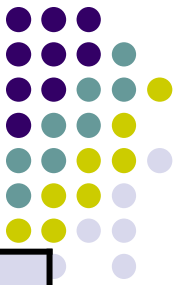


		Realidad	
		Inocente	Culpable
veredicto	Inocente	OK	Error Menos grave
	Culpable	Error Muy grave	OK

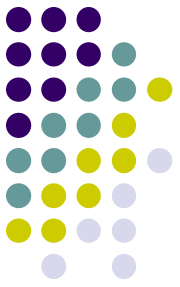


		REALIDAD	
		Ha Dif. sig	Ho Dif. NO sig
D E C I S I O N	Rechazo Ho Diferencias significativas	Potencia $1-\beta$	Error tipo I $\alpha$
	Acepto Ho Diferencias NO significativas	Error tipo II $\beta$	$1-\alpha$

# Tipos de error al contrastar hipótesis



	Realidad	
	$H_0$ cierta	$H_0$ Falsa
No Rechazo $H_0$	<b>Correcto</b> El tratamiento no tiene efecto y así se decide.	<b>Error de tipo II</b> El tratamiento si tiene efecto pero no lo percibimos.  Probabilidad $\beta$
Rechazo $H_0$  Acepto $H_1$	<b>Error de tipo I</b> El tratamiento no tiene efecto pero se decide que sí.  Probabilidad $\alpha$	<b>Correcto</b> El tratamiento tiene efecto y el experimento lo confirma.



## 6. VARIABLES DE ESTUDIO (INDEPENDIENTES Y DEPENDIENTE).

**Variable** es aquella característica que se mide en un proyecto de investigación.

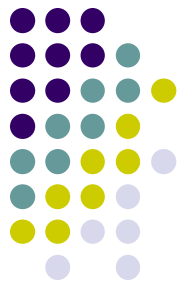
Las variables deben identificarse, listarse y definirse una por una.

Es necesario describir los procedimientos que garantizan la calidad, validez y fiabilidad de dichas mediciones.



Debemos **describir** los siguientes puntos:

1. **Calibración** de los instrumentos
2. **Validez** de los cuestionarios y **validación** de los mismo en la lengua utilizada
3. **Entrenamiento** de los observadores (variabilidad inter e intra)
4. **Estandarización** de procedimientos



## 7. MANEJO DE LA INFORMACIÓN

En este apartado se hará una mención explícita al tratamiento de los datos del estudio.

Por **datos** se entiende aquellas unidades de información que van a ser extraídas en el proyecto.

Los datos en su forma **original** rara vez están listos para ser procesados.

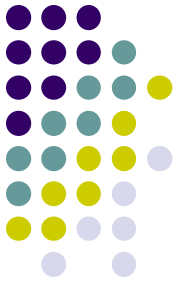
Es necesario organizarles para su correcta interpretación y para esto se **codifican**.

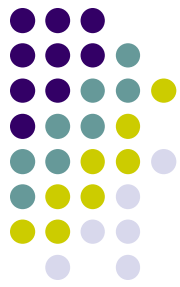


Debemos por tanto **describir**:

1. El proceso de tratamiento de esos datos
2. Los procesos para garantizar la calidad de los datos.

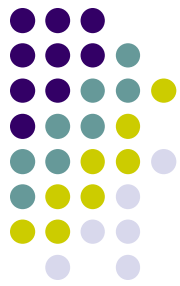






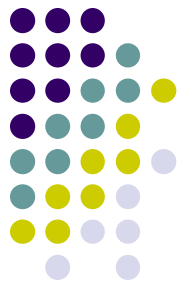
## 8. PLAN DE ANÁLISIS.

- El plan de análisis es la descripción información obtenida en el estudio por medio de procedimientos estadísticos, debidamente razonados.
- El análisis debe hacerse siempre con un plan previo, siempre en función del resultado primordial propósitos del estudio.
- Es conveniente elaborarlo con un experto antes de la recogida de los datos.
- No debe confundirse el objeto del análisis con los métodos a utilizar.
- Los procedimientos estadísticos son herramientas que no tienen un fin en si mismos.



El análisis de los datos constará de las siguientes fases:

1. **Descripción** del número y características de la muestra y su evolución a lo largo del estudio.
2. El análisis continua mediante la **estadística descriptiva** de los datos y puede avanzar analizando asociaciones simples, asociaciones múltiples y más complejas,
3. Consideración de **otras variables** y procedimientos estadísticos más refinados en el estudio (mecanismos de corrección).



## 9. PLAN DE ACCIÓN

- Plan de acción es la presencia de la **identificación y listado de las actividades necesarias para alcanzar el objetivo del estudio su desarrollo en el tiempo y la organización de los recursos humanos y materiales en torno al proyecto.**
- Antes de que se inicie el trabajo con los sujetos de estudio los lugares y condiciones del trabajo, así como el cronograma deben estar establecidos.

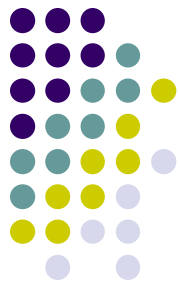


## **PUNTOS EN EL PLAN DE ACCIÓN**

1. Preparar el equipamiento necesario
2. Informar a las organizaciones implicadas y organizada la logística general del proyecto
3. Indicar las responsabilidades del personal que trabaja en el proyecto



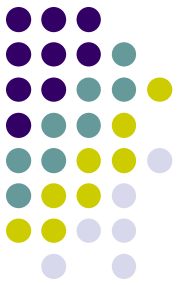
4. Describir los **presupuestos**. Se incluirán las fuentes de financiación y una descripción de los gastos: personal, salario, comisiones, dietas, equipamiento, repuestos, gastos ocasionados por el manejo y análisis de los datos, teléfono, correo, etc.
5. Incluir la presencia de un **cronograma**, agenda o programa para la finalización de las diferentes tareas y trabajos durante el proyecto, desde la presentación de la propuesta hasta la terminación.
6. Definir aquellas **consideraciones legales y éticas** que afecten al proyecto debidamente documentadas así como aquellos permisos, avales, memorias, necesarias para su inicio y desarrollo.



## 10. GENERALIZACION APLICABILIDAD

El investigador principal debe encargarse de:

1. Explicar la **aplicabilidad** de los resultados en esa población u otras, periodos, etc.
2. Mencionar los **limites** del proyecto
3. Es muy importante tener en cuenta la **representabilidad** de la muestra y la potencia de la estadística utilizada para indicar la aplicabilidad del los datos.



## PUNTO ADICIONAL QUE NO SUELE APARECER!!

DEBILIDADES DEL PROYECTO

DIFUSION A LA COMUNIDAD CIENTIFICA, POSIBLES DERECHOS DE PROPIEDAD INTELECTUAL

LEGISLACION!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!



# Principios Generales



## ✓ Internacionales:

- ✓ **Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial: principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos (1964, 2008)**
- ✓ **Convenio del Consejo de Europa relativo a los derechos humanos y la biomedicina (Convenio de Oviedo, 1997)**
- ✓ **Declaración Universal de la UNESCO sobre el genoma humano y los derechos humanos (1997)**

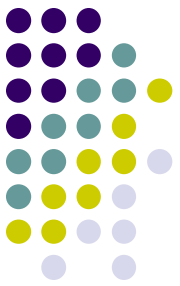
## ✓ Nacionales:

- ✓ **Ley 14/2007 de Investigación biomédica**
- ✓ **Ley 15/1999 de Protección de datos de carácter personal**



# Principios específicos

- ✓ **Investigación y Muestras biológicas humanas:**
  - ✓ Ley 14/2007 de Investigación Biomédica
  - ✓ RD 1716/2011 sobre biobancos y muestras biológicas de origen humano
  
- ✓ **Investigación con fármacos:**
  - ✓ RD 223/2004 de Ensayos clínicos (EN REVISION NUEVO RD)
  - ✓ Orden SAS/3470/2009 sobre estudios posautorización de tipo observacional para medicamentos de uso humano
  
- ✓ **Experimentación animal:**
  - ✓ RD 1201/2005 sobre protección de los animales utilizados para experimentación y otros fines científicos
  - ✓ Ley 32/2007 para el cuidado de los animales en su explotación, transporte, experimentación y sacrificio



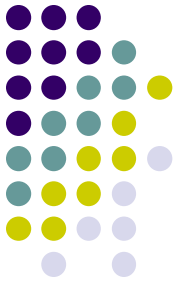
# Principios específicos

- ✓ **Uso de Agentes biológicos:**
  - ✓ Ley 31/1995 de Prevención de Riesgos Laborales
  - ✓ RD sobre exposición a agentes biológicos
  
- ✓ **Uso de Organismos modificados genéticamente:**
  - ✓ Ley 9/2003 sobre Organismos Modificados Genéticamente
  
- ✓ **Uso de células troncales embrionarias humanas, líneas celulares derivadas, o células y tejidos humanos en medicina regenerativa:**
  - ✓ Ley 14/2007 sobre Investigación Biomédica
  - ✓ RD 2132/2004 sobre proyectos de investigación con células troncales obtenidas de preembriones sobrantes



# Otros aspectos normativos

- ✓ **Personal investigador:**
  - ✓ Ley 14/2011 de la Ciencia, la Tecnología y la Innovación
  - ✓ RD 63/2006, estatuto personal investigador en formación
  
- ✓ **Aspectos económicos:**
  - ✓ Ley 38/2003, General de Subvenciones
  
- ✓ **Consentimiento informado:**
  - ✓ Investigación
  - ✓ Muestras biológicas
  - ✓ Análisis genéticos
  
- ✓ **Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC):**
  - ✓ Ensayos clínicos y EPA observacionales
  - ✓ Proyectos de investigación





**FORMATO FIS**

**[www.isciii.es](http://www.isciii.es)**



***INFLUENCIA DE LOS POLIMORFISMOS DE TNF  
ALFA Y BETA EN LA RESPUESTA A LA  
INMUNONUTRICIÓN EN PACIENTES CON  
TUMORES DE CABEZA Y CUELLO***

## RESUMEN



**OBJETIVO.** *Estudiar la influencia del genotipo de los Factores de Necrosis Tumoral alfa y beta (TNF- $\alpha$  y TNF- $\beta$ ) en la respuesta a la suplementación de la nutrición enteral con inmunonutrientes en pacientes postoperados de tumores de cabeza y cuello, analizando como end-points (marcadores de inflamación, IL6, TNFalfa y proteína C reactiva) .*

**SUJETOS DE ESTUDIO.** *Pacientes ingresados con tumores epidermoides de cabeza y cuello sometidos a cirugía radical resectiva. El tamaño muestral ha sido calculado en 90 pacientes, teniendo en cuenta la prevalencia del polimorfismo en la población (5%) y un epsilon del 3%.*

**DETERMINACIONES.** *Se determinarán los genotipos del TNF-alfa y del TNF-beta, así como el HLA-DR, en el momento del ingreso. Las determinaciones de marcadores de inflamación (TN-alfa, IL-6, proteína C reactiva) y de marcadores bioquímicos nutricionales (proteínas totales, albúmina, prealbúmina, transferrina, proteinograma, linfocitos) se realizarán en el momento del ingreso y a los 20 días.*

### **INSTRUMENTALIZACIÓN.**

- *Genotipos de TNF-alfa y TNF-beta: PCR (reacción en cadena de la polimerasa).*
- *Marcadores de inflamación: Immulite (DPC), Hitachi 917 (Roche Diagnostics).*
- *Marcadores bioquímicos nutricionales: Hitachi 917 (Roche Diagnostics), Image (Beckman), Paragon CZE-2000 (Beckman), Coulter STKS (Coulter).*



## *Desnutrición: Un círculo vicioso*



***LA DESNUTRICION EXISTE EN  
NUESTRO MEDIO***



# *INMUNONUTRIENTES*

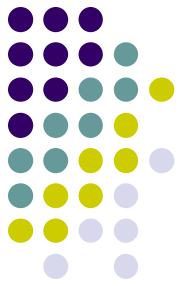
- L- ARGININA
- GLUTAMINA
- NUCLEOTIDOS
- ACIDOS GRASOS OMEGA 3
- ANTIOXIDANTES (VITAMINAS-MINERALES)
- AMINOACIDOS DE CADENA RAMIFICADA



# ARGININA

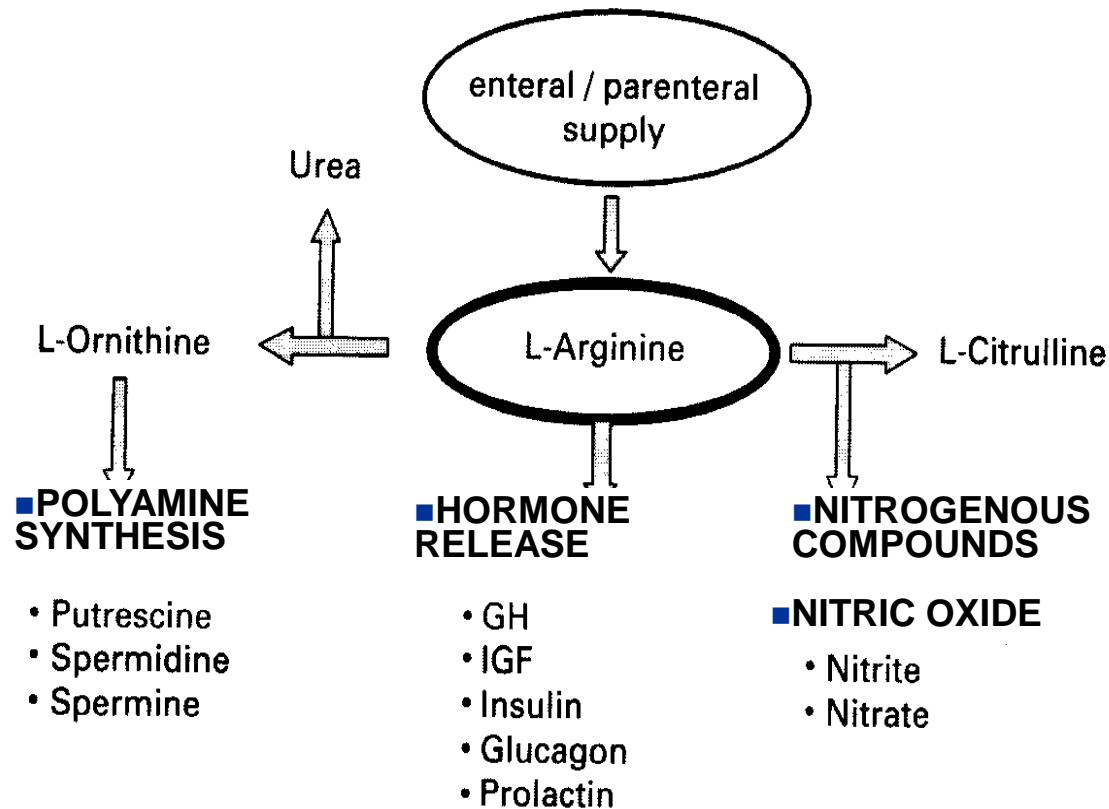


- Es un aminoácido semiesencial.
- Representa un 5,4% del aporte habitual de proteínas (2,5-3 g/día)
- En circunstancias normales es sintetizado a partir de citrulina.
- En periodos de estres la síntesis es insuficiente
- En estos periodos la suplementación con 30 g/día de arginina ha demostrado la mejoría funcional de los linfocitos T. Daly et al.
- Aumenta la capacidad de cicatrización, aumentando el acúmulo de proteínas e hidroxiprolina (17 g/día).Kirk et al.
- Es un aa secretagogo (insulina , GH, IGF1).
- La suplementación con arginina mejora el BN.
- Es bien tolerado hasta 30 g/Día (diarrea).
- Fórmulas comerciales de 0-15 g/litro.

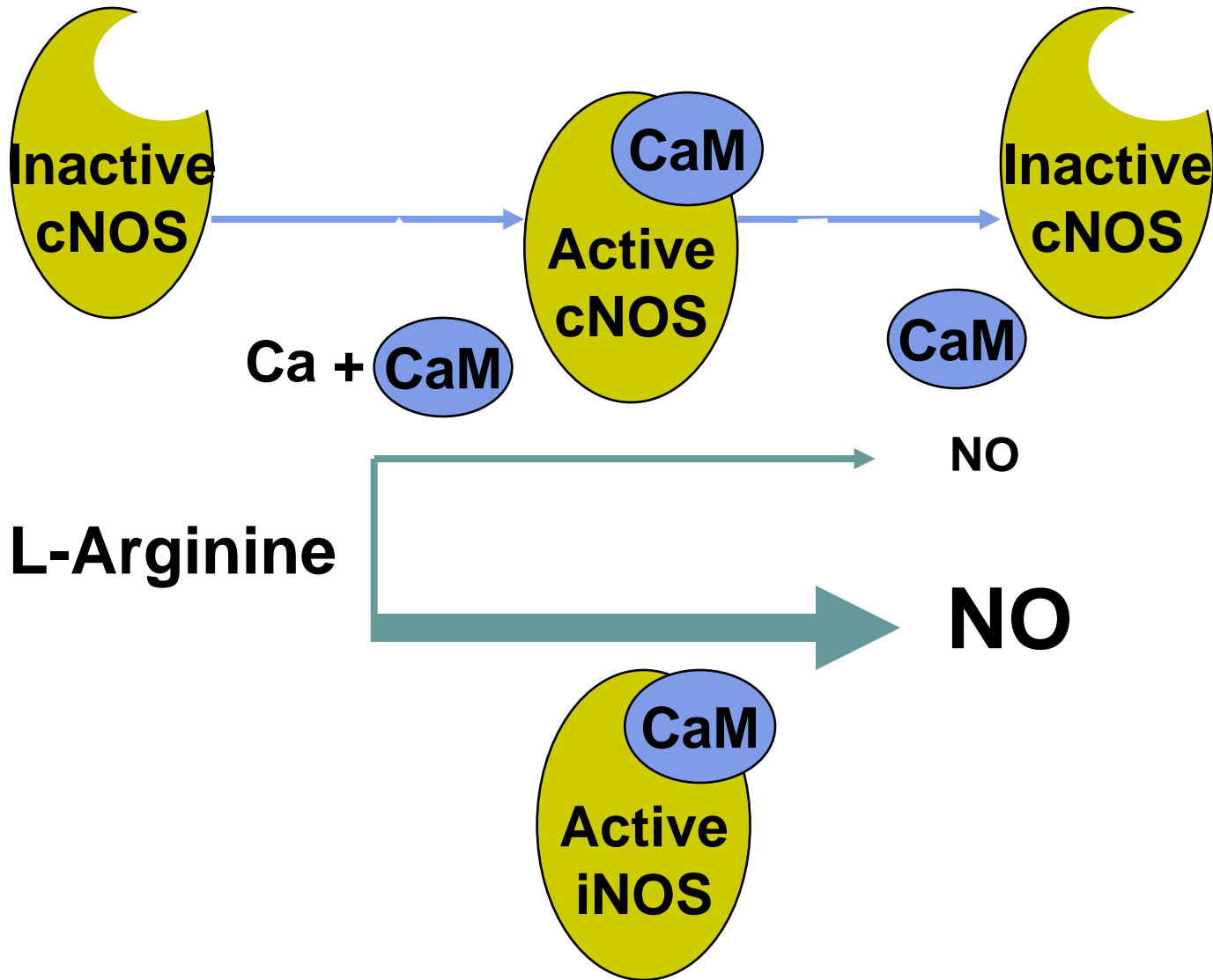


# ARGININA

U. Suchner *et al.*



# Regulación óxido nítrico sintetasa (NOS)

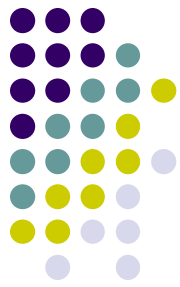




## *PACIENTES CON CIRUGIA GENERAL*

### *estudios preoperatorios*

- Senkel et al., en pac con tumores TDA, el soporte preoperatorio mostró disminución de las complicaciones infecciosas a partir del tercer día.
- Braga et al., 206 pacientes con cáncer gástrico y pancreático, se demostró disminución de las infecciones en los desnutridos (14% vs 40%) y en los bien nutridos (9%-20%).
- Wachler et al., (40 pacientes con tumores de TDA), en el grupo con IN disminuyeron más los marcadores proinflamatorios de la serie B5.
- Tepaske et al., (25 pacientes), disminución de complicaciones infecciosas y mejora de la función renal, en pacientes sometidos a bypass aortocoronario.



## *PACIENTES CON CIRUGIA GENERAL*

### *estudios postoperatorios*

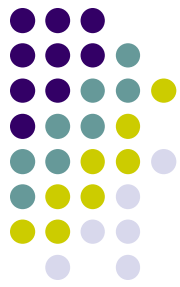
- Daly et al. (85 pacientes) con esofagectomía, gastrectomías, demostraron una disminución en la estancia hospitalaria del 22%.
- Braga et al, en 70 pacientes con gastrectomía y cáncer de páncreas, demostraron disminución del 18 % de infecciones, frente en NPT.
- Senkal et al. (154 pacientes), tumores digestivos altos, se demostró disminución en el nº de infecciones, la estancia (3 días) y en los costes directos.
- Schilling et al. (45 pacientes), tumores colon, se demostró disminución en los marcadores inflamatorios sin mostrar diferencias en variables clínicas.
- Snyderman et al (136 pacientes), tumores digestivos altos (orl), se demostró reducción en el nº de infecciones pulmonares.
- Kemen et al., (42 pacientes), aumentaron los niveles de IgG, IgM y linfocitos B.





## *PACIENTES CON CIRUGIA GENERAL*

- **CONCLUSIONES:** Los pacientes con cirugía programada de tumores de vía digestiva alta son un grupo de elección para la inmunonutrición. Concepto de NUTRICION PREAGRESION
- En este grupo el soporte preoperatorio es efectivo.
- Existe un mínimo de soporte 5-7 días postoperatorio.
- Se ha demostrado una clara disminución de la tasa de infecciones, no existe efecto sobre la mortalidad.
- La disminución de la estancia media es difícil de evaluar en este grupo de trabajos, por la heterogeneidad de las poblaciones de pacientes y Unidades estudiadas.
- **PAUTA IDEAL:** mínimo 5 días preop y mínimo 5-7 días post.



## **BASE DE LA HIPÓTESIS:**

- La inmunonutrición perioperatoria con diversos inmunonutrientes (arginina, ácidos grasos omega 3 y fibra) se ha mostrado eficaz en pacientes críticos y postquirúrgicos con tumores del tubo digestivo.
- Dicha eficacia depende, entre otros factores, del genotipo individual del paciente de los genes que codifican para TNF-alfa y TNF-beta. Los tumores de la vía aérea digestiva alta representan la segunda causa de prevalencia y mortalidad por tumores en los varones españoles.
- **Creemos oportuno estudiar la utilidad de los inmunonutrientes reseñados en pacientes hospitalizados por estos tumores y sometidos a cirugía, siendo nuestra hipótesis la siguiente:**



## **HIPÓTESIS CONCEPTUAL:**

- La inmunonutrición enteral tras cirugía resectiva en pacientes con tumores de vía aérea digestiva alta mejora los parámetros inflamatorios en los sujetos con genotipos TNF-alfa y TNF-beta favorables.

## **HIPOTESIS OPERATIVA**

- La inmunonutrición enteral tras cirugía resectiva en pacientes con tumores de vía aérea digestiva alta da lugar a una mejora de los parámetros bioquímicos nutricionales e inflamatorios con una diferencia en sus concentraciones de interleukinas del 20% en los sujetos con genotipos TNF-alfa y TNF-beta favorables respecto a los no favorables.



## **OBJETIVOS**

### **PRINCIPAL (PARÁMETROS BIOQUÍMICOS):**

Determinar los polimorfismos del genotipo de los factores de necrosis tumoral (TNF) alfa y beta en pacientes con diagnóstico anatomopatológico de carcinoma epidermoide localizados en cabeza y cuello que ingresan en el Hospital Universitario “Del Río Hortega”, son sometidos a cirugía resectiva y reciben nutrición enteral desde el inicio del postoperatorio, estableciendo su relación con la respuesta bioquímica (parámetros inflamatorios) al tratamiento nutricional.

### **SECUNDARIOS:**

1. Determinar el HLA de clase II (DR) en los sujetos en estudio y su relación con la respuesta inflamatoria al tratamiento nutricional.
2. Alicuotar y almacenar el DNA extraído para la constitución de un banco de muestras de enfermos cancerosos.



## ***1. DISEÑO:***

*Estudio observacional de cohortes.*



## **2. SUJETOS DE ESTUDIO:**

### **2.1. RECLUTAMIENTO:**

*Serán reclutados un total de 90 pacientes con cáncer epidermoide de cabeza y cuello durante 3 años. Este tamaño muestral ha sido calculado con el programa C.T.M. ver. 1.1 (Glaxo Wellcome®), teniendo en cuenta una prevalencia de los polimorfismos de TNF en la población general del 5%, con un  $\epsilon$  del 3%, y suponiendo una diferencia del 20% en los resultados de las variables inflamatorias en los pacientes con polimorfismos desfavorables con relación a los favorables (ver literatura).*



## 2.2. CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

*Todos los pacientes con diagnóstico anatomopatológico de carcinoma epidermoide de cabeza y cuello con los siguientes requisitos:*

- *(i) ingreso en los Servicios de ORL del H. U. “Del Río Hortega” de Valladolid, clasificación de los pacientes en función del estadio tumoral;*
- *(ii) realización de cirugía resectiva por su proceso tumoral;*
- *(iii) indicación de soporte nutricional posterior en forma de nutrición enteral, sin contraindicaciones para la misma (obstrucción de tubo digestivo, perforación y/o sangrado activo de tubo digestivo);*
- *(iv) firma de consentimiento informado.*



### 2.3. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

- *Pacientes graves con imposibilidad mecánica para la colocación de sonda nasogástrica en las primeras 24 h. del postoperatorio para iniciar nutrición enteral y que requieran nutrición parenteral al menos 48 h. consecutivas.*





#### 2.4. PAUTA DE SOPORTE NUTRICIONAL:

- *Tras el acto quirúrgico se iniciará nutrición enteral precoz (primeras 24 h. del postoperatorio) con una sonda nasogástrica de 12 frenchs, alcanzando los requerimientos estimados por calorimetría indirecta (DATEX OHMEDA, FINLAND) en el postoperatorio temprano, en un 100% a las 48 horas.*
- *El aporte nutricional diario desde las 48 horas hasta los 20 días será el siguiente: 131 gramos de proteínas, 282 gramos de hidratos de carbono y 92 gramos de lípidos, con 17 gramos de arginina incluidos en los de proteínas; fibra, 10 gramos.*
- *Este aporte se mantendrá un mínimo de 20 días en el postoperatorio, introduciéndose posteriormente dieta oral antes de la salida del estudio.*
- *Se realizará la profilaxis antibiótica habitual con amoxicilina-clavulánico y las curas de la herida quirúrgica habituales en este tipo de pacientes.*



### **3. VARIABLES-RECOGIDA:**

*Los datos clínicos y bioquímicos serán recogidos en tiempo real en fichas nominales para cada paciente e introducidos semanalmente en la base de datos.*

*Los datos bioquímicos serán remitidos por el S. de Análisis Clínicos al Servicio donde se encuentra ingresado el paciente, en tanto que los clínicos serán recogidos a diario por el facultativo responsable del mismo.*

*Los polimorfismos genéticos serán determinados una vez obtenidas todas las muestras, tras su descongelación.*

#### **3.1. VARIABLES CLÍNICAS confusoras:**

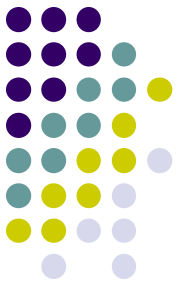
*3.1.1. Frecuencia de infecciones postquirúrgicas:*

*3.1.1.1. Infección urinaria.*

*3.1.1.2. Neumonía.*

*3.1.1.3. Sepsis.*

*VARIABLES dicotómicas (NO=0, SI=1) definidas por cultivo urinario positivo, radiografía de tórax posteroanterior compatible y hemocultivo de sangre periférica, todas ellas con clínica acompañante, respectivamente.*



### 3.1.2. VARIABLES QUIRURGICAS:

3.1.2.1. *Tipo de cirugía (nominal).*

3.1.2.2. *Necesidad de transfusion (n° de hemoconcentrados)*

### 3.2. VARIABLES BIOQUÍMICAS NUTRICIONALES:

3.2.1. *Proteínas totales (PT) (g/dL).*

3.2.2. *Prealbúmina (PA) (mg/dL).*

3.2.3. *Albumina (Alb) (g/dL).*

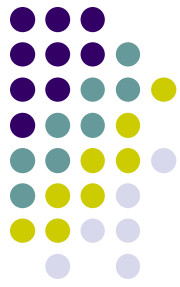
3.2.4. *Trasferrina (TRF) (mg/dL).*

3.2.5. *Proteinograma (fracciones alfa1, alfa2, beta1, beta2, gamma) (g/dL).*

3.2.6. *Linfocitos (L) (x1000/mL).*

*VARIABLES CUANTITATIVAS DETERMINADAS MEDIANTE DIVERSAS METODOLOGÍAS.*

*Instrumentación: (1 y 6): Hitachi 917 (Roche Diagnostics®); (2, 3 y 4): Image (Beckman Instruments®); (5): Paragon CZE-2000 (Beckman Instruments®); (6): Coulter STKS (Coulter®).*



### 3.3. VARIABLES BIOQUÍMICAS INFLAMATORIAS:

3.3.1. *Proteína C reactiva (PCR) (mg/L).*

3.3.2. *Interleuquina 6 (IL6) (pg/dL).*

3.3.3. *Factor de Necrosis Tumoral alfa (TNF-alfa) (pg/dL).*

*Variables cuantitativas determinadas mediante diversas metodologías.*

*Instrumentación: (1): Hitachi 917 (Roche Diagnostics®); (2 y 3): Immulite (Dipesa®).*

### 3.4. VARIABLES GENÉTICAS:

3.4.1. *Genotipo TNF-alfa.*

3.4.1. *Genotipo TNF-beta.*

3.4.3. *HLA-DR.*

*Variables cualitativas determinadas mediante diversas técnicas. Instrumentación: (1, 2 y 3): PCR (Reacción en cadena de la Polimerasa).*



## **4. ANÁLISIS DE DATOS**

### **4.1. CALIDAD Y PROTECCIÓN DE DATOS:**

- *Los datos del estudio serán recogidos en una base de datos de Microsoft Access con licencia oficial de la Universidad de Valladolid (UVA), realizándose un control semanal de seguridad y de calidad de los mismos. La base de datos será registrada en la Agencia Nacional de Protección de Datos ([www.agenciadeprotecciondedatos.es](http://www.agenciadeprotecciondedatos.es)).*
- *Una vez finalizada la recogida, se procederá a su depuración, exportándose, a continuación, al programa estadístico SPSS para Windows v.10.0.6 (SPSS Inc.®) con licencia oficial de la UVA.*



## 4.2. EXPRESIÓN DE LOS DATOS:

- *Se realizará un análisis de la distribución de las variables continuas mediante el test de Kolmogorov-Smirnov.*
- *Para el análisis descriptivo de las variables continuas se utilizará la media (desviación estándar) o la mediana (rango), en tanto que las variables cualitativas se expresarán como frecuencias absolutas y relativas.*
- *Las diferencias entre las variables continuas paramétricas se analizarán con la *t* de Student pareada y no pareada, y las de las no paramétricas con los tests de Friedman, Wilcoxon, *K* Kruskal y U-Mann.*
- *Para comparar variables en varios grupos se utilizará el test de Análisis de la Varianza (ANOVA), con el test post-hoc de Bonferroni.*



## 4.2. EXPRESIÓN DE LOS DATOS:

- *Las diferencias entre las variables cualitativas se analizarán con el test Chi-cuadrado, con correcciones de Fisher y de Yates cuando sea necesario.*
- *Para ajustar los resultados por variables confusoras y detectar interacciones se aplicará un modelo de regresión logística para analizar las variables que influyen en parámetros dicotómicos (endpoint clínico) y de regresión múltiple en el análisis de las variables que influyen en parámetros cuantitativos (parámetros bioquímicos nutricionales e inflamatorias).*
- *Como variable independiente principal analizaremos la influencia del polimorfismo de los genes de TNF alfa y beta (combinaciones pro-inflamatorias vs combinaciones anti-inflamatorias) en las variables previamente citadas (cuantitativas y cualitativas) ajustando el resultado por las otras variables que permanezcan en el modelo final.*
- *Para calcular el riesgo ocasionado por la presencia del factor en estudio se calcularán las incidencias en expuestos y en no expuestos, así como los riesgos relativo y atribuible, con un IC del 95%.*



## **5. LIMITACIONES DEL ESTUDIO:**

- *Las limitaciones de un estudio observacional de cohortes son el largo periodo requerido para un reclutamiento óptimo, así como su coste y la dificultad para estudiar multicausalidad.*
- *Por otra parte la reproductibilidad de los resultados no siempre es sencilla si no se ha efectuado una planificación meticulosa. Creemos que, en nuestro caso, estas limitaciones están minimizadas y que podremos obtener conclusiones válidas y aplicables a la práctica clínica, independientemente de la necesidad de profundización en otros estudios.*





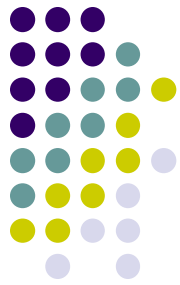
## **6. PLAN DE TRABAJO:**

### 1. ACRÓNIMOS:

Acrónimos de investigadores para la distribución de las tareas: MGS =, RAF =, JV =, OIJ =.

### 2. LUGAR DE DESARROLLO:

Hospital Universitario “Del Río Hortega”. Unidad de Apoyo a la Investigación (UAI). Valladolid.



### 3. CRONOLOGÍA (se incluye tarea, responsable y duración de la tarea):

#### 3.1. PRIMER AÑO:

3.1.1. Revisión bibliográfica, diseño de la base de datos, registro en la Agencia Nacional de Protección de Datos. MGS, DLR (3 meses).

3.1.2. Almacenaje y verificación de material fungible relacionado con el procesamiento y almacenamiento de las muestras. MGS, RAF (1 mes).

3.1.3. Puesta a punto y distribución de espacios del arcón congelador para el almacenamiento de las muestras. MGS, RAF (1 mes).

3.1.4. Puesta a punto de los autoanalizadores para las determinaciones analíticas en tiempo real (Hitachi 917, Image, Paragon CZE-2000, Immulite, Coulter STKS). MGS (1 mes).



### 3.1. PRIMER AÑO:

3.1.5. Almacenaje y verificación de material fungible relacionado con el soporte nutricional y fórmulas de nutrición enteral. OIJ (1 mes).

3.1.6. Inicio en el último trimestre de la inclusión de pacientes, evaluación de criterios de inclusión y recogida y monitorización de variables clínicas. DLR JV (3 meses).

3.1.7. Inicio en el último trimestre de las determinaciones analíticas de rutina. MGS (3 meses).

3.1.8. Control de calidad de los sistemas analíticos (3 meses). RAF (3 meses).

3.1.9. Adquisición y montaje del Laboratorio de Biología Molecular para las determinaciones genéticas. MGS (1 año).



## 3.2. SEGUNDO AÑO:

- 3.2.1. Continuación de la inclusión de pacientes, evaluación de criterios de inclusión y recogida y monitorización de variables clínicas. DLR, JV (1 año).
- 3.2.2. Continuación de las determinaciones analíticas de rutina. MGS, (1 año).
- 3.2.3. Cumplimentación de las fichas personalizadas con todas las variables del paciente, encriptación de los datos e inclusión de los mismos en la base de datos. OIJ, MGS, JV (semanalmente, 1 año).
- 3.2.4. Evaluación del método analítico y primeras pruebas en el laboratorio de Biología Molecular. MGS (1 año).
- 3.2.5. Control de calidad en la conservación de las muestras. MGS (1 año).
- 3.2.6. Recogida de muestras en individuos sanos para grupo control. MGS (1 año).



### 3.3. TERCER AÑO:

3.3.1. Las tareas y responsables del segundo año se mantendrán durante el primer semestre hasta completar el número de pacientes requerido por el estudio.

3.3.2. Realización de las determinaciones genéticas mediante PCR. MGS (tercer trimestre).

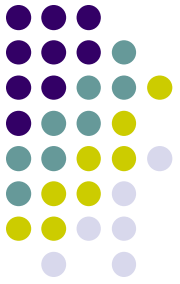
3.3.3. Verificación de las bases de datos. RAF, MGS (tercer trimestre).

3.3.4. Actualización de la búsqueda bibliográfica. RAF, JV (1 mes).

3.3.5. Realización del trabajo estadístico. MGS, RAF (1 mes).

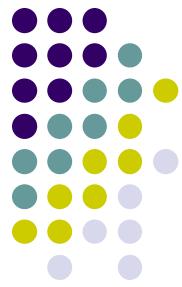
3.3.6. Elaboración de conclusiones y discusión de resultados. MGS, RAF (1 mes).

3.3.7. Redacción de memoria y presentación de resultados en comunicaciones a congresos nacionales e internacionales. MGS, RAF, DLR , JV.



## **7. ARTICULOS SELECCIONADOS EN EL ÁREA DE LA INMUNONUTRICIÓN CLÍNICA:**

- De Luis DA, Aller R, Bachiller P, Eiros Bouzas JM, Arranz M, Martín J, Izaola O, Ro-mero E. Nutritional treatment for acquired immunodeficiency virus infection using a enterotropic peptide-based formula enriched with n3 fatty acids: a randomized prospective trial. Eur J Nutrition. 2001; 55; 1048-1052.
- De Luis DA, Izaola O, Aller R, Cuellar L, Terroba MC. Postsurgery enteral immunonu-trition in head and neck cancer patients. Eur J Clin Nutr 2002; 56: 1126-1129.
- De Luis DA, Izaola O, Cuellar L, Terroba MC, Arranz M, Fernández N, Aller R. Effect on c-reactive protein and interleukins blood levels in postsurgery arginine-enhanced enteral nutrition in head and neck cancer patients. Eur J Clin Nutr 2003; 57 (1): 96-9.
- D.A de Luis, O izaola, R Aller, L Cuellar, MC Terroba. Clinical and epidemiological characteristics of patients with home enteral nutrition. Eur J Clin Nutrition. 2003;57:612-615.



## **8. APLICABILIDAD**

*1. UTILIDAD CLINICA: Demostrar que los pacientes con genotipos de TNF alfa y beta “favorables” obtienen un mayor beneficio clínico con la suplementación enteral con inmunonutrientes que los que pacientes con genotipos “desfavorables”.*

*2. UTILIDAD ECONOMICA: Disminuir los costes hospitalarios generados por los pacientes con tumores de vía aereodigestiva alta (segunda causa en varones de tumores malignos y mortalidad por tumores en España) mediante la adecuada selección de los mismos para el tratamiento con inmunonutrientes. Esta reducción se fundamenta en la disminución de la estancia media hospitalaria, de los gastos generados por las complicaciones perioperatorias y de los derivados de la inmunonutrición en los pacientes que no responden a la misma*



*3. UTILIDAD PARA EL PACIENTE: Mejorar la sensación subjetiva de salud del paciente al disminuir su estancia hospitalaria y las complicaciones postquirúrgicas, cuando la indicación de tratamiento con inmunotriantes es adecuada.*

*4. AUMENTO DE LA CALIDAD EN LOS PROCESOS. Mejorar la calidad asistencial al aumentar la eficiencia de las intervenciones, la calidad percibida por el paciente al disminuir las complicaciones postoperatorias y la calidad operativa o económica al disminuir los costes generados por el ingreso.*

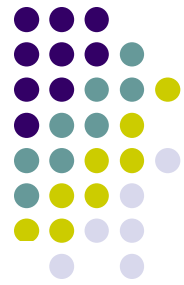




## **9. PRESUPUESTO**

*1. DETALLADO*

*2. SOBRESTIMAR*



**Influence of G308A polymorphism of tumor necrosis factor- $\alpha$  gene on inflammatory markers in postsurgical head and neck cancer patients with early enteral nutrition**

Daniel Antonio de Luis, M.D.<sup>a,\*</sup>, Manuel Gonzalez Sagrado, M.D.<sup>a</sup>, Luis Angel Vallejo, M.D.<sup>a</sup>, Luis Marfa Gil Carcedo, M.D.<sup>a</sup>, Olatz Izaola, M.D., Ph.D.<sup>a</sup>, Luis Cuellar, M.D., Ph.D.<sup>a</sup>, Marfa Concepción Terroba, M.D., Ph.D.<sup>a</sup>, and Rocío Aller, M.D.<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Institute of Endocrinology and Nutrition, Medicine School and Hospital Rio Hortega, University of Valladolid, Valladolid, Spain  
<sup>b</sup> Hospital Clínico, University of Valladolid, Valladolid, Spain

Manuscript received January 10, 2007; accepted April 23, 2007.

Table 3

Biochemical and hematologic parameters

Parameters	Basal	Day 6
Prealbumin (mg/dL)		
Group I <sup>†</sup>	12 ± 4.4	25.3 ± 3.9*
Group II <sup>‡</sup>	13.9 ± 5.4	20.2 ± 5.8*
Transferrin (mg/dL)		
Group I	142.7 ± 19.3	187.1 ± 39.5*
Group II	149.8 ± 48.1	200.7 ± 52*
C-reactive protein (mg/dL)		
Group I	105.1 ± 60	53.8 ± 62.3*
Group II	99.5 ± 46	43.9 ± 51.9*
Interleukin-6 (pg/mL)		
Group I	20.1 ± 22	6.2 ± 4.1*
Group II	22.3 ± 38	9.2 ± 7.4*
Tumor necrosis factor- $\alpha$ (pg/mL)		
Group I	8.3 ± 5.8	7.7 ± 4.6
Group II	9.1 ± 6.1	5.7 ± 1.8
Lymphocytes (10 <sup>3</sup> /mL)		
Group I	1102 ± 468	1600 ± 537*
Group II	1441 ± 739	1669 ± 614*

\*  $P < 0.05$  versus basal values. No statistical differences were detected between groups.

<sup>†</sup> Wild group (G308G).

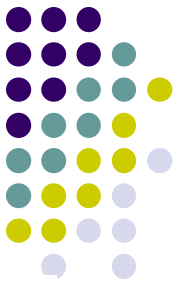
<sup>‡</sup> Mutant group (G308A).

Table 1

Composition of enteral diet (per 100 mL)

Total energy (kcal)	125
Protein (g) (casein)	6.3
Total lipid (g)	4.9
$\omega$ -6/ $\omega$ -3	5/1
Linoleic acid	1.3
$\alpha$ -Linolenic acid	0.3
Carbohydrate (g)	14.1
Dietary fiber (g)*	0.9

\* Oligofructose, inulin, soy polysaccharide, resistant starch, arabic gum, and cellulose.

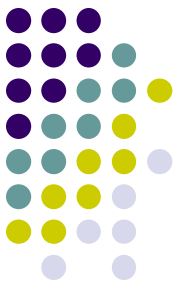


## ORIGINAL ARTICLE

# Clinical and biochemical outcomes after a randomized trial with a high dose of enteral arginine formula in postsurgical head and neck cancer patients

DA de Luis<sup>1</sup>, O Izaola<sup>1</sup>, L Cuellar<sup>1</sup>, MC Terroba<sup>1</sup>, T Martin<sup>1</sup> and R Aller<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Medicine School and Unit of Investigation, Institute of Endocrinology and Nutrition, Hospital Rio Hortega, University of Valladolid, Valladolid, Spain and <sup>2</sup>Hospital Rio Hortega, Hospital Clinico, University of Valladolid, Valladolid, Spain

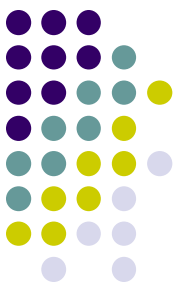


- . *72 pacientes con tumor de cabeza y cuello*
- . *Soporte nutricional (32 kcal/kg y 1,7 g/proteína/kg)*

- . *Grupo I fórmula hiperproteica convencional.*
- . *Grupo II fórmula enriquecida **17 g/día** arginina.*

**Table 2** Patients characteristics

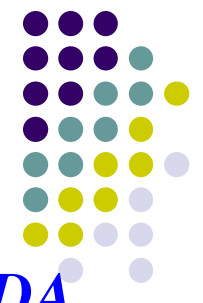
	<i>Group I</i>	<i>Group II</i>
Age (years)	62.1 ± 12	61.5 ± 11
Men/women	4/31	3/34
Body weight (kg)	68.4 ± 11	68.5 ± 17
Body mass index	24 ± 4	25.1 ± 5.3
<i>Disease stage</i>		
I	0	0
II	1	1
III	7	9
IV	27	27
<i>Diagnosis of disease</i>		
Oral cavity	14	16
Larynx	21	21



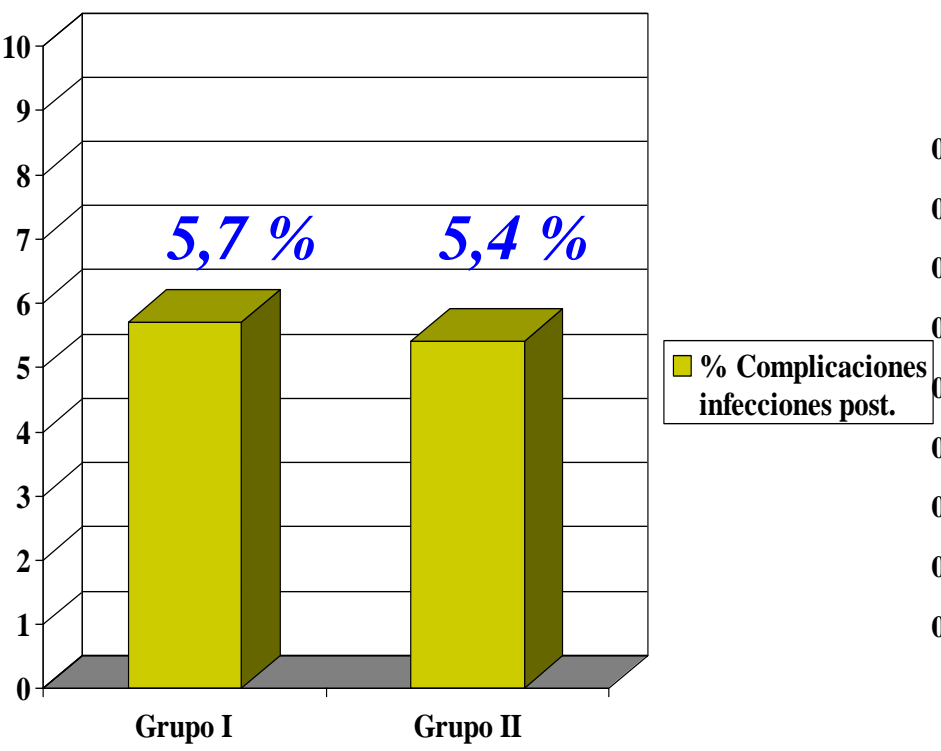
**Table 3** Blood protein levels, lymphocytes and anthropometric parameters

<i>Parameters</i>	<i>Basal</i>	<i>Day 12</i>
<i>Albumin (g/dl)</i>		
Group I	2.43 ± 0.5	3.26 ± 0.7 <sup>a</sup>
Group II	2.37 ± 0.5	3.3 ± 0.55 <sup>a</sup>
<i>Prealbumin (mg/dl)</i>		
Group I	12.1 ± 7.2	21.8 ± 7.6 <sup>a</sup>
Group II	11.7 ± 4.2	23.1 ± 7.4 <sup>a</sup>
<i>Transferrin (mg/dl)</i>		
Group I	135.1 ± 29.3	180.6 ± 55.7 <sup>a</sup>
Group II	126.9 ± 41.8	194 ± 43 <sup>a</sup>
<i>Lymphocytes (10<sup>3</sup> μl/mm<sup>3</sup>)</i>		
Group I	1521 ± 422	1678 ± 1018 <sup>a</sup>
Group II	1205 ± 784	1552 ± 830 <sup>a</sup>
<i>Weight (kg)</i>		
Group I	68.4 ± 11	67.6 ± 10.2
Group II	68.5 ± 17	67.4 ± 10.8
<i>Fat mass (kg)</i>		
Group I	56.6 ± 11.6	54.4 ± 9.7
Group II	56.3 ± 11.5	53.7 ± 10.4
<i>Fat-free mass (kg)</i>		
Group I	12.1 ± 7.4	14.1 ± 7.5
Group II	11.9 ± 8.7	13.4 ± 7.4

<sup>a</sup>*P* < 0.05, with basal values.

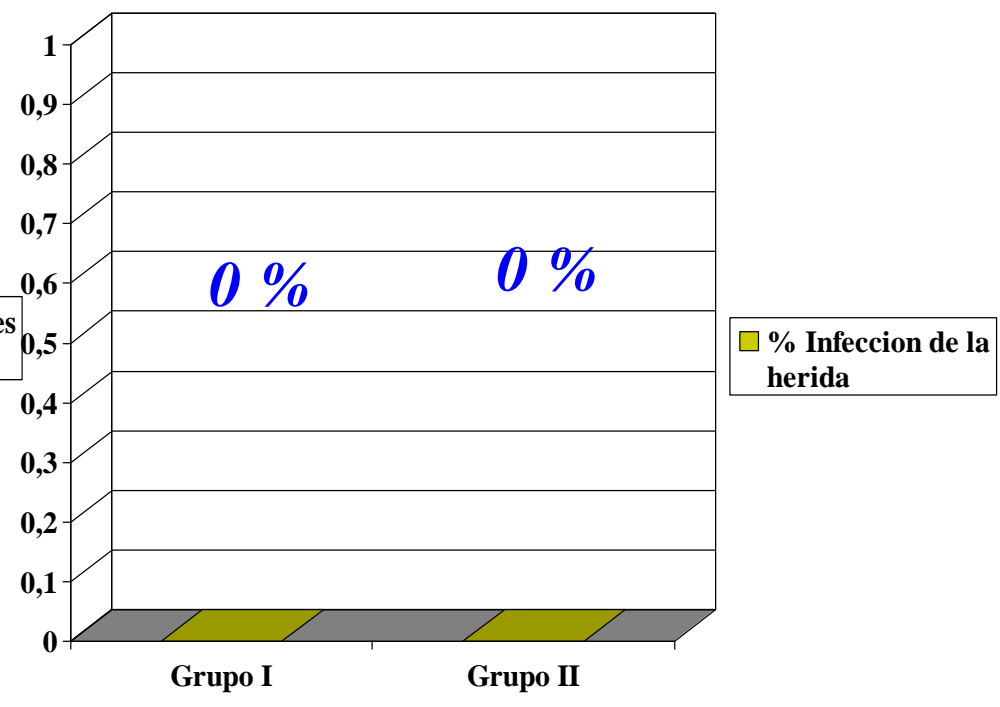


# *INFECCIONES GENERALES*



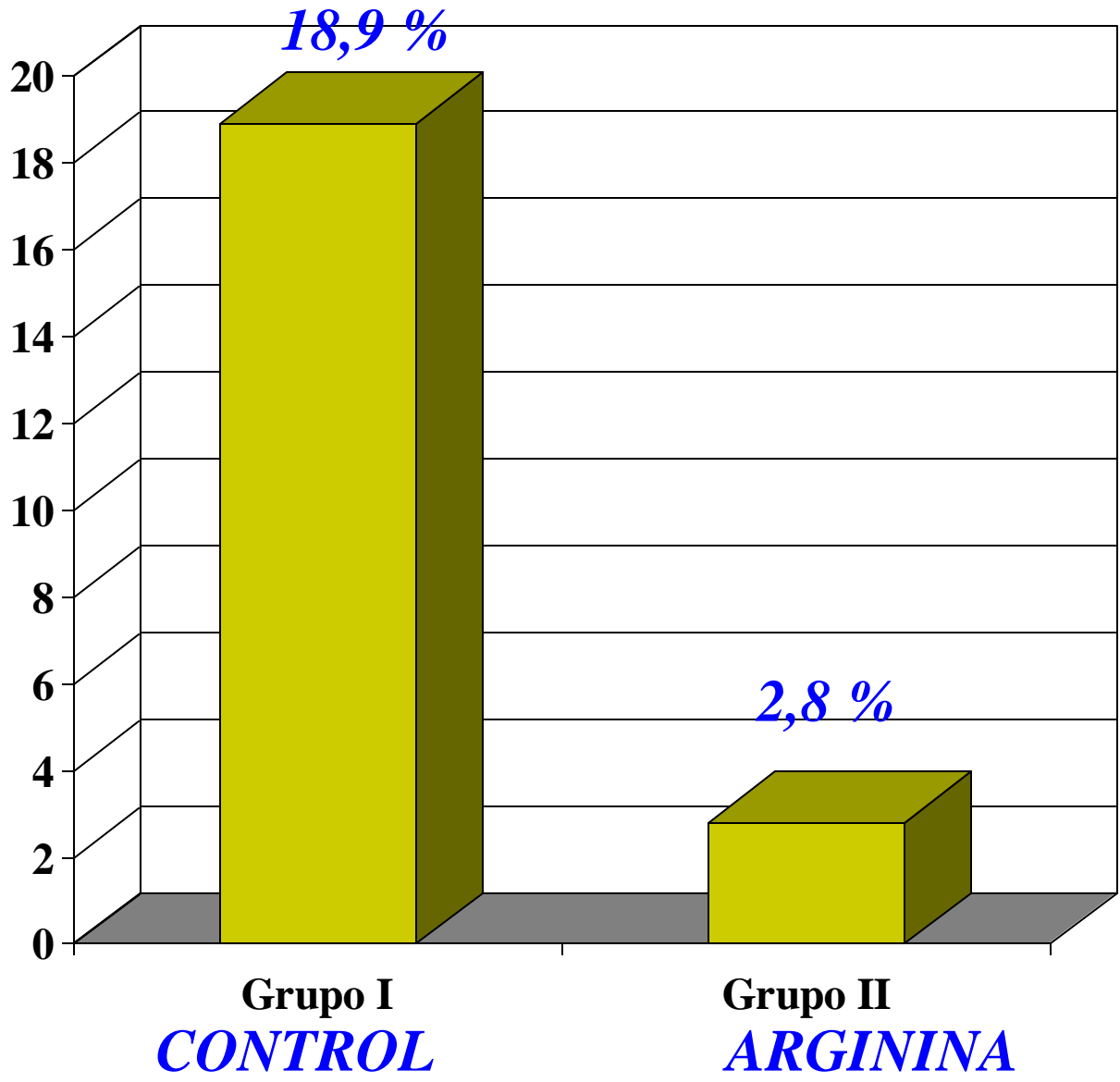
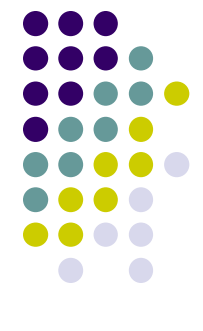
*CONTROL ARGININA*

# *INFECCIONES HERIDA*

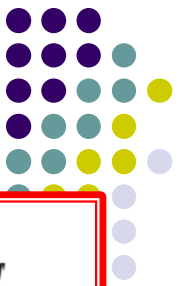


*CONTROL ARGININA*

$P < 0,05$



 **% FISTULA**



*Int. J. Oral Maxillofac. Surg.* 2009; 38: 103–110  
doi:10.1016/j.ijom.2008.12.008, available online at <http://www.sciencedirect.com>

*International Journal of*  
**Oral &  
Maxillofacial  
Surgery**

Invited Review Paper  
Head and Neck Oncology

A systematic review of the role  
of immunonutrition in patients  
undergoing surgery for head  
and neck cancer

**W. D. Stableforth<sup>1</sup>, S. Thomas<sup>2</sup>,  
S. J. Lewis<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Department of Gastroenterology, Derriford  
Hospital, Plymouth, UK; <sup>2</sup>Department of  
Maxillo-facial Surgery, Bristol Royal Infirmary,  
Bristol, UK



Table 2. Nutritional supplements and regimes.

Study	No of groups	Groups	Control	Active	Isocaloric/ iso-nitrogenous	Target energy intake	Duration of supplementation (days)		Post-op day commenced
							Pre-operation	Post-operation	
SNYDERMAN 1999 <sup>18</sup>	4	1. Active pre & post operative, 2. Active postoperative only, 3. Control pre & post operative, 4. Control postoperative only	Polymeric (Replete <sup>®</sup> , Resource <sup>®</sup> , Isosource <sup>®</sup> , Jevity <sup>®</sup> , Vivonex <sup>®</sup> , Osmolite <sup>®</sup> )	Polymeric + arginine (Impact <sup>®</sup> )	Not stated	Preoperation 500 kcal Postoperation 1000 kcal	>5 days	>7days	Not stated
RISO 2000 <sup>16</sup>	2	1. Active and 2. Control postoperative enteral, both with parenteral nutrition for 3 days	Polymeric (Nutrison protein plus <sup>®</sup> )	Polymeric + arginine (Nutrison intensive <sup>®</sup> )	Yes	31Kcal/Kg	None	>10 Partial	Within 24h
VAN BOKHORST-DE VAN DER SCHUEREN 2000/2001 <sup>20,21</sup>	3	1. No pre-op + postoperative, 2. pre-op + post-operative, 3. arginine supplemented pre-op + post-operative	Polymeric	Polymeric + arginine	Yes	150% of basal requirement	7-10 days	>21 Total Laryngectomy >10 days	Within 24h
DE LUIS 2002 <sup>2</sup>	2	Postoperative	Polymeric	Polymeric + arginine + fiber	Yes	Requirements	None	>10 days	Within 24h
DE LUIS 2003 <sup>6</sup>	2	Postoperative	Polymeric	Polymeric + arginine	Yes	Requirements	None	>10 days	Within 24h
DE LUIS 2004 <sup>5</sup>	2	Postoperative	Polymeric + fiber	Polymeric + arginine + fiber	Yes	Requirements	None	>10 days	Within 24h
DE LUIS 2005 <sup>3</sup>	2	Postoperative	Polymeric	Polymeric + arginine	Yes	Requirements	None	>10 days	Within 24h
FELEKIS 2005 <sup>11</sup>	2	Active pre & post operative vs no pre op or post op	Polymeric	Undefined enteral immunonutrition	Yes	Not stated	6 days	8 days	Not stated
DE LUIS 2005 <sup>4</sup>	2	Postoperative	Polymeric + arginine	Polymeric + ω3 fatty acids	Not stated	Requirements	None	12 weeks	At hospital discharge
DE LUIS 2007 <sup>7</sup>	2	Postoperative	Polymeric	Polymeric + arginine	Yes	Requirements	None	>10 days	Within 24h



## **10. AGENCIAS FINANCIADORAS**



## ***INSTITUTO DE SALUD CARLOS III***

***Dirección Web: <http://www.isciii.es/htdocs/index.jsp>***



## Recursos humanos

[Ayudas Predoctorales de Formación en Investigación en Salud \(PFIS\)](#)

[Ayudas Predoctorales de Formación en Gestión de la Investigación en Salud \(FGIN\)](#)

[Ayudas para contratos de formación en investigación Río Hortega para profesionales que hayan finalizado el periodo de FSE](#)

[Bolsas de Ampliación de Estudios \(BAE\)](#)

[Contratos Posdoctorales de Perfeccionamiento Sara Borrell](#)

[Contratos de investigadores en el SNS Miguel Servet](#)

[Contratos de Técnicos de apoyo a la investigación en el SNS](#)

## Proyectos de investigación

[Proyectos de investigación en salud](#)

[Proyectos de investigación clínica no comercial con medicamentos de uso humano](#)

[Proyectos de investigación en evaluación de tecnologías sanitarias y servicios de salud](#)

## Infraestructuras científico tecnológicas

[Infraestructuras científico tecnológicas para centros del SNS](#)

## Articulación del Sistema

[RETICS \(Redes temáticas de investigación cooperativa en salud\)](#)

## Actuaciones complementarias de refuerzo

[Acciones de dinamización del entorno investigador y tecnológico del SNS](#)

## Actuación institucional sobre los Institutos de Investigación Sanitaria

[Contratos de Investigadores Senior de Institutos de Investigación Sanitaria \(Contratos ISIS\)](#)

[Programa de Mejora de Infraestructuras \(PROMIS\)](#)



# ***MINISTERIO DE CIENCIA Y TECNOLOGIA***

***Dirección Web:***

***[http://](http://www.mineco.gob.es/) www.mineco.gob.es/***



## Formación RRHH

- Formación de personal investigador.
- Formación de profesorado universitario.
- Ayudas para el desarrollo de tesis doctorales "Junta para la ampliación de estudios".
- Formación de personal investigador en agroalimentación.

## Movilidad RRHH

- Estancias de profesores e investigadores en centros extranjeros.
- Estancias de profesores e investigadores extranjeros en centros españoles.
- Estancias de investigadores posdoctorales en centros extranjeros.

## Contratación e incorporación de RRHH

- Ramón y Cajal.
- Juan de la Cierva.
- Personal técnico y de apoyo.
- Torres Quevedo.
- Contratación de doctores.
- Contratación de personal técnico de investigación y de transferencia de conocimiento.
- Contratación de investigadores en investigación agraria y alimentaria

## Otras actuaciones

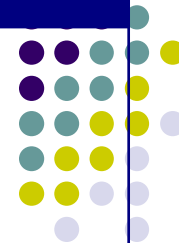
- Programa de incentivación de la incorporación e intensificación de la actividad investigadora (I3).
- Premios nacionales de investigación.
- Programa de Formación en RRHH "Salvador de Madariaga".

## Proyectos de Investigación Fundamental

- Investigación fundamental no-orientada.
- Actividad investigadora Consolider-Ingenio 2010.
- Investigación fundamental orientada a la transmisión de conocimiento a la empresa (TRACE).
- Acciones complementarias a los proyectos de investigación fundamental no orientada.
- Investigación fundamental orientada a los recursos y tecnologías agrarias en coordinación con las CCAA.

## Proyectos de Investigación Aplicada

- Investigación aplicada industrial.
- Investigación aplicada colaborativa.
- Subprograma aeroespacial.
- Centros tecnológicos.



## Proyectos de desarrollo experimental

- Subprograma de desarrollo experimental industrial.
- Subprograma de centros tecnológicos.
- Subprograma de medio ambiente y ecoinnovación.

## Otras actuaciones

- Proyectos empresariales de I+D+I.
- Proyectos aeronáuticos cualificados civiles.
- Proyectos de innovación del Plan Avanza en cooperación con las comunidades autónomas.

## Proyectos de innovación

- InnoEmpresa.

## Infraestructuras científico-tecnológicas

Subprograma de diseño, viabilidad, acceso y mejora de las ICTS.

Subprograma para adquisición de infraestructura científico-técnica en los centros de I+D agroalimentaria del INIA y de las Comunidades Autónomas.

Subprograma de actuaciones científicas y tecnológicas en Parques Científicos y Tecnológicos.

Subprograma de proyectos de infraestructura científico-tecnológica cofinanciadas con el Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER).

Subprograma de creación y consolidación de centros tecnológicos (CREA).

Subprograma de apoyo a la implantación de sistemas de gestión y de departamentos de I+D+i en empresas.



## Transferencia de tecnología, valorización y promoción de empresas de base tecnológica

## Otras actuaciones

- Apoyo a la función transferencia en centros de investigación.
- Apoyo a la creación de la Joven Empresa Innovadora (JEI).
- Creación de empresas innovadoras de base tecnológica en parques científicos y tecnológicos (CEIPAR).

- Fondo de fondos capital de riesgo (NEOTEC).

- Subprograma de apoyo a Agrupaciones Empresariales Innovadoras (AEI).
- Subprograma de apoyo a Plataformas Tecnológicas.

- Subprograma de apoyo a consorcios estratégicos nacionales de investigación técnica (CENIT).
- Subprograma de apoyo a proyectos singulares estratégicos.
- Convocatoria extraordinaria 2009, Subprograma de PSE/Energía. Plan E.
- Subprograma de apoyo a proyectos de cooperación público-privada relativa a transportes e infraestructuras.



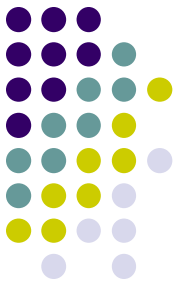
***JUNTA CASTILLA Y LEON- Sanidad***

***Dirección Web:***

***<http://www.salud.jcyl.es/>***



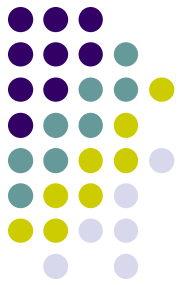
***Dirección General de Desarrollo Sanitario***  
***Gerencia Regional de Salud***



***JUNTA CASTILLA Y LEÓN- Educación***

***Dirección Web:***

***<http://www.jcyl.uni.es/>***



***PRIVADAS***

Entidad	Ayudas	Dirección Web	
<b>AECC</b>	Ayudas a la Investigación en Oncología Ayudas para la formación en investigación id.	<a href="http://www.todocancer.com/ESP/Fundacion+Cientifica">http://www.todocancer.com/ESP/Fundacion+Cientifica</a>	
<b>Alicia Koplowitz</b>	Proyectos en psiquiatría infancia y adolescencia y enfermedades neurodegenerativas tempranas Becas para estancias cortas	<a href="http://www.fundacionaliciakoplowitz.org">http://www.fundacionaliciakoplowitz.org</a>	
<b>Banco Sabadell</b>	Premio Investigación Biomédica	<a href="https://www.bancsabadell.com/">https://www.bancsabadell.com/</a>	
<b>BBVA</b>	Premios Fundación BBVA Fronteras del Conocimiento en Biomedicina	<a href="http://w3.grupobbva.com/TLFU/premios/fronteras/index.html">http://w3.grupobbva.com/TLFU/premios/fronteras/index.html</a>	
<b>Caja Burgos</b>	Ayudas a la Investigación Clínica	<a href="http://www.cajadeburgos.es/osc/ayudas/default.htm">http://www.cajadeburgos.es/osc/ayudas/default.htm</a>	
<b>Danone</b>	Premio Dr. Carles Martí Hennebergh a la Trayectoria Científica en Nutrición, Alimentación y Salud Premio a la Divulgación Científica-Periodística (id.) Becas para la Investigación Científica (id.) Ayuda a Diplomados (id.)	<a href="http://www.institutodanone.es/">http://www.institutodanone.es/</a>	
<b>FIPSE</b>	Ayudas a proyectos de investigación sobre VIH/sida	<a href="http://www.fipse.es/">http://www.fipse.es/</a>	
<b>Grífols</b>	Premio de investigación sobre bioética Becas Proyectos investigación bioética	<a href="http://www.fundaciongrifols.org/">http://www.fundaciongrifols.org/</a>	
<b>IEH</b>	Premio a la Investigación (proyectos de investigación y trabajos científicos finalizados)	<a href="http://www.institutohuevo.com/scripts/investigacion.asp">http://www.institutohuevo.com/scripts/investigacion.asp</a>	
<b>La Caixa</b>	Doctorados en Biomedicina en España	<a href="http://obrasocial.lacaixa.es/becas/becas_es.html">http://obrasocial.lacaixa.es/becas/becas_es.html</a>	
<b>Mapfre</b>	Ayudas a la Investigación en Salud Becas Ignacio Hernando de Larramendi Beca Primitivo de Vega	<a href="http://www.mapfre.com/fundacion/es/salud.shtml">http://www.mapfre.com/fundacion/es/salud.shtml</a>	
<b>Mutua Madrileña</b>	Ayudas a la Investigación Médica Becas para la realización de tesis doctoral Becas para la ampliación de estudios en el extranjero	<a href="http://www.mutua-mad.es/FundMM/jsp/Fhome.jsp">http://www.mutua-mad.es/FundMM/jsp/Fhome.jsp</a>	
<b>Pfizer</b>	Premios de investigación Fundación Pfizer	<a href="http://fundacionpfizer.org/#1">http://fundacionpfizer.org/#1</a>	
<b>Santiago Dexeus Font</b>	Ayudas para proyectos de investigación básica y clínica, tesis doctorales y ensayos clínicos Becas de ampliación de estudios en obstetricia y ginecología. Premios a proyectos de investigación en id.	<a href="http://www.fundaciondexeus.org/esp/produc.html">http://www.fundaciondexeus.org/esp/produc.html</a>	

**CENTRO DE INVESTIGACION DE ENDOCRINOLOGÍA Y**

**NUTRICIÓN CLINICA**

[WWW.IENVA.ORG](http://WWW.IENVA.ORG)



[dadluis@med.uva.es](mailto:dadluis@med.uva.es)



**Gracias por  
su atención**



**SVO ENDOCRINOLOGIA Y NUTRICION  
HCUVA**



HOSPITAL UNIVERSITARIO  
RÍO HORTEGA

**UNIDAD DE INVESTIGACION**

**HURH**