

Early versus Late Parenteral Nutrition in Critically Ill Adults

The Early Parenteral Nutrition Completing Enteral Nutrition in Adult Critically Ill Patients (EPaNIC)
N Engl J Med 2011; 365:506-517

Michael P. Casaer, Dieter Mesotten, Greet Hermans, Pieter J. Wouters, Miet Schetz, Geert Meyfroidt, Sophie Van Cromphaut, Catherine Ingels, Philippe Meersseman, Jan Muller, Dirk Vlasselaers, Yves Debaveye, Lars Desmet, Jasperina Dubois, Aime Van Assche, Simon Vanderheyden, Alexander Wilmer, and Greet Van den Berghe.

Link de acceso libre y gratuito al artículo: <http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1102662>

Introducción del comentador

Nos encontramos ante el mayor estudio hecho hasta la fecha en Nutrición Parenteral. En el mismo se intenta dar una respuesta a la diferencia que hay entre el inicio precoz de la Nutrición Parenteral según las guías Europeas y uno más tardío como sugieren las Americanas y las Canadienses.^{1, 2, 3.}

Los meta análisis previos donde se comparaba Nutrición Enteral (NE) vs Nutrición Parenteral (NP) en pacientes de Unidades de Cuidados Intensivos (UCI) habían mostrado un aumento significativo de infecciones con el uso de NP sin diferencias en la mortalidad. La opinión de muchos expertos era que parte de estos resultados eran defectuosos o, por lo menos, estaban sesgados debido a: hiperalimentación, control de glucemia insuficiente y uso de determinados ácidos grasos que pudiesen contribuir con la respuesta inflamatoria de los pacientes.

Se intenta ver si la asociación precoz de la NP complementaria a la NE minimizando tanto la hiperalimentación como la hiperalimentación con un adecuado nivel de glucemia y usando lípidos que no tuvieran soja como fuente única de ácidos grasos, es superior al uso de NE exclusiva.

Resumen del estudio comentado

- **Fondo**

Existe controversia sobre el tiempo de inicio de la NP en pacientes críticos adultos en quienes los requerimientos calóricos no pueden ser alcanzados solamente con la NE.

- **Método**

Se trata de un estudio multicéntrico prospectivo, randomizado y controlado que se llevó a cabo en la Universidad de Leuven, Bélgica.

Se comparó la iniciación precoz de la NP (Guías Europeas), con el inicio tardío de la NP (Guías EEUU y Canadienses) en los adultos en la UCI para complementar la NE insuficiente. En 2312 pacientes, la NP se inició dentro de las 48 horas después del ingreso a la UCI (*grupo de inicio precoz*), mientras que en 2328 pacientes, la NP no se inició antes del día 8 (*grupo de inicio tardío*). Se aplicó a ambos grupos un protocolo para la iniciación precoz de la NE, y se infundió insulina para lograr normoglucemia.

Fueron incluidos los pacientes que ingresaron a UCI con un Índice de Riesgo Nutricional ≥ 3 (según RNS 2002)^{4,5}, se excluyeron los pacientes con desnutrición severa, con intestino corto y aquellos con falta de acceso venoso central o la imposibilidad de alimentar por vía enteral. Se incorporaron 4640 pacientes al estudio.

Los pacientes que eran asignados al grupo que recibiría NP precoz recibieron una solución de dextrosa al 20% con un objetivo de 400 Kcal. en el primer día, 800 Kcal. en el segundo para comenzar

con NP al tercer día (OliClinomel o Clinimix, Baxter) con el fin de lograr el objetivo combinando NE con NP.

Se hizo el cálculo de los requerimientos en base al peso ideal corregido, edad y sexo.

Cuando la nutrición enteral cubría el 80% de los requerimientos calculados o cuando el paciente se consideró capaz de reanudar la alimentación oral, se redujo la NP y eventualmente fue suspendida. La NP se reinició cada vez que la ingesta por vía oral o enteral se redujo a menos del 50% de las necesidades calóricas calculadas.

Los pacientes asignados al *grupo de inicio tardío* de la NP recibieron una solución de dextrosa al 5% en el mismo volumen que el que se administraba al otro grupo. Si la NE había sido insuficiente, se agregaba NP el octavo día para alcanzar el objetivo.

En el estudio se calcularon los requerimientos por fórmulas, en el *grupo de inicio precoz* el objetivo fue proveer el requerimiento calórico, en el *grupo de inicio tardío* los pacientes recibieron NE por los primeros 7 días y se agregó NP en el día 8 si no podían alcanzar los requerimientos nutricionales.

Todo paciente que no pudo comer al día 2, inició NE (principalmente Osmolite, Abbott) salvo que estuviera contraindicada. Ambos grupos recibieron elementos traza, minerales y vitaminas de manera precoz en su estadía en UCI. El manejo nutricional luego de egresar de la UCI quedó a criterio del médico tratante en sala general. Se utilizó insulina en infusión para obtener niveles de glucemia entre 80-110 mg% según el protocolo propuesto por el grupo de Leuven en el año 2001⁶.

Ambos grupos presentaban similitud en el diagnóstico y gravedad. No hubo diferencias en la mortalidad.

- **Resultados**

Los pacientes en el *grupo de inicio tardío* tuvieron un aumento relativo del 6,3% en la probabilidad de ser dados de alta antes de la UCI (IC 95%, $p = 0,04$) y del hospital (IC 95%, $p = 0,04$), sin evidencia de deterioro de su estado funcional en el alta hospitalaria. La mortalidad en la UCI y en el hospital, y las tasas de supervivencia a los 90 días fueron similares en ambos grupos. Los pacientes en el *grupo de inicio tardío*, en comparación con el *grupo de inicio temprano*, tuvieron menos infecciones en la UCI (22,8% vs. 26,2%, $P = 0,008$) y una menor incidencia de colestasis ($P < 0,001$). El *grupo de inicio tardío* tuvo una reducción relativa del 9,7% en la proporción de pacientes que requirieron más de 2 días de la ventilación mecánica ($p = 0,006$), una reducción media de 3 días en la duración de la terapia de reemplazo renal ($P = 0,008$), y una reducción media de los costos sanitarios de € 1.110 ($p = 0,04$). El grupo de NP precoz presentó mayores requerimientos de insulina. El grupo de inicio de NP tardía presentó mayor incidencia de hipoglucemia.

- **Conclusiones**

Un inicio tardío de la NP se asoció con una recuperación más rápida y menos complicaciones, en comparación con el inicio temprano de la NP.

Comentario

En el mismo número del New England Journal of Medicine podemos leer la editorial escrita por Th. Ziegler⁵ donde reconoce la significativa reducción de la duración de la permanencia en UCI como

“endpoint” primario y reconoce también como leves pero significativas mejoras en algunos endpoints secundarios como las complicaciones infecciosas, los índices de disfunción orgánica y la estancia hospitalaria con reducción de moderada de los costos.

El mismo Ziegler en su editorial sugiere no sobrestimar las tasas de mortalidad entre ambos grupos, ya que la diferencia entre los resultados de los dos grupos es muy pequeña.

Debe tenerse en cuenta que aproximadamente el 80% de estos pacientes no tenían una desnutrición severa al ingreso con lo cual deja excluido a aquellos que es probable que hubieran presentado otro comportamiento ante una intervención precoz. En síntesis: trabaja con población sin desnutrición significativa, es decir, que no presenta alto riesgo y se trata de pacientes que en su mayoría estaban eunutrídos.

El 60% de los pacientes eran postoperatorios de cirugía cardíaca lo cual no suele ser el universo habitual de enfermos de unidades de cuidados intensivos polivalentes y, por otro lado, suelen ser pacientes con una respuesta metabólica y evolución habitual diferente.

No deja de ser llamativo el hecho que los pacientes con desnutrición severa fueron excluidos, tanto como los que debieron reingresar a UCI.

El aporte de aminoácidos fue algo menor que las recomendaciones actuales y que a los pacientes con inicio tardío de la NP recibieron vitaminas y oligoelementos intravenosos antes del inicio de NP al día 8 lo cual no suele ser práctica común y no podemos descartar que pudiera tener alguna influencia en el resultado.

No podemos dejar de tener en cuenta otros elementos expuestos en este trabajo:

- Un porcentaje interesante, por no tomarlo como considerable, recibió un aporte mayor que el de las recomendaciones, por lo que queda sin una respuesta clara si esta escasa diferencia de datos no está relacionada, de todas maneras, a la presencia de hiperalimentación (un 25% de los pacientes en los cuales la NP se inició precozmente, recibieron más de 30kcal/kg/día). En este punto es importante darse cuenta la relatividad del cumplimiento de las guías ESPEN que preconizan evitar la hiperalimentación². No es menor el hecho que el aporte se basa en cálculos y estimaciones. Sin duda hubiera sido de una enorme ayuda que un estudio de estas dimensiones hubiera sido de utilidad el uso de calorimetría indirecta.
- La mayoría de los pacientes permanecieron pocos días en UCI y la NP fue interrumpida cuando egresaron de UCI. Esto podía mostrarnos, tal vez, una población no muy grave y con un bajo riesgo.
- Se toma los 90 días como punto de corte el que quizás sea algo precoz. Más allá de esto, debe advertirse la muy baja tasa de mortalidad lo que hace suponer que se trata de una población diferente a la que solemos tratar.
- Se busca un perfil glucémico que, si bien corresponde a lo planteado por el mismo grupo de trabajo en el año 2001⁷, no obedece a los estándares planteados para UCI ya en el año 2006⁸, ni en el estudio NICE-SUGAR⁹ en el cual incluso se advierte una menor mortalidad en el grupo que tuvo como objetivo glucemias menores a 180mg% en este momento que en el que se había buscado un nivel de Glucemia entre 81 y 108 mg% como sigue teniendo como objetivo este estudio. Debemos recordar que en la actualidad se considera como “no recomendable” la búsqueda de niveles por debajo de los 110 mg%⁹.
- En el grupo en el cual se esperó para el inicio de la NP hubo más casos de hipoglucemia. Situación acorde a lo ya reportado en el NICE-SUGAR Study⁸ en el que hace referencia al aumento significativo del riesgo de hipoglucemia con el esquema propuesto por el grupo de

Leuven. El aumento de riesgo de hipoglucemia debe ser considerado, a su vez, un factor de riesgo independiente para estos pacientes¹⁰.

- Tampoco queda claro porque al grupo al que se le dará la NP de manera precoz se le administra glucosa al 20% pudiendo esto contribuir a afectar los resultados.

Por todo lo anterior cabe preguntarse si, más allá del tamaño es correcto el análisis estadístico en poblaciones que tal vez no sean realmente comparables, y si al convertirlas en comparables los resultados seguirían siendo los mismos.

Tampoco son poblaciones, las que se han elegido para este trabajo, que sean las que habitualmente tratamos o decidimos alimentar (insisto en que se dejó afuera y no consideró las necesidades de los pacientes con desnutrición grave).

Tampoco busca darnos una respuesta entonces si habría un día intermedio entre el 3 y el 8 para empezar.

Es muy interesante ver como se busca una comparación entre las guías Americanas/Canadienses y las Europeas, incluso con muy interesantes trabajos posteriores a la publicación de las mismas en el año 2009 muestran los beneficios de un comienzo temprano^{11, 12}.

Sin duda son necesarios más estudios para determinar cuando, cuanto y con qué, pero parecería claro que este estudio no aporta muchos elementos en la búsqueda de esta respuesta.

Dr. Gustavo Kliger

Speaker Laboratorio Baxter
Ex - Presidente de AANEP

Bibliografía

1. Singer P, Berger MM, Van den Berghe G, et al. ESPEN guidelines on parenteral nutrition: intensive care. Clin Nutr 2009; 28:387-400.
2. Heyland DK, Dhaliwal R, Drover JW, Gramlich L, Dodek P. Canadian clinical practice guidelines for nutrition support in mechanically ventilated, critically ill adult patients. JPEN J Parenter Enteral Nutr 2003;27:355-73.
3. Martindale RG, McClave SA, 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 and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition: executive summary. Crit Care Med 2009;37:1757-61.
4. Kondrup J, Rasmussen H, Hamberg O et al. Nutritional risk screening (NRS 2002): a new method based on an analysis of controlled clinical trials. Clinical Nutrition (2003) 22(3): 321–336.
5. Kondrup J, Allison SP, Elia M, Vellas B, Plauth M. ESPEN guidelines for nutrition screening 2002. Clin Nutr 2003;22:415-21.
6. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients. N Engl J Med 2001;345:1359-67.
7. Insucchi SE. Management of Hyperglycemia in the Hospital Setting. N Engl J Med 2006;355:1903

8. The NICE-SUGAR Study Investigators. Intensive versus Conventional Glucose Control in Critically Ill Patients. *N Engl J Med* 2009; 360:1283-1297.
9. Pasquel FJ, Umpierrez GE. Manejo de la Hiperglucemia en el Paciente Hospitalizado. *MEDICINA (Buenos Aires)* 2010; 70: 275-283.
10. Thiele RH, Pouratian N, Zuo Z et al. Strict Glucose Control Does Not Affect Mortality after Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Anesthesiology* 2009; 110:603-10.
11. Thibault , Pichard C. Nutrition and clinical outcome in intensive care patients: Current Opinion in *Clinical Nutrition and Metabolic Care* 2010, 13:177-18.
12. Thibault , Pichard C. Parenteral Nutrition in Critical Illness: Can it Safely Improve Outcomes?. *Crit Care Clin* 26 (2010) 467-480.