

## **High-protein enteral nutrition enriched with immune-modulating nutrients vs standard high-protein enteral nutrition and nosocomial infections in the ICU: a randomized clinical trial.**

Van Zanten AR, Sztark F, Kaisers UX, Zielmann S, Felbinger TW, Sablotzki AR, De Waele JJ, Timsit JF, Honing ML, Keh D, Vincent JL, Zazzo JF, Fijn HB, Petit L, Preiser JC, van Horsen PJ, Hofman Z.  
JAMA 2014; 312: 514-24.

### **IMPORTANCIA**

Se ha sugerido la administración enteral de nutrientes inmunomoduladores (Glutamina, ácidos grasos omega-3, selenio y antioxidantes), para reducir las infecciones y mejorar la recuperación de la enfermedad crítica. Sin embargo, existe controversia sobre el uso de la inmunomodulación en la nutrición enteral, lo cual se refleja en la falta de consenso de las guías de práctica clínica.

### **OBJETIVO**

Determinar si la nutrición enteral hiperproteica enriquecida con nutrientes inmunomoduladores (IMHP) reduce la incidencia de infecciones en comparación con la nutrición enteral estándar hiperproteica (HP) en los pacientes críticos con ventilación mecánica.

### **DISEÑO DEL ESTUDIO, LUGAR Y PARTICIPANTES**

El estudio MetaPlus, es un ensayo multicentrico, aleatorizado y doble ciego. Se llevó a cabo desde febrero del 2010 hasta abril del 2012. Incluye un período de seguimiento de 6 meses en 14 unidades de cuidados intensivos (UCI) de los Países Bajos, Alemania, Francia y Bélgica. Un total de 301 pacientes adultos con expectativas de asistencia ventilatoria mecánica mayor de 72 horas y de requerir la nutrición enteral por más de 72 horas fueron asignados al azar al grupo de IMHP (n = 152) o HP (n = 149) e incluidos en un análisis por intención de tratar, realizado para la población total, así como subpoblaciones predefinidas: médica, quirúrgica y de trauma.

### **INTERVENCIONES**

Nutrición enteral hiperproteica enriquecida con nutrientes inmunomoduladores vs nutrición enteral estándar hiperproteica, iniciada dentro de las 48 horas de ingreso en la UCI y continuada durante la estancia en la UCI durante un máximo de 28 días.

### **PRINCIPALES RESULTADOS Y MEDIDAS**

La principal medida de resultado fue la incidencia de nuevas infecciones de acuerdo con las definiciones del Centros para la Prevención y Control de Enfermedades (CDC). Los puntos finales secundarios incluyeron mortalidad, score de SOFA, duración de ventilación mecánica, duración de la estancia en UCI y hospitalaria. Subtipos de infecciones según las definiciones CDC.

### **RESULTADOS**

No hubo diferencias estadísticamente significativas en la incidencia de nuevas infecciones entre los grupos: 53% (95% CI, 44% -61%) en el grupo IMHP vs 52% (IC del 95%, 44% -61%) en el grupo HP (P = 0,96). No se observaron diferencias estadísticamente significativas en los demás puntos evaluados, a excepción de una tasa de mortalidad más alta a los 6 meses en el subgrupo de patología médica: 54% (IC del 95%, 40% -67%) en el grupo IMHP vs 35% (IC del 95%, 22% -49%) en el grupo HP (P = 0,04), con un RR de 1,57 (IC 95%, 1,03-2,39, p = 0,04) para la mortalidad a los 6 meses ajustado por edad y APACHE-II al comparar los grupos.

### **CONCLUSIONES Y RELEVANCIA**

Entre los pacientes adultos en la UCI con ventilación mecánica, la nutrición enteral con IMHP comparada con HP no mejoró las complicaciones infecciosas u otros criterios de valoración clínica y puede ser perjudicial como se sugiere por el aumento de la mortalidad ajustada a 6 meses. Estos hallazgos no apoyan el uso de nutrientes IMHP en estos pacientes.

### **Comentario:**

En comparación con muchas otras intervenciones de cuidados intensivos, la inmunonutrición sigue siendo relativamente barata, aunque más costosa que la nutrición enteral y parenteral estándar. El término "Inmunomodulación" se refiere al efecto sobre el sistema inmunológico y no descarta un resultado negativo sobre el mismo. El fundamento del uso de fórmulas nutricionales enterales con fármaco-nutrientes se basa en el supuesto impacto favorable que los substratos inmunomoduladores tendrían en situaciones de injuria grave, al atenuar la respuesta inflamatoria y reforzar el sistema inmune, lo cual conduciría a una mejoría en la evolución.

Varios metanálisis previos, han informado que la inmunonutrición (el empleo de fórmulas para nutrición enteral con ácidos grasos omega-3, aminoácidos esenciales como arginina y glutamina y antioxidantes) se asocia con la reducción de la morbilidad infecciosa y una mejora en la recuperación de la enfermedad crítica comparada con la nutrición enteral estándar.<sup>1-3</sup> Las críticas a este cuerpo de evidencia se basan en limitaciones de índole metodológica y a la gran heterogeneidad de los estudios incorporados en el análisis y de hecho, este beneficio no ha podido ser confirmado por tres grandes ensayos clínicos realizados más tarde (SIGNET, EDEN-OMEGA, REDOX)

Más allá del beneficio de estas fórmulas, se encuentra el daño potencial asociado a su uso, en relación al posible aumento de la mortalidad en pacientes no seleccionados, especialmente aquellos con sepsis severa y disfunciones orgánicas.<sup>4-9</sup>

En este sentido las guías de práctica clínica reflejan la falta de consenso que existe acerca de este controversial tema. ESPEN concluye en sus recomendaciones del 2006, que no existe ninguna indicación general para nutrientes inmunomoduladores en la nutrición enteral en pacientes con enfermedad grave o sepsis y un APACHE-II mayor de 15 puntos.<sup>10</sup>

Por su parte ASPEN indica que los nutrientes inmunomoduladores en la nutrición enteral deberían ser utilizados para los pacientes apropiados, incluidos los pacientes críticamente enfermos que requieren ventilación mecánica, con precaución en pacientes con sepsis grave, con un grado de evidencia en las recomendaciones A y B para pacientes de UTI quirúrgicos y médicos respectivamente.<sup>11</sup>

Las guías canadienses, en su actualización 2013 (basadas en 4 estudios nivel 1 y 22 estudios de nivel 2) al igual que las guías de la Academy of Nutrition and Dietetics y de la ANZICS, no recomiendan el uso rutinario de fórmulas con farmaconutrientes en los pacientes críticos debido a la falta de efecto benéfico sobre la mortalidad, al daño potencial, y su costo. 36, 137. Y han realizado además, una disminución en el grado de la recomendación del uso de glutamina en la composición de la nutrición enteral en comparación con el 2009.<sup>12-14</sup>

Existe una demanda de investigación clínica de calidad en grupos homogéneos de pacientes en estado crítico. Los resultados favorables hallados en estudios pequeños y en metaanálisis de los mismos, frecuentemente no puedan ser validados en estudios prospectivos de mayor porte y robustez metodológica. La planificación y realización de tales estudios en la unidad de cuidados intensivos es costosa y muchas veces, sólo es posible con los estudios multicéntricos. Los recientes ensayos REDOXs y MetaPlus han cumplido estos criterios.

El estudio en cuestión, no encuentra ventajas en el uso de una fórmula de inmunonutrición en pacientes críticos sometidos a VM en cuanto a la reducción de la incidencia de infecciones, Además sugiere que estas fórmulas podrían no ser seguras, como lo demuestra el aumento de la mortalidad a los 6 meses, particularmente en el subgrupo de pacientes médicos. El trabajo cuenta con numerosos puntos fuertes.

Fue adecuadamente cegado, lo cual es importante teniendo en cuenta que los investigadores fueron los que determinaron la principal variable de resultado, es decir, las complicaciones infecciosas.

Las Infecciones se definieron de acuerdo con los criterios del CDC y fueron recogidas prospectivamente, lo que puede haber generado una mayor vigilancia de fiebre, leucocitosis o nuevo inicio de antibióticos y explicar al menos parcialmente, la incidencia relativamente alta de infecciones nosocomiales, más del doble de lo que los autores anticipan.

En lugar de incluir a un subconjunto de pacientes con una enfermedad específica, el estudio enroló una población heterogénea de enfermos críticos con espera de requerir ventilación mecánica durante al menos 72 horas. Un 20% de los pacientes tenían sepsis, la mitad estaban incluidos en unidades de cuidados intensivos quirúrgicos (UCI) y una tercera parte eran de UCI médicas. Los pacientes en ambos grupos recibieron 70%-80% de sus metas calóricas diarias por vía enteral con poca nutrición parenteral suplementaria eliminando posibles confundidores resultados.

Emplea un modo de administración que corregía los criticados en el estudio REDOX (todos los inmunonutrientes fueron administrados por vía enteral y a menor dosis) y en el OMEGA (la fórmula de inmunonutrición contenía la misma cantidad de nitrógeno y fue administrada en forma continua).

Estos resultados, a pesar de las recomendaciones de algunas guías clínicas, son una evidencia de buena calidad en contra del uso de estas fórmulas en forma rutinaria en pacientes críticos ventilados no seleccionados.

Actualmente existe un acuerdo general en 2 puntos:

1) **No recomendar** el uso de estas fórmulas en pacientes con sepsis severa, shock o falla de órganos (independientemente de la patología), por la posible asociación con aumento de la mortalidad.

2) **Recomendar** su uso en poblaciones seleccionadas:

- Determinados grupos de pacientes quirúrgicos críticos (cirugía mayor oncológica electiva gastrointestinal/ cabeza y cuello)
- Se deberían considerar en los pacientes traumatizados y quemados (sin arginina)
- Se deberían considerar en los pacientes con "distress" respiratorio del adulto la nutrición enteral enriquecida con ácidos grasos  $\omega$  3 y antioxidantes

Como corolario, la mayoría de las fórmulas enriquecidas con farmaconutrientes utilizadas en los ensayos clínicos no se encuentran disponibles en la actualidad en nuestro país

**Dino Moretti**  
**Martín Buncuga**  
**Miriam Lanati**  
- **Filial AANEP ROSARIO** -

## **Bibliografía**

1. Beale RJ, Bryg DJ, Bihari DJ. Immunonutrition in the critically ill: a systematic review of clinical outcome. *Crit Care Med.* 1999;27(12):2799-805.
2. Heyland DK, Novak F, Drover JW, Jain M, Su X, Suchner U. Should immunonutrition become routine in critically ill patients? a systematic review of the evidence. *JAMA.* 2001;286(8):944-53.
3. Montejo JC, Zarazaga A, Lopez-Martinez J, et al; Spanish Society of Intensive Care Medicine and Coronary Units. Immunonutrition in the intensive care unit: a systematic review and consensus statement. *Clin Nutr.* 2003;22(3):221-33
4. Randomised trial of glutamine, selenium, or both, to supplement parenteral nutrition for critically ill patients. Andrews PJ, Avenell A, Noble DW, Campbell MK, Croal BL, Simpson WG, Vale LD, Battison CG, Jenkinson DJ, Cook JA; Scottish Intensive care Glutamine or seleNium Evaluative Trial Trials Group. *BMJ* 2011; 342: d42.

5. A randomized trial of glutamine and antioxidants in critically ill patients. Heyland D, Muscedere J, Wischmeyer PE, Cook D, Jones G, Albert M, Elke G, Berger MM, Day AG; Canadian Critical Care Trials Group. *N Engl J Med* 2013; 368: 1489-97.
6. Enteral omega-3 fatty acid, gamma-linolenic acid, and antioxidant supplementation in acute lung injury. Rice TW, Wheeler AP, Thompson BT, deBoisblanc BP, Steingrub J, Rock P; NIH NHLBI Acute Respiratory Distress Syndrome Network of Investigators. *JAMA* 2011; 306: 1574-81.
7. Bower RH, Cerra FB, Bershadsky 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*. Mar 1995;23(3):436-49.
8. 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*. May 2003;29(5):834-40.
9. Lorente JA, Landin L, De Pablo R, Renes E, Liste D. L-arginine pathway in the sepsis syndrome. *Crit Care Med*. Sep 1993;21(9):1287-95.
10. Kreymann KG, Berger MM, Deutz NE, et al. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Intensive care. *Clin Nutr*. Apr 2006;25(2):210-223.
11. McClave SA, Martindale RG, Vanek VW, et al. Guidelines for the Provision and Assessment of Nutrition Support Therapy in the Adult Critically Ill Patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.). *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. May-Jun 2009;33(3):277-316.
12. Heyland DK, Dhaliwal R, Drover JW, Gramlich L, Dodek P, Canadian Critical Care Clinical Practice Guidelines Committee, et al. Canadian Clinical Practice Guidelines for nutrition support in mechanically ventilated critically ill adult patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2003;27:355-73. Summary of evidence and 2013 recommendation, <http://www.criticalcarenutrition.com>, Update April 24th. Accessed 9 Sep 2013.
13. Academy of Nutrition and Dietetics. Academy of Nutrition and Dietetics Critical Illness Update Evidenced-Based Nutrition Practice Guideline, Chicago (IL): Academy of Nutrition and Dietetics, 2012. <http://andevidencelibrary.com/topic.cfm?cat=4800>.
14. Doig GS. Evidence-based guidelines for nutritional support of the critically ill: results of a bi-national guideline development conference. Carlton (Australia): Australian and New Zealand Intensive Care Society (ANZICS). 2005. <http://www.evidencebased.net/files/EBGforNutSupportofICUpts.pdf>