

AANEP Asociación Argentina de Nutrición Enteral y Parenteral. República Argentina

APOYO NUTRICIONAL EN LA SEPSIS

*Andrés Martinuzzi*¹.

RESUMEN

La sepsis es una situación clínico-metabólica que comporta un elevado riesgo de mortalidad para el paciente críticamente enfermo, pues puede desembocar en la falla múltiple de órganos (FOM), lo que obligaría a nuevas, intensas y agresivas acciones terapéuticas con tal de preservar la vida del enfermo. Hoy se acepta que el apoyo nutricional se integre dentro del tratamiento general del paciente en el que se ha diagnosticado la sepsis. Sin embargo, todavía la intimidad del apoyo nutricional en la sepsis está envuelta en contradicciones y polémicas. El apoyo nutricional debe iniciarse solo cuando se asegure la estabilidad hemodinámica y del medio interno del enfermo, y la perfusión esplácnica. Las cantidades de nutrientes a aportar (energía incluida) se ajustarán a la capacidad del paciente de utilizarlos efectivamente. Se han identificado nutrientes que pueden influir sobre la actividad del sistema inmune, como la glutamina, los nucleótidos, los oligoelementos y los ácidos grasos $\omega 3$. La vía enteral debe preferirse antes que la parenteral para el aporte de los nutrientes prescritos, como complemento de los esquemas de nutrición parenteral (NP), y como estrategia de prevención de la progresión de la FOM. Las dietas de inmunomodulación (DIM) que incorporan glutamina y antioxidantes pudieran ser beneficiosas para la supervivencia del paciente, el destete del ventilador, y el acortamiento de la estadía hospitalaria. La NP debe considerarse cuando la vía enteral no es suficiente para satisfacer los requerimientos nutrimentales del paciente. Se han formulado preparaciones de dipéptidos de glutamina y emulsiones de lípidos que incorporan aceites de pescado de las que se espera permitan un mejor tratamiento de la sepsis, pero los resultados acumulados han sido contradictorios, e incluso contraproducentes. La suplementación parenteral con selenio en la sepsis ha sido discutida, pero no se han podido demostrar los beneficios del aporte de cantidades suprafisiológicas de este oligoelemento. El apoyo nutricional en la sepsis debe evolucionar para no solo satisfacer los requerimientos nutricionales del enfermo y vehicular nutrientes de forma efectiva, sino también modificar la respuesta del huésped a la sepsis y la actividad del sistema inmune y prevenir las complicaciones de la sepsis. *Martinuzzi A. Apoyo nutricional en la sepsis. RCAN Rev Cubana Aliment Nutr 2016;26(2):323-337. RNPS: 2221. ISSN: 1561-2929.*

Palabras clave: *Sepsis / Paciente crítico / Disfunción múltiple de órganos / Nutrición artificial / Apoyo nutricional.*

¹ Especialista en Medicina Crítica y Terapia Intensiva. Director de Residencia Universitaria de Terapia Intensiva, Centro Médico Integral del Comahue (CMIC), Neuquén (Provincia Neuquén). Presidente de la Filial Neuquén-Río Negro de la AANEP Asociación Argentina de Nutrición Enteral y Parenteral. Secretario de la Filial Comahue de la SATI Sociedad Argentina de Terapia Intensiva. Experto en Soporte Nutricional.

INTRODUCCIÓN

La sepsis es un evento particularmente dramático en la evolución del paciente críticamente enfermo, representa la causa más importante de ingreso en una unidad de cuidados críticos (UCI), y ocasiona gran parte de la morbilidad observada en ellas.¹ La sepsis puede predisponer al daño simultáneo/ secuencial de los órganos y sistemas de la economía, y con ello, la ruptura de los mecanismos homeostáticos del enfermo, y la imposibilidad de responder adecuadamente frente a la agresión.¹ La vasodilatación arterial sistémica, el edema pulmonar no cardiogénico, el síndrome de distrés respiratorio (SDRA) con su consecuente hipoxia (lo que puede obligar a la asistencia ventilatoria mecánica), e incluso la disfunción orgánica múltiple (DOM), se cuentan entre las respuestas que la sepsis desencadena en el organismo.¹ Solo en los Estados Unidos se registran 700,000 casos anuales de sepsis, y la mortalidad suele rondar el 30%.¹ La Encuesta Nacional sobre la Incidencia de Infecciones Hospitalarias completada en la República Argentina reportó una prevalencia del 24.0% de infección: condición inductora de sepsis, en 359 pacientes adultos atendidos en 53 unidades de cuidados críticos.¹

Aunque la corrección del foco séptico, la antibioterapia enérgica y el soporte hemodinámico y ventilatorio constituyen la base del tratamiento del paciente séptico, otras medidas deben ser también consideradas en las fases iniciales de la sepsis a fin de contribuir a la recuperación del paciente, entre ellas, el soporte metabólico y nutricional.²

El soporte metabólico y nutricional (SN) haría posible no solo satisfacer las necesidades que exhibe el paciente (incrementadas por demás) de energía, nitrógeno y otros nutrientes, sino también modificar proactivamente el sistema inmune para “montar” una respuesta más efectiva ante la infección, la sepsis, y la agresión metabólica que se echa a andar como consecuencia de los

eventos anteriores. Pero puede ocurrir que muchos pacientes sépticos no reciban el SN que les corresponde. Un estudio completado en una UCI de un hospital interzonal de agudos de la provincia Buenos Aires (Argentina) reveló que la décima parte de los pacientes admitidos no recibió SN de ningún tipo.² De entre las características clínicas que fueron pesquisadas como causas de la exclusión del enfermo atendido en la UCI de los esquemas de SN, la inestabilidad hemodinámica se constituyó en el obstáculo más formidable para la implementación temprana del SN, y la conducción sin interrupciones del mismo.²

Se han emitido recomendaciones pertinentes para la identificación y tratamiento de la inestabilidad hemodinámica (IH) presente en el paciente a la admisión en la UCI como práctica esencial tendiente a garantizar la supervivencia del mismo.³ La IH debe tratarse según protocolos elaborados con arreglo a “Buenas Prácticas” y validados en cada unidad según la organización, la cultura, y las evidencias acumuladas; y apelando al uso de cristaloides, coloides y amins vasoactivas, tal y como se ha avanzado en la campaña “Sobreviviendo a la sepsis”.³

Se ha demostrado que la implementación de paquetes de reanimación, junto con la remoción del foco infeccioso, y una antibioticoterapia agresiva (en muchas ocasiones basada en la experiencia acumulada, y sin aguardar por los resultados de los cultivos microbiológicos), pueden disminuir la mortalidad del paciente séptico.³ En vista de lo anterior, cabría preguntarse: ¿Influye de alguna manera la nutrición artificial sobre la evolución de la sepsis? Yendo más lejos: ¿Puede la nutrición artificial influir sobre la morbilidad, la mortalidad, y la estadía hospitalaria del paciente críticamente enfermo?

En este punto se puede afirmar que no se ha demostrado de forma concluyente que el SN mejore la supervivencia del enfermo, o lo proteja de las complicaciones de la sepsis.⁴ La implementación y conducción de esquemas de SN en el paciente crítico puede que no resulte

en los beneficios anticipados.⁴ Pudiera ocurrir incluso que la morbi-mortalidad sea más elevada en los pacientes que reciban SN.⁴

La propia *praxis* ha hecho posible arribar a un escenario donde se acepta que es necesario nutrir al paciente séptico si se quiere alcanzar una mayor tasa de supervivencia y éxitos terapéuticos, pero donde todavía quedan por definir la calidad, la cantidad, la oportunidad en el tiempo, y la ruta para la administración de los requeridos esquemas de SN.⁴

El SN en los estados sépticos debería tener como supraobjetivos evitar (en lo posible) la desnutrición (y las consecuencias de ésta) sobre las funciones de los diferentes órganos y sistemas de la economía; proveer cantidades adecuadas de nutrientes para contrarrestar las alteraciones metabólicas que ocurren durante la sepsis; y prevenir el desarrollo de complicaciones secundarias a esta condición como el fracaso multiorgánico y la sobreinfección. Otros objetivos (no menos importantes) serían el acortamiento de la estadía hospitalaria, y una mejor utilización de insumos y recursos como la antibiototerapia y la ventilación mecánica.

Producto de la actuación conjunta, la AANEP Asociación Argentina de Nutrición Enteral y Parenteral y la SATI Sociedad Argentina de Terapia Intensiva han emitido el documento "Soporte nutricional en el paciente adulto críticamente enfermo. Un consenso de práctica clínica" que contiene recomendaciones ajustadas a la mejor evidencia posible disponible sobre la selección, diseño, implementación, conducción y gestión de esquemas de SN en los pacientes críticamente enfermos.⁵ La presente revisión temática extiende las interrogantes examinadas en el consenso antes citado al caso particular del paciente críticamente enfermo, y complementa lo apuntado en el mismo al considerar la fisiopatología de la sepsis, las generalidades y particularidades de la respuesta metabólica al estrés en un paciente séptico, las generalidades y particularidades del SN durante la sepsis, y las nuevas tendencias en

esta área de la nutrición artificial.

Avanzando una definición de sepsis

La sepsis es un síndrome integrado por numerosas anormalidades fisiológicas, patológicas y bioquímicas inducidas por la infección. Reconociendo esta relación entre la colonización del organismo por un germen patógeno, la extensión de la población microbiana colonizante fuera de los límites iniciales de asentamiento, y el desarrollo de eventos bioquímicos, humorales, metabólicos y clínicos en respuesta a una colonia que se multiplica, se expande y ocupa nuevos territorios; fue que se desarrolló una primera definición de sepsis como la concurrencia en un paciente infectado de 2 o más criterios de entre aquellos englobados dentro del acrónimo SIRS (que se desarrollaría como "Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica"):⁶⁻⁷ Temperatura corporal > 38°C o Temperatura < 36°C; Frecuencia cardíaca > 90 latidos.minuto⁻¹; Frecuencia ventilatoria > 22 inspiraciones.minuto⁻¹ o PaCO₂ < 32 mm Hg; o conteo de leucocitos > 12,000 células.mm⁻³ o < 4,000 células.mm⁻³ o presencia de > 10% de bandas inmaduras.

El concepto de sepsis también se ha revisado y ampliado para abarcar toda situación de disfunción de órganos que compromete seriamente la supervivencia del enfermo, y que es causada por una respuesta desregulada del huésped a la infección.⁷⁻⁸

Sobre la respuesta metabólica al estrés durante la sepsis

Antes de discutir la utilidad potencial del SN en la sepsis, se debe comprender bajo qué situación metabólica se encuentra el paciente séptico. La respuesta metabólica al estrés representa habitualmente un estado dinámico y oscilante entre el SIRS y el "Síndrome Compensatorio Anti-inflamatorio" (CARS).⁹ La respuesta metabólica a la injuria activa varios mediadores del sistema neuroendocrino

que generan a su vez influencias moduladoras paracrinas. Entre estos mediadores se encuentran el cortisol, las catecolaminas, el glucagón, y la hormona del crecimiento.

La activación del sistema inmune da paso a la liberación de poderosas citoquinas como el factor de necrosis tumoral (TNF) y las interleuquinas IL1 e IL2. Esta respuesta al estrés (por demás fisiológica por cuanto implica un comportamiento adaptativo) tiene por objeto aumentar el aporte de oxígeno (O₂) a los tejidos en un contexto de demanda aumentada del mismo, con las consabidas alteraciones en la disponibilidad periférica del gas (resultando en hipoxia), o su uso inadecuado por la cadena transportadora mitocondrial (disoxia tisular); como así también la incapacidad de producir la energía necesaria que permite sostener las funciones vitales, la respuesta inflamatoria, la función inmune, y la reparación tisular.⁹

El nitrógeno corporal proveniente del músculo esquelético, el tejido conectivo y el intestino delgado, se constituye en la principal fuente de sustratos energéticos durante el estrés metabólico. Muchos tejidos y células consumen activamente glutamina, arginina y aminoácidos de cadena ramificada con fines energéticos. Por otra parte, los esqueletos carbonados resultantes de la degradación de los aminoácidos glucogénicos contenidos en el diafragma y el intestino delgado se remitan al hígado para la síntesis *de novo* de glucosa, como mecanismo para compensar las necesidades súbitamente incrementadas de energía.

La respuesta metabólica a la infección constituye inicialmente un mecanismo de defensa ante la injuria desencadenada por el microorganismo invasor, pero en dependencia de la intensidad y la duración de la misma, puede llegar a convertirse en un factor deletéreo para la condición del enfermo, al provocar en poco tiempo una depleción de los tejidos magros corporales que comporta riesgo vital más allá de un límite crítico.⁹

Clásicamente se distinguen dos fases evolutivas durante el estrés metabólico. Las características de las mismas se exponen en la Tabla 1. La fase EBB (también denominada como fase de hipometabolismo o choque) se caracteriza primordialmente por hipovolemia, hipotensión, hipoxia tisular e hipometabolismo. Los cambios observados durante la fase EBB se deben a la intensa actividad simpática que ocasiona caída del gasto cardíaco, y con ello, disminución del transporte y consumo de oxígeno, el gasto energético y la temperatura corporal; todo ello asociado a un aumento de las concentraciones sanguíneas de la glucosa, lactato y ácidos grasos libres.

La fase FLOW (reconocida ésta como la fase de hipermetabolismo) se desarrolla en el período post-reanimación luego de alcanzada la estabilidad hemodinámica y la correcta saturación tisular de oxígeno. Durante la fase FLOW existe un aumento del gasto cardíaco, la frecuencia cardíaca y respiratoria; del transporte y consumo de oxígeno; y de la temperatura corporal. También se observa en esta fase un estado de hipermetabolismo, dado por el aumento del gasto energético, y con ello, del consumo de O₂ y la producción de CO₂. Se ha reportado que el gasto energético alcanza un pico entre 3-4 días después de ocurrido el trauma, para después disminuir progresivamente. No obstante, el gasto energético puede persistir elevado hasta el décimo día post-trauma, incluso.

El gasto energético suele incrementarse entre 1.5 – 2.0 veces sobre los propios del estado basal del individuo, pero suelen observarse aumentos mayores en dependencia del tipo y la gravedad del estrés.⁹⁻¹⁰ La intensidad de la respuesta metabólica se encuentra en estrecha relación con la injuria y la cantidad de mediadores inflamatorios activados.

Tabla 1. Características de las distintas fases de estrés metabólico.

Fase <i>Ebb</i>	Fase <i>Flow</i>
Choque	Catabolismo
Caída de la perfusión tisular	Aumento y liberación de glucocorticoides
Velocidad metabólica disminuida	Velocidad metabólica aumentada
VO ₂ disminuido	VO ₂ aumentado
	Glucagón aumentado
	Liberación aumentada de catecolaminas.
Hipotensión	Liberación de citocinas y otros mediadores lipídicos
Hipotermia	Producción de proteínas de fase aguda
	Excreción NUU aumentada
	Velocidad metabólica aumentada
	Alteración en el empleo de nutrientes

Fuente: Referencia [9].

De ocurrir una intercurencia, el estrés metabólico puede reactivarse, y solo vuelve a declinar cuando la complicación ha sido controlada. La presencia de una injuria mantenida en el tiempo puede determinar la perpetuación del SIRS, lo que a su vez puede llevar a una disfunción multiorgánica.⁹

Sobre las alteraciones metabólicas en la falla orgánica múltiple

La perpetuación del SIRS, producto de las complicaciones aparecidas durante la evolución del paciente crítico y/o el tratamiento inadecuado de los factores causales, puede conducir a la falla orgánica múltiple.¹ Durante la falla orgánica múltiple (FOM) se deprime la gluconeogénesis hepática, por lo que puede aparecer hipoglucemia; aumenta la concentración sanguínea de ácido láctico (con la consiguiente acidosis metabólica), y disminuye la capacidad del hígado para sintetizar proteínas. A su vez, el aporte exógeno de proteínas en esta etapa sólo contribuirá a incrementar la producción hepática de urea, y con ello, la elevación de los valores de la misma en la sangre del paciente, agravando la desregulación del medio interno y añadiendo el riesgo de una encefalopatía hepato-amoniaca.¹

En lo que toca al metabolismo graso, durante la FOM se observa una disminución tanto de la captación hepática como la oxidación de las grasas, lo que conduce tanto a la disminución del aclaramiento sérico de los triglicéridos como el desarrollo de la hipertrigliceridemia. Asimismo, se reduce la tasa de cetogénesis. Paradójicamente, la lipogénesis se incrementa, lo que se traslada al aumento del cociente respiratorio.⁹

Todos los eventos descritos más arriba contribuyen a la mala utilización periférica de la energía metabólica, y plantean enormes retos a los equipos médicos llegado el momento de decidir sobre el inicio de esquemas de SN en el paciente críticamente enfermo.

¿Cuál es la evidencia que sustenta el soporte nutricional en la sepsis?

Si bien se acepta que el soporte metabólico y nutricional debe formar parte de las medidas de tratamiento del paciente séptico, no se ha demostrado de forma concluyente que el SN mejore la supervivencia, o prevenga las complicaciones de la sepsis. Escasean las evidencias sobre los beneficios y la efectividad del SN en la sepsis.¹¹ Muchas de las recomendaciones avanzadas para el SN en la

sepsis están basadas observaciones hechas en pacientes gravemente enfermos que atraviesan afecciones críticas de diverso origen.¹¹ Por otro lado, los resultados de varios estudios multicéntricos que se condujeron con estos propósitos fueron contradictorios, cuando no frustrantes.⁴

Se hace necesario entonces desglosar las evidencias contenidas en la guía “Sobreviviendo a la Sepsis” (SSC) respecto del SN en la sepsis, y contrastarlas con otras guías igualmente disponibles. Se ha de recordar que la SSC es la fuente más difundida a nivel mundial sobre el tratamiento de la sepsis.⁷

La implementación temprana de la nutrición enteral (NE) sería el primer punto a discutir. Teóricamente, la NE puede asistir en la preservación de la integridad de la mucosa intestinal, y de esta manera, prevenir la translocación bacteriana: para muchos, el evento desencadenante de la disfunción orgánica. Pero también es importante considerar el riesgo de isquemia cuando se inicie la NE en un paciente séptico, sobre todo si está inestable hemodinámicamente. Lamentablemente, ningún ensayo clínico ha abordado específicamente la NE temprana en el paciente séptico. Los estudios disponibles hasta la fecha fueron completados con diferentes subpoblaciones de pacientes críticos, muchos de ellos en el curso de grandes dramas quirúrgicos, razón por la cual los resultados no han sido consistentes.¹²⁻¹⁸ Ninguno de estos estudios se propuso como objetivo primario evaluar la mortalidad a corto plazo del paciente. A lo anterior se le suma la variabilidad biológica encontrada entre los pacientes que sirvieron como controles vs. aquellos intervenidos.

Si bien la NE temprana no tuvo un efecto consistente sobre la mortalidad, se han observado beneficios de esta práctica sobre objetivos secundarios tales como la reducción de la incidencia de complicaciones infecciosas,¹²⁻¹⁸ acortamiento de la duración de la ventilación mecánica;^{14,19} y disminución de los días de internación en la UCI,^{14,19} y el

hospital.²⁰ Se debe señalar que no se ha demostrado daño causado por la NE temprana en ninguno de estos estudios.²¹⁻²² Luego, aunque no existen suficientes evidencias para recomendar sólidamente el inicio temprano de la NE en la sepsis, la sugerencia de beneficios probables, unida a la ausencia de daños, respaldan (y aconsejan) esta práctica.

¿Es seguro administrar nutrientes por vía enteral al paciente en choque séptico?

Como en otras categorías de pacientes críticamente enfermos, siempre que el tracto gastrointestinal esté intacto y el paciente así lo requiera, la vía enteral es de elección sobre la parenteral. El inicio de la NE debe ser precoz, esto es: dentro de las primeras 24 – 48 horas de diagnóstico de la sepsis, y tras la resucitación del paciente.

Se ha de reconocer que la perfusión esplácnica puede verse comprometida en situaciones de hipotensión arterial, pero la incidencia publicada de isquemia intestinal asociada a la NE suele ser baja, sobre todo si se trata de la nutrición pospilorica. Por lo tanto, nada contraindica la administración de NE en las fases tempranas del choque. De todas formas parece prudente, dadas las consecuencias fatales de la isquemia intestinal, que la NE se inicie tras la resucitación adecuada del paciente. En cualquier caso, es necesario, sobre todo en las fases iniciales del SN, un control estrecho de los signos de intolerancia intestinal como la distensión abdominal y la ocurrencia de vómitos, a fin de detectar tempranamente una isquemia intestinal subclínica.^{3,11}

La meta energético-nitrogenada en la sepsis sería otro punto de análisis. Los estudios sobre la NE temprana en la sepsis que han comparado la prescripción de objetivos energéticos disminuidos (el paradigma de la “subnutrición”) vs. objetivos energéticos completos han sido inconclusos.²⁰

En cuatro estudios no se observó ningún efecto de la subnutrición sobre la mortalidad.²³⁻²⁶ Uno de ellos registró una menor cantidad de complicaciones infecciosas.²³ Los demás revelaron una mayor frecuencia de diarrea y residuo gástrico elevado,²⁵⁻²⁶ y un aumento de la incidencia de las complicaciones infecciosas después de NE energéticamente completa.²⁶ Por consiguiente, la evidencia todavía no es suficiente para respaldar la NE temprana con metas energéticas menores que las recomendadas, mientras que, sin duda, el daño sería posible si se le aporta al paciente la energía que (supuestamente) necesita.

La NE con objetivos energéticos al 60 – 70% de los requerimientos estimados, o la NE trófica (con aportes limitados hasta 500 Kcal.24 horas⁻¹), es probablemente una mejor estrategia nutricional en la primera semana de evolución de la sepsis grave y el choque séptico. El tope energético de la NE trófica es todavía arbitrario, y se ha derivado de los resultados de dos estudios de implementación de la misma en un rango de 240 – 480 Kcal.24 horas⁻¹.²⁵⁻²⁶ Se ha de señalar que las estrategias descritas de subnutrición/nutrición trófica no excluyen el avance en las metas energéticas según se compruebe la tolerancia del paciente.

La nutrición parenteral (NP) se ha comparado con otras estrategias de SN (incluyendo el ayuno) en más de 50 estudios. Sobre este tema se han publicado ocho meta-análisis.²⁷⁻³⁴ Dos de estos meta-análisis han comparado la NP con el ayuno o la infusión intravenosa de glucosa,²⁷⁻²⁸ mientras que los restantes seis han observado la efectividad de la NE sobre la parenteral.²⁹⁻³⁴

Más allá de las conclusiones de los estudios previamente mencionados, no existe evidencia directa que respalde ni los beneficios ni los daños de la NP en las primeras 48 horas siguientes al diagnóstico de la sepsis. Pero hay que señalar que la mayor evidencia disponible se compiló con pacientes asistidos en el post-operatorio de cirugías importantes, traumatismos y/o grandes quemaduras.

Ninguno de los meta-análisis reportó una menor mortalidad con la NP, a excepción de uno que ha sugerido que la NP pudiera ser mejor que la instalación tardía de la NE.³⁴ En muchas ocasiones la NE se ha asociado con una tasa elevada de complicaciones gastro-intestinales como la diarrea.²⁸

Tampoco se ha encontrado beneficio alguno del uso de la NP como complemento de la NE.²⁹ Caesar *et al.*²⁸ reveló que el inicio temprano de NP condujo a estancias más prolongadas en el hospital y la UCI, mayor duración de la SN, y una incidencia más alta de infecciones adquiridas en la UCI. Se debe reconocer que este trabajo fue después criticado por la selección de tanto pacientes dudosamente críticos como dudosamente desnutridos que pudieran beneficiarse de la estrategia de intervención administrada.

Otro estudio observacional realizado en 454 unidades de cuidados críticos de Alemania que enroló 415 pacientes,³⁵ constató que los enfermos con sepsis grave o choque séptico recibieron preferencialmente NP única o mixta. Este estudio también concluyó que la NP se asoció con un riesgo incrementado de muerte.³⁵ Ello no quiere decir que la asociación sea asumida como una causalidad. Este estudio no tuvo en cuenta, entre otros factores, si la antibioterapia fue la apropiada, o adecuada la resucitación.

Durante mucho tiempo se consideró que la NP era más “peligrosa” que la NE. Las opiniones a favor y en contra de esta afirmación excederían el objetivo de este capítulo. De hecho, el Instituto Nacional para la Salud y la Excelencia Médica del Reino Unido considera que el debate entre la NP y la NE debería ser considerado como inútil y en consecuencia abandonado.³⁵ Estas vías de nutrición son, en realidad, distintas técnicas que sirven un mismo objetivo. Lo que finalmente ha quedado claro que la vía parenteral no debiera utilizarse si la enteral es suficiente.

Habiendo agotado este acápite, solo es llamativo que la SSC considere al SN dentro de sus recomendaciones generales, y no como un

apartado de estricto cumplimiento,^{3,11} lo que entraría en contradicción con todo lo expuesto previamente.

¿Existe algún substrato esencial para la sepsis? Sobre la farmaconutrición en la sepsis

Se ha postulado que la función del sistema inmunitario puede modificarse a través del suministro de nutrientes tales como la arginina, la glutamina, o los ácidos grasos $\omega 3$. Varios estudios han evaluado si el uso de estos agentes como suplementos nutricionales puede afectar al desarrollo de una enfermedad crítica, pero muy pocos el uso temprano de los mismos en la sepsis.

Varios meta-análisis examinaron fórmulas enterales denominadas inmunomoduladoras (DIM) que incorporaban estos nutrientes con supuestas propiedades farmacológicas (tenidos en consecuencia como farmaconutrientes), pero no hallaron mejorías de la supervivencia ni en pacientes quirúrgicos ni en los no quirúrgicos.³⁶ Estos meta-análisis podrían ser criticados debido a que se agregaron todos los estudios publicados sobre la temática sin importar el inmunocomponente utilizado; y ello puede haber comprometido las conclusiones.

Otros estudios individuales han analizado dietas enterales que reunían arginina, glutamina, antioxidantes, o ácidos grasos $\omega 3$, pero las conclusiones fueron negativas. En estos estudios se incluyó un pequeño trabajo en pacientes septicémicos con una mortalidad numéricamente aumentada en una UCI.³⁷

Marik y Zaloga³⁶ sí concluyeron que el empleo de una DIM se asoció a un descenso significativo de la mortalidad, la ocurrencia de infecciones secundarias, y la prolongación de la estancia en una UCI solo en los pacientes con sepsis, choque séptico, o síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA), siempre y cuando dicha DIM contuviera ácidos grasos $\omega 3$.

Sólo se ha publicado un estudio controlado sobre los efectos de dietas

enriquecidas con farmaconutrientes (que comprendieron arginina, ácidos grasos $\omega 3$, nucleótidos y antioxidantes) en pacientes sépticos que atravesaban una situación crítica.³⁸ La utilización de esta dieta enriquecida se asoció con una menor mortalidad.³⁸ Este estudio multicéntrico completado con pacientes que atravesaban una sepsis grave y choque séptico y estaban sujetos a ventilación mecánica mostró una disminución del 19.4% del riesgo de mortalidad, mejoría de la oxigenación, un número mayor de días libres de ventilación mecánica, el acortamiento de la estancia en la UCI, y un menor desarrollo de nuevas FOM en el grupo que recibió la DIM.³⁸

Arginina vs. Glutamina: ¿Qué aminoácido utilizar en las dietas de inmunomodulación?

Las DIM pueden diferir en cuanto al aminoácido que contienen: Glutamina vs. Arginina. Persiste la controversia sobre los beneficios del empleo de estas dos vertientes de las DIM (Arginina/ $\omega 3$ /Antioxidantes vs. EPA/Glutamina/Antioxidantes) en los pacientes sépticos. Hasta el momento, los resultados acumulados no parecen ser suficientes para indicar o contraindicar el empleo de este tipo de dietas en la sepsis grave.

La disponibilidad de arginina está reducida en la sepsis, lo que puede afectar la síntesis de óxido nítrico, con la consiguiente pérdida de la regulación de la microcirculación y el aumento en la producción de superóxidos y peroxinitritos. La producción disminuida/defectuosa de variantes de óxido nítrico con capacidad antibacteriana, junto con una menor producción de ortinitina que favorece el crecimiento y diferenciación celular, también se cuentan entre las consecuencias de la disponibilidad reducida de arginina.

Podría hipotetizarse entonces que la administración exógena de arginina podría contribuir a una mejor respuesta del paciente ante la sepsis. Sin embargo, la administración

de arginina puede conducir a vasodilatación e hipotensión indeseadas,³⁹ y en consecuencia causar una mayor mortalidad en el paciente tratado con dosis suplementarias del aminoácido (sobre todo si se encuentra en choque séptico), como fue revelado por el meta-análisis de Heyland *et al.* (2001).⁴⁰

Los ensayos clínicos sobre la administración de L-Arginina a pacientes críticamente enfermos han sido, por lo general, de pequeño tamaño, y han reportado efectos variables sobre la mortalidad.³⁸ Aunque el estudio de Bower (1995),⁴¹ desarrollado en pacientes sépticos, demostró mejoría de la supervivencia tras el uso de una DIM que incluía arginina, mostró limitaciones en el diseño del estudio.⁴¹

Otros estudios no han sugerido ni beneficios tangibles ni daños posibles en los pacientes sépticos tras la suplementación de la arginina.⁷ Algunos autores han observado mejoría de algunos de los criterios secundarios de efectividad en los pacientes sépticos, tales como la reducción de la tasa de complicaciones infecciosas,⁷ y el acortamiento de la duración de la estadía hospitalaria,⁷ pero la relevancia de estos hallazgos de cara ante los daños potenciales ha quedado poco clara. Lorent *et al.* han reportado que la suplementación intravenosa con L-Arginina no implica efecto adverso hemodinámico alguno,⁷ pero tales reportes no han pasado de ser comunicaciones breves, y nunca evolucionaron hasta contribuciones originales de mayor alcance.⁷

En virtud de todo lo dicho anteriormente, y ante la vaguedad de las evidencias acumuladas sobre el uso de la suplementación con L-Arginina en la sepsis, unida a la elevada probabilidad de que esta práctica se asocie con daños incrementados (mortalidad incluida), es prudente entonces desaconsejar el uso de las DIM con L-Arginina no solo en el choque séptico, sino también en los estados sépticos en general.

No hay estudios en seres humanos que hayan evaluado el efecto de la suplementación parenteral de glutamina en los pacientes

sépticos, pero sí se ha reunido evidencia suficiente que aconseja el uso rutinario de la glutamina en aquellos pacientes críticos sujetos a NP. Debido a su inestabilidad farmacológica, la glutamina se presenta en formulaciones parenterales de dipéptidos de alanil-glutamina. El aporte parenteral de glutamina se ha asociado con un menor número de complicaciones infecciosas, y una mortalidad disminuida.⁴²

En el estado de salud, la dieta regular del sujeto aporta cantidades suficientes de glutamina.³⁹ Se ha de anotar que la glutamina es un aminoácido donante de átomos de carbono y nitrógeno a subpoblaciones de rápido crecimiento, proliferación y diferenciación como el enterocito, el linfocito, el fibroblasto, y el colonocito. En las condiciones de la agresión, la Glutamina se convierte entonces en un aminoácido esencial debido al ávido consumo por la periferia envuelta en la respuesta metabólica.³⁹ Tras la agresión, la glutamina interviene en la inducción de mecanismos de protección celular a través del aumento en la producción de las *heat-shock proteins* (HSP), cuya expresión protege al organismo frente al daño celular y los efectos nocivos de la isquemia/reperfusión, todo lo cual podría evitar la progresión de la sepsis a la FOM.^{7,36,39}

A pesar de lo dicho más arriba sobre los posibles beneficios de la suplementación parenteral con dipéptidos de glutamina en los pacientes críticamente enfermos, el estudio REDOXS reveló otra realidad nada agradable de la inmunonutrición con este aminoácido. El estudio REDOXS incluyó 1,223 pacientes atendidos en 40 UCIs en todo el mundo para comparar el efecto *controlado-frente-a-un-placebo* sobre la mortalidad de la suplementación precoz de glutamina y/o antioxidantes.⁴³ Como requisito de admisión en el estudio REDOXS el paciente debería presentar una FOM. De hecho, la gran mayoría de los pacientes incluidos en el estudio se encontraba en situación de choque séptico. En contra de lo esperado, los pacientes que

recibieron glutamina presentaron una mayor mortalidad hospitalaria, y a los 6 meses del egreso.⁴³ No se apreciaron otros efectos del aporte exógeno de glutamina. Para frustración de muchos, los resultados inconclusos del estudio REDOXS fueron similares a los observados en otros como el SIGNET, que fue criticado en su momento por las (percibidas) bajas dosis empleadas de glutamina.⁴⁴

Sin embargo, una relectura del estudio REDOXS evidenció que los pacientes tratados con glutamina habían recibido dosis supramáximas de glutamina tanto por vía parenteral (la definida en virtud del diseño experimental) como por vía enteral (inadvertida para muchos).⁴⁵ De hecho, los enfermos recibieron por vía enteral hasta el 50% de las necesidades energéticas estimadas.⁴⁵ De esta manera, se pudo perfilar mejor que el estudio REDOXS desaconsejaba el uso de dosis elevadas de glutamina en los pacientes gravemente enfermos.⁴⁵ Los resultados reexaminados del estudio REDOXS también desaconsejaron el uso temprano (antes de las 24 horas de diagnosticada la sepsis) de los suplementos parenterales de glutamina.⁴⁵

Quedaría solo recurrir a las palabras de Montejo *et al.* (2003):⁴⁶ “Las investigaciones publicadas hasta la actualidad continúan avalando la utilización de los suplementos de glutamina en los pacientes críticos que tienen indicación de nutrición parenteral”.

Lípidos en la inmunonutrición: ¿Qué emulsiones lipídicas debemos emplear en la sepsis?

El posible beneficio de la adición de ácidos grasos $\omega 3$ a la NE de los pacientes críticos con sepsis ha mostrado resultados poco concluyentes porque los estudios consultados han empleado DIM que han diferido entre sí respecto de los ácidos grasos incorporados, las cantidades de los mismos, y las proporciones que guardan entre sí. A modo de ejemplo, el uso de una DIM compuesta de ácido eicosapentanoico (EPA), glutamina, y

antioxidantes ha servido para reducir la mortalidad hospitalaria, acortar la estancia en la UCI, y disminuir los días de ventilación mecánica.^{3,7} Sin embargo, la misma dieta solo trajo consigo una reducción de la incidencia de neumonía nosocomial y la disfunción de órganos en otros estudios con otros pacientes.^{3,7}

La inclusión de los ácidos grasos $\omega 3$ en las formulaciones de NP ha reportado beneficios más concluyentes. Los beneficios de las formulaciones parenterales de ácidos grasos $\omega 3$ parecen depender de las dosis aportadas. Un estudio prospectivo conducido en 661 pacientes críticamente enfermos que recibieron una emulsión lipídica al 10% de triglicéridos de cadena larga (TCL) que incluía también aceite de pescado concluyó con efectos favorables sobre la tasa de supervivencia, la estancia hospitalaria, el uso de antibióticos, y la incidencia de FOM tras alcanzar dosis entre 0.1 – 0.2 g/Kg/día de estas especies moleculares.^{3,7} Por el contrario, Barboza *et al.* (2010),^{3,7} no encontraron diferencias en los criterios principales de impacto como la mortalidad, los días de estadía en la UCI, y los días de ventilación mecánica tras el empleo de un emulsión parenteral mixta de TCM/TCL/aceite de pescado en 25 pacientes con sepsis soportados solo mediante NP.

Los antioxidantes: ¿Juegan un papel relevante en los pacientes con sepsis?

Es de conocimiento generalizado que las concentraciones plasmáticas de micronutrientes con poder antioxidante disminuyen en el paciente crítico, y ello es particularmente relevante en el paciente séptico. En un estudio observacional de una cohorte de pacientes atendidos en una UCI polivalente de la Argentina, la frecuencia de hiposelenemia detectada fue del 55.6%.⁴⁷ La quinta parte de los pacientes sufría de hiposelenemia grave, la cual se asoció a más días de estadía, más días de ventilación mecánica, y una mayor mortalidad.⁴⁷

Muchos autores han reconocido que se debe prestar especial atención al aporte de vitaminas y oligoelementos con efectos antioxidantes en estos pacientes. El selenio, el zinc y el cobre se cuentan dentro de estos oligoelementos. Otros autores han sugerido, además, la suplementación de selenio a dosis supra-fisiológicas en los pacientes con sepsis grave o choque séptico, anticipando una mejor evolución. Sin embargo, los estudios disponibles hasta el momento no han encontrado beneficios significativos de la suplementación supra-fisiológica de selenio respecto del uso de dosis fisiológicas. Los defensores de la suplementación supra-fisiológica de selenio han atacado estos resultados al mencionar dosis inadecuada, vías inadecuadas de administración, o tal vez una incipiente toxicidad del selenito sódico, factores todos que podrían enmascarar los efectos positivos anticipados.³

Sobre el uso del selenio en la sepsis, SSC ha recomendado:⁷ “(...) No utilizar selenio intravenoso para el tratamiento de la sepsis grave (Grado 2C)”. Los fundamentos para ello que han expresado en dicha guía son los siguientes (*sic*): “Aunque algunos ensayos clínicos están disponibles, la evidencia sobre el uso de selenio intravenoso todavía es insuficiente. Solo un ensayo clínico extenso examinó el efecto sobre las tasas de mortalidad, y no se registró ningún impacto positivo significativo sobre la población con síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, sepsis o choque septicémico”.⁷ Esta recomendación no excluye el uso del selenio a dosis fisiológicas como parte de preparaciones estándares de minerales y oligoelementos que son utilizados durante la composición de formulaciones de NP.^{7,33,36}

Además de la ausencia de evidencias, las interrogantes en torno a la dosis a administrar y el modo de aplicación continúan sin respuesta. Los tratamientos con dosis altas de selenio implican una dosis de carga seguida de infusión continua, mientras que los ensayos con animales sugieren que la administración en

bolo de la dosis requerida podría ser más eficaz. Estos problemas sin resolver requieren ensayos clínicos complementarios y estudios multicéntricos extensos que evalúen de forma extensiva la efectividad del selenio administrado intravenosamente en los pacientes con sepsis grave.

Es la opinión particular del autor que la hiposelenemia es un trastorno del medio interno que debe ser tratado de la misma manera que el resto de los trastornos que puedan presentarse en un paciente críticamente enfermo. Siguiendo esta línea de razonamiento, no sería lógico suministrar dosis supra-fisiológicas de potasio, o alcanzar valores séricos de sodio | calcio consistentes con estados de hipernatremia | hipercalcemia por las claras consecuencias deletéreas para el paciente.

¿Qué cantidades de nutrientes se requieren aportar para el apoyo nutricional del paciente séptico?

Se han publicado numerosos trabajos sobre los requerimientos energéticos de los pacientes sépticos, pero todos ellos difieren cuando consideran las distintas variables que influyen en el metabolismo basal del sujeto, como la temperatura corporal, el uso de ventilación mecánica, la práctica de la sedación, y los procedimientos invasivos, entre otros. Luego, no parece posible ajustar requerimientos nutrimentales nítidos.^{3,6}

Hay que recordar que el hipercatabolismo observado en el enfermo séptico es, quizás, el más moderado de los encontrados en situaciones de gran agresión. La excreción nitrogenada urinaria raramente supera los 16 – 18 g N/día. En un trabajo completado en una UCI de la ciudad argentina de La Plata se observó que las pérdidas diarias de nitrógeno ureico ajustadas según el problema principal de salud fueron como sigue:¹⁰ *Neurológico*: 14.8 ± 1.2 g/día; *Sepsis*: 16.7 ± 1.4 g/día; *Quirúrgico*: 16.7 ± 2.5 g/día; y *Trauma*: 21.0 ± 3.9 g/día; respectivamente.

Aunque el gasto energético en el paciente séptico puede ser muy variable, la situación hipermetabólica puede ser clasificada como moderada en la mayoría de las ocasiones. Luego, se recomienda introducir un factor de 1.25 – 1.30 como ajuste de la ecuación de Harris-Benedict llegado el caso del cálculo de las necesidades energéticas del paciente.^{3,7}

Dada la compleja situación metabólica en la que podría verse envuelto el paciente séptico, la energía no-proteica debería observar la proporción 70:30 a favor de los glúcidos. Ello se traduciría como sigue: *Glúcidos*: 5 – 6 g/Kg/día; *Lípidos*: 1 – 2 g/Kg/día. Situaciones eventuales de resistencia a la insulina que resulten en hiperglicemia e hipertrigliceridemia deberían corregirse mediante la administración de la hormona y el seguimiento metabólico estricto. El Estudio “Nice-Sugar” ha propuesto que la glucemia se ajuste a 120 – 200 mg.dL⁻¹ (6.7 – 11.1 mmol.L⁻¹).⁴⁸

Las cantidades a aportar de ácidos grasos ω 3 (EPA + DPA + DHA) estarían entre los 0.1 – 0.2 g/Kg/día. Tal parece que las emulsiones lipídicas que incorporan mezclas a partes iguales de triglicéridos de cadena media y de cadena larga son bien toleradas en las situaciones de sepsis. No obstante, y como el paciente séptico puede estar en riesgo de FOM, el seguimiento de la función hepática es primordial para fijar las calidades y las cantidades de lípidos a administrar.

Si no concurren otras particularidades, el aporte de proteínas debería situarse entre 1.2 – 1.5 g/Kg/día. Pérdidas superiores se ajustarán según las peculiaridades clínicas y metabólicas del paciente. Igualmente, se recuerda que la función renal del enfermo pudiera estar afectada por la sepsis, y ello obligaría a ajustar las calidades y cantidades a aportar de nitrógeno según la tasa de aclaramiento de moléculas de pequeño tamaño como la creatinina para prevenir la aparición de cuadros de azotemia.

Por último, el apoyo nutricional del paciente séptico debe considerar el aporte de minerales, oligoelementos y vitaminas. Si no existiera un motivo para ello, las cantidades a aportar de los micronutrientes se corresponderían con las dosis solo requeridas para mantener la homeostasis fisiológica.

RECOMENDACIONES

Es pertinente a la conclusión de esta revisión emitir recomendaciones y avanzar puntos sumarios. En los pacientes que se presentan en una UCI con choque séptico e inestabilidad hemodinámica el inicio del SN debe retrasarse hasta que el paciente haya sido correctamente reanimado, resucitado, rehidratado, y se encuentre hemodinámicamente estable. La NP es una vía de aporte nutricional segura en la sepsis cuando no exista otra posibilidad de nutrir a los pacientes, y también como complemento de la nutrición enteral si no se pueden alcanzar los requerimientos energéticos prescritos.

El empleo de las DIM que incorporen diferentes farmaconutrientes pudiera aportar beneficios en la evolución del paciente séptico. Respecto al uso de las DIM contentivas de arginina en la sepsis grave, éstas deberían restringirse hasta que su seguridad sea fehacientemente demostrada.

Si fuera el caso de la indicación de NP con fines de soporte nutricional, debería evaluarse la incorporación de dipéptidos de glutamina como suplementos de la formulación de proteínas incluida en la orden de NP. Igualmente, debería considerarse el uso de emulsiones lipídicas que contengan ácidos grasos ω 3 (antes que ω 6) para lograr metas farmacológicas (además de las nutrimentales).

La suplementación con dosis supra fisiológicas de selenio (entre otros oligoelementos) no parece estar justificada en la sepsis en vista de la evidencia disponible. El aporte de este (y otros micronutrientes) se ajustará a las necesidades fisiológicas del paciente y/o la reposición de pérdidas.

AGRADECIMIENTOS

Dr. Sergio Santana Porbén, Editor-Ejecutivo de la RCAN Revista Cubana de Alimentación y Nutrición, por el apoyo brindado en la redacción de este ensayo.

SUMMARY

Sepsis is a clinical-metabolic situation carrying an elevated mortality risk for the critically ill patient because it might end up with multiple organ failure (MOF), thus forcing to new, intensive and aggressive therapeutical actions in order to preserve the patient's life. It is accepted today nutritional support to become integrated into the general treatment of a patient being diagnosed with sepsis. However, intimacy of nutritional support is still surrounded by contradictions and controversies. Nutritional support should be initiated only if hemodynamic and internal milieu's stability and splanchnic perfusion are secured in the patient. Quantities of nutrients to be provided (energy included) should be adjusted for the capacity of the patient to use them effectively. Nutrients able to influence upon the activity of the immune system have been identified, such as glutamine, los nucleotides, oligoelements and $\omega 3$ fatty acids. Enteral route should be preferred over the parenteral one for providing the prescribed nutrients, as complement of parenteral nutrition (PN) schemes, and as a strategy for preventing progression of MOF. Immunomodulation diets (IMD) incorporating glutamine and antioxidants might be beneficial for patient's survival, weaning from ventilator, and shortening of hospital length of stay. PN should be considered when enteral route does not suffice for fulfilling patient's nutrient requirements. Preparations of glutamine dipeptides and lipid emulsions incorporating fish oil have been formulated intending to allow a better treatment of sepsis, but accumulated results have been contradictory, and even counterproductive. Parenteral supplementation with selenium in sepsis has been discussed, but benefits of the provision of supraphysiological quantities of this oligoelement have not been proved. Nutritional support in sepsis should evolve from merely fulfilling the patient's nutritional requirements and providing nutrients in an effective way, to also modify host's response to

sepsis and the activity of the immune system and preventing complications of sepsis. Martinuzzi A. Nutritional support in sepsis. RCAN Rev Cubana Aliment Nutr 2016;26(2):323-337. RNPS: 2221. ISSN: 1561-2929.

Subject heading: Sepsis / Critically ill patient / Multiple organ dysfunction / Artificial nutrition / Nutritional support.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lossa GR, Lerena RG, Fernández LE, Vairetti J, Díaz C, Arcidiácono D, *et al.* Prevalencia de infecciones hospitalarias en unidades de cuidados intensivos para adultos en Argentina. Rev Panam Salud Pública 2008;24:324-30.
2. Martinuzzi A, Ferraresi E, Orsati M, Palaoro A, Di Leo ME, Mottola M, García V, Chaparro J, Alcántara S, Amin C, Feller C. Estado del soporte nutricional en una unidad de cuidados intensivos. RCN Publicación científica de Nutrición Clínica 2011;20:5-17.
3. Ortiz Leyba C, Montejó JC, Vaquerizo Alons. Recomendaciones para el soporte nutricional y metabólico especializado del paciente crítico [Actualización]. Consenso SEMICYUC-SENPE: Paciente séptico. Medicina Intensiva [España] 2011; 35(Supl 1):S72-S77.
4. Preiser J-C, Taccone FS. Nutrition in critically ill patients: Where do we stand? Minerva Anestesiologica [Italia] 2016;82: 908-13.
5. Grupo de Trabajo de Abordaje Nutricional en el Paciente Crítico. AANEP Asociación Argentina de Nutrición Enteral y Parenteral. Comité de Soporte Nutricional y Metabolismo. SATI Sociedad Argentina de Terapia Intensiva. Soporte nutricional en el paciente adulto críticamente enfermo. Un consenso de práctica clínica. RCAN Rev Cubana Aliment Nutr 2016;26(1 Supl 1): S1-S82.

6. Bone RC, Balk RA, Cerra FB; *et al*; for the American College of Chest Physicians and the Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 1992;20: 864-74.
7. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A; *et al*; for the Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee Including the Pediatric Subgroup. Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med* 2013;41: 580-637.
8. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M; *et al*. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3) [Special communication]. *JAMA* 2016;315:801-10.
9. Martinuzzi A, Ferraresi Zarranz EM. Inmunonutrición y trauma. *RCAN Rev Cubana Aliment Nutr* 2011;21:129-46.
10. Martinuzzi ALN, Alcántara S, Corbal A, Di Leo ME, Guillot A, Palaoro A, Ferraresi Zarranz EM, Feller C, Santana Porbén S. Nitrógeno ureico urinario como indicador del metabolismo proteico en el paciente crítico. *RCAN Rev Cubana Aliment Nutr* 2011;21:223-34.
11. Ortiz Leyba C, López Martínez J, Blesa Malpica AL. Nutrición artificial en la sepsis. *Nutrición Hospitalaria [España]* 2005;20:(Supl 2):S51-S53.
12. Moore EE, Jones TN. Benefits of immediate jejunostomy feeding after major abdominal trauma- A prospective, randomized study. *J Trauma* 1986;26: 874-81.
13. Chiarelli A, Enzi G, Casadei A; *et al*. Very early nutrition supplementation in burned patients. *Am J Clin Nutr* 1990;51: 1035-9.
14. Chuntrasakul C, Siltharm S, Chinswangwatanakul V; *et al*. Early nutritional support in severe traumatic patients. *J Med Assoc Thai* 1996;79:21-26.
15. Singh G, Ram RP, Khanna SK. Early postoperative enteral feeding in patients with nontraumatic intestinal perforation and peritonitis. *J Am Coll Surg* 1998;187: 142-6.
16. Kompan L, Kremzar B, Gadzijev E; *et al*. Effects of early enteral nutrition on intestinal permeability and the development of multiple organ failure after multiple injury. *Intensive Care Med* 1999; 25:157-61.
17. Minard G, Kudsk KA, Melton S; *et al*. Early versus delayed feeding with an immune-enhancing diet in patients with severe head injuries. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2000;24:145-9.
18. Pupelis G, Selga G, Austrums E; *et al*. Jejunal feeding, even when instituted late, improves outcomes in patients with severe pancreatitis and peritonitis. *Nutrition* 2001; 17:91-4.
19. Nguyen NQ, Fraser RJ, Bryant LK; *et al*. The impact of delaying enteral feeding on gastric emptying, plasma cholecystokinin, and peptide YY concentrations in critically ill patients. *Crit Care Med* 2008;36: 1469-74.
20. Marik PE, Zaloga GP. Early enteral nutrition in acutely ill patients: A systematic review. *Crit Care Med* 2001;29: 2264-70.
21. Eyer SD, Micon LT, Konstantinides FN; *et al*. Early enteral feeding does not attenuate metabolic response after blunt trauma. *J Trauma* 1993;34:639-43.
22. Kompan L, Vidmar G, Spindler-Vesel A; *et al*. Is early enteral nutrition a risk factor for gastric intolerance and pneumonia? *Clin Nutr* 2004;23:527-32.
23. Taylor SJ, Fettes SB, Jewkes C; *et al*. 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; 27:2525-31.

24. Ibrahim EH, Mehringer L, Prentice D; *et al.* Early versus late enteral feeding of mechanically ventilated patients: Results of a clinical trial. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2002;26:174-81.
25. Rice TW, Mogan S, Hays MA; *et al.* Randomized trial of initial trophic versus full-energy enteral nutrition in mechanically ventilated patients with acute respiratory failure. *Crit Care Med* 2011; 39:967-74.
26. Rice TW, Wheeler AP, Thompson BT; *et al.*; for the National Heart, Lung, and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Clinical Trials Network. Trophic vs. full enteral feeding in patients with acute lung injury: The EDEN randomized trial. *JAMA* 2012;137: 795-803.
27. Heyland DK, MacDonald S, Keefe L; *et al.* Total parenteral nutrition in the critically ill patient: A meta-analysis. *JAMA* 1998; 280:2013-9.
28. Braunschweig CL, Levy P, Sheean PM; *et al.* Enteral compared with parenteral nutrition: A meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2001;74:534-42
29. Dhaliwal R, Jurewitsch B, Harrietha D; *et al.* Combination enteral and parenteral nutrition in critically ill patients: Harmful or beneficial? A systematic review of the evidence. *Intensive Care Med* 2004;30: 1666-71.
30. Peter JV, Moran JL, Phillips-Hughes J. A meta-analysis of treatment outcomes of early enteral versus early parenteral nutrition in hospitalized patients. *Crit Care Med* 2005;33:213-20.
31. Simpson F, Doig GS. Parenteral vs. enteral nutrition in the critically ill patient: A meta-analysis of trials using the intention to treat principle. *Intensive Care Med* 2005; 31:12-23.
32. Caesar MP, Mesotten D, Hermans G; *et al.* Early versus late parenteral nutrition in critically ill adults. *N Engl J Med* 2011;365: 506-17.
33. Jeejeebhoy KN. Total parenteral nutrition: Potion or poison? *Am J Clin Nutr* 2001; 74: 160-3.
34. Koretz RL, Avenell A, Lipman TO; *et al.* Does enteral nutrition affect clinical outcome? A systematic review of the randomized trials. *Am J Gastroenterol* 2007;102:412-29.
35. Elke G, Schädler D, Engel C, Bogatsch H, Frerichs I, Ragaller M; *et al.*; for the German Competence Network Sepsis (SepNet). Current practice in nutritional support and its association with mortality in septic patients- Results from a national, prospective, multicenter study. *Crit Care Med* 2008;36:1762-7.
36. Marik PE, Zaloga GP. Immunonutrition in critically ill patients: A systematic review and analysis of the literature. *Intensive Care Med* 2008;34:1980-90.
37. Bertolini G, Iapichino G, Radrizzani D; *et al.* Early enteral immunonutrition in patients with severe sepsis: Results of an *interim* analysis of a randomized multicentre clinical trial. *Intensive Care Med* 2003;29:834-40.
38. Galbán C, Montejo 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;28:643-8.
39. Suchner U, Kuhn KS, Fürst P. The scientific basis of immunonutrition. *Proc Nutr Soc* 2000;59:553-63.
40. Heyland DK, Novak F, Drover JW, Jain M, Su X, Suchner UL. Should immunonutrition become routine in critically ill patients: A systematic review of the evidence. *JAMA* 2001;286:944-53.
41. Bower RH, Cerra FB, Bershady B; *et al.* Early enteral administration of a formula (Impact) supplemented with arginine, nucleotides, and fish oil in intensive care unit patients: Results of a multicenter, prospective, randomized, clinical trial. *Crit Care Med* 1995;23:436-49.

42. Novak F, Heyland DK, Avenell A; *et al.* Glutamine supplementation in serious illness: A systematic review of the evidence. *Crit Care Med* 2002;30:2022-9.
43. Heyland D, Muscedere J, Wischmeyer PE, Cook D, Jones G, Albert M; *et al.* A randomized trial of glutamine and antioxidants in critically ill patients. *N Engl J Med* 2013;368:1489-97.
44. Andrews PJ, Avenell A, Noble DW, Campbell MK, Croal BL, Simpson WG; *et al.*; for the SIGNET (Scottish Intensive care Glutamine or seleNium Evaluative Trial) Trials Group. Randomised trial of glutamine, selenium, or both, to supplement parenteral nutrition for critically ill patients. *Br Med J* 2011; 342:D1542.
45. Heyland DK, Dhaliwal R. Role of glutamine supplementation in critical illness given the results of the REDOXS Study. *JPEN J Parenter Enter Nutr* 2013; 37:442.
46. Montejo JC, Zarazaga A, López Martínez J, Urrútia G, Roqué M, Blesa AL; *et al.* Immunonutrition in the intensive care unit. A systematic review and consensus statement. *Clin Nutr* 2003;22:221-33.
47. Martinuzzi A, Delarriva AL, Fierro J; *et al.* Estado del selenio sérico en los pacientes atendidos en una unidad polivalente de cuidados intensivos. *RCAN Rev Cubana Aliment Nutr* 2014;24:211-9.
48. Finfer S, Chittock DR, Su SY, Blair D, Foster D, Dhingra V; *et al.*; for the Nice-Sugar Study Investigators. Intensive *versus* conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med* 2009; 360:1283-97.