

CONSENSO DE PRÁCTICA CLÍNICA DE SOPORTE NUTRICIONAL DEL PACIENTE ADULTO CRÍTICAMENTE ENFERMO

**Grupo de Trabajo de Abordaje Nutricional en el Paciente Crítico de la
Asociación Argentina de Nutrición Enteral y Parenteral (AANEP)**

Sociedad Argentina de Terapia Intensiva (SATI)



AUTORES

Coordinadoras

Barritta Romina

Licenciada en Nutrición

Experto en Soporte Nutricional (AANEP)

Nutricionista del Centro de Educación Médica e Investigaciones Clínicas (CEMIC)

Miembro de la Asociación Argentina de Nutrición Enteral y Parenteral (AANEP)

Merr Gabriela

Licenciada en Nutrición

Experto en Soporte Nutricional

Nutricionista de Planta del Hospital General de Agudos "Carlos G. Durand"

Miembro de la Asociación Argentina de Nutrición Enteral y Parenteral (AANEP)

Titular Cátedra "Nutrición Enteral y Parenteral" Universidad ISALUD

Suárez Adriana

Licenciada en Nutrición

Nutricionista de Planta del Hospital General de Agudos Donación Francisco Santojanni

Ex Jefa de Residentes de Nutrición del Hospital General de Agudos Donación Francisco Santojanni

Miembro de la Asociación Argentina de Nutrición Enteral y Parenteral (AANEP)

Colaboradores

Baccaro Fernando

Médico Especialista en Terapia Intensiva

Experto en Soporte Nutricional

Médico de División Terapia Intensiva – Hospital "Juan A. Fernández"

Miembro de la Sociedad Argentina de Terapia Intensiva (SATI)

Miembro de la Asociación Argentina de Nutrición Enteral y Parenteral (AANEP)

Buncuga Martín

Médico Experto en Soporte Nutricional y Especialista en Terapia Intensiva

Coordinador Terapia Intensiva Sanatorio Delta - Rosario (Santa Fe)

Médico de Terapia Intensiva Hospital Escuela Eva Perón- Granadero Baigorria (Santa Fe)

Miembro de la Asociación Argentina de Nutrición Enteral y Parenteral (AANEP)

Cabana María Laura

Médico Especialista en Terapia Intensiva

Miembro de la Asociación Argentina de Nutrición Enteral y Parenteral (AANEP)

Miembro de la Sociedad Argentina de Terapia Intensiva (SATI)

Lipovestky Fernando

Médico Especialista en Medicina Crítica y Terapia Intensiva

Medico de Terapia intensiva del Hospital Universitario UAI. Ex Jefe de residentes UTI Clínica Santa Isabel

Miembro de la Asociación Argentina de Nutrición Enteral y Parenteral (AANEP)

Miembro de la Sociedad Argentina de Terapia Intensiva (SATI)

Loudet Cecilia

Médica Experta en Soporte Nutricional y Especialista en Medicina Crítica y Terapia Intensiva

Médica de Planta del Servicio de Terapia Intensiva del Hospital General San Martín de La Plata

Miembro de la Asociación Argentina de Nutrición Enteral y Parenteral (AANEP)

Miembro de la Sociedad Argentina de Terapia Intensiva (SATI)

Martinuzzi Andrés

Médico Especialista en Medicina Crítica y Terapia Intensiva

Coordinador UTI CMIC Neuquén

Ex Jefe de Residentes de Terapia Intensiva del Hospital “Dr. Rodolfo Rossi” de La Plata

Miembro de la Asociación Argentina de Nutrición Enteral y Parenteral (AANEP)

Miembro de la Sociedad Argentina de Terapia Intensiva (SATI)

Moretti Dino

Médico Experto en Soporte Nutricional y Especialista en Terapia Intensiva

Médico de Terapia Intensiva Hospital Escuela Eva Perón- Granadero Baigorria (Santa Fe)

Miembro de la Asociación Argentina de Nutrición Enteral y Parenteral (AANEP)

Perman Mario

Médico Especialista en Terapia Intensiva

Miembro y Ex-Presidente de la Asociación Argentina de Nutrición Enteral y Parenteral (AANEP)

Prieto Sandra

Licenciada en Nutrición

Jefa del Servicio de Alimentación del Hospital Municipal de Quemados

Miembro de la Asociación Argentina de Nutrición Enteral y Parenteral (AANEP)

Rodríguez Bugeiro Julia

Licenciada en Nutrición

Jefa del Servicio de Nutrición del Hospital de Alta Complejidad “El Cruce”

Miembro de la Asociación Argentina de Nutrición Enteral y Parenteral (AANEP)

Zulueta María Gabriela

Licenciada en Nutrición, Experto en Soporte Nutricional

Nutricionista en Nutri-Home

Miembro de la Asociación Argentina de Nutrición Enteral y Parenteral (AANEP)

Propósitos y objetivo general del Consenso

El presente documento, basado en mejor evidencia científica disponible y en la amplia experiencia de los autores, tiene como objetivo sistematizar las prácticas de Soporte Nutricional (SN) en las Unidades de Cuidados (UCI) del país, con la finalidad de optimizar la terapia nutricional de los pacientes adultos críticamente enfermos, asistiendo al equipo de salud, en las decisiones médico-nutricionales apropiadas para circunstancias clínicas específicas.

El mismo, carece de carácter normativo y, por lo tanto, no reemplaza al criterio profesional.

Población diana

Debido a que no todos los pacientes internados en la UCI se consideran “críticamente enfermos”, el presente documento está destinado a ser aplicado, a todo paciente adulto que desarrolla una respuesta inflamatoria intensa, con expectativa de estancia en la UCI por más de 2 a 3 días; dentro de este grupo están incluidas diferentes categorías: pacientes quirúrgicos, traumatizados graves, sépticos, grandes quemados, patologías clínicas con severa alteración de órganos y sistemas. Todas estas entidades comparten una similar respuesta metabólica, caracterizada por hipermetabolismo, hipercatabolismo proteico e hiperglucemia de estrés. [1]

Se excluyen pacientes embarazadas, menores de 18 años y aquellos pacientes cuya estancia en la UCI sea menor a 48 hs.

Participación de los implicados

El paciente críticamente enfermo se encuentra en un estado que no le permite tomar decisiones o expresar sus preferencias [2]. Es por ello que en este caso el equipo tratante debe guiarse por la voluntad del paciente previo al ingreso a la UCI (aunque en nuestro medio es muy poco frecuente que esté expresada), consensuando con la familia las decisiones sobre el mejor tratamiento posible.

La admisión de un miembro de la familia a la UCI, puede ser una experiencia traumática y estresante debido a la incertidumbre, a las barreras comunicacionales que pudieran existir y al miedo de que el paciente permanezca con un deterioro cognitivo y/o funcional o muera. Los familiares de un paciente crítico no son sólo visitas, sino que son cuidadores activos que toman decisiones por la persona enferma. El modelo de cuidados críticos centrado en la familia se basa en reconocer simultáneamente las necesidades del paciente y de su entorno más cercano durante la enfermedad crítica. Este refleja una filosofía que aborda a los familiares como una extensión del paciente, participando, en cierta manera, en el tratamiento. [3]

¿Es necesario el soporte nutricional en situaciones de fin de la vida? A diferencia de otros tratamientos médicos, la alimentación y la hidratación tienen en nuestra cultura un significado simbólico. Es importante remarcar que la supresión de la nutrición no es la que va a originar la muerte del paciente, sino que existe una enfermedad de base que es la que actúa como causa

determinante. El SN no es obligatorio en los casos que exista futilidad o en situación de fin de la vida. Por lo tanto, la decisión de iniciar soporte dependerá de las condiciones clínicas, del pronóstico y de los objetivos establecidos para cada paciente en forma individual [4-6].

La literatura científica ha documentado la insuficiente información y la falta de apoyo psicológico que frecuentemente recibe la familia. Los primeros días de admisión a la UCI son ideales para establecer una relación de empatía. El implementar estrategias para reducir el impacto psicológico de la enfermedad crítica permite disminuir la incertidumbre, expresar el apoyo emocional y establecer las bases para la relación terapéutica entre la familia y el equipo de salud [3].

Población de usuarios

El uso de este consenso está destinado a todos los integrantes del Equipo de Salud que intervienen en el SN de pacientes críticos adultos: médicos intensivistas, médicos clínicos, cirujanos, enfermeros, nutricionistas, farmacéuticos y terapeutas físicos.

Planteamiento del problema y justificación

El SN en el paciente crítico es el medio que provee sustratos calóricos y proteicos, vitaminas, minerales y elementos traza, pero además puede tener otros propósitos como lograr efectos farmacoterápicos (como la inmunomodulación) y efectos tróficos sobre el epitelio intestinal y el sistema linfoide asociado al intestino.

El principal objetivo del SN en los pacientes críticos, es el mantenimiento de la proteína corporal, minimizando la magnitud de la pérdida proteica, dado que la repleción nutricional de un paciente con una enfermedad crítica aguda es difícil o imposible de lograr, hasta tanto la inflamación sistémica (y por ende de catabolismo), disminuya o finalice. Más aún, en los pacientes críticos con severas alteraciones metabólicas y falla multiorgánica, el objetivo del SN sólo debería ser el de sostén metabólico de las funciones de sistemas y órganos [7, 8].

Un método válido para conocer la magnitud del hipercatabolismo proteico, es la estimación del nitrógeno total urinario (NTU), a partir del dosaje de la urea urinaria de 24 hs: un paciente críticamente enfermo presentará un catabolismo de moderado (NTU >10gN/día) a severo (NTU >15gN/día); a mayores pérdidas, más grave es la magnitud del catabolismo y por lo tanto, mayor y más rápida es la depleción proteica y el consiguiente compromiso de órganos y sistemas; esto a su vez condiciona la evolución y el pronóstico de la enfermedad de base [9, 10]. Por lo tanto, los objetivos están principalmente orientados a alcanzar un Balance de Nitrógeno (BN) cercano a cero, o lo menos negativo que sea posible, mantener las funciones inmunológicas y de la cicatrización, y a evitar o minimizar las complicaciones metabólicas.

En los últimos años, los objetivos del SN se han ampliado, con un enfoque más terapéutico, a los fines de atenuar la respuesta metabólica al estrés, prevenir la injuria oxidativa celular y modular la respuesta inmune. Esto incluye Nutrición Enteral (NE) precoz, administración apropiada de macro y micronutrientes, y un meticuloso control glucémico. Son estrategias

terapéuticas que pueden reducir la severidad de la enfermedad, disminuir las complicaciones, reducir el tiempo de estadía en la UCI, y lograr un impacto positivo en la evolución de estos pacientes [11-16]. Dentro de este contexto y considerando que existe gran variabilidad en el cuidado nutricional que reciben los pacientes en las UCIs de nuestro país, se plantea la necesidad de elaborar un consenso basado en la evidencia y adaptado a las necesidades locales. Durante la última década, varias organizaciones científicas internacionales han publicado guías relacionadas al cuidado nutricional del paciente crítico, incorporando la evidencia emergente en SN.

Beneficios sanitarios esperados

Esperamos que dicho consenso beneficie tanto a los profesionales como a los pacientes y sus familias. A los profesionales, orientándolos en la toma de decisiones para la implementación del SN en los pacientes críticamente enfermos, haciendo uso adecuado de los recursos sanitarios disponibles; a los pacientes y sus familias, para que accedan a una atención médica homogénea y de calidad.

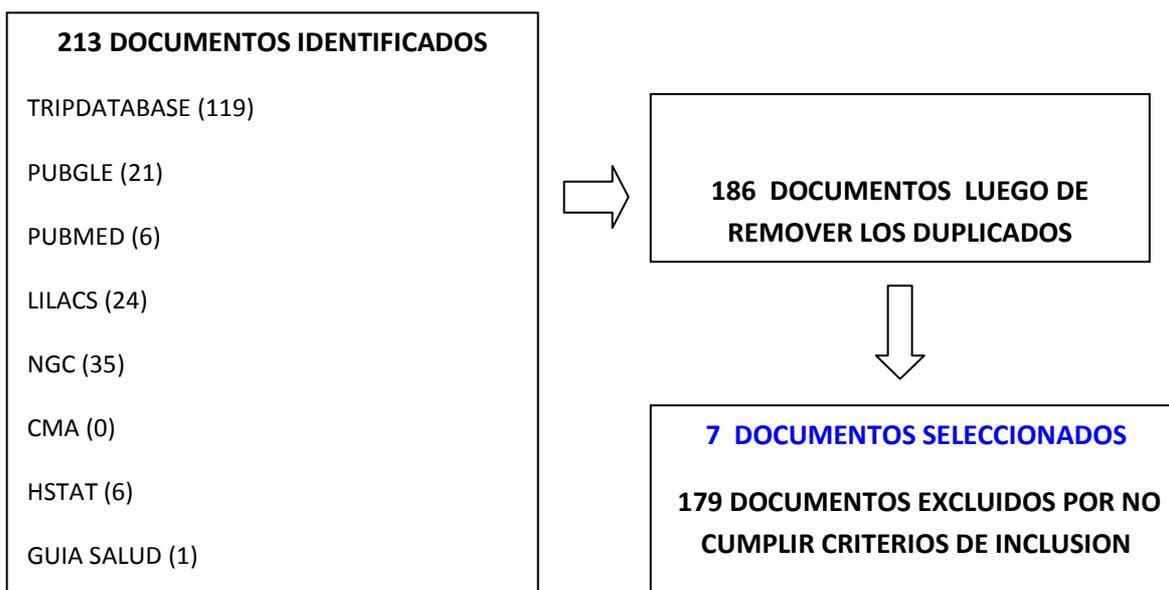
La implementación del presente documento pretende facilitar la toma de decisiones basadas en la evidencia científica. Es conocido que la desnutrición puede desarrollarse en los pacientes hospitalizados y agravar el pronóstico de las todas las enfermedades, más aún en los pacientes críticos y quirúrgicos.

La literatura científica ha demostrado que la implementación del SN (elección de vía, momento de inicio, selección de la fórmula, manejo de posibles complicaciones) disminuye los costos en salud al disminuir la morbimortalidad y la reducción de la estadía hospitalaria. Asimismo, se considera uno de los estándares de calidad relevantes en los cuidados críticos [17, 18].

Metodología

El presente consenso se elaboró adaptando Guías Internacionales de Práctica Clínica (GPC) ya existentes en lo referente al cuidado nutricional del paciente crítico.

Se realizó una búsqueda sistemática de GPC (**Tabla 1**), que dió lugar a los siguientes resultados:



- 1) Canadian clinical practice guidelines for nutrition support in mechanically ventilated, critically ill adult patients y su actualización online [16].
- 2) ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Intensive care [19].
- 3) ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: intensive care [20].
- 4) 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.) [17].
- 5) Academy of Nutrition and Dietetics Critical Illness Evidenced-Based Nutrition Practice Guidelines [21].
- 6) 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) [22].
- 7) Recomendaciones para el Soporte Nutricional del paciente crítico. Consenso SEMICYUC-SENPE [23].

Tabla 1. Criterios utilizados para la búsqueda de GPC

Fecha de Publicación: del 01/01/2006 al 01/12/2014
Palabras clave: critically ill nutrition, critical illness nutrition, intensive care nutrition, critical care nutrition, nutrición (o soporte nutricional) en paciente crítico, nutrición (o soporte nutricional) en cuidados intensivos
Bases de datos genéricas y metabuscadore: TRIP DATABASE, Pubgle, PubMed, Lilacs; Registros o compiladores: National Guideline Clearinghouse (NGC), Canadian Medical Association (CMA), Health Services/Technology Assessment Texts (HSTAT), GuiaSalud, FISTERRA, DARE; Organismos productores: NICE, ADA Evidence Based Library, ICSI Healthcare Guidelines, National Health and Medical Research Council (NHMRC), NZ Guidelines Group, SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network)
Idioma: español e inglés
Criterios de inclusión: <ul style="list-style-type: none">- Documentos que tengan recomendaciones explícitas para el abordaje nutricional del paciente crítico adulto- Documentos que en su título o resumen contengan al menos uno de estos términos: “Guía”, “Guía de Práctica clínica”, “Recomendaciones”, “Consenso” para los documentos en castellano; y “Guidelines”, “Clinical Practice Guideline”, “Recommendations”, “Consensus”, para los documentos en inglés.- Documentos cuya fecha de elaboración igual o posterior al año 2006.
Criterios de exclusión: <ul style="list-style-type: none">- Documentos que hagan referencia a pediatría o a pacientes no críticos- Documentos no disponibles en idioma español o inglés- Documentos que constituyan versiones narrativas de la literatura, estudios de prevalencia, observacionales o experimentales.

Estas guías fueron traducidas, comparadas y analizadas. Se evaluó la calidad de las mismas utilizando la metodología AGREE [24]. Las siete guías incluidas presentaron calidad adecuada. Además se realizó una búsqueda bibliográfica complementaria para aquellas preguntas clínicas que requirieron elaboración parcial (**Tabla 2**).

Se consideró la opinión y el consenso de expertos para las situaciones controversiales, en donde la evidencia no es del todo clara, utilizando la técnica *Delphi*. Los pasos utilizados para la misma fueron:

- Formulación del problema y exploración de los temas de discusión.
- Confección de cuestionario con los temas a consensuar.
- Encuesta electrónica anónima enviada a los expertos.
- Análisis de la primer encuesta y elaboración primer reporte.
- Segunda encuesta enviada y elaboración de reporte final.

Tabla 2. Criterios de búsqueda bibliográfica complementaria

Fecha de publicación: 01/01/1980 – 01/12/2014
Idioma: español e inglés
Bases de datos: Medline/Pubmed, Cochrane
Palabras clave: critically ill nutrition, intensive care nutrition, critical care nutrition, enteral nutrition, parenteral nutrition, nutrición en paciente crítico, nutrición en cuidados intensivos, nutrición enteral en paciente crítico, nutrición parenteral en paciente crítico. También fueron utilizadas en combinación a estas, otras palabras claves específicas a las distintas áreas temáticas (como: inmunonutrición, gastric residual volumes, tube feeding formula, etc.)
Tipo de publicación: publicaciones originales, meta-análisis, revisiones sistemáticas, estudios prospectivos randomizados y controlados y estudios observacionales.
Criterios de inclusión: <ul style="list-style-type: none">- Documentos que tengan recomendaciones explícitas para el abordaje nutricional del paciente crítico adulto
Criterios de exclusión: <ul style="list-style-type: none">- Documentos que hagan referencia a pacientes pediátricos- Documentos cuya población sean pacientes no críticos- Documentos no disponibles en idioma español o inglés

Para establecer el nivel de evidencia y el grado de las recomendaciones se utilizó el sistema propuesto en el documento de **Estandarización de Procesos Asistenciales** del Ministerio de Salud de la Nación Argentina [25]:

Tabla 3. Grado de recomendación y Nivel de evidencia

Grado de recomendación	Nivel de evidencia	Requerimiento
A	Ia	Meta-análisis de ensayos clínicos controlados y aleatorizados
	Ib	Al menos un estudio controlado y aleatorizado
B	Ila	Al menos un estudio prospectivo controlado, sin aleatorizar
	Ilb	Al menos un estudio quasi-experimental, bien diseñado.
C	III	Estudios no experimentales, descriptivos, bien diseñados, como estudios de comparación, correlación, o de casos y controles
D	IV	Reportes de comités de expertos u opiniones de experiencia clínica de autoridades respetadas

Dado que las GPC preexistentes, usan distintos grados de recomendación y niveles de evidencia, se utilizó la siguiente tabla (Tabla 4) para compararlas.

Tabla 4. Comparación del nivel de evidencia y grado de recomendación de las GPC.

Canadá	Academy of Nutrition and Dietetics	AU/NZ	ESPEN SENPE	ASPEN/SCCM	Grado de recomendación
Strongly recommended	Strong recommendation (grade I or II) Fair (grade II or III)	A+ (I)	A (Ia-Ib)	A (I+I)	Extremadamente recomendable
		A (I)		B (I)	
		Fair (grade II or III)			
Recommended	Fair (grade II or III)	A – (I)	B (Iia-lib-III)	C (II)	Recomendación favorable
Should be considered	Weak recommendation (I, II o III)	B + (II)		D (III+III)	
No recommendation	Consensus (grade IV) Insufficient	B (II) B – (II)	C(IV)	E (IV ó V)	Recomendación favorable pero no

	evidence (grade V)				concluyente o no hay recomendación
--	--------------------	--	--	--	------------------------------------

Conflictos de interés

Cada uno de los autores declara que no ha existido ningún tipo de provecho financiero o de otra naturaleza en los temas abordados que pudieran constituir un conflicto de interés real, potencial o aparente.

El presente consenso no tuvo financiación alguna de ninguna entidad, manteniendo así su independencia editorial.

Terminología utilizada

Soporte Nutricional (SN): evaluación, diagnóstico, prescripción, preparación, distribución, administración y monitoreo de la terapia nutricional enteral o parenteral, con el objeto de cubrir total o parcialmente los requerimientos nutricionales de aquellos pacientes incapaces de mantener una ingesta voluntaria suficiente.

Nutrición enteral (NE): alimentación exclusiva a través de una sonda, sin aporte de ningún tipo de ingesta oral.

Nutrición parenteral (NP): administración de macro y micronutrientes por vía intravenosa, en aquellos pacientes que no pueden, no deben o no quieren recibir nutrientes por vía digestiva.

Soporte Metabólico (SM): administración exógena de una cierta cantidad de nutrientes ya sea por vía enteral o parenteral, necesarios para el mantenimiento de las funciones vitales; los destinatarios de dicha terapia nutricional son aquellos pacientes críticos agudos gravemente comprometidos con fallas múltiples de órganos y con riesgo metabólico.

Fórmulas semi-elementales: fórmulas nutricionalmente completas que contienen macronutrientes y micronutrientes, de forma tal, que no requieren una capacidad digestiva intacta para su digestión y absorción. Los hidrolizados de proteínas se encuentran en forma de oligopéptidos de 2-6 aminoácidos (o aminoácidos libres en el caso de las monoméricas) y poca cantidad de grasa, fundamentalmente en forma de triglicéridos de cadena media (TCM). No obstante, las cantidades de triglicéridos de cadena larga (TCL) son suficientes como para satisfacer las necesidades de ácidos grasos esenciales y vitaminas liposolubles. Los hidratos de carbono se encuentran en la misma forma que en las dietas poliméricas, y no contienen fibra alimentaria. La osmolaridad de este tipo de formulaciones es más elevada, debido al mayor número de partículas por unidad de volumen, y se suelen presentar en forma de polvo.

Fórmulas estándar: fórmulas nutricionalmente completas, en las que los tres nutrientes básicos (proteínas, hidratos de carbono y grasas) se encuentran en forma compleja, es decir, en forma de polímeros o macromoléculas. Las proteínas proceden de la ovoalbúmina, lactoalbúmina, caseína, proteínas de la carne y de extractos vegetales, especialmente de la soja. Las grasas proceden de aceites vegetales (fundamentalmente del maíz o la soja) en forma de triglicéridos

de cadena larga. Los hidratos de carbono se presentan, en su mayor parte, en forma de polímeros de glucosa obtenidos por hidrólisis enzimática del almidón de maíz; algunas, a su vez, contienen fibra fermentable y no fermentable en diferentes dosis. Todas las fórmulas carecen de lactosa y colesterol, y contienen vitaminas y minerales esenciales.

Fórmulas especiales: fórmulas modificadas en sus contenidos de macro y/o micro elementos o enriquecidas con nutrientes específicos, destinadas a pacientes con patologías específicas (insuficiencia renal, hepática o respiratoria, diabetes, politraumatizados, etc.)

Fármaco nutrientes: conjunto de sustratos que, además de su efecto nutricional intrínseco, estimulan los mediadores que favorecen la inmunidad, inhiben los factores pro-inflamatorios y atenúan la respuesta frente a la agresión y la injuria. Dentro de este grupo se encuentran algunos aminoácidos, como glutamina y arginina, ácidos grasos w-3, y algunos oligoelementos y vitaminas

Peso ideal: es el peso en relación a la talla, que se asocia a menor mortalidad y riesgo cardiovascular y metabólico. Existen varios métodos para determinarlo, uno de los más comunes es la fórmula de Hamwi:

$$\text{Varón (PI en Kg.)} = 48.08 + (\text{talla (cm)} - 152.4/2.54) \times 2.72$$

$$\text{Mujer (PI en Kg.)} = 45.35 + (\text{talla (cm)} - 152.4/2.54) \times 2.26$$

Peso ajustado: es una medida de peso intermedio entre el peso ideal y el peso actual, utilizado para la estimación de requerimientos nutricionales en los pacientes obesos. De este modo se evita la sobrestimación que ocurriría si se utiliza peso actual y la subestimación si se utiliza el peso ideal (se considera que una parte del exceso de peso es metabólicamente activa):

$$\text{Peso ajustado} = \text{PI} + (\text{peso actual} - \text{peso ideal}) \times 0.25$$

Hipermetabolismo: aumento del gasto energético en reposo

Hipermetabolismo proteico: aumento de la degradación y recambio proteico y de la pérdida de nitrógeno por orina, con balance de nitrógeno negativo.

Resumen de recomendaciones

Recomendación	Grado
<p>1. No existe evidencia científica suficiente para recomendar un método en particular de evaluación nutricional en el paciente crítico. Antes del inicio del SN, la valoración debería incluir datos de pérdida de peso, ingesta de nutrientes previo al ingreso, severidad de la patología y de los cambios metabólicos inducidos por la misma, condiciones de comorbilidad, y funcionamiento del tracto gastrointestinal. La VGS cumple con estos criterios pudiendo ser utilizada siempre que sea factible.</p>	D

El Puntaje NUTRIC es un sistema de evaluación de riesgo nutricional validado que puede ser útil en la identificación de aquellos pacientes críticos con mayores posibilidades de beneficiarse de una terapia nutricional agresiva.	C
2. La implementación del SN enteral debe iniciarse dentro de las 24-48 hs. de la admisión a la UCI, una vez completada la resucitación y lograda la estabilidad clínica y hemodinámica del paciente.	B
3. En un paciente crítico, hemodinámicamente estable, con tracto intestinal funcionando, la ruta de elección será la NE por sobre la NP.	B
Se recomienda la implementación de NP complementaria cuando el paciente presenta intolerancia gastrointestinal y no llega a cubrir los requerimientos nutricionales dentro de los 3 a 7 días de implementado el SN. Estos plazos se acortan a 24-48 hs. en pacientes desnutridos.	D
Ante la dificultad de iniciar NE en el paciente crítico hipercatabólico, se debe implementar NP completa dentro de los 3 días de la admisión a la UCI y tan pronto sea posible en el caso de desnutrición previa.	C
4. La meta calórica final debe ser determinada y claramente identificada en el momento de iniciar la terapia nutricional y se debe ir ajustando al curso de la enfermedad.	C
En caso de ser factible utilizar la calorimetría indirecta para la estimación del gasto energético.	C
Si la calorimetría indirecta no está disponible, en pacientes en ventilación mecánica se recomienda el uso de la ecuación predictiva Penn State.	C
Se recomienda un aporte de 25 Kcal./Kg. peso actual/día, pudiendo ser menor para el paciente ventilado y sedado (20-25 Kcal./Kg./día) o mayor en el paciente sin ventilación mecánica cuando empieza a mejorar clínica y metabólicamente (25-30 Kcal./Kg. de peso actual/día). Para las condiciones anteriores, el aporte proteico puede variar entre 1.5 – 2 g/Kg. peso actual/día y 1.2 - 1.5 g/Kg. peso actual/día, respectivamente.	D
En el paciente crítico obeso se recomienda un aporte de 22-25 Kcal./Kg. peso ajustado/día y > 2 g proteínas/Kg. peso ideal/día para pacientes con IMC entre 30 y 40, y \geq a 2,5 g proteínas/kg peso ideal/día cuando el IMC es > a 40.	D
5. Para reducir el riesgo de aspiración:	
Mantener la cabecera de la cama elevada 45° durante la administración de la NE a menos que exista contraindicación médica.	B
Administrar la NE por el método de infusión continua.	D
Considerar el uso de fármacos proquinéticos en pacientes con intolerancia a la NE (como alto VRG, emesis)	B
Considerar la colocación de la sonda a nivel post-pilórico, especialmente en pacientes con VM que no toleran la NE por vía gástrica, principalmente para alcanzar la meta calórico-proteica establecida para el paciente.	B
6. Si el VRG se encuentra entre 200-500 ml debe realizarse una sucinta evaluación de la tolerancia del paciente a la NE, utilizando un protocolo de valoración de los posibles factores causales de una probable intolerancia digestiva alta. Un VRG > 500 ml debe dar lugar a la suspensión de la NE y	B

reevaluación de la tolerancia del paciente a la misma, por medio del uso de protocolos preestablecidos.	
No debe interrumpirse sistemáticamente la infusión de NE ante la presencia de diarrea.	B
El lapso que el paciente esté en ayuno antes, durante o después de estudios diagnósticos o procedimientos terapéuticos debe ser minimizado para prevenir un inadecuado SN.	B
La implementación de protocolos de administración y monitoreo mejora el porcentaje de calorías administradas.	B
7. No se pueden demostrar ventajas clínicas en el uso de las fórmulas semi-elementales en los pacientes críticamente enfermos; las fórmulas estándar con proteínas intactas serían apropiadas en la mayoría de los pacientes.	C
8. No se recomienda la administración de fórmulas enterales con fármacos nutrientes en forma rutinaria, en todos los pacientes críticos.	A
Sí se recomiendan en determinados grupos de pacientes críticos quirúrgicos (cirugía mayor oncológica electiva GI, cabeza y cuello)	A
Se deberían considerar en los pacientes traumatizados y quemados.	B
Se deberían considerar en los pacientes con “distress” respiratorio del adulto la NE enriquecida con ácidos grasos ω 3 y antioxidantes.	B
En casos de sepsis severa, shock o falla de órganos, no se recomienda utilizar estas formulas por la posible asociación con aumento de la mortalidad.	B
No deben administrarse fórmulas con fármacos nutrientes a pacientes que toleran menos de 700 ml de NE/día o 50-65% de la meta calórica.	B
9. En pacientes críticos (salvo aquellos con shock en su admisión o con falla renal y/o hepática) con NP, considerar la solución de aminoácidos contenga 0.3 a 0.57 g/Kg./día de L-glutamina o 0.3 a 0.85 g/Kg./día del dipéptido alanil-glutamina, no combinada con NE o como un fármaco nutriente independiente del SN.	A
10. Podría considerarse la adición de glutamina a las fórmulas enterales estándar en pacientes quemados y traumatizados severos.	B
11. Debe considerarse el uso de formulas de NP con lípidos enriquecidos con aceite de pescado, en los pacientes adultos críticamente enfermos. La dosis de aceite de pescado segura y efectiva sobre la inmunidad sería de 0.15 a 0.2g/Kg./día.	C
12. Se recomienda la suplementación con vitaminas antioxidantes y elementos traza (sobre todo selenio) en todos los pacientes adultos críticamente enfermos que reciben SN. La ruta intravenosa sería la más recomendada.	B
13. En caso de diarrea en el paciente crítico con NE:	
No suspender la NE como primera medida.	D
Descartar causas infecciosas de diarrea y evaluar la presencia de fármacos que puedan ocasionar diarrea.	D
Buscar factores de riesgo para diarrea asociada a <i>Clostridium Difficile</i> .	B

Si la diarrea persiste sería factible la utilización de fórmulas enterales con fibras solubles o fórmulas semi-elementales.	D
Debe evitarse la fibra en pacientes con alto riesgo de isquemia intestinal o dismotilidad severa.	B
No existe evidencia científica para recomendar probióticos como tratamiento de la diarrea en pacientes críticamente enfermos. Aunque si puede considerarse el uso de probióticos para prevenir la aparición de diarrea en estos pacientes.	D
14. Los pacientes con falla renal aguda pueden ser nutricionalmente tratados con fórmulas enterales estándar, basándose en las mismas recomendaciones calóricas, aplicadas a todo paciente crítico. El aporte proteico debe ajustarse a la situación clínica, grado de catabolismo y tratamiento (conservador o terapia renal sustitutiva). A aquellos pacientes que reciben técnica continua de reemplazo renal, se les debe administrar una cantidad aumentada de proteínas, hasta un máximo de 2.5g/Kg./día. No se debe restringir el aporte proteico en los pacientes críticamente enfermos, con el objetivo de retrasar la terapia de sustitución renal.	D C C
15. No existe suficiente evidencia en la población de pacientes críticos para recomendar o no el uso de fórmulas diseñadas para hiperglucemias o diabetes.	D

1) ¿Qué elementos debe incluir la evaluación nutricional del paciente crítico?

- No existe evidencia científica suficiente para recomendar un método en particular de evaluación nutricional en el paciente crítico. Antes del inicio del SN, la valoración debería incluir datos de pérdida de peso, ingesta de nutrientes previo al ingreso, severidad de la patología y de los cambios metabólicos inducidos por la misma, condiciones de comorbilidad, y funcionamiento del tracto gastrointestinal. La Valoración Global Subjetiva (VGS) cumple con estos criterios pudiendo ser utilizada siempre que sea factible. (D)
- El Puntaje NUTRIC es un sistema de evaluación de riesgo nutricional validado que puede ser útil en la identificación de aquellos pacientes críticos con mayores posibilidades de beneficiarse de una terapia nutricional agresiva (C).

Las herramientas tradicionales de evaluación nutricional no se encuentran validadas en pacientes críticos. La interpretación de los parámetros usuales de valoración nutricional está influenciada por los cambios originados por la enfermedad y/o los tratamientos. En el paciente crítico, las proteínas marcadoras tradicionales (albúmina, prealbúmina, transferrina, proteína transportadora de retinol) son un reflejo de la respuesta de fase aguda y no representan con precisión el estado de nutrición [19].

Las variables antropométricas pueden evaluar y detectar una malnutrición preexistente al ingreso del paciente crítico, pero se debe tener en cuenta que las mismas se alteran

frecuentemente debido a los cambios del estado de hidratación como consecuencia de la repleción de fluidos. Los cambios de la composición corporal debidos a la sobrecarga de fluidos invalidan a este grupo de variables como parámetros de seguimiento nutricional y de pronóstico en los pacientes críticos.

Los parámetros de evaluación funcional (diversos tests de función muscular), son difíciles o imposibles de aplicar en pacientes críticos, debido a las terapéuticas de sedación, analgesia y relajación muscular o a la presencia de injurias cerebrales o polineuro-miopatías [9, 26].

Las guías españolas de SEMICYUC-SENPE [27] sugieren utilizar la Valoración Global Subjetiva (VGS), la pérdida de peso o el IMC como parámetros de valoración nutricional al ingreso. La VGS, propuesta por Detsky y cols para evaluar el estado nutricional en pacientes quirúrgicos y oncológicos, no ha sido validada en el paciente crítico. Sin embargo, podría ser utilizada en este tipo de pacientes, al menos como una valoración inicial, aunque no tiene utilidad durante el período de seguimiento [9, 26]. Además, requiere la participación del paciente o en su defecto un familiar, lo que no siempre es fácil de obtener en la UCI. Goiburu y cols [28], utilizaron la VGS en pacientes con trauma e informaron que la desnutrición es frecuente en la admisión, siendo un factor de riesgo independiente de morbilidad ($p = 0,003$, RR 2,9 (01.04 a 05.08) y mortalidad ($p = 0,04$, RR = 4 (1-15), y, que a su vez prolonga la duración de la hospitalización ($p = 0,01$, RR = 2,3 (01.02 a 04.07)). Sin embargo, en este estudio sólo un 24% de los pacientes fue admitido a la UTI, dificultando el análisis de esta población en particular. Otro estudio llevado a cabo por Sungurtekin y cols [29] demostró que la VGS tuvo correlación con el porcentaje de pérdida de peso, el pliegue tricipital, la circunferencia muscular media del brazo, el índice de masa corporal, albúmina sérica, la estancia en UTI, el Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE II), y el Simplified Acute Physiologic Score (SAPS) y mortalidad. Según estos resultados, la VGS podría resultar útil como una primera evaluación estratégica, que podría predecir la mortalidad del paciente y la duración de la estancia en la UCI. No obstante, este estudio fue descriptivo y de una muestra pequeña. Un estudio más reciente, indicó que los pacientes desnutridos tuvieron tasas significativamente más altas de readmisión a la unidad de cuidados intensivos (UCI) (OR 2,27; IC 1,08 a 4,80) y mortalidad (OR 8,12; IC 2,94 a 22,42), concluyendo que la VGS, es una herramienta de bajo costo, rápida y fiable para predecir los resultados en pacientes críticamente enfermos [30].

Un estudio realizado por Heyland y col, propuso un método de puntuación "Nutric Score", para cuantificar el riesgo nutricional en la UCI. Las variables incluidas fueron edad, APACHE II, puntuación SOFA, número de comorbilidades, días desde el ingreso hospitalario al ingreso en la UTI, Índice de Masa Corporal (BMI) <20, % estimado de ingesta oral en la semana anterior, pérdida de peso en los últimos 3 meses y niveles de interleucina-6, procalcitonina, y proteína C-reactiva. A los quintilos aproximados de cada variable les asignaron puntos en función de la fuerza de asociación con la mortalidad a los 28 días. El estudio mostró una asociación positiva entre el aumento de la puntuación y la tasa de mortalidad y la duración de VM. Determinando

que el mismo puede ser útil en la identificación de pacientes en estado crítico con más probabilidades de beneficiarse de terapia nutricional agresiva [31]. Esta herramienta de puntuación, además de ser práctica, fácil de usar y basada en variables que son posibles de obtener en ese medio, representa el primer instrumento de evaluación de riesgo nutricional, desarrollado y validado específicamente para los pacientes de la UCI [32]. Recientemente se diseñó un segundo estudio, también realizado por Heyland, para validar externamente una versión modificada de la puntuación NUTRIC en pacientes con Fallo Multiorgánico (FMO). Se recogieron datos para las 6 variables con la excepción de IL-6 niveles. Se estimó si dicha puntuación modificaba la asociación entre la adecuación nutricional y mortalidad a los 28 días. También se examinó la asociación de las puntuaciones elevadas y la mortalidad a los 6 meses y la interacción entre la puntuación y adecuación nutricional. Se confirmó que la asociación entre la adecuación nutricional y mortalidad a los 28 días se modifica significativamente por la puntuación NUTRIC. Puntajes más altos también se asociaron significativamente con una mayor mortalidad a los 6 meses. Por lo mencionado, confirman las conclusiones del estudio preexistente y determinan que este sistema de puntuación es validado externamente [33].

2) ¿Cuál es el momento óptimo para iniciar soporte nutricional enteral en el paciente crítico?

- **La implementación del SN enteral debe iniciarse dentro de las 24-48 hs. de la admisión a la UCI, una vez completada la resucitación y lograda la estabilidad clínica y hemodinámica del paciente (B).**

El aumento del gasto energético y el hipercatabolismo proteico, característicos del paciente críticamente enfermo, lo conducen en poco tiempo a un estado de desnutrición, problema que es mucho menos frecuente y de mayor tiempo de evolución en situaciones de ayuno no complicado o en una enfermedad aguda leve. La nutrición enteral precoz, 24 a 72 hs. luego del comienzo del evento que lo llevó a la hospitalización en la UCI, tendría efectos beneficiosos en el mantenimiento de la integridad intestinal, en la modulación de la respuesta inflamatoria local y sistémica, y en el estrés [34-36].

Varios estudios de nivel de evidencia II [15, 37-42] y III [43] sugieren que la NE precoz está asociada a una reducción de las complicaciones infecciosas y podría reducir la estadía hospitalaria en la UTI. Pocos estudios de nivel II [44, 45] sugieren que la NE precoz no tiene efectos positivos en pacientes críticos y han sido desacreditados por defectos en su diseño, por iniciar demasiado tarde el SN enteral o en forma muy agresiva la NE "precoz". En el meta-análisis de Heyland y cols. [16], se vio una tendencia a la disminución de la morbilidad por infecciones y de la mortalidad, con NE precoz. Marik y cols [46], incluyeron 15 estudios randomizados en otro meta-análisis donde la NE precoz resultó en una disminución significativa de las complicaciones infecciosas y en una reducción en la estadía hospitalaria. En otro meta-análisis de 6 estudios randomizados en pacientes críticos, se observó una reducción estadísticamente significativa en la mortalidad y en la neumonía, atribuibles a la provisión de

nutrición enteral estándar dentro de las primeras 24 hs de producida la injuria o la admisión a UTI [47]. Sin embargo, los autores reconocen las limitaciones de esta recomendación, debido a la heterogeneidad de los estudios incluidos, sobre todo en cuanto al tipo de pacientes y a la definición de NE precoz. Chourdakis, publicó un trabajo en donde concluyó que la NE precoz podría ejercer efectos beneficiosos sobre el perfil hormonal de los pacientes con TCE, posiblemente contribuyendo a un mejor resultado clínico en este grupo de pacientes [48].

En presencia de compromiso hemodinámico (hipoperfusión tisular, tensión arterial <60 mm Hg, uso de altas y/o crecientes dosis de drogas vasopresoras), el inicio de la NE deberá ser demorado hasta el momento en que el paciente haya completado la resucitación y logrado la estabilidad hemodinámica. Se debe proveer NE con precaución en pacientes con dosis bajas y estables de agentes vasopresores [49], pero ante signos de intolerancia (distensión abdominal, residuo gástrico o débito por sonda de alimentación aumentados, disminución en la eliminación de gases y de materia fecal, ruidos hidroaéreos hipoactivos, o acidosis metabólica), se deberá descartar la posibilidad de isquemia intestinal. Deberá interrumpirse la infusión cuando exista una hipotensión repentina o necesidad de aumentar la dosis de agentes vasopresores o signos tempranos de isquemia intestinal. No obstante, la ausencia de ruidos hidroaéreos, eliminación de gases o de materia fecal, no condicionan el comienzo de la NE. La disfunción del tracto gastrointestinal ocurre en el 30 al 70% de los pacientes en la UTI, dependiendo del diagnóstico, modo ventilatorio, medicación y estado metabólico [50]. Los ruidos intestinales son sólo indicadores de motilidad, pero no reflejan necesariamente la integridad de la mucosa, la función de barrera o la capacidad absorbente intestinal [41, 51]. La NE precoz es dosis dependiente: la “alimentación trófica” (generalmente definida como 10-30 ml/h) es suficiente para prevenir la atrofia mucosa y del sistema linfático, pero insuficiente para los objetivos de una terapia nutricional exitosa [17]. Los resultados de un estudio de nivel de evidencia III, sugieren que la NE precoz en pacientes inestables mejoraría la mortalidad, siendo este efecto más notorio en pacientes que reciben vasopresores múltiples y en pacientes sin mejoría temprana (quienes requieren vasopresores durante más de 2 días) [43]. Deben considerarse las limitaciones de este estudio, por ser retrospectivo, no tener en cuenta el aporte calórico total recibido por los pacientes y sobre todo que la decisión de comenzar con NE precoz no fue al azar, pudiendo haber dejado sin alimentar a los pacientes más enfermos.

La actualización de las GPC Canadienses de 2013, acordó que basado en la evidencia actual, la recomendación sobre nutrición enteral precoz vs tardía permanece como “recomendada”[16].

Sin embargo en una revisión 2014, los autores advierten que la incapacidad de proporcionar NE temprana puede ser un marcador de la gravedad de la enfermedad (es decir, los pacientes que pueden ser alimentados con NE están menos graves que los que no pueden) en lugar de un mediador de complicaciones y resultados pobres [52].

3) ¿Qué vía de SN debe elegirse en primera instancia para lograr una mejor evolución nutricional del paciente crítico?

- **En un paciente crítico, hemodinámicamente estable, con tracto intestinal funcional, la ruta de elección será la NE por sobre la NP (B)**
- **Se recomienda la implementación de NP complementaria cuando el paciente presenta intolerancia gastrointestinal y no llega a cubrir los requerimientos nutricionales dentro de los 7 días de implementada la NE en pacientes normonutridos o en riesgo nutricional. Estos plazos se acortan a 24-48 hs en pacientes desnutridos (D).**
- **Ante la dificultad de iniciar NE en el paciente crítico hipercatabólico, se debe implementar NP completa dentro de los 3 días de la admisión a la UCI y tan pronto sea posible en el caso de desnutrición previa (C).**

Las guías internacionales en general están a favor de la implementación de la NE por sobre la NP siempre que sea posible, pero lo hacen con distintos grados de recomendación. Las guías norteamericanas [16] [17] [21] recomiendan el uso de NE por sobre NP con mayor fuerza que las guías europeas o de Oceanía [19, 20, 22, 27, 47]. Probablemente esto se deba a diferencias metodológicas, por ejemplo en cuanto a la población de los trabajos incluidos (como la inclusión o no de pacientes quirúrgicos electivos) y a diferencias del contexto local en lo concerniente a aplicabilidad, costos de la intervención y daño potencial.

Varios meta-análisis [53-56] y revisiones sistemáticas [57, 58] coinciden en que la NE se asocia a una menor morbilidad infecciosa en comparación con los pacientes que reciben NP. Además, la NE representa un menor costo económico con respecto a la NP [21, 57, 58], pero no se ha encontrado evidencia científica suficiente para asegurar que la NE vs. NP disminuye la estadía hospitalaria o la mortalidad. Vale aclarar que algunos de estos trabajos [53, 54, 57] incluyeron estudios cuya población no estaba limitada a pacientes críticos.

En los primeros días de la estadía en UCI se deberían realizar todos los esfuerzos necesarios para administrar nutrientes por vía digestiva, (aún cuando no se cumplan los requerimientos calórico-proteicos calculados), con el objetivo de estimular el sistema inmune y disminuir la respuesta inflamatoria sistémica. No obstante, se debe indicar NP complementaria cuando el paciente no tolere o no cubra los requerimientos con la NE, implementándola con precaución para evitar la sobrealimentación y en consecuencia, posibles complicaciones metabólicas [19].

A pesar de las discordancias mencionadas en las guías previas en cuanto a la NP complementaria, hay acuerdo en que todos los pacientes desnutridos al ingreso a la UCI deben recibir NP complementaria si a las 24-48 hs del ingreso sus requerimientos calórico-proteicos

no fueron cubiertos por la NE [17, 19]. En cambio, en los pacientes normonutridos o en riesgo nutricional que no cubran sus requerimientos por vía enteral exclusiva se evaluará individualmente el inicio de la NP complementaria ya que la evidencia no es concluyente pero sería adecuado no tener una conducta agresiva al menos hasta el día 7 [16, 17, 59]. Se debe considerar, que muchos de los efectos nutricionales y no nutricionales de la NE se logran con la administración precoz del 50-65% de los requerimientos, por lo que consideramos que la NP complementaria debe indicarse cuando los requerimientos por vía oral o por NE no alcanzan a cubrir el 50% de los requerimientos calculados [59]. La combinación de la NP con la NE constituye así una estrategia para prevenir el déficit nutricional y es una excelente herramienta con la que debemos contar en el SN para evitar las situaciones prolongadas de balance nitrogenado negativo; pero nunca se debe perder de vista que existe riesgo de sobrealimentación que se ha asociado con disfunción hepática, infecciones, y ventilación mecánica prolongada [60]. El aporte excesivo de nutrientes se ha asociado en algunos trabajos a la hiperglucemia y a mayor morbi-mortalidad por lo que se deben maximizar las medidas para evitarlo.

El estudio de Casaer [59] reavivó la discusión sobre el momento de inicio de la NP en UCI. El mismo es multicéntrico prospectivo, randomizado y comparó la iniciación precoz de la NP, con el inicio tardío 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). Los pacientes asignados al grupo de inicio tardío de la NP recibieron NP al 8vo día si la NE había sido insuficiente. 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. 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 VM ($p = 0,006$), 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. Se concluyó que 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. De todas maneras; debe tenerse en cuenta que aproximadamente el 80% de estos pacientes no tenían desnutrición significativa, el 60% de los pacientes eran postoperatorios de cirugía cardíaca con una muy baja tasa de mortalidad lo que hace suponer que se trata de una población diferente a la que solemos tratar en nuestras salas y se manejó perfil glucémico entre 81 y 108 mg% y en la actualidad se considera como “no recomendable” la búsqueda de niveles por debajo de los 110 mg%. Sin duda son necesarios más estudios para dar por terminada esta discusión si bien

sigue sin aparecer evidencia concreta que avale el uso de NP temprana en pacientes críticos normonutridos.

En cuanto a la NP exclusiva, las guías ASPEN/SCCM [17] establecen que si la NE no es posible durante los primeros 7 días de iniciada la injuria, sería admisible no suministrar ningún SN (con un grado de recomendación "C"). Esta afirmación fue hecha en base a los meta-análisis de Braunschwich [53] y Heyland [61] que al comparar NP vs. no SN no encontraron diferencias en la mortalidad pero sí una mayor tendencia hacia la morbilidad infecciosa en el grupo con NP. Las guías canadienses [16] establecen: "Basado en 5 estudios de nivel 2, no recomendamos el uso rutinario de nutrición parenteral en el paciente crítico con tracto gastrointestinal intacto". Mientras tanto, la ESPEN [20] plantea que "se deberá suministrar NP dentro de las primeras 24 a 48 hs en todo paciente que se estima no podrá recibir una nutrición normal durante 3 días debido a intolerancia a la NE o si ésta estuviera contraindicada" (con un grado de recomendación "C"). Asimismo, las guías de la ANZICS [22] otorgan un grado de recomendación "B+" a favor de la NP vs. NE retrasada (>24 hs.) y recomiendan (con grado "B") suplementar la NE con NP si a las 72 hs. no se logra administrar la meta calórica por vía enteral (habiendo intentado la alimentación post pilórica y proquinéticos). Considerando que el ayuno prolongado en el paciente crítico hipercatabólico es deletéreo, nuestra recomendación es que no deben pasar más de tres días sin iniciar NP ante el fracaso de la NE [20].

En el metanálisis de Braunschweig [53] se concluyó que el riesgo de mortalidad en individuos severamente desnutridos que reciben NE, aumenta 2.5 veces, en relación al SN parenteral, aunque no se especifica la cantidad de calorías administradas por vía enteral. También este meta-análisis ha sido criticado por la presencia de mayor hiperglucemia en el grupo con NP, lo cual podría actuar como un factor de confusión al comparar NE vs. NP en términos de evolución clínica, más aun que los protocolos estrictos de control glucémico fueron incorporados a las UCI más recientemente [20]. A pesar de que se considera que la mortalidad dependerá más de la cantidad de calorías totales aportadas de que la vía de elección, un paciente con desnutrición severa o enfermedad catabólica crónica debe recibir NP complementaria de ser necesario [19].

En caso de existir desnutrición calórica-proteica previa (pérdida de peso 10 al 15% ó PA < 90% PI), es apropiado iniciar NP tan pronto como sea posible luego de obtener estabilidad hemodinámica [17], dado que los pacientes con desnutrición presentan mayor mortalidad. ESPEN recomienda (con un grado "C") que individuos con desnutrición previa con tolerancia a la NE deben recibir 25-30Kcal/día, y si no se alcanzan los valores se debe suplementar con NP [19].

Deben realizarse en forma periódica, los intentos necesarios para comenzar con NE en aquellos pacientes que por intolerancia digestiva, reciben NP. Las guías ASPEN/SCCM sugieren (grado de recomendación "E") que a medida que mejora la tolerancia y el volumen vía

enteral, la NP sea monitoreada para no sobrepasar los requerimientos, y una vez que se logra cubrir con NE el 60% de los mismos, podrá recién entonces suspenderse la terapia nutricional parenteral. Se deben evitar cantidades adicionales de nutrientes vía endovenosa si hay buena tolerancia a la NE y se alcanzan los valores planificados [17].

4) ¿Qué cantidad de calorías y proteínas debe recibir un paciente crítico para obtener los mejores resultados clínicos?

- **La meta calórica final debe ser determinada y claramente identificada en el momento de iniciar la terapia nutricional y se debe ir ajustando al curso de la enfermedad (C).**
- **En caso de ser factible, utilizar la calorimetría indirecta para la estimación del gasto energético (C).**
- **Si la calorimetría indirecta no está disponible, en pacientes en ventilación mecánica se recomienda el uso de la ecuación predictiva Penn State(C).**
- **Se recomienda un aporte de 25 Kcal./Kg. peso actual/día, pudiendo ser menor para el paciente ventilado y sedado (20-25 Kcal./Kg./día) o mayor en el paciente sin ventilación mecánica cuando comienza a mejorar clínica y metabólicamente (25-30 Kcal./Kg./día). Para las condiciones anteriores, el aporte proteico puede variar entre 1.5 – 2 g/Kg. peso actual/día y 1.2 - 1.5 g/Kg. peso actual/día, respectivamente (D).**
- **En el paciente crítico obeso se recomienda un aporte de 22-25 Kcal./Kg. peso ajustado/día y > 2 g proteínas/Kg. peso ideal/día para pacientes con IMC entre 30 y 40, y \geq a 2,5 g proteínas/kg peso ideal/día cuando el IMC es > a 40 (D).**

Al iniciar el SN, no existe una cantidad única establecida de calorías y proteínas que deba recibir un paciente crítico, ni tampoco existe evidencia científica que indique que la determinación de los requerimientos calórico-proteicos deba realizarse por un método específico. Es un desafío determinar la cantidad de calorías necesarias y suficientes para satisfacer los requerimientos metabólicos de cada paciente. Aun así, no está claro qué cantidad de esas calorías puede utilizar el paciente en estado de estrés metabólico. En general, se considera que se debe evitar la hiperalimentación en el paciente crítico [45, 62], aunque esto aún no ha sido confirmado por ensayos clínicos aleatorios [19]. Además, en otro estudio observacional se ha asociado el balance energético negativo con incremento del número de complicaciones, principalmente infecciosas [63].

Los requerimientos energéticos pueden ser determinados por calorimetría indirecta o por ecuaciones de predicción (EP) como Harris-Benedict, Scholfield, Ireton-Jones, etc. Luego de evaluar 27 estudios, las guías basadas en la evidencia de la Academy of Nutrition and Dietetics recomiendan, con un nivel de evidencia grado I, la medición del gasto energético en reposo

(GER) por medio de la calorimetría indirecta (CI) como método “Gold Estándar” [21]. Sin embargo, los estudios que fundamentan esta recomendación, como el de Boullata [64] o el de Flancbaum [65], no cuantifican el impacto del uso de este método en la evolución clínica del paciente o en los costos. Sólo un estudio de nivel 2 [66] comparo la CI con EP (fórmula de Curreri) en pacientes quemados, sin encontrar diferencias en la mortalidad u otros resultados clínicos [16].

Las ventajas clínicas de la CI estarían reflejadas por la precisión en la estimación del GER, minimizando los riesgos de hiper o hipo-alimentación. Es especialmente recomendado su uso en pacientes obesos, desnutridos severos, amputados, quemados y en aquellos pacientes que no responden al soporte nutricional. Sin embargo, en caso de tener la disponibilidad de usar calorimetría indirecta para calcular el GER, se deben tener ciertos recaudos técnicos para obtener resultados fidedignos. Dentro de las limitaciones de la CI encontramos el costo elevado y las técnicas dificultosas de calibración, que hacen difícil su uso masivo en las terapias intensivas. No obstante, con los avances tecnológicos recientes, los calorímetros se han vuelto más fáciles de operar y menos costosos. Las recomendaciones para una correcta medición ya han sido descritas en otras publicaciones [67].

En general, las ecuaciones de predicción surgen de estudios en seres humanos sanos durante el reposo. La razón principal para avalar el uso de fórmulas predictivas (como Harris-Benedict, Ireton-Jones, Mifflin-St Jeor, Penn State, etc.), es la facilidad de su uso, su costo nulo y su disponibilidad en cualquier momento. Sus desventajas están relacionadas a su condición de formulaciones muy estáticas, que no pueden captar todas las circunstancias que influyen en el gasto energético de los pacientes [68]. Además, en las ecuaciones predictivas hay algunas controversias en el uso de determinados datos antropométricos, como ser el tipo de peso a considerar en los sujetos obesos, el cual se somete a su vez a sub-fórmulas que relacionan el peso actual con el peso ideal (*peso ajustado*), lo cual puede inducir a su vez un nuevo factor de error [69]. Las guías ASPEN/SCCM recomiendan (con un grado “E”) que las EP deben utilizarse con precaución ya que proporcionan una medida menos exacta de las necesidades energéticas que las obtenidas por calorimetría indirecta [17].

Tanto las guías ESPEN como las ASPEN/SCCM sugieren (con un grado de evidencia “C”) que en la práctica clínica pueden utilizarse fórmulas simplistas. Se cree que 25 a 30 Kcal./ Kg./día es una meta adecuada para la mayoría de los pacientes estables no-obesos. Algunos estudios mostraron que una nutrición hipocalórica de 18 kcal/kg/día (entre el 35 al 65% de las recomendaciones estimadas) pareciera ser más beneficioso que ingestas mayores al 65%, asociándose estos últimos valores con mayor mortalidad y morbilidad [62, 70]. Sugieren además, que existe una “ventana terapéutica” por encima de la cual no existirían beneficios extras, por lo que se deberían moderar los aportes calóricos de los pacientes críticos. Sin embargo hacen falta más estudios para aseverar esta recomendación.

A pesar de que las guías internacionales en su mayoría coinciden con la meta de 25 a 30 Kcal/Kg/día un estudio piloto de ensayo controlado randomizado, muestra una pobre correlación entre las calorías estimadas con fórmulas simplistas y las estimadas por CI y una tendencia a disminuir la mortalidad hospitalaria en aquellos pacientes que recibieron una meta calórica determinada por CI [71].

La recomendación de las GPC de Canadá (16) en su actualización online del 2013 afirma que la evidencia científica es insuficiente para recomendar el uso de CI vs. EP en la determinación de las necesidades energéticas del paciente crítico o como guía para determinar si la nutrición debe ser suplementada. No existen estudios aleatorios controlados que evalúen el uso de la CI en pacientes selectos (obesos, estadía en prolongada en UCI).

Las guías de la Academy of Nutrition and Dietetics, en su última actualización [21], luego de analizar 22 estudios que compararon el uso de diferentes EP vs. CI en pacientes críticos no-obesos y 8 estudios en pacientes obesos, concluyen (con un grado de evidencia II) que la EP mas precisa (70% precisión) para estimar el GER en ambos grupos es la ecuación de Penn State (PSU). Estas guías desestiman fuertemente (con grado I de evidencia) el uso de la ecuación de Harris Benedict (HB) en el paciente critico, dado que 17 estudios compararon HB (con factores agregados de 1.1 a 1.6) vs. el GER medido con CI y se observó una variabilidad de +/- 900 Kcal. Al comparar HB sin factores de actividad o injuria, la subestimación de calorías fue de hasta 1000 Kcal. Las guías españolas SEMICYUC- SENPE coinciden en recomendar el uso de la fórmula PSU para la estimación de los requerimientos calóricos de los pacientes ventilados[27], luego de que los autores de un estudio que incluyó 202 pacientes críticos con ventilación mecánica, concluyeran que la EP mas precisa (comparado con la CI) fue la fórmula PSU [72]. En este estudio, el grupo de pacientes más difícil de predecir fue el de los ancianos obesos. Por ello, los mismos autores publicaron en 2010 la ecuación PSU modificada, la cual recomiendan utilizar en el subgrupo de pacientes mayores de 60 años y con IMC mayor o igual a 30 [73]. Las guías de la Academy of Nutrition and Dietetics recomiendan con un “grado II” el uso de la ecuación PSU modificada para este subgrupo. Sin embargo, aquí no se evaluó el impacto que el método de predicción pudiera tener en la evolución clínica de los pacientes.

Ecuación Penn State (PSU):

$$\text{RMR} = \text{Mifflin-St. Jeor } (0.96) + V_E (31) + T_{\text{max}} (167) - 6212$$

Ecuación Penn State Modificada (PSUm):

$$\text{RMR} = \text{Mifflin-St. Jeor } (0.71) + V_E (64) + T_{\text{max}} (85) - 3085$$

Mifflin-St. Jeor:

Hombres: $(9.99 \times \text{peso}) + (6.25 \times \text{talla}) - (4.92 \times \text{edad}) + 5$

Mujeres: $(9.99 \times \text{peso}) + (6.25 \times \text{talla}) - (4.92 \times \text{edad}) - 161$

Peso en kilogramos (kg), Talla en centímetros (cm); **V_E**: ventilación minuto (V_E) en Litros/minuto, **T_{max}** : temperaturamáxima en grados centígrados

Una vez establecida la meta calórica, es dificultoso a veces en la práctica llegar a cubrir el 100% de la misma con NE. Dos estudios de nivel II [37, 74] y dos ensayos controlados con aleatorización por grupos [75, 76] han demostrado que con el uso de protocolos se puede acercar la cantidad de formula infundida a la meta y disminuir así las complicaciones y la estadía hospitalaria.

Referido a los plazos en los que deben cubrirse estas recomendaciones, aún no están claros y la evidencia se apoya en recomendación de expertos, quienes establecen que se debería progresar hacia el objetivo nutricional en las primeras 48-72 hs[19]. Sin embargo el estudio de Ibrahim del año 2002 encontró mayor tasa de neumonía asociada al respirador, diarrea por Clostridium, mayores estancias hospitalarias, mayor cantidad de días de antibióticos y mayor cantidad de días de ventilación mecánica, en el grupo que cubrió los requerimientos en las primeras 24 hs vs quienes lo alcanzaron al quinto día, sin mostrar diferencias en la mortalidad [45].

Dos ensayos clínicos randomizados [77] [78] encontraron menos complicaciones o intolerancias gastrointestinales cuando se cubrieron requerimientos nutricionales a la semana vs quienes lo hicieron de manera más precoz, sin encontrar diferencias en los días de ventilación mecánica, complicaciones infecciosas o en mortalidad a los 60 días.

Las necesidades proteicas podrían estimarse a partir de la excreción de nitrógeno urinario y/o del balance nitrogenado, pero desafortunadamente estas prácticas no son sencillas de realizar de manera rutinaria en las unidades de cuidados intensivos. Las guías de la Academy of Nutrition and Dietetics establecen que no hay evidencia científica suficiente como para hacer recomendaciones en cuanto al requerimiento proteico [21], mientras que las guías ASPEN/SCCM sugieren (como consenso de expertos) que para pacientes con un Índice de Masa Corporal (IMC) < 30 las necesidades proteicas se encuentran en un rango de 1,2- 2 g/Kg. peso actual/día, pudiendo ser aún mayores para pacientes politraumatizados o quemados [17]. Por otro lado, para la mayoría de los pacientes críticamente enfermos, las necesidades proteicas son proporcionalmente mayores a las energéticas y, por lo tanto, difíciles de cubrir con las fórmulas enterales estándar, haciendo necesario el uso de fórmulas hiperproteicas o bien de módulos proteicos. En el caso de que se reconstituyan fórmulas en polvo, se debe cumplir con las Normas de Buena Práctica para la Preparación y Administración de Terapia Nutricional Enteral de la Asociación Argentina de Nutrición Enteral y Parenteral (AANEP) [79].

En teoría, en el SN del paciente crítico obeso sería deseable proporcionar suficiente aporte nutricional para minimizar las pérdidas catabólicas, pero al mismo tiempo eludir los problemas de la sobrealimentación, como la hiperglucemia y las complicaciones infecciosas secundarias, pero definir los requerimientos calórico-proteicos óptimos es difícil y aun controversial principalmente en relación al aporte calórico a administrar, dado que las últimas recomendaciones sugieren que los resultados clínicos son al menos equivalentes cuando se administra una dieta hipocalórica vs eucalórica siempre en presencia de un aporte proteico aumentado [32].

A pesar de esto último, la recomendación de recibir alimentación hipocalórica e hiperproteica, donde el soporte nutricional no debe exceder los 22-25 Kcal./Kg. peso ajustado/día y donde las necesidades proteicas deben ser siempre mayor a 2grs/Kg. peso ideal/día para pacientes con IMC 30-40, y \geq a 2,5 g/Kg. peso ideal/día cuando el IMC es mayor a 40 [17, 23], siguen estando vigentes en la práctica clínica.

Existen pocos estudios que avalen las recomendaciones actuales, siendo la gran mayoría realizados con nutrición parenteral. Un estudio retrospectivo [80], analizó los resultados clínicos obtenidos en función de la ingesta calórica en 40 pacientes obesos críticos con NE. Se agruparon en función de la ingesta, entre 25-30 Kcal./Kg. peso ajustado/día (normocalórica) o menos de 22 Kcal./Kg. peso ajustado/día (hipocalórica), recibiendo ambos 2 g/Kg. peso ideal/día de aporte proteico. No hubo diferencias significativas en el balance de nitrógeno entre los grupos pero, a diferencia de otros estudios, en ambos fue negativo ($-1,6 \pm 5,8$ vs. $-3,9 \pm 7$ g/d), probablemente por el acentuado catabolismo en estos pacientes críticos con patología traumática y postquirúrgica. Sin embargo, el grupo con nutrición hipocalórica tuvo menor estancia en la UTI (19 ± 10 vs. 29 ± 16 días, $p < 0,03$), menos días de cobertura antibiótica (17 ± 12 vs. 27 ± 17 , $p < 0,03$) y menos requerimientos de ventilación mecánica (16 ± 11 vs. 24 ± 17 días, $p = 0,09$). Las principales limitantes de este estudio surgen de su naturaleza retrospectiva: los pacientes no fueron asignados aleatoriamente, ni hubo ciego y además los grupos fueron pequeños. Por otro lado un estudio de cohorte realizado a 2772 pacientes obesos con VM encontró que una dieta hipocalórica combinada con bajo aporte proteico (promedio de 1000 kcal y 46 grs de proteínas diarios) empeoraba la tasa de mortalidad a los 60 días de los pacientes obesos clase II (IMC 35-39,9) reforzando la importancia de brindar dietas hiperproteicas en este grupo de pacientes [81]. De todas formas se requiere de ensayos aleatorios controlados que determinen la cantidad óptima de calorías y proteínas a administrar al paciente crítico obeso.

En este subgrupo de pacientes, la pérdida de peso en forma de disminución de grasa corporal debe ser sólo un beneficio secundario y no un objetivo primario. Si el paciente presenta patologías agregadas a su obesidad, como insuficiencia renal sin terapias de sustitución o encefalopatía hepática, la utilización de nutrición hipocalórica e hiperproteica está contraindicada, ya que estas condiciones pueden agravarse por un excesivo aporte proteico.

Pueden ser también causas de contraindicación, una historia previa de cetoacidosis diabética, hipoglucemia por diabetes tipo 1 o la existencia de inmunodepresión severa. Asimismo, existe controversia sobre el uso de dietas hiperproteicas en los mayores de 60 años. Liu et al [82] estudiaron 12 pacientes de 60 años o más y 18 pacientes \leq 60 años con obesidad que recibieron nutrición parenteral hipocalórica hiperproteica (18 kcal/kg de peso real/día y 1,9 g/kg d peso ideal/día) durante un promedio de 13 días, encontrando que los pacientes mayores no obtuvieron el mismo beneficio del régimen hipocalórico, dado que el BN fue menor para el grupo de edad avanzada, sin evaluar la concentración de nitrógeno ureico en suero y los resultados clínicos. Las principales críticas al estudio refieren que las diferencias en el BN encontradas entre los diferentes grupos etarios eran debido a la resistencia anabólica del envejecimiento y la cantidad insuficiente de proteínas aportadas para superar esa resistencia.

Un estudio reciente retrospectivo [83] mostró que en los pacientes obesos con trauma grave de edad avanzada (\geq 60 años) la respuesta proteica neta fue equivalente al grupo de pacientes más jóvenes (18-59 años). Los resultados clínicos (supervivencia, duración de la estadía en la UCI, duración de la estancia hospitalaria, días de ARM, días de tratamiento antibiótico e incidencia a las infecciones) no fueron diferentes entre los 2 grupos. Los pacientes mayores experimentaron un mayor riesgo de presentar azoemias durante la terapia nutricional por lo que deben ser monitoreados en forma permanente.

Como se mencionó anteriormente, las ecuaciones predictivas y también los cálculos de requerimiento proteico incluyen el peso corporal como variable. Es aquí donde se plantea el debate sobre qué peso utilizar, a saber, peso actual, peso previo a la injuria, peso ideal, o peso ajustado. Existe consenso en considerar que, en el paciente crítico obeso (IMC > 30), la aplicación de cualquier fórmula utilizando el peso real sobreestima las necesidades calóricas, por lo que sería más correcta su aplicación con peso ajustado. En pacientes no-obesos, el peso a utilizar para el cálculo de requerimientos debe ser el peso actual o el peso actual estimado o el peso previo a la injuria. El peso ideal en estos pacientes puede sobre o subestimar la meta calórica ya que las ecuaciones predictivas fueron diseñadas para usar con peso actual.

5) ¿Cuáles son las medidas de precaución que deben implementarse para reducir el riesgo de aspiración en el paciente crítico?

Las medidas que podrían reducir el riesgo de aspiración son:

- **Mantener la cabecera de la cama elevada a 45 ° durante la administración de la NE a menos que exista contraindicación médica (B).**
- **Administrar la NE por el método de infusión continua (D).**
- **Considerar el uso de fármacos proquinéticos en pacientes con intolerancia manifiesta a la NE (como alto Volumen de Residuo Gástrico (VRG), emesis) (B).**

- **Considerar la colocación de la sonda a nivel post-pilórico, en pacientes con ventilación mecánica que no toleran la NE por vía gástrica, a los fines de alcanzar la meta calórico-proteica establecida para el paciente (B).**

La gastroparesia es un trastorno de la motilidad gastrointestinal y constituye uno de los pilares de la intolerancia digestiva alta del paciente crítico. Está causada en general por el retardo del vaciado gástrico en ausencia de obstrucción mecánica, y se manifiesta por un elevado volumen de residuo gástrico. Es un problema frecuente y de difícil manejo en las UCIs, con una incidencia reportada de hasta el 50-60% de los pacientes críticos en ventilación mecánica (VM)[84].

La gastroparesia provoca dificultades importantes para implementar la NE, y constituye una de las principales causas médicas o no evitables de su suspensión; puede provocar también trastornos hidroelectrolíticos y ácido-base si el volumen de residuo gástrico es de gran magnitud. Además, la gastroparesia puede favorecer el reflujo gastroesofágico y el sobrecrecimiento bacteriano, con riesgo aumentado de aspiración pulmonar, neumonía y sepsis [85, 86].

Varios factores han sido implicados en el deterioro de la motilidad gastrointestinal en los pacientes críticos. Los más importantes son la VM, el uso de opioides, catecolaminas (principalmente dopamina), la presencia de injuria cerebral, sepsis, hiperglucemia y posición supina, entre otros [87]. Sin embargo, existen aspectos aún no definidos con respecto a sus criterios diagnósticos y a su manejo.

La motilidad gastrointestinal en el paciente crítico ha sido evaluada con métodos diagnósticos como el test de absorción de paracetamol y la manometría. En algunos estudios se ha observado, que muchos pacientes ventilados presentan actividad disminuida del complejo motor migratorio, hipomotilidad antral y disminución del vaciado gástrico[88].

Los pacientes en estado crítico tienen un alto riesgo de aspiración debido a este retardo del vaciamiento gástrico o gastroparesia [89]. La neumonía aspirativa es una preocupación clínica significativa (especialmente en pacientes en VM y con NE) que conlleva al aumento del uso de antibióticos, la duración de la estancia hospitalaria y el riesgo de mortalidad [86]. Los factores de riesgo para la aspiración incluyen: sedación o reducción del nivel de conciencia, el paciente en posición de decúbito supino con la cabecera a 0°, la presencia y el tamaño de una sonda nasogástrica, la posición incorrecta de la sonda de alimentación, tubo endotraqueal y ventilación mecánica, vómitos, método de alimentación en bolo, la severidad de la enfermedad, el nivel del personal de enfermería y la edad avanzada (> a 70 años)[17, 90]. La práctica más común para evaluar el vaciamiento gástrico es medir el volumen de residuo gástrico (VRG) aspirado, sin embargo, este es un método poco fiable que carece de estandarización, no se diferencian las secreciones digestivas normales de la fórmula enteral, y frecuentemente resulta en una interrupción innecesaria de la nutrición enteral [91].

Varias estrategias han sido propuestas para reducir el riesgo de aspiración. Un estudio de nivel I y otro de nivel II, demostraron que la posición semi-reclinada vs. supina, disminuye significativamente la neumonía en el paciente crítico [92-94]. Elevar la cabecera de la cama a 30°-45° puede reducir la incidencia de neumonía de un 23% a un 5% ($P = 0,018$) [93]. Esta indicación debería estar en las órdenes médicas, a menos que esté contraindicada por otras razones (inestabilidad de la columna, inestabilidad hemodinámica, decúbito prono y ciertos procedimientos médicos como la inserción de catéteres venosos centrales). Aunque la posición de la cabecera elevada es un estándar aceptado en el cuidado de pacientes que reciben NE, hay evidencia que no es adecuadamente utilizado en el entorno clínico. Para disminuir el riesgo de aspiración, con frecuencia los enfermeros suspenden temporalmente la alimentación por sonda durante los procedimientos que requieren bajar la cabecera de la cama (por ejemplo, cambio de sábanas), lo que interferiría con la administración del aporte calórico-proteico previsto. No hay ningún beneficio en detener la infusión de la alimentación durante periodos cortos con la cabecera de la cama baja. Si un procedimiento se prolongara, se recomienda detener la alimentación durante este período.

En cuanto a la modalidad de infusión, la administración de NE por bolos generalmente se asocia a un mayor riesgo de neumonía por aspiración [56]. Sin embargo, tres estudios de nivel II [95-97] en pacientes críticos, compararon la administración en bolos vs. infusión continua, sin observar diferencias en mortalidad, infecciones, aspiración o frecuencia de diarrea. Solo uno de estos estudios [95] asoció la infusión continua a un mayor volumen de NE infundido y menor frecuencia de interrupciones en la alimentación.

Basado en un estudio de nivel I y 5 estudios de nivel II, se recomienda el uso de agentes proquinéticos en aquellos pacientes que experimenten intolerancia a la alimentación. En cinco de los seis ensayos, el uso de agentes de motilidad se asoció con una mejora significativa en el aporte nutricional.

Debido a las preocupaciones en torno a la seguridad con el uso de eritromicina en cuanto a resistencia bacteriana, potencial de toxicidad cardiaca, y taquifilaxia y la incertidumbre en torno a la seguridad y la eficacia de la naloxona, se recomienda el uso de metoclopramida como fármaco proquinético. Estos, deben considerarse como estrategia para optimizar el aporte de nutrientes especialmente al inicio de la NE precoz [16]. Basado en 15 estudios de nivel 2, la NE post pilórica comparada con la NE gástrica estaría asociada a una reducción de la neumonía en pacientes críticos [16]. Sin embargo, no existen diferencias en cuanto a mortalidad, infección o días de VM. Los resultados de otros 3 metanálisis sugieren que cualquier efecto en la reducción de neumonías es mínimo [98-100]. Un reciente meta análisis indicó que la NE post pilórica se asoció con una reducción de la neumonía adquirida (riesgo relativo, RR, intestino delgado vs. intragástrico: 0,75 (IC del 95% 0,60 a 0,93); $P = 0,01$; $I^2 = 11\%$), y un aumento en el aporte de nutrientes, sin afectar los días de VM, estadía en UCI y hospitalaria y mortalidad. Sin embargo, concluyen que hasta que se disponga de más datos, la

decisión en cuanto a la colocación de la sonda a nivel pospilórico, debe ser tomada a nivel institucional, evaluado la viabilidad, seguridad, retrasos en el acceso e identificando aquellos pacientes que pudieran beneficiarse con esta modalidad [101].

Una revisión sistemática también señaló que la NE postpilórica se asoció con un menor riesgo de neumonía (riesgo relativo [RR] 0,70; IC del 95%, 0,55 a 0,90, $p = 0,004$; $I^2 = 0\%$) y neumonía asociada a VM (RR 0,68; IC del 95%: 0,53 a 0,89; $p = 0,005$; $I^2 = 0\%$), sin diferencias en la mortalidad (RR 1,08; IC del 95%: 0,90 a 1,29; $p = 0,43$; $I^2 = 0\%$), duración de la estancia en la UCI (DMP -0,57; IC del 95% -1.79 a 0.66; $p = 0,37$; $I^2 = 0\%$), duración de la VM (DMP -1,01; IC del 95% -3.37 a 1.35; $p = 0,40$; $I^2 = 17\%$), hemorragia gastrointestinal (RR 0,89 ; IC del 95%: 0,56 a 1,42; $p = 0,64$; $I^2 = 0\%$), aspiración (RR 0,92; IC del 95%: 0,52 a 1,65; $p = 0,79$; $I^2 = 0\%$) y vómitos (RR 0,91; IC del 95%: 0,53 a 1,54; $p = 0,72$; $I^2 = 57\%$). Sin embargo, estas observaciones se encuentran limitadas por la variación en la definición de neumonía, imprecisión, riesgo de sesgo y pequeño tamaño de la muestra de los ensayos individuales [102]

Por todo lo antedicho, recomendamos considerarla solo en aquellos pacientes que demuestren repetidamente altos niveles de residuo gástrico y que no toleren una cantidad adecuada de NE a nivel gástrico.

Otras medidas para reducir el riesgo de aspiración serían: reducir los traslados fuera de la unidad para procedimientos o estudios, reducir el nivel de sedación/analgesia cuando sea posible e incrementar la cantidad de enfermeros por pacientes[17].

6) ¿Qué elementos debe incluir el monitoreo de la administración de nutrición enteral en el paciente crítico?

- **Si el volumen de residuo gástrico (VRG) se encuentra entre 200-500 ml debe realizarse una sucinta evaluación de la tolerancia del paciente a la NE, utilizando un protocolo de valoración de los posibles factores causales de una probable intolerancia digestiva alta. Un VRG > 500 ml debe dar lugar a la suspensión de la NE y reevaluación de la tolerancia del paciente a la NE, por medio del uso de protocolos preestablecidos (B).**
- **No debe interrumpirse sistemáticamente la infusión de NE ante la presencia de diarrea (B).**
- **El lapso que el paciente esté en ayuno antes, durante o después de estudios diagnósticos o procedimientos terapéuticos debe ser minimizado para prevenir un inadecuado SN (B)**
- **La implementación de protocolos de administración y monitoreo mejora el porcentaje de calorías administradas (B).**

En el cuidado de pacientes críticos es muy probable que por diversos factores existan discrepancias entre la alimentación enteral infundida, la alimentación programada, y la

requerida. Según estudios descriptivos, el volumen de alimentación realmente administrado oscila entre el 60 y el 88% del volumen pautado y esta discrepancia se asocia principalmente a suspensión de la NE por procedimientos diagnósticos o terapéuticos dentro o fuera de la UTI y por intolerancias gastrointestinales [103, 104]. Generalmente la mitad o más de estos motivos de interrupción no están justificados, es decir que pueden ser evitables [103].

Un estudio de cohorte [105] realizado con el objetivo de diseñar un protocolo para la identificación y el manejo adecuado de las complicaciones gastrointestinales en los pacientes críticos, determinó que los pacientes con complicaciones gastrointestinales tienen mayor estancia en la UCI y mayor mortalidad. La frecuencia de complicaciones gastrointestinales fue del 62,8%, pero la NE sólo se suspendió por estos motivos en el 15,2% de los pacientes, lo cual sugiere un adecuado manejo del protocolo diseñado.

En la cabecera del paciente la práctica más frecuente es medir el VRG aspirado, cada 4 o 6 hs, como subrogante de tolerancia a la NE, especialmente en los primeros días en que el paciente recibe NE por vía gástrica. La práctica de medir el VRG apareció misteriosamente varias décadas atrás en literatura de enfermería, años después de que la NE fuera considerada estándar de cuidado. Sin embargo, esta práctica es altamente controvertida, dado que existen pocos datos en la literatura que den cuenta de su eficacia, y que conlleva varias asunciones, entre ellas, que es una medición bien estandarizada, que el VRG mide en forma confiable el contenido gástrico, que distingue entre vaciado gástrico normal y anormal y que existe una estrecha relación entre VRG, aspiración, desarrollo de neumonía y malos resultados [106].

En la literatura se puede hallar un amplio rango de puntos de corte de VRG, ante los cuales es posible tomar conductas como la disminución de la velocidad de infusión o la suspensión de la NE por considerarlo signo de intolerancia digestiva alta. Este rango ha variado desde 50 ml a 500 ml, demostrando una falta de consenso en la comunidad médica respecto a lo que constituye un aceptable VRG, si bien se puede considerar un criterio más clásico y conservador el de 1 medición única o 2 mediciones consecutivas >200-250 ml, y el otro más liberal de 1 medición > 500 ml [90, 107].

Existen 5 ensayos clínicos controlados aleatorizados, en los que, al azar, se determinaron diferentes puntos de corte de VRG. Se encuentran detallados en la revisión de Parrish y cols. [106]. Dos estudios consideraron como medidas de resultado el desarrollo de intolerancia digestiva alta con puntos de corte de VRG de 150 ml (grupo control) vs. 250 ml (grupo intervención)[108], y de 200 ml (grupo control) vs. 500 ml (grupo intervención)[109]. Las complicaciones gastrointestinales fueron mayores en los grupos control, pero la única diferencia fue en la frecuencia de alto VRG. Otra diferencia encontrada fue una diferente relación volumen de NE recibido/prescripto [107], considerado también como un indicador de calidad, aunque en los dos estudios fue mayor de 70%. Por un lado, esto refleja un buen desempeño de este indicador, (independientemente del punto de corte de VRG con el cual

suspendían la NE); y por otro, que no existió una incidencia de intolerancia digestiva alta que pudiera influir en la meta calórica en ninguno de los casos.

En otro de los estudios [110], en el que se exploraron como medidas de resultado la incidencia de aspiración (por coloración de secreciones respiratorias) y de neumonía por aspiración, el criterio de aleatorización fue de VRG 200 ml vs. 400 ml, no se encontró ninguna diferencia en el resultado principal investigado, ni tampoco en la meta calórica alcanzada.

Por último, 2 estudios realizaron la aleatorización en 2 grupos de acuerdo a si se administraba la meta calórica calculada en las primeras 24 hs, versus en forma progresiva, de acuerdo a tolerancia; la tolerancia estaba asignada por diferentes puntos de corte del VRG (150 vs. 200 ml en un estudio[40] y <300 o > 300 ml en el otro [74]), hallándose un mejor desempeño en la meta calórica alcanzada con los VRG más elevados.

En el año 2002, un consenso de expertos efectuó una publicación acerca de los factores de riesgo de aspiración en pacientes críticos, consensuando terminología y realizando recomendaciones [90]. Respecto a la medición del VRG, concluyen que no es un parámetro que sirva para proteger al paciente de la aspiración, debido a la escasa correlación que tiene con la regurgitación o aspiración. En cuanto a recomendaciones específicas, puntualizan que la NE debiera retirarse abruptamente ante cualquier situación de regurgitación o aspiración, y suspenderse con VRG >500 ml. Luego, a la cabecera del paciente, se debiera reevaluar la tolerancia sucintamente, e iniciar un algoritmo para reducir el riesgo de aspiración con VRG entre 200 a 500 ml; el VRG <200 ml sería el indicador de tolerancia adecuada aunque el riesgo debería seguir siempre reevaluándose. Estas son las mismas recomendaciones que adoptan las guías americanas vigentes [17], haciendo hincapié en que no debiera suspenderse sistemáticamente la NE sin otros signos de intolerancia con VRG <500 ml. El grado de recomendación es B, principalmente para no tener un impacto negativo directo en la meta calórica alcanzada.

En cuanto a las opciones farmacológicas disponibles para tratar la gastroparesia del paciente crítico, es importante diferenciar entre los estudios que evalúan prevención vs. los que evalúan tratamiento de la gastroparesia. Más allá de las estrategias farmacológicas, ante la persistencia de la gastroparesia, quedaría como opción intentar NE por vía post-pilórica o si no fuera posible, suplementar con NP, ante la imposibilidad de alcanzar la meta calórica [17].

Muchos de los estudios profilácticos con proquinéticos han utilizado el test de absorción de paracetamol para definir si existe o no retardo del vaciado gástrico, comparando la intervención versus placebo [111-114]; otros, la medición del VRG para evaluar el desarrollo de gastroparesia[115, 116], y otros puntos finales como el desarrollo de neumonía[117, 118]. En algunos los pacientes no habían siquiera iniciado la NE, y se los valoraba en ayuno[112]. Entre las drogas utilizadas se encuentran la metoclopramida IV, la eritromicina IV y la naloxona (utilizada por vía enteral, evitando así los efectos sistémicos).

Una revisión y metanálisis de la reciente guía canadiense [16], incluyó un estudio nivel 1 y cinco estudios nivel 2, recomendando el uso de agentes proquinéticos en pacientes con intolerancia a la NE. Sin embargo, algunos de los estudios incluidos son preventivos de la gastroparesia[115-118] y otros terapéuticos[119, 120]. Los autores consideraron para la inclusión únicamente medidas de resultados como mortalidad y complicaciones infecciosas. Sugieren la utilización de metoclopramida en lugar de eritromicina (por su potencial de generar resistencia bacteriana); sin embargo, dicha recomendación no se desprende de los resultados de los estudios evaluados en la misma.

El uso de otros proquinéticos "nuevos" y promisorios, como los antagonistas periféricos de los opioides, han sido recomendados por las guías ASPEN/SCCM [17], durante el monitoreo de la tolerancia a la NE, y para reducir el riesgo de aspiración. El único estudio en el cual se valoró la naloxona por sonda nasogástrica con fines proquinéticos [118], fue un estudio preventivo en pacientes en VM con infusión continua de fentanilo. La naloxona, infundida a través del tubo digestivo, aumentó el volumen de NE infundido, redujo el VRG, y disminuyó la incidencia de neumonía asociada a VM, comparada con el placebo.

Los estudios que evaluaron eficacia sobre la gastroparesia, diagnosticada por el VRG, utilizaron eritromicina IV vs. placebo o vs. metoclopramida, o la combinación de eritromicina más metoclopramida vs. metoclopramida sola [119-122]. La dosis de eritromicina varió entre 200 mg como dosis única IV [119], 200 mg c/12 hs IV [122], o 250 mg c/6hs [120, 121]. La metoclopramida se utilizó en dosis de 10 mg c/6hs IV. Fueron estudios pequeños, y todos consideraban el requerimiento de VM y gastroparesia manifiesta por VRG > 150 [120, 121] o >250ml [119, 122] como criterio de inclusión. El seguimiento fue corto, sólo 1 o 2 días o hasta 7 días [122]. Todos los pacientes recibían NE al momento de la inclusión. Sólo la eritromicina o la combinación de eritromicina más metoclopramida fueron eficaces para disminuir el VRG, o para mejorar la meta calórica como equivalente a mejoría de la gastroparesia. En ningún caso la metoclopramida como monoterapia demostró eficacia. Por lo tanto, si bien la metoclopramida es seleccionada en la práctica clínica habitual, como primer agente de elección y recomendada para el manejo del paciente crítico con desarrollo de gastroparesia por las guías americanas ASPEN/SCCM y europeas ESPEN, no existen estudios que avalen dicho uso; sólo algunos estudios con algún beneficio como medida profiláctica, asimismo está descrito el rápido desarrollo de taquifilaxia [123]. Por otro lado, existe aún poca evidencia que avale el uso rutinario de eritromicina, si bien ha demostrado mayor eficacia que la metoclopramida. En cuanto a la propuesta de realizar en forma inicial terapéutica combinada [122], existe también poca evidencia como para hacer una recomendación.

Se necesitan ensayos controlados aleatorizados a largo plazo, con poder estadístico adecuado, que evalúen como resultado la mejoría de la intolerancia digestiva alta y la adecuación de la NE, pero también otros resultados de mayor impacto como la incidencia de infecciones en la UCI, los días de internación hospitalarios y la mortalidad hospitalaria.

En ocasiones la infusión de NE es disminuida o interrumpida por diarrea. Sin embargo; el papel de la NE en el origen de la diarrea queda limitado al 15%-18% de las ocasiones, presentando mayor incidencia otros factores como la infección por Clostridium Difficile o la medicación administrada [124]. El principal problema es la falta de uniformidad en los criterios utilizados para definirla objetivamente y que la diferencia de episodios aislados de deposiciones líquidas, lo cual no requiere tratamiento [125]. Una vez definida la diarrea, las medidas a tomar deberían estar protocolizadas con el objetivo de controlar esta complicación, sin suspender el aporte enteral hasta que no se constate la persistencia de la misma a pesar del tratamiento[124].

El lapso en que los pacientes estén con indicación de “ayuno” o “suspender NE” antes, durante o después de estudios diagnósticos o procedimientos terapéuticos debe ser minimizado para prevenir un inadecuado soporte nutricional. Por supuesto, esto requerirá de un consenso entre anestesiólogos, cirujanos, endoscopistas, etc. En un estudio nivel 2, pacientes quemados que continuaron recibiendo NE durante frecuentes procedimientos quirúrgicos (bajo anestesia general) tuvieron significativamente menos infecciones que aquellos pacientes en los que la NE fue suspendida para cada procedimiento [126].

Las interrupciones innecesarias en la infusión de NE deben prevenirse mediante la implementación de protocolos de administración de NE. Se ha demostrado que el uso de protocolos en las UCIs (donde se defina ante que situaciones la infusión puede ser modificada) incrementa el porcentaje de calorías administradas con respecto a las pautadas [126, 127]. La documentación del monitoreo (vía y forma de administración, aporte calórico diario, progresión, ajustes, tolerancia, etc.) servirá para las decisiones en la terapéutica nutricional del paciente, además de contribuir en la autoevaluación del equipo de trabajo y corrección de defectos [75]. Es necesaria la clara asignación de responsabilidades dentro del equipo, manteniendo la comunicación y cooperación entre sus integrantes.

7) La administración de fórmulas semi-elementales vs. fórmulas estándar ¿presenta ventajas clínicas en el paciente crítico?

- **No se pueden demostrar ventajas clínicas en el uso de las fórmulas semi-elementales en los pacientes críticamente enfermos; las fórmulas estándar con proteínas intactas serían apropiadas en la mayoría de los pacientes (C).**

Dado que la función pancreática exógena se encuentra reducida en la sepsis, existe la preocupación acerca de la digestión y absorción de fórmulas poliméricas con proteínas completas en los pacientes críticos. Los di y tri péptidos de las fórmulas semi-elementales tienen mecanismos específicos de transporte y se piensa que serían absorbidos de manera más eficiente que las proteínas completas o aminoácidos libres [128]. A pesar de que las fórmulas semi-elementales han sido formuladas para el uso específico en enfermedades de la mucosa gastrointestinal, históricamente se ha creído que su uso en el paciente crítico podría mejorar la capacidad absorbente, asociada a la hipoalbuminemia del estrés, con mejoría en la

absorción y utilización del nitrógeno[129]. Sin embargo, las posibles ventajas clínicas de este tipo de fórmula no han podido ser confirmadas por ensayos clínicos de buen diseño. Además, las fórmulas semi-elementales tienen las desventajas de ser más costosas que las fórmulas poliméricas [130].

El uso de formulas semi-elementales vs. fórmulas estándar fue evaluado en cinco estudios aleatorios de nivel II, donde no se encontraron diferencias en cuanto a morbilidad infecciosa [131, 132] o mortalidad [133, 134]. En uno de ellos [131], realizado en 41 pacientes críticos con hipoalbuminemia, se comparó el uso de fórmulas semi-elementales vs. fórmulas estándar y se concluyó que el uso de las primeras, no ofrecía ventajas respecto de las segundas. Otro de los estudios [132], encontró que ambas fórmulas eran igualmente bien toleradas y tenían resultados similares en cuanto a complicaciones digestivas o mecánicas (diarrea, vómitos, o alto VRG) pero halló como diferencia que, tras 10 días de NE, la dieta peptídica produjo leves aumentos en las proteínas plasmáticas de síntesis rápida, aunque se desconocen las implicancias clínicas de esta diferencia. Otros dos ensayos aleatorios [133, 134] describieron una reducción en la incidencia o frecuencia de diarrea, pero sus muestras fueron más pequeñas (n=12 y n=18). Un último estudio realizado en 31 pacientes de edad avanzada con ictus isquémico, de los cuales 25 lo completaron, comparó los efectos de una fórmula enteral temprana estándar con una semi-elemental durante 5 días sobre los niveles séricos de glutatión peroxidasa, proteína C-reactiva (PCR) y la interleucina 6 (IL-6), concluyendo que la fórmula peptídica, podría disminuir la inflamación y aumentar las defensas antioxidantes en este tipo de pacientes, aunque la mortalidad fue similar en ambos grupos [135].

En resumen, la gran mayoría de los pacientes críticos podría alimentarse de inicio con fórmulas estándar, reservando las semi-elementales para aquellos en los que se demuestre algún tipo de intolerancia, antes de considerar el uso de la NP.

De todas maneras, la fórmula a utilizar debería decidirse de acuerdo a la conducta habitual de cada institución, experiencia del equipo tratante y, especialmente, el curso clínico de cada paciente en particular.

8) El uso de fórmulas enterales enriquecidas con fármacos nutrientes (arginina, glutamina, nucleótidos, ácidos grasos ω 3 y antioxidantes), en lugar de las formulas estándar, ¿posee ventajas clínicas para el paciente crítico?

- **No se recomienda la administración de fórmulas enterales con fármacos nutrientes en forma rutinaria, en todos los pacientes críticos (A).**
- **No se recomienda utilizar estas fórmulas en pacientes con sepsis severa, shock o falla de órganos, por la posible asociación con aumento de la mortalidad (B).**
- **Se recomiendan en determinados grupos de pacientes quirúrgicos críticos (A) (cirugía mayor oncológica electiva gastrointestinal/ cabeza y cuello)**

- **Se deberían considerar en los pacientes traumatizados y quemados (B)**
- **Se deberían considerar en los pacientes con “distress respiratorio del adulto la NE enriquecida con ácidos grasos ω 3 y antioxidantes (B).**
- **No deben administrarse fórmulas con fármacos nutrientes a pacientes que toleran menos de 700 ml de NE/día o 50-65% de la meta calórica (B).**

El fundamento del uso de fórmulas nutricionales enterales con fármacos nutrientes se basa en el impacto favorable que estos sustratos 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. Una serie de meta-análisis arrojaron resultados positivos (Heys 1999, Beale 1999, Heyland 2001, Montejo 2003 y Waitzberg 2006) demostrando una reducción significativa en la duración de la ventilación mecánica, morbilidad infecciosa y días de estancia hospitalaria, cuando se utilizaron formulas con fármacos nutrientes, en lugar de fórmulas estándar, sin demostrar efectos sobre la mortalidad. En 2008, Marik y Zaloga realizan un metanálisis de 24 ensayos clínicos aleatorios, realizados en su mayoría en UCIs médicas, unidades de trauma y quemados, con un total de 3.013 pacientes, utilizando diferentes tipos de fórmulas inmunomoduladoras. En general no se observaron beneficios en la mortalidad o días de estadía, pero sí redujo el número de infecciones de manera estadísticamente significativa (OR 0,63; IC 95% 0.47-0.86, P = 0,004). Es de destacar que los pacientes que recibieron fórmulas enterales enriquecidas con ácidos grasos poliinsaturados de la serie ω 3, obtuvieron los mejores resultados: reducción de la mortalidad (OR 0,42, IC del 95% IC 0.26-0.68), las infecciones (OR 0,45, IC 95% 0.25- 0,79), y los días de estadía (disminución de días de estadía en -6,28 días, IC del 95% -9,92 a -2,64) [136-141]. 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.

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 [142-144]. Se cree que este efecto nocivo se debe en parte a toxicidad y en parte a que las fórmulas enriquecidas con arginina, pueden aumentar las citoquinas proinflamatorias y la producción de óxido nítrico, causando hipotensión transitoria y disminución en la resistencia vascular sistémica y pulmonar, cambios que afectan negativamente a los pacientes críticos con intensa respuesta inflamatoria [145, 146].

En este sentido las guías de la ESPEN concluyeron 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 [19].

Por su parte las guías ASPEN indican que los nutrientes inmunomoduladores en la nutrición enteral deberían ser utilizados para los pacientes apropiados, incluidos los 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 UCI quirúrgicos y médicos respectivamente [17] .

Es frecuente, que los resultados favorables hallados en estudios pequeños, no puedan ser validados en estudios prospectivos de mayor porte. Recientemente, se realizó un estudio multicéntrico, ciego, aleatorizado (REDOXS) con un diseño factorial 2x2 en UCIs de los Estados Unidos, Canadá, y Europa, con el fin de investigar los beneficios clínicos en los pacientes críticamente enfermos de la suplementación parenteral y enteral de glutamina y antioxidantes en dosis mayores a las habituales [147]. Fueron incluidos 1223 pacientes con ventilación mecánica y falla multiorgánica y asignados al azar en cuatro grupos. En el suplementado con glutamina, los pacientes recibieron la dosis estándar de 0,35 g / kg de peso corporal / día (0,5 g del dipéptido alanil-glutamina / kg / d) por vía intravenosa, además de 30 g de glutamina por día por vía enteral (42,5 g de los dipéptidos alanil-glutamina y glicina-glutamina). En el grupo de antioxidantes, los pacientes recibieron 500 mg de selenio por vía intravenosa. A través de la vía enteral, se administraron 300 mg de selenio, 20 mg de zinc, 10 mg de beta-caroteno, 500 mg de vitamina E, y 1500 mg de vitamina C. En un tercer grupo, los pacientes fueron suplementados con glutamina y antioxidantes. Un cuarto grupo de control recibió un placebo por vía intravenosa y por vía enteral. La mortalidad global a los 28 días (outcome primario) fue 29,8% (95% intervalo de confianza (IC), 27,2-32,5). Sorprendentemente, los resultados mostraron una tendencia a aumentar la mortalidad en los pacientes suplementados con glutamina (n = 611) en comparación con aquellos que no la recibieron (n = 607): 32,4% frente a 27,2%; odds ratio ajustado, 1,28; IC 95%, 1,00-1,64; (p = 0,05). No hubo un beneficio significativo en la supervivencia de los pacientes con la suplementación con antioxidantes. Sin embargo, la mortalidad hospitalaria y la mortalidad a los 6 meses también fueron significativamente mayores en los pacientes que recibieron glutamina en comparación con aquellos sin suplementación: 37,2% versus 31,0% (p = 0,02) y un 43,7% frente a 37,2% (p = 0,02). Un hallazgo inesperado fue que los niveles plasmáticos de glutamina antes de la suplementación no fueron tan bajos como se había esperado. Por lo tanto, es necesaria la discusión sobre si un estado glutamina deficiente precede o no la enfermedad crítica; cabe destacar que actualmente, la medición de los niveles de glutamina en plasma no es en la práctica clínica, un método de rutina.

En este sentido las guías canadienses, en su actualización 2013 (basadas en 4 estudios nivel 1 y 22 estudios de nivel 2) [16] , al igual que las guías basadas en la evidencia de la Academy of Nutrition and Dietetics [21] y las guías de la ANZICS [22], no recomiendan el uso rutinario de formulas con fármacos nutrientes en los pacientes críticos debido a la falta de efecto benéfico sobre la mortalidad, al daño potencial, y su costo [144, 145]. Y han realizado además, una disminución en el grado de la recomendación del uso de glutamina en la composición de la NE en comparación con el 2009.

Un reciente ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego en pacientes críticamente enfermos (MetaPlus Study), comparó el uso de una fórmula enteral con alto contenido proteico, enriquecida con nutrientes inmunomoduladores que incluyó glutamina, ácidos grasos omega-3 y antioxidantes (IMHP) con una fórmula estándar alta en proteínas (HP) [148]. Fueron asignados al azar 301 pacientes adultos (con expectativas de asistencia VM y de requerir NE por más de 72 horas) al grupo de IMHP (n = 152) o HP (n = 149). La misma se inició dentro de las 48 hs y continuó durante la estancia en la UCI por un máximo de 28 días. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en la principal medida de resultado estudiada (incidencia de nuevas infecciones) ni en los demás puntos secundarios evaluados (mortalidad, SOFA, duración de la ventilación mecánica, estadía en UCI y hospitalaria). Sin embargo, se observó una mortalidad significativamente mayor a los 6 meses en el subgrupo de pacientes con patologías médicas, 54 (IC del 95%, 40-67%) frente al 35% (IC 95%, 22-49%) (p = 0,04), así como un riesgo relativo de 1,57 (IC 95%, 1,03-2,39; p = 0,04) para una mortalidad a los 6 meses ajustada por edad y APACHE II. Aunque la glutamina se administró en una dosis estándar, este estudio pone de relieve las preocupaciones del estudio REDOXs.

No se recomienda entonces la administración de fórmulas enterales con fármacos nutrientes en forma rutinaria, en todos los pacientes de la UCI, pero debe considerarse su uso en determinados grupos (cirugía mayor electiva, trauma, quemados, cáncer de cabeza y cuello), en ausencia de sepsis severa, shock, o falla de órganos. La reducida fuerza y heterogeneidad de los datos obtenidos en pacientes críticos médicos con respecto a los quirúrgicos, explican la diferencia en el grado de la recomendación que hemos enunciado.

En pacientes con distress respiratorio del adulto (SDRA) o injuria aguda de pulmón (ALI), existen estudios de nivel I [149] y II [150-152] que muestran una reducción significativa de los días de estancia hospitalaria, de la mortalidad, de la duración de la ventilación mecánica y de la incidencia de falla de órganos, cuando se administra una fórmula enteral enriquecida con ácidos grasos ω 3 (en forma de ácido eicosapentanoico o EPA), aceite de borraja (con ácidos grasos y linolénico o GLA) y antioxidantes y sin agregado de glutamina, arginina o nucleótidos. Como limitante, cabe aclarar que esta fórmula fue comparada con la administración de una fórmula estándar que, en la mayoría de los estudios, fue definida como alta en grasas y baja en carbohidratos (específica para pacientes con enfermedad pulmonar). En un trabajo prospectivo, multicéntrico, randomizado doble ciego realizado sobre 106 pacientes en etapas tempranas de sepsis, Pontes Arruda A. y cols [151] concluyen que la NE enriquecida con EPA/GLA administrada durante 7 días a un mínimo del 75% del gasto energético basal \times 1.3, minimiza el desarrollo de sepsis severa y/o falla de órganos en comparación de un fórmula isocalórica, isonitrogenada sin lípidos enriquecidos (26.3% vs. 50% respectivamente; p= 0.0259) con especial efecto benéfico sobre la disfunción respiratoria y cardiovascular.

Otro estudio publicado en el año 2011 realizado sobre pacientes adultos ventilados con injuria pulmonar aguda, rechaza el uso de una fórmula con suplementación de $\omega 3$, antioxidantes y ácido linolénico por aumento de la mortalidad e intolerancia, evidenciada por diarrea; cabe aclarar que la fórmula contenía una altísima dosis de lípidos (185 g en 1000 ml), y una muy baja concentración de proteínas (17.5 g en 1000 ml), siendo quizás limitaciones de los resultados obtenidos [153].

Un metanálisis que incluyó 7 estudios randomizados controlados, con un total de 955 pacientes adultos con SDRA, en los cuales se comparó la suplementación enteral con ácidos grasos $\omega 3$ con una intervención control o placebo, no halló diferencias significativas en cuanto a los días libres de VM y estadía en UTI, destacando el hecho de una falta de evidencia firme para la reducción de la mortalidad a los 28 días [154].

Las guías SEMICYUC/SENPE en acuerdo con ESPEN y las guías ASPEN/SCCM recomiendan este tipo de fórmula en pacientes con SDRA y ALI con un nivel B y A, respectivamente. Las guías canadienses en su actualización 2013 (basada en 2 estudios nivel I y 5 nivel II) también las avalan, pero han realizado una disminución en el grado de recomendación en comparación al 2009, debido a una insuficiente evidencia [16, 17, 19, 23].

La dosis terapéutica óptima de las fórmulas con fármacos nutrientes, debe cubrir el 50 a 65% de los requerimientos energéticos calculados [17], ya que su efecto es "dosis dependiente"; si el paciente no tolera más de 700 ml/día de NE, no se recomienda elegir una fórmula con fármacos nutrientes, ya que esa mínima dosis no alcanza para conseguir el impacto esperado o incluso produciría efectos negativos [19, 139, 143]. Por esta razón no deben indicarse estas fórmulas al inicio, dado que se desconoce cuánto volumen el paciente va a ser capaz de tolerar. Como corolario, la mayoría de las fórmulas enriquecidas con fármacos nutrientes utilizadas en los ensayos clínicos no se encuentran disponibles en la actualidad en nuestro país. Siendo este el mayor limitante para su implementación rutinaria en las UCIs nacionales.

9) La suplementación parenteral con glutamina en pacientes adultos críticamente enfermos con soporte nutricional parenteral, ¿provee ventajas clínicas?

- **En pacientes críticos con requerimiento de NP, podría considerarse que la solución de aminoácidos contenga 0.3 a 0.57 g/Kg./día de L-glutamina o 0.3 a 0.85 g/Kg./día del dipéptido alanil-glutamina.**

Tanto las guías americanas como europeas recomiendan la suplementación con glutamina cuando los pacientes críticos tienen indicación de recibir NP, si bien difieren en el grado de recomendación.[16, 17, 19, 27]. Uno de los motivos de esta diferencia podría ser la falta de disponibilidad de glutamina para uso parenteral en USA, teniendo acceso actualmente a la forma libre (L-glutamina), no así aún a los dipéptidos de glutamina.

Debido a que en la injuria grave, existe utilización aumentada de glutamina, y una síntesis que no logra cubrir las demandas, su suplementación podría ser necesaria para evitar los efectos

negativos que produce su déficit; algunos estudios han reportado disfunción inmunológica y aumento de la mortalidad en enfermos críticos con bajos niveles de glutamina [155-157]. Sin embargo, de acuerdo a publicaciones recientes, no todos los pacientes críticos presentan déficit de glutamina dentro de los primeros días de su admisión [158]. Algunos mecanismos propuestos para explicar los beneficios de la adición de glutamina a la NP son la preservación de la capacidad antioxidante endógena, el mantenimiento de la integridad intestinal (al ser sustrato energético para células de rápido recambio) [159], ser uno de los principales estimuladores de las *heat shock protein* (HSP), un complejo de protección celular frente a injurias determinadas [160]. Asimismo, disminuye y atenúa la respuesta de citoquinas proinflamatorias, probablemente a través de la atenuación de la activación del factor nuclear *kappa Beta* (NF- κ B), el cual cumple un rol central en la expresión genética de la respuesta inflamatoria del organismo frente a diversos tipo de injuria. La glutamina también atenúa la activación de la iNOS siguiente a la injuria por isquemia y reperfusión [161].

Además la glutamina regularía la bioenergética celular (ATP), la osmolaridad intracelular, la función de hidratación y la permeabilidad de membranas celulares.

Por último, se ha observado particularmente en algunas poblaciones de pacientes críticos que la glutamina contribuye a mejorar la homeostasis de la glucosa, principalmente al restaurar la sensibilidad periférica a la insulina, disminuyendo así la resistencia a la misma [162, 163].

La adición de glutamina a la NP ha demostrado producir efectos clínicos positivos en varias poblaciones de pacientes críticos, como ser quemados, trauma, sepsis, pancreatitis. [164-169]. En revisiones sistemáticas y meta-análisis realizados en décadas pasadas [16, 170], se observó una reducción significativa de la mortalidad con la suplementación de glutamina por vía parenteral como también una reducción significativa de las complicaciones infecciosas y de los días de internación en el hospital.

Las dosis de glutamina utilizada en los estudios incluidos en estas revisiones estuvo entre 0.3 a 0.57 g/Kg./día. La duración del tratamiento no ha sido establecida hasta el momento, si bien la mayoría de los estudios la han utilizado por un lapso de 5 a 10 días.

La incorporación de formas farmacéuticas como dipéptidos de glutamina ha traído ventajas farmacocinéticas, pero particularmente para la estabilidad de la fórmula. Actualmente en el mercado se cuenta con dos productos que contienen alanil-glutamina; cada 100 ml proveen 20 g de alanil-glutamina que aportan 13,5 g de glutamina y 8,2 g de alanina.

A partir de los resultados provenientes de un relevante estudio metacéntrico, conocido como estudio REDOX, en el cual se utilizó glutamina en altas dosis combinada por vía parenteral más enteral [158] se cuestionó a la glutamina tanto por su perfil de eficacia como de seguridad. En este estudio de diseño factorial 2x2 se comparó la suplementación de glutamina, antioxidantes, ambos o placebo administrados en forma precoz, de manera independiente a un SN completo, por ambas rutas, parenteral y enteral, proveyendo altas dosis de glutamina (un promedio de 0.6

a 0.8 g/kg/día). Todos los pacientes incluidos en este estudio que reclutó un total de 1223 en ventilación mecánica, debían presentar dos o más disfunciones orgánicas al ingreso. Es de remarcar que más del 90% presentaron shock al ingreso, y más del 30% disfunción renal, situaciones que en estudios anteriores constituían criterios de exclusión, así como también la insuficiencia hepática aguda. Adicionalmente se tomaron muestras de glutamina plasmática en 66 pacientes consecutivos, en forma basal, al día 4º y 6º del ingreso, no encontrándose déficit de glutamina en este muestreo.

Los resultados de este estudio fueron la falta de eficacia en cuanto a la mortalidad establecida a los 28 días (punto final primario), y sorprendentemente, el aumento significativo de la mortalidad hospitalaria y a los 6 meses en los grupos suplementados con glutamina. Debe tenerse cierta cautela en la interpretación de estos resultados; este estudio no es comparable con otros dado el criterio de inclusión que seleccionaba pacientes con disfunciones, las cuales usualmente constituyen criterios para no suplementar ni tan precozmente ni a tales dosis; además los pacientes no presentaban descenso de los niveles plasmáticos de glutamina, lo que podría explicar en parte también la falta de beneficio con la suplementación de la misma.

Un metanálisis reciente que evaluó la suplementación con glutamina parenteral en pacientes críticos[171], (26 estudios con 2482 pacientes), encontró que la suplementación con glutamina parenteral disminuyó significativamente la mortalidad hospitalaria (RR 0,68 IC95% 0,51-0,90) y los días de estadía hospitalarios (Diferencia de medias -2,56 IC95% -4,71, -0,42). Esta revisión no incluyó para los datos ponderados el estudio REDOX por considerarlo diferente al resto.

Otro metanálisis del grupo canadiense[172] considera que cuando se necesite utilizar nutrición parenteral en pacientes críticos, la suplementación con glutamina debiera considerarse, remarcando con recomendación fuerte que no debiera utilizarse en pacientes con shock y falla multiorgánica (teniendo presente el estudio REDOX). En esta revisión se deja sentado que no existe suficiente evidencia para hacer ningún tipo de recomendación en pacientes que reciben NE y los suplementan con glutamina endovenosa.

Otro también reciente metanálisis[173], evaluó el efecto de la suplementación con glutamina, considerando diferentes subgrupos, entre ellos, glutamina parenteral, enteral y dosis de glutamina sobre mortalidad, incidencia de infecciones y estadía hospitalaria, encontrando en el subgrupo de glutamina parenteral, un beneficio en la reducción de infecciones, sin encontrar ventajas en otros puntos finales.

En otro metanálisis realizado por Cochrane[174], la suplementación con glutamina en pacientes críticos (considerando un análisis de subgrupo de su suplementación en la NP), produjo una reducción significativa en la incidencia de infecciones y en la mortalidad a corto plazo (< 1 mes); pero no la mortalidad a mayores plazos.

A manera de conclusión, con la evidencia hasta el momento disponible, la suplementación con glutamina parenteral debe considerarse cuando se requiere NP como parte de la misma, a la

dosis usualmente utilizada en la mayoría de los estudios (0,3-0,5 g/kg/día), no combinada con NE o como un fármacnutriente independiente del SN, y no a pacientes con shock en su admisión ni con falla renal y/o hepática.

10) La suplementación de NE con glutamina, ¿provee ventajas clínicas en el paciente crítico?

- **Podría considerarse la adición de glutamina a las fórmulas enterales estándar, en pacientes quemados y traumatizados severos.**

Tanto las guías norteamericanas como las europeas recomiendan la adición de glutamina a la NE de estos subgrupos de pacientes por sus beneficios sobre la disminución de complicaciones infecciosas y días de internación hospitalaria, no así sobre mortalidad [16, 17, 19, 27]. Las guías de la Academy of Nutrition and Dietetics [21] y de la ANZICS [22] sin embargo, no encontraron suficiente evidencia para apoyar dicha recomendación.

Varios ensayos clínicos aleatorios que compararon la administración de una fórmula enteral estándar enriquecida con glutamina vs. una fórmula sin enriquecer en pacientes quemados, demostraron mejoría significativa en la cicatrización de heridas y reducción en los días de estancia hospitalaria [175-177]. La reducción en complicaciones infecciosas fue claramente observada en el trabajo de Zhou [176] y de Houdijk en pacientes politraumatizados [178], y sólo un estudio de nivel I (Garrel [175]) pudo demostrar una disminución significativa de la mortalidad. Un estudio pequeño, reportó menor frecuencia de alto VRG y distensión abdominal en pacientes que recibieron glutamina adicional a la NE, aunque no demostró diferencias en la estadía hospitalaria o en la UCI [179]. Todos estos estudios fueron realizados en una única institución, con lo cual la probabilidad de replicar los resultados en otros ámbitos es baja [16].

Los estudios de suplementación con glutamina enteral, realizados en grupos heterogéneos de pacientes críticos, no encontraron diferencias significativas en complicaciones infecciosas, días de hospitalización y mortalidad [180-183], con lo cual su uso se limitaría a los grupos de pacientes anteriormente descriptos. Asimismo, las guías SEMICYUC/SENPE en su apartado sobre pacientes críticos quirúrgicos enuncian que no existe evidencia para el agregado de glutamina enteral en esta población [27].

En el metanálisis realizado por el grupo canadiense referido a la suplementación con glutamina enteral [184], se coincide en que podrían beneficiarse en términos de reducción de mortalidad hospitalaria e incidencia de infecciones los mismos subgrupos de pacientes, quemados y politraumatizados, aunque aclaran la baja calidad metodológica debido a la escasez de estudios. Sin embargo, en los metanálisis mencionados anteriormente en la sección de glutamina parenteral [173, 174], al analizar los autores los subgrupos suplementados con glutamina por vía enteral (aunque no realizaron subgrupos por tipo de patologías), no

encontraron beneficio alguno sobre los puntos finales tradicionales (mortalidad, incidencia de infecciones, días de hospitalización).

La dosis óptima de glutamina enteral se desconoce, pero las guías ASPEN/SCCM y las guías de Canadá coinciden en recomendar 0.3 a 0.5g/Kg./día [16, 17]. Se cree que esa dosis por vía digestiva no generaría un efecto antioxidante sistémico suficiente, pero sí una acción trófica sobre el epitelio y sobre el mantenimiento de la integridad intestinal. Cabe aclarar que de la dosis aportada, una determinada cantidad es utilizada por el enterocito para sus propias necesidades energéticas, y sólo después, se libera una cantidad incierta de glutamina para poder ser utilizada en forma sistémica.

Actualmente en nuestro país, la industria farmacéutica ofrece L-glutamina ("glutamina libre") en polvo para poder adicionar a las formulas enterales. No se deben agregar suplementos de glutamina a una formula con fármacos nutrientes que ya contiene glutamina adicional [17].

Es importante respetar los topes de solubilidad y estabilidad de 100cc de agua por cada 2g de glutamina, para su óptima administración [185]. Otro aspecto a considerar es que cuando se realiza el cálculo del requerimiento proteico diario por kilogramo de peso del paciente, se debe incluir dentro del aporte total, el correspondiente a la glutamina (0,3 a 0.5g/Kg/día). Esto podría ser de utilidad particularmente cuando se utilizan fórmulas poliméricas estándar con las cuales es difícil llegar a aportar más de 1 o 1.2 g/Kg/día de proteínas en total. De esta forma adicionar glutamina actuaría como un módulo proteico que permite alcanzar el requerimiento proteico diario, además de aprovechar sus propiedades como fármacos nutriente.

11) ¿La adición de EPA y DHA a las emulsiones lipídicas parenterales tienen algún efecto clínico positivo en pacientes adultos críticamente enfermos?

- **Debe considerarse el uso de fórmulas de NP con lípidos enriquecidos con aceite de pescado, en los pacientes adultos críticamente enfermos. La dosis de aceite de pescado segura y efectiva sobre la inmunidad sería de 0.15 a 0.2g/Kg./día. (C)**

La presencia de ácidos grasos ω 3, EPA (eicosapentanoico) y DHA (docosahexanoico), provenientes de aceites de pescado, en las formulaciones de NP, puede contribuir a una mayor proporción de EPA y DHA en las membranas celulares y una menor proporción de ácido araquidónico, disminuyendo consecuentemente la síntesis de citoquinas y de eicosanoides proinflamatorios. En un estudio multicéntrico que incluyó 661 pacientes, se demostró un efecto favorable en la sobrevida, promedio de infecciones, requerimiento de antibióticos y días de estancia hospitalaria con la suplementación intravenosa de aceite de pescado, en dosis de 0.1 a 0.2g/Kg./día[186]. Parecería ser que el impacto mayor se observa en pacientes con sepsis abdominal [187]. Wichmann y cols. [188] compararon NP con aceite de soja vs. NP con una emulsión mixta de aceite de soja, con TCL y TCM, y aceite de pescado. El segundo grupo tuvo incrementos significativos de EPA y una menor estadía hospitalaria que el grupo control (17.2 vs. 21.9 días, p = 0.006). Asimismo el uso de aceites de pescado en la NP de pacientes con

pancreatitis aguda severa, resultó en una disminución de la respuesta inflamatoria y una mejora en la función respiratoria [189]. Por el contrario, Friesecke y cols. [190] reportaron que el uso de una emulsión con aceites de pescado en pacientes críticos no tiene efectos en los marcadores inflamatorios, o en resultados clínicos como infecciones, requerimiento de VM o estadía hospitalaria o en la UCI, al compararlo con una emulsión mixta sin aceite de pescado.

El estudio de Wichmann también demostró que dosis de hasta 1.5g/Kg. de emulsiones lipídicas con o sin $\omega 3$ eran seguras. Por lo tanto, es recomendable la utilización de emulsiones lipídicas (TCL, TCM o mixtas con o sin $\omega 3$) en dosis de 0.7 a 1.5g/Kg. a administrar en 12 a 24 horas [20]. El meta-análisis de las guías canadienses [16] sugiere que la evidencia científica es insuficiente para favorecer el uso de un tipo de lípidos en particular. Las guías SEMICYUC/SENPE tampoco hacen una recomendación específica sobre el tipo de aceites a utilizar [27].

Una revisión sistemática y metanálisis que incluyó a 390 pacientes críticos de 6 estudios randomizados, controlados, concluyó que las emulsiones lipídicas con aceite de pescado, presentan una tendencia hacia la reducción de la mortalidad (RR, 0.71; 95% IC, 0.49–1.04; $P = .08$; heterogeneidad $I^2 = 0\%$) y una reducción de los días de VM (diferencias de medias ponderadas en días [WMD], -1.41 ; 95% IC, -3.43 a 0.61 ; $P = .17$), sin efecto en el promedio de infecciones (RR, 0.76; 95% IC, 0.42–1.36; $P = .35$) ni en días de estadía en UCI (diferencias de medias ponderadas en días, -0.46 ; 95% IC, -4.87 a 3.95 ; $P = .84$, heterogeneidad $I^2 = 75\%$).

12) ¿Es necesario el agregado de de vitaminas antioxidantes y minerales traza, en pacientes adultos críticamente enfermos que reciben soporte nutricional, para lograr una mejor evolución clínica?

- **Se recomienda la suplementación con vitaminas antioxidantes y elementos traza (sobre todo selenio) en todos los pacientes adultos críticamente enfermos que reciben SN. La ruta intravenosa sería la más recomendada. (B).**

En individuos críticamente enfermos se produce un aumento de los factores pro-oxidantes donde las selenoproteínas actúan como antioxidantes potentes. El descenso del selenio plasmático (elemento traza indispensable en su síntesis) es un fenómeno habitual en enfermedades críticas como sepsis, disfunción orgánica, síndrome de dificultad respiratoria aguda, y coagulación intravascular diseminada [191]. Su disminución es proporcional a la severidad de la patología, pudiendo llegar hasta el 40% en pacientes con síndrome de respuesta inflamatoria sistémica [192]. La ruta intravenosa ha sido la vía de suplementación más recomendada, por ser considerada la única que garantiza su biodisponibilidad [193, 194]. Se han desarrollado diversos estudios clínicos en pacientes con sepsis, trauma y quemaduras, siguiendo las recomendaciones existentes en cuanto a la suplementación con selenito de sodio o selenio inorgánico por la ruta intravenosa. Varios de ellos, sobre todo los elaborados por Mishra y colaboradores en el 2007 [195], Kazda y colaboradores en el 2006 [196], y Berger y

col. en los años 2001 y 2008 [197, 198], señalan una relación directa entre la suplementación y el aumento de los niveles de selenio y glutatión peroxidada en plasma, y por ende, de la defensa antioxidante. Además ninguna de las investigaciones señala efectos secundarios con las cantidades utilizadas, incluso en mega dosis de 1000 a 4000 mcg de selenito al día [196, 199, 200]. Particularmente para el uso del selenio, se observaron resultados más alentadores, cuando la suplementación se realizó precozmente y en bolo las primeras horas, para luego mantener la mega dosis en infusión continua.

El estudio multicéntrico, prospectivo, randomizado, controlado de Angstwurm [199] y col. realizado sobre 249 pacientes con sepsis o shock séptico, concluyó que el tratamiento consistente en 1000 mcg de selenito de sodio administrado al ingreso en forma de bolo, seguido de 14 días de la misma dosis en forma continua, redujo la mortalidad al día 28 en el grupo tratado, ($p=0.049$; OR, 0.56; IC, 0.32-1) con respecto al grupo placebo.

En lo que respecta a los beneficios orgánicos en términos de episodios infecciosos, días de estancia hospitalaria, mortalidad, VM entre otros parámetros, hay resultados difusos y no existe homogeneidad en cuanto a los beneficios logrados. De acuerdo a varios estudios disponibles, se deduce que el aporte de micronutrientes antioxidantes debería ser considerablemente más elevado que las dosis contenidas en la nutrición artificial. Además, estos aportes deberían brindarse precozmente, considerando que constituyen un tratamiento al estrés oxidativo propio del paciente crítico.

Un estudio randomizado, controlado, factorial 2x2, doble ciego [201] realizado sobre 502 pacientes con falla intestinal que requirieron NPT, concluyó que la suplementación con 500 mcg/día de selenio como parte de la formulación de NP, redujo significativamente la aparición de nuevas infecciones en aquellos pacientes que mantuvieron la infusión por más de 4 días, OR 0.53 (0.30-0.93); no demostraron efectos sobre la mortalidad.

La suplementación con vitaminas antioxidantes (incluyendo vitamina E y C) y minerales traza (como selenio, zinc y cobre), podrían tener un efecto beneficioso en la evolución de los pacientes críticos, que requieren VM [202, 203]. Un meta-análisis de Heyland y cols. que evaluó diferentes combinaciones de vitaminas antioxidantes y elementos traza, demostró que la suplementación con selenio (solo o en combinación con otros antioxidantes) podría asociarse a una reducción en la mortalidad en pacientes críticos [204]. El mismo grupo hace un análisis posterior en las guías de Canadá [16] incluyendo 3 estudios de nivel 1 y 13 de nivel 2. Las conclusiones fueron similares a las anteriores: la suplementación de nutrientes antioxidantes se asocia a una disminución significativa de la mortalidad y de los días de ARM, con una tendencia hacia la reducción de la estadía hospitalaria, aunque no se vieron efectos en la morbilidad infecciosa y en la estancia en UCI. A pesar de que no hubo cuestionamientos en cuanto a la aplicabilidad, costos o seguridad de esta suplementación, plantearon la necesidad de estudios adicionales que evalúen compatibilidad, dosis óptima, vía de administración y combinaciones más adecuadas.

El estudio multicéntrico, randomizado, factorial 2x2, ciego y controlado “REDOX” [147], realizado sobre 1223 pacientes críticos ventilados, con FMO, no encontró beneficio en la mortalidad al día 28 entre el grupo tratado (500 µg Se IV, más 300 µg de Se, 20 mg de zinc, 10 mg de beta caroteno 500 mg de vitamina E y 1500 mg de vitamina C por vía enteral), en relación al que no recibió antioxidantes (30.8% vs. 28.8% respectivamente; OR ajustado, 1.09; 95% IC, 0.86 - 1.40; P = 0.48); cabe aclarar que el aporte fue realizado dentro de las primeras horas del ingreso a la UCI en pacientes con FMO, algunos de los cuales cursaba insuficiencia hepática y/o renal.

13) ¿Cómo se debe manejar la diarrea en el paciente crítico con nutrición enteral?

- **No suspender la nutrición enteral como primera medida (D).**
- **Descartar causas infecciosas de diarrea y evaluar la presencia de fármacos que puedan ser los causantes de diarrea (D).**
- **Buscar factores de riesgo para diarrea asociada a *Clostridium Difficile* (B).**
- **Debe evitarse la fibra en pacientes con alto riesgo de isquemia intestinal o dismotilidad severa (B).**
- **Si la diarrea persiste sería factible la utilización de fórmulas enterales con fibras solubles o fórmulas semi- elementales (D).**
- **No existe evidencia científica para recomendar probióticos como tratamiento de la diarrea en pacientes críticamente enfermos. Aunque si puede considerarse el uso de los mismos para prevenir la aparición de diarrea en estos pacientes (D).**

La incidencia oscila (según las distintas publicaciones) entre un 5-64%. Variación que se ha convertido en uno de los puntos más conflictivos de cualquier investigación epidemiológica sobre este tema, y es consecuencia de la amplia variedad de definiciones existentes sobre la misma [205]. Esta variabilidad en la incidencia no solo está dada por la definición empleada, sino también por las características demográficas y clínicas de la población objeto de estudio. De todas formas la aparición de diarrea es un hallazgo frecuente en los pacientes críticamente enfermos, cualquiera que sea la causa de la admisión en la UCI y representa una de las complicaciones gastrointestinales no hemorrágicas más frecuentes [206-208].

La diarrea debe ser clínicamente significativa para ser tenida en cuenta, y estudiada exhaustivamente a fin de distinguir un episodio diarreico aislado de la enfermedad diarreica en la UCI. A tales efectos los recomendamos la definición propuesta en el protocolo ACCEPT [75] que establece el diagnóstico de diarrea ante la presencia de heces líquidas en un volumen mayor de 300 mL/día y/o en número superior a 4 deposiciones diarias, y que signifiquen un riesgo incrementado de contaminación de las heridas existentes y/o los catéteres colocado, y que esto se extienda durante al menos 24 hs.

En este escenario es primordial iniciar una pesquisa tratando de distinguir entre diarrea de causa infecciosa ó aquella causada por solutos hiperosmolares. Para lo cual, en primera instancia se debe determinar si el paciente recibió medicaciones que puedan aumentar la osmolaridad intestinal (como el sorbitol), ó si presenta factores de riesgo para infección por clostridium spp (CD) [208, 209], tales como, tratamiento antibiótico prolongado con quinolonas y cefalosporinas, estancia prolongada en la UCI, tratamiento con un inhibidor de la bomba de protones (ej. Ompeprazol), el género (se observa una mayor frecuencia en las mujeres), edad mayor a 60 años, gravedad de la enfermedad de base.

La evaluación debería incluir además un examen abdominal, incluyendo tacto rectal, búsqueda de leucocitos y cultivo de materia fecal, ensayo de Elisa en materia fecal en busca de la toxina A y B clostridial. Una vez diagnosticada y categorizada según su gravedad debería iniciarse tratamiento antibiótico específico, en donde en caso de ser leve no requiere tratamiento específico, salvo la interrupción de la terapia con antibióticos; si es moderada, se realiza tratamiento específico con metronidazol; y, en caso de ser grave realizar administración oral de vancomicina. La vancomicina también estaría indicada en caso de falla del tratamiento con metronidazol

Siempre se debe evaluar el grado de compromiso hidroelectrolítico, tratando de evitar deshidratación y alteraciones en iones plasmáticos [208, 210, 211].

Merecen un párrafo aparte las infecciones virales como causa de diarrea en el paciente crítico atendido en una UCI, en vista de que muchas de ellas no son consideradas como factores de riesgo importantes. A tal efecto, Miggins *et al* [212] observaron que las infecciones virales representan una causa común de comorbilidad por infección incluso en pacientes inmunocompetentes; y los peores resultados se asociaron con la infección por los virus de la influenza, sincitial respiratorio, herpes simple, y citomegalovirus. Estos hallazgos reportados son aún más relevantes por cuanto los virus identificados en los pacientes críticos estudiados son causantes de diarreas, y (excepción hecha de los citomegalovirus) no tienen tratamiento específico. Se hace necesario entonces tener en cuenta la infección viral como causa de diarrea en el momento de iniciar el algoritmo diagnóstico en un paciente crítico atendido en una UCI.

En aquellos pacientes que persisten con diarrea y se han descartado causas infecciosas o medicamentosas, podríamos definir que nos encontramos en presencia de diarrea eventualmente producida por la fórmula de NE utilizada [206].

En ese caso algunos pacientes se podrían beneficiar con el uso de fórmulas ricas en fibras solubles o semielementales. A nivel teórico esto es factible, pero faltan trabajos que aporten datos para realizar una afirmación más contundente [208].

Con respecto a la fibra soluble en pacientes críticos con NE que desarrollan diarrea hay tres pequeños estudios de nivel II, que usando fibra soluble parcialmente hidrolizada de goma de guar demostraron una disminución significativa en la incidencia de diarrea, sin modificar la

duración de la estancia en la UCI, ni los días de VM, o la presencia de FMO. Así mismo, en las guías de la Academy of Nutrition and Dietetics se afirma que puede reducirse la duración de la diarrea cuando se adiciona fibra soluble (goma guar) a la NE y que el impacto de otros tipos de fórmulas con fibra en la disminución de la diarrea es incierto debido a las diferentes mezclas y dosis utilizadas en los estudios. Es así que la mayoría de las fórmulas comerciales cuentan con fibra mixta (soluble e insoluble), y se ha visto que en pacientes internados por trauma o post-operatorio de cirugía gastrointestinal casos de obstrucción por este tipo de fibras, motivo por el cual se desaconseja su uso [17]. En un ensayo aleatorio doble ciego realizado en pacientes sépticos quirúrgicos con antibióticos, los pacientes que recibieron fibras mixtas presentaron menor diarrea que los que individuos que no recibieron fibra (fibra vs. no fibra = $3,6 \pm 2,3$ frente a $6,3 \pm 3,6$, $p = 0,005$)[213]. En nuestro medio es difícil realizar una afirmación sobre el uso de fórmulas con fibra mixta de forma genérica, se deberá evaluar el diagnóstico de ingreso del paciente, el estado clínico actual, realizando una análisis riesgo beneficio antes de su implementación.

El uso de probióticos constituye una indicación clásica de tratamiento para la diarrea, sobre todo la secundaria al uso de antibióticos. Con el término “probiótico” se designa a cualquier microorganismo no patógeno, resistente a la desnaturalización por los fermentos digestivos, que puede colonizar en el colon, reproducirse, multiplicarse y ejercer sus acciones tanto a nivel local como sistémico [214]. Se ha propuesto su uso para prevención de diarrea, o para tratamiento de la misma (acortar los días con diarrea). Como prevención, se han reportado varios estudios que demuestran una reducción de la frecuencia de diarrea en los pacientes tratados, sin modificar los resultados finales. Se encontraron cuatro estudios controlados comparando placebo vs probióticos [215-218], si se suman los pacientes participantes en cada uno de los trabajos, la frecuencia de diarrea entre aquellos tratados con probióticos fue inferior: Tratados con probióticos: 13.0% vs. Placebo: 19.4% (RR = 0.67; IC 95%: 0.45 – 1.00; $p = 0.05$). Y como tratamiento, el uso de probióticos no ha tenido impacto mensurable en el número de días con diarrea. En este aspecto, el trabajo publicado recientemente por Ferrie y Daley, tuvo como propósito primario investigar el efecto del tratamiento con *Lactobacillus rhamnosus* GG en la diarrea establecida en pacientes críticamente enfermos mediante un ensayo prospectivo, aleatorizado, a doble ciegos, controlado con placebo, conducido en una UCI de adultos; este trabajo falló en demostrar beneficio alguno del uso de esta cepa para acortar los días del paciente con diarrea. De hecho la duración de la diarrea, y el número de deposiciones diarias, fueron mayores en los pacientes tratados. Estos resultados se unen a otros que no reportaron beneficios claros de la incorporación de probióticos en el arsenal terapéutico de las UCIs [213].

Para finalizar se han considerado los probióticos como microorganismos con beneficios intrínsecos para el paciente; la obtención de tales beneficios es de difícil interpretación, la misma esta distorsionada por la cepa de probióticos estudiada, la dosis óptima, la duración del tratamiento, y el tamaño de la muestra de estudio. El uso de probióticos en el paciente crítico se consideró si no útil, al menos bastante seguro, pero la posible presentación de eventos

adversos en poblaciones inmunológicamente vulnerables a las que se administran microorganismos vivos no debe nunca pasarse por alto. Las investigaciones con probióticos en enfermos críticos están actualmente sujetas a intenso escrutinio Food and Drug Administration (FDA) tras el reporte de los primeros resultados del PROPATRIA Trial [219]: un ensayo multicéntrico, doble ciego controlado con placebo, que intentó evaluar el impacto de varias cepas de probióticos sobre la evolución de la pancreatitis aguda grave. Los investigadores reportaron una mayor tasa de eventos sépticos, isquemia intestinal, falla multiorgánica y muertes entre los pacientes tratados. Se identificaron varias fallas metodológicas en el diseño del ensayo, como la inapropiada aplicación de las reglas para la detención del mismo, insuficiente reporte de efectos adversos, y varias modificaciones post hoc del protocolo experimental. Aun cuando se aclaren las causas de la mortalidad desproporcionada en el grupo tratado, lo cierto es que las regulaciones sobre el uso de probióticos en el enfermo se harán más estrictas [220].

14) ¿Los pacientes críticos con insuficiencia renal deben recibir un soporte nutricional diferente al estándar?

- **En la mayoría de los casos, los pacientes con falla renal aguda pueden ser nutricionalmente tratados, con fórmulas enterales estándar, basándose en las mismas recomendaciones calóricas que las aplicadas a todo paciente crítico (D).**
- **El aporte proteico debe ajustarse a la situación clínica, grado de catabolismo y tratamiento (conservador o terapia renal sustitutiva). A aquellos pacientes que reciben técnica continua de reemplazo renal, se les debe administrar una cantidad aumentada de proteínas, hasta un máximo de 2.5g/Kg./día (C).**
- **No se debe restringir el aporte proteico en los pacientes críticamente enfermos, con el objetivo de retrasar la terapia de sustitución renal (C).**

Los pacientes con insuficiencia renal representan un grupo extremadamente heterogéneo; puede instalarse de forma crónica o aguda, siendo esta última cada vez más frecuente en el paciente crítico [221]. Por lo tanto los requerimientos nutricionales pueden variar ampliamente en los pacientes con Insuficiencia Renal Aguda (IRA) y en los pacientes gravemente enfermos con Insuficiencia Renal Crónica (IRC) previa, y aquellos en tratamiento sustitutivo renal. Los requisitos de sustrato dependerán de la gravedad de la enfermedad, tipo y extensión/frecuencia de la terapia de reemplazo renal extracorpórea, el estado nutricional, las enfermedades subyacentes y las complicaciones que ocurren durante el curso de la enfermedad crítica. En cuidados intensivos es frecuente la IRA integrando el síndrome de disfunción orgánica múltiple.

¿Qué aportes de nutrientes necesita el paciente crítico con IRA? Los requerimientos pueden ser establecidos como en todo paciente crítico por calorimetría indirecta, fórmulas predictivas o podrá utilizarse 25-30 Kcal./Kg. de peso/día (IIb) [222].

El requerimiento proteico dependerá de la Aparición de Nitrógeno Urinario (ANU). Los pacientes con ANU < 5 g/día recibirán 0,6-0,8 g de proteínas/Kg./día, y serán tratados de forma conservadora si conservan la diuresis. Los pacientes con ANU entre 5 y 10 g/día requieren aportes proteicos de 0,8-1,2 g/Kg./día. Dependiendo de la diuresis y de los trastornos electrolíticos recibirán tratamiento conservador o depuración extrarrenal. Cuando el ANU es > 10 g/día, estos pacientes deben recibir 1,2-1,5 (y en ocasiones hasta 2,5) g de proteínas/Kg./día y precisan hemodiálisis o técnicas continuas de reemplazo renal en función de su estabilidad hemodinámica (IV) [223].

¿Qué aportes de nutrientes necesita el paciente en tratamiento conservador? La guía española SEMPE/SEMICYUC [27] sugiere que el aporte proteico debe ser reducido (hasta 1 g/Kg./día) aportando aminoácidos esenciales y no esenciales. No se recomienda un aporte exclusivo de aminoácidos esenciales y histidina [224]. La misma guía recomienda aportes de 25 Kcal./Kg. de peso/día (IV) y un aporte abundante de hidratos de carbono para evitar la hiperpotasemia, la hiperfosfatemia y la hipermagnesemia habituales en IRA.

¿Qué aportes de nutrientes necesita el paciente en hemodiálisis y diálisis peritoneal?

En general se recomienda un aporte proteico de 1,2 – 1,4 g de proteínas/Kg./día en hemodiálisis y 1,2 – 1,5 g de proteínas/Kg./día en diálisis peritoneal (IV) [27]. Las dietas mixtas y combinación de aminoácidos suele ser adecuada en la mayoría de los enfermos (IV) [225]. El aporte de calorías dependerá de la edad del paciente, teniendo en cuenta que en mayores de 65 años las calorías no deberán superar 30 Kcal./Kg. de peso/día (IV) [226].

¿Qué aportes de nutrientes necesita el paciente bajo Técnicas Continuas de Reemplazo Renal (TCRR)? Frankenfield [227], Klein [228] y Druml [229] creen suficiente aportar 1,5 g de proteínas/Kg./día, Bellomo (III)[230] y Scheinkestel (Ib)[231], (IIa)[232] recomiendan aportes de 2,2-2,5 g/Kg./día, sobre todo en hemofiltración continua de alto flujo para aumentar las chances de lograr un balance positivo en este grupo de pacientes. De estos estudios, el de mejor diseño fue el ensayo aleatorio controlado de Scheinkestel [231], sin embargo este estudio tuvo como limitaciones algunos factores de confusión, por ejemplo el pequeño tamaño de los grupos y las metas nutricionales no alcanzadas teniendo que hacer uso de la combinación de NE y NP. En la actualización de las guías canadienses 2013 se concluye que los datos son insuficientes para hacer una recomendación sobre el uso de altas dosis proteicas o dosis escalonadas de proteínas en pacientes críticos con TCRR [16]. Se requieren de más estudios de buen diseño para definir la dosis óptima de proteínas en pacientes tratados con TCRR, así como la seguridad de una alta ingesta de aminoácidos y sus efectos sobre la morbilidad y la supervivencia. Además, los resultados de los estudios de balance de nitrógeno en pacientes críticamente enfermos deben ser interpretados con precaución debido a la heterogeneidad de la población en estado crítico, la variabilidad en el consumo de nitrógeno, el metabolismo y las pérdidas, y las limitaciones de las tradicionales ecuaciones de balance de nitrógeno.

El aporte energético se ajustará al nivel de estrés. Al ser mayoritariamente situaciones clínicas hipercatabólicas, el aporte proteico debe ser alto, con baja relación calorías/nitrógeno, limitando las necesidades energéticas a 25-35 Kcal. totales/Kg./día (IIb)[27].

En general, pueden utilizarse formulas estándar pero si existieran alteraciones electrolíticas, se deberá considerar la utilización de una fórmula con un perfil adecuado (por ejemplo baja carga de fosfatos y potasio)[17, 27].

15) Las fórmulas diseñadas para pacientes diabéticos o hiperglucémicos vs. fórmulas estándar ¿tienen alguna ventaja clínica en los pacientes críticos?

- **No existe suficiente evidencia en la población de pacientes críticos para recomendar o no su uso.**

Las fórmulas diseñadas para el control de la hiperglucemia se caracterizan por ser ricas en MUFA (ácidos grasos monoinsaturados) y contener hidratos de carbono de bajo índice glucémico y fibra [233].

Tres estudios de nivel 2 compararon una formula alta en grasas y baja en carbohidratos con una formula estándar. Dos de ellos [234, 235] compararon una formula diseñada para pacientes con enfermedad pulmonar (55% grasas, 28% carbohidratos) y uno [233] comparo una formula para diabéticos (40% grasas, 40% carbohidratos) con una formula estándar (29-30% grasas, 49-53% carbohidratos). Dos de los estudios [233, 235] reportaron resultados en cuanto a la mortalidad y no encontraron diferencias. Solo el estudio de Mesejo [233] reporto resultados en cuanto a infecciones y estadía en la UCI sin encontrar diferencias entre los dos grupos, aunque los niveles de glucemia y las dosis de insulina fueron significativamente menores en el grupo que recibió esta fórmula en lugar de la estándar. Solo en el estudio de Al Saady [235] se evidencio una significativa disminución de los días de ventilación mecánica.

De las guías previas solamente las guías canadienses [16] y las españolas [27] hacen mención al uso de este tipo de formulas, concluyendo que el uso de una formula baja en hidratos de carbono se asocia a un mejor control glucémico en pacientes críticos con hiperglucemia y a una menor necesidad de insulina. Sin embargo, no se encontraron diferencias en la mortalidad, morbilidad infecciosa o estadía en la UCI en pacientes críticos que reciben fórmulas bajas en hidratos de carbono/ricas en grasas.

En el año 2010, se publicó un estudio en donde se objetiva además una menor variabilidad en las cifras de glucemia cuando se emplea una dieta enteral específica en pacientes con diabetes tipo 2 [236].

En una revisión sistemática, el cual se compraron fórmulas específicas para diabetes con fórmulas estándar, se observó una tendencia hacia el mejor control de la glucosa y otros parámetros como la HbA1c con la utilización de fórmulas con bajo índice glucémico.

Es por ello que ante la falta de evidencia, el mayor costo de estas fórmulas y las posibles intolerancias debido al alto contenido de lípidos y la presencia de fibra, no se recomendaría su uso rutinario en el paciente crítico hasta que se demuestren sus beneficios en la morbimortalidad.

Bibliografía

1. Chan, S., K.C. McCowen, and G.L. Blackburn, *Nutrition management in the ICU*. Chest, 1999. **115**(5 Suppl): p. 145S-148S.
2. Salazar, O., *Estar críticamente enfermo significa no ser capaz y no poder decidir*. Index Enferm, 2008. **17**(2): p. 5.
3. Hickman, R.L., Jr. and S.L. Douglas, *Impact of chronic critical illness on the psychological outcomes of family members*. AACN Adv Crit Care. **21**(1): p. 80-91.
4. Valero Zanuy, M.A., et al., *[Should hydration and artificial nutrition be accepted as a palliative care?]*. Nutr Hosp, 2006. **21**(6): p. 680-5.
5. DeLegge, M.H., et al., *Ethical and medicolegal aspects of PEG-tube placement and provision of artificial nutritional therapy*. Gastrointest Endosc, 2005. **62**(6): p. 952-9.
6. Van der Riet, P., D. Brooks, and M. Ashby, *Nutrition and hydration at the end of life: pilot study of a palliative care experience*. J Law Med, 2006. **14**(2): p. 182-98.
7. Plank, L.D. and G.L. Hill, *Sequential metabolic changes following induction of systemic inflammatory response in patients with severe sepsis or major blunt trauma*. World J Surg, 2000. **24**(6): p. 630-8.
8. Sreat, S.J., A.H. Beddoe, and G.L. Hill, *Aggressive nutritional support does not prevent protein loss despite fat gain in septic intensive care patients*. J Trauma, 1987. **27**(3): p. 262-6.
9. Montejo Gonzalez, J.C., J.M. Culebras-Fernandez, and A. Garcia de Lorenzo y Mateos, *[Recommendations for the nutritional assessment of critically ill patients]*. Rev Med Chil, 2006. **134**(8): p. 1049-56.
10. Bistran, B.R., *A simple technique to estimate severity of stress*. Surg Gynecol Obstet, 1979. **148**(5): p. 675-8.
11. van den Berghe, G., et al., *Intensive insulin therapy in the critically ill patients*. N Engl J Med, 2001. **345**(19): p. 1359-67.
12. Van den Berghe, G., et al., *Intensive insulin therapy in the medical ICU*. N Engl J Med, 2006. **354**(5): p. 449-61.
13. Krinsley, J.S., *Effect of an intensive glucose management protocol on the mortality of critically ill adult patients*. Mayo Clin Proc, 2004. **79**(8): p. 992-1000.
14. Montecalvo, M.A., et al., *Nutritional outcome and pneumonia in critical care patients randomized to gastric versus jejunal tube feedings. The Critical Care Research Team*. Crit Care Med, 1992. **20**(10): p. 1377-87.
15. Kompan, L., 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**(2): p. 157-61.
16. Heyland, D.K., et al., *Canadian clinical practice guidelines for nutrition support in mechanically ventilated, critically ill adult patients*. JPEN J Parenter Enteral Nutr, 2003. **27**(5): p. 355-73. Y su actualización online: <http://www.criticalcarenutrition.com>

17. McClave, S.A., 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, 2009. **33**(3): p. 277-316.
18. Martín Delgado, M., Cabré Pericas, L, Ruiz Moreno J, et al, *Quality indicators in critically ill patients*. 2006, Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias (SEMICYUC).
19. Kreymann, K.G., et al., *ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Intensive care*. Clin Nutr, 2006. **25**(2): p. 210-23.
20. Singer, P., et al., *ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: intensive care*. Clin Nutr, 2009. **28**(4): p. 387-400.
21. Association, A.D. *Critical illness evidence-based nutrition practice guideline*. 2006 [cited 2011 March, 10]; Available from: <http://www.adaevidencelibrary.com/tmp/prn0FD>.
22. Doig, G.S. (2005) *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). **Volume**,
23. Mesejo, A., et al., [*Guidelines for specialized nutritional and metabolic support in the critically-ill patient. Update. Consensus of the Spanish Society of Intensive Care Medicine and Coronary Units-Spanish Society of Parenteral and Enteral Nutrition (SEMICYUC-SENPE): introduction and methodology*]. Med Intensiva. **35 Suppl 1**: p. 1-6.
24. AGREE (2003.) *Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation. AGREE Instrument Training Manual*. . **Volume**,
25. Argentina, M.d.S.d.I.N., *Estandarización de Procesos Asistenciales. Calidad de Gestion Clinica*. . 2007.
26. Acosta Escribano, J., V. Gomez-Tello, and S. Ruiz Santana, [*Nutritional assessment of the severely ill patient*]. Nutr Hosp, 2005. **20 Suppl 2**: p. 5-8.
27. Mesejo, A., *Recomendaciones para el Soporte Nutricional del paciente critico*. Medicina Intensiva, 2011. **35**(Supl 1): p. 85.
28. Goiburu, M.E., et al., *The impact of malnutrition on morbidity, mortality and length of hospital stay in trauma patients*. Nutr Hosp, 2006. **21**(5): p. 604-10.
29. Sungurtekin, H., et al., *Nutrition assessment in critically ill patients*. Nutr Clin Pract, 2008. **23**(6): p. 635-41.
30. Fontes, D., V. Generoso Sde, and M.I. Toulson Davisson Correia, *Subjective global assessment: a reliable nutritional assessment tool to predict outcomes in critically ill patients*. Clin Nutr. **33**(2): p. 291-5.
31. Heyland, D.K., et al., *Identifying critically ill patients who benefit the most from nutrition therapy: the development and initial validation of a novel risk assessment tool*. Crit Care. **15**(6): p. R268.
32. Choban, P., et al., *A.S.P.E.N. Clinical guidelines: nutrition support of hospitalized adult patients with obesity*. JPEN J Parenter Enteral Nutr. **37**(6): p. 714-44.
33. Rahman, A., et al., *Identifying critically-ill patients who will benefit most from nutritional therapy: Further validation of the "modified NUTRIC" nutritional risk assessment tool*. Clin Nutr.
34. Kang, W. and K.A. Kudsk, *Is there evidence that the gut contributes to mucosal immunity in humans?* JPEN J Parenter Enteral Nutr, 2007. **31**(3): p. 246-58.
35. Windsor, A.C., et al., *Compared with parenteral nutrition, enteral feeding attenuates the acute phase response and improves disease severity in acute pancreatitis*. Gut, 1998. **42**(3): p. 431-5.

36. Ammori, B., Leeder P, King R., Barclay R., Martin I., Larvin M., McMahon M., *Early increase in intestinal permeability in patients with severe acute pancreatitis: correlation with endotoxemia, organ failure, and mortality.* Journal of Gastrointestinal Surgery, 1999. **3**(3): p. 10.
37. Nguyen, N.Q., et al., *The impact of delaying enteral feeding on gastric emptying, plasma cholecystikinin, and peptide YY concentrations in critically ill patients.* Crit Care Med, 2008. **36**(5): p. 1469-74.
38. Chiarelli, A., Enzi G, Casadei A, Baggio B, Valerio A, Mazzoleni F., *Very early nutrition supplementation in burned patients.* American Journal of Clinical Nutrition, 1990. **51**(6): p. 5.
39. Grahm, T.W., D.B. Zadrozny, and T. Harrington, *The benefits of early jejunal hyperalimentation in the head-injured patient.* Neurosurgery, 1989. **25**(5): p. 729-35.
40. Taylor, S., Fettes SB, Jewkes C, Nelson R., *Prospective, randomized, controlled trial to determine the effect of early enhanced enteral nutrition on clinical outcome in mechanically ventilated patients suffering head injury.* Crit Care Med, 1999. **27**(11): p. 7.
41. Singh, G., Ram RP, Khanna SK., *Early postoperative enteral feeding in patients with nontraumatic intestinal perforation and peritonitis.* J Am Coll Surg, 1998. **187**(2): p. 5.
42. Moore, E.E. and T.N. Jones, *Benefits of immediate jejunostomy feeding after major abdominal trauma--a prospective, randomized study.* J Trauma, 1986. **26**(10): p. 874-81.
43. Khalid, I., P. Doshi, and B. DiGiovine, *Early enteral nutrition and outcomes of critically ill patients treated with vasopressors and mechanical ventilation.* Am J Crit Care. **19**(3): p. 261-8.
44. Eyer, S.D., et al., *Early enteral feeding does not attenuate metabolic response after blunt trauma.* J Trauma, 1993. **34**(5): p. 639-43; discussion 643-4.
45. Ibrahim, E.H., et al., *Early versus late enteral feeding of mechanically ventilated patients: results of a clinical trial.* JPEN J Parenter Enteral Nutr, 2002. **26**(3): p. 174-81.
46. Marik, P.E. and G.P. Zaloga, *Early enteral nutrition in acutely ill patients: a systematic review.* Crit Care Med, 2001. **29**(12): p. 2264-70.
47. Doig, G.S., et al., *Early enteral nutrition, provided within 24 h of injury or intensive care unit admission, significantly reduces mortality in critically ill patients: a meta-analysis of randomised controlled trials.* Intensive Care Med, 2009. **35**(12): p. 2018-27.
48. Chourdakis, M., et al., *Effect of early compared with delayed enteral nutrition on endocrine function in patients with traumatic brain injury: an open-labeled randomized trial.* JPEN J Parenter Enteral Nutr. **36**(1): p. 108-16.
49. Zaloga, G.P., P.R. Roberts, and P. Marik, *Feeding the hemodynamically unstable patient: a critical evaluation of the evidence.* Nutr Clin Pract, 2003. **18**(4): p. 285-93.
50. Mutlu, G.M., E.A. Mutlu, and P. Factor, *Prevention and treatment of gastrointestinal complications in patients on mechanical ventilation.* Am J Respir Med, 2003. **2**(5): p. 395-411.
51. Dvorak, M.F., et al., *Early versus late enteral feeding in patients with acute cervical spinal cord injury: a pilot study.* Spine (Phila Pa 1976), 2004. **29**(9): p. E175-80.
52. Casaer, M.P. and G. Van den Berghe, *Nutrition in the acute phase of critical illness.* N Engl J Med. **370**(25): p. 2450-1.
53. Braunschweig, C.L., et al., *Enteral compared with parenteral nutrition: a meta-analysis.* Am J Clin Nutr, 2001. **74**(4): p. 534-42.
54. Peter, J.V., J.L. Moran, and J. Phillips-Hughes, *A metaanalysis of treatment outcomes of early enteral versus early parenteral nutrition in hospitalized patients.* Crit Care Med, 2005. **33**(1): p. 213-20; discussion 260-1.

55. Moore, F.A., et al., *Early enteral feeding, compared with parenteral, reduces postoperative septic complications. The results of a meta-analysis.* Ann Surg, 1992. **216**(2): p. 172-83.
56. Simpson, F. and G.S. Doig, *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**(1): p. 12-23.
57. Lipman, T.O., *Grains or veins: is enteral nutrition really better than parenteral nutrition? A look at the evidence.* JPEN J Parenter Enteral Nutr, 1998. **22**(3): p. 167-82.
58. Gramlich, L., et al., *Does enteral nutrition compared to parenteral nutrition result in better outcomes in critically ill adult patients? A systematic review of the literature.* Nutrition, 2004. **20**(10): p. 843-8.
59. Casaer, M.P., et al., *Early versus late parenteral nutrition in critically ill adults.* N Engl J Med, 2011. **365**(6): p. 506-17.
60. Dhaliwal, R., 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**(8): p. 1666-71.
61. Heyland, D.K., et al., *Total parenteral nutrition in the critically ill patient: a meta-analysis.* JAMA, 1998. **280**(23): p. 2013-9.
62. Krishnan, J.A., et al., *Caloric intake in medical ICU patients: consistency of care with guidelines and relationship to clinical outcomes.* Chest, 2003. **124**(1): p. 297-305.
63. Villet, S., et al., *Negative impact of hypocaloric feeding and energy balance on clinical outcome in ICU patients.* Clin Nutr, 2005. **24**(4): p. 502-9.
64. Boullata, J., et al., *Accurate determination of energy needs in hospitalized patients.* J Am Diet Assoc, 2007. **107**(3): p. 393-401.
65. Flancbaum, L., et al., *Comparison of indirect calorimetry, the Fick method, and prediction equations in estimating the energy requirements of critically ill patients.* Am J Clin Nutr, 1999. **69**(3): p. 461-6.
66. Saffle, J.R., C.M. Larson, and J. Sullivan, *A randomized trial of indirect calorimetry-based feedings in thermal injury.* J Trauma, 1990. **30**(7): p. 776-82; discussion 782-3.
67. Haugen, H.A., L.N. Chan, and F. Li, *Indirect calorimetry: a practical guide for clinicians.* Nutr Clin Pract, 2007. **22**(4): p. 377-88.
68. Swinamer, D.L., et al., *Twenty-four hour energy expenditure in critically ill patients.* Crit Care Med, 1987. **15**(7): p. 637-43.
69. Ireton-Jones, C., *Adjusted body weight, con: why adjust body weight in energy-expenditure calculations?* Nutr Clin Pract, 2005. **20**(4): p. 474-9.
70. Arabi, Y.M., et al., *Near-target caloric intake in critically ill medical-surgical patients is associated with adverse outcomes.* JPEN J Parenter Enteral Nutr. **34**(3): p. 280-8.
71. Singer, P., et al., *The tight calorie control study (TICACOS): a prospective, randomized, controlled pilot study of nutritional support in critically ill patients.* Intensive Care Med. **37**(4): p. 601-9.
72. Frankenfield, D.C., et al., *Analysis of estimation methods for resting metabolic rate in critically ill adults.* JPEN J Parenter Enteral Nutr, 2009. **33**(1): p. 27-36.
73. Frankenfield, D., *Validation of an equation for resting metabolic rate in older obese, critically ill patients.* JPEN J Parenter Enteral Nutr. **35**(2): p. 264-9.
74. Desachy, A., et al., *Initial efficacy and tolerability of early enteral nutrition with immediate or gradual introduction in intubated patients.* Intensive Care Med, 2008. **34**(6): p. 1054-9.
75. Martin, C.M., et al., *Multicentre, cluster-randomized clinical trial of algorithms for critical-care enteral and parenteral therapy (ACCEPT).* CMAJ, 2004. **170**(2): p. 197-204.

76. Doig, G.S., et al., *Effect of evidence-based feeding guidelines on mortality of critically ill adults: a cluster randomized controlled trial*. JAMA, 2008. **300**(23): p. 2731-41.
77. Rice, T.W., et al., *Randomized trial of initial trophic versus full-energy enteral nutrition in mechanically ventilated patients with acute respiratory failure*. Crit Care Med. **39**(5): p. 967-74.
78. Rice, T.W., et al., *Initial trophic vs full enteral feeding in patients with acute lung injury: the EDEN randomized trial*. JAMA. **307**(8): p. 795-803.
79. *Guia de Practica Clinica de Soporte Nutricional Enteral y Parenteral en Pacientes Hospitalizados y Domiciliarios*, P.N.d.G.d.C.d.I.A.M.M.d.S.d.I.N. Argentina, Editor. 2007. p. 47 - 55.
80. Dickerson, R.N., et al., *Hypocaloric enteral tube feeding in critically ill obese patients*. Nutrition, 2002. **18**(3): p. 241-6.
81. Alberda, C., et al., *The relationship between nutritional intake and clinical outcomes in critically ill patients: results of an international multicenter observational study*. Intensive Care Med, 2009. **35**(10): p. 1728-37.
82. Liu, K.J., et al., *Hypocaloric parenteral nutrition support in elderly obese patients*. Am Surg, 2000. **66**(4): p. 394-9; discussion 399-400.
83. Dickerson, R.N., et al., *Hypocaloric, high-protein nutrition therapy in older vs younger critically ill patients with obesity*. JPEN J Parenter Enteral Nutr. **37**(3): p. 342-51.
84. Mentec, H., et al., *Upper digestive intolerance during enteral nutrition in critically ill patients: frequency, risk factors, and complications*. Crit Care Med, 2001. **29**(10): p. 1955-61.
85. Ritz, M.A., et al., *Impacts and patterns of disturbed gastrointestinal function in critically ill patients*. Am J Gastroenterol, 2000. **95**(11): p. 3044-52.
86. Scolapio, J.S., *Methods for decreasing risk of aspiration pneumonia in critically ill patients*. JPEN J Parenter Enteral Nutr, 2002. **26**(6 Suppl): p. S58-61; discussion S61.
87. Deane, A., et al., *Mechanisms underlying feed intolerance in the critically ill: implications for treatment*. World J Gastroenterol, 2007. **13**(29): p. 3909-17.
88. Dive, A., et al., *Gastrointestinal motility in mechanically ventilated critically ill patients: a manometric study*. Crit Care Med, 1994. **22**(3): p. 441-7.
89. Fruhwald, S. and J. Kainz, *Effect of ICU interventions on gastrointestinal motility*. Curr Opin Crit Care, 2009.
90. McClave, S.A., et al., *North American Summit on Aspiration in the Critically Ill Patient: consensus statement*. JPEN J Parenter Enteral Nutr, 2002. **26**(6 Suppl): p. S80-5.
91. Moreira, T.V. and M. McQuiggan, *Methods for the assessment of gastric emptying in critically ill, enterally fed adults*. Nutr Clin Pract, 2009. **24**(2): p. 261-73.
92. Collard, H.R., S. Saint, and M.A. Matthay, *Prevention of ventilator-associated pneumonia: an evidence-based systematic review*. Ann Intern Med, 2003. **138**(6): p. 494-501.
93. Drakulovic, M.B., et al., *Supine body position as a risk factor for nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients: a randomised trial*. Lancet, 1999. **354**(9193): p. 1851-8.
94. van Nieuwenhoven, C.A., et al., *Feasibility and effects of the semirecumbent position to prevent ventilator-associated pneumonia: a randomized study*. Crit Care Med, 2006. **34**(2): p. 396-402.
95. Bonten, M.J., et al., *Intermittent enteral feeding: the influence on respiratory and digestive tract colonization in mechanically ventilated intensive-care-unit patients*. Am J Respir Crit Care Med, 1996. **154**(2 Pt 1): p. 394-9.

96. Steevens, E.C., et al., *Comparison of continuous vs intermittent nasogastric enteral feeding in trauma patients: perceptions and practice*. Nutr Clin Pract, 2002. **17**(2): p. 118-22.
97. MacLeod, J.B., et al., *Prospective randomized control trial of intermittent versus continuous gastric feeds for critically ill trauma patients*. J Trauma, 2007. **63**(1): p. 57-61.
98. Ho, K.M., G.J. Dobb, and S.A. Webb, *A comparison of early gastric and post-pyloric feeding in critically ill patients: a meta-analysis*. Intensive Care Med, 2006. **32**(5): p. 639-49.
99. Marik, P.E. and G.P. Zaloga, *Gastric versus post-pyloric feeding: a systematic review*. Crit Care, 2003. **7**(3): p. R46-51.
100. Heyland, D.K., et al., *Optimizing the benefits and minimizing the risks of enteral nutrition in the critically ill: role of small bowel feeding*. JPEN J Parenter Enteral Nutr, 2002. **26**(6 Suppl): p. S51-5; discussion S56-7.
101. Deane, A.M., et al., *Comparisons between intragastric and small intestinal delivery of enteral nutrition in the critically ill: a systematic review and meta-analysis*. Crit Care. **17**(3): p. R125.
102. Alhazzani, W., et al., *Small bowel feeding and risk of pneumonia in adult critically ill patients: a systematic review and meta-analysis of randomized trials*. Crit Care. **17**(4): p. R127.
103. McClave, S.A., et al., *Enteral tube feeding in the intensive care unit: factors impeding adequate delivery*. Crit Care Med, 1999. **27**(7): p. 1252-6.
104. O'Leary-Kelley, C.M., et al., *Nutritional adequacy in patients receiving mechanical ventilation who are fed enterally*. Am J Crit Care, 2005. **14**(3): p. 222-31.
105. Montejo, J.C., *Enteral nutrition-related gastrointestinal complications in critically ill patients: a multicenter study. The Nutritional and Metabolic Working Group of the Spanish Society of Intensive Care Medicine and Coronary Units*. Crit Care Med, 1999. **27**(8): p. 1447-53.
106. Parrish, C. and S. McClave, *Checking gastric residual volumes: A practice in search of science?* Practical Gastroenterology, 2008. **10**: p. 33-47.
107. Montejo, J.C., et al., *Gastric residual volume during enteral nutrition in ICU patients: the REGANE study*. Intensive Care Med. **36**(8): p. 1386-93.
108. Pinilla, J.C., et al., *Comparison of gastrointestinal tolerance to two enteral feeding protocols in critically ill patients: a prospective, randomized controlled trial*. JPEN J Parenter Enteral Nutr, 2001. **25**(2): p. 81-6.
109. Montejo, J.C., et al., *Gastric residual volume during enteral nutrition in ICU patients: the REGANE study*. Intensive Care Med, 2010. **36**(8): p. 1386-93.
110. McClave, S.A., et al., *Poor validity of residual volumes as a marker for risk of aspiration in critically ill patients*. Crit Care Med, 2005. **33**(2): p. 324-30.
111. Chapman, M.J., *Gastric emptying and nutrition in the critically ill patient*. Crit Care Resusc, 2003. **5**(1): p. 11-3.
112. Dive, A., et al., *Effect of erythromycin on gastric motility in mechanically ventilated critically ill patients: a double-blind, randomized, placebo-controlled study*. Crit Care Med, 1995. **23**(8): p. 1356-62.
113. Marino, L.V., et al., *To determine the effect of metoclopramide on gastric emptying in severe head injuries: a prospective, randomized, controlled clinical trial*. Br J Neurosurg, 2003. **17**(1): p. 24-8.
114. Jooste, C.A., J. Mustoe, and G. Collee, *Metoclopramide improves gastric motility in critically ill patients*. Intensive Care Med, 1999. **25**(5): p. 464-8.

115. Reignier, J., et al., *Erythromycin and early enteral nutrition in mechanically ventilated patients*. Crit Care Med, 2002. **30**(6): p. 1237-41.
116. Nursal, T.Z., et al., *The effect of metoclopramide on gastric emptying in traumatic brain injury*. J Clin Neurosci, 2007. **14**(4): p. 344-8.
117. Yavagal, D.R., D.R. Karnad, and J.L. Oak, *Metoclopramide for preventing pneumonia in critically ill patients receiving enteral tube feeding: a randomized controlled trial*. Crit Care Med, 2000. **28**(5): p. 1408-11.
118. Meissner, W., B. Dohrn, and K. Reinhart, *Enteral naloxone reduces gastric tube reflux and frequency of pneumonia in critical care patients during opioid analgesia*. Crit Care Med, 2003. **31**(3): p. 776-80.
119. Chapman, M.J., et al., *Erythromycin improves gastric emptying in critically ill patients intolerant of nasogastric feeding*. Crit Care Med, 2000. **28**(7): p. 2334-7.
120. Berne, J.D., et al., *Erythromycin reduces delayed gastric emptying in critically ill trauma patients: a randomized, controlled trial*. J Trauma, 2002. **53**(3): p. 422-5.
121. MacLaren, R., et al., *Erythromycin vs metoclopramide for facilitating gastric emptying and tolerance to intragastric nutrition in critically ill patients*. JPEN J Parenter Enteral Nutr, 2008. **32**(4): p. 412-9.
122. Nguyen, N.Q., et al., *Prokinetic therapy for feed intolerance in critical illness: one drug or two?* Crit Care Med, 2007. **35**(11): p. 2561-7.
123. Nguyen, N.Q., et al., *Erythromycin is more effective than metoclopramide in the treatment of feed intolerance in critical illness*. Crit Care Med, 2007. **35**(2): p. 483-9.
124. Preiser, J.C. and D. Ledoux, *The use of protocols for nutritional support is definitely needed in the intensive care unit*. Crit Care Med, 2004. **32**(11): p. 2354-5.
125. Montejo González, J.C. and B. Estébanez Montiel, *Complicaciones gastrointestinales en el paciente crítico*. Nutrición Hospitalaria, 2007. **22**: p. 56-62.
126. Jenkins, M.E., M.M. Gottschlich, and G.D. Warden, *Enteral feeding during operative procedures in thermal injuries*. J Burn Care Rehabil, 1994. **15**(2): p. 199-205.
127. Barr, J., et al., *Outcomes in critically ill patients before and after the implementation of an evidence-based nutritional management protocol*. Chest, 2004. **125**(4): p. 1446-57.
128. Silk, D.B., et al., *Use of a peptide rather than free amino acid nitrogen source in chemically defined "elemental" diets*. JPEN J Parenter Enteral Nutr, 1980. **4**(6): p. 548-53.
129. Ziegler, F., et al., *Efficiency of enteral nitrogen support in surgical patients: small peptides v non-degraded proteins*. Gut, 1990. **31**(11): p. 1277-83.
130. Wagner, D.R., M.F. Elmore, and D.M. Knoll, *Evaluation of "closed" vs "open" systems for the delivery of peptide-based enteral diets*. JPEN J Parenter Enteral Nutr, 1994. **18**(5): p. 453-7.
131. Mowatt-Larssen, C.A., et al., *Comparison of tolerance and nutritional outcome between a peptide and a standard enteral formula in critically ill, hypoalbuminemic patients*. JPEN J Parenter Enteral Nutr, 1992. **16**(1): p. 20-4.
132. Heimbürger, D.C., et al., *Effects of small-peptide and whole-protein enteral feedings on serum proteins and diarrhea in critically ill patients: a randomized trial*. JPEN J Parenter Enteral Nutr, 1997. **21**(3): p. 162-7.
133. Brinson, R.R. and B.E. Kolts, *Diarrhea associated with severe hypoalbuminemia: a comparison of a peptide-based chemically defined diet and standard enteral alimentation*. Crit Care Med, 1988. **16**(2): p. 130-6.
134. Meredith, J.W., J.A. Ditesheim, and G.P. Zaloga, *Visceral protein levels in trauma patients are greater with peptide diet than with intact protein diet*. J Trauma, 1990. **30**(7): p. 825-8; discussion 828-9.

135. de Aguilar-Nascimento, J.E., B.R. Prado Silveira, and D.B. Dock-Nascimento, *Early enteral nutrition with whey protein or casein in elderly patients with acute ischemic stroke: a double-blind randomized trial*. Nutrition. **27**(4): p. 440-4.
136. Heys, S.D., et al., *Enteral nutritional supplementation with key nutrients in patients with critical illness and cancer: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials*. Ann Surg, 1999. **229**(4): p. 467-77.
137. Beale, R.J., D.J. Bryg, and D.J. Bihari, *Immunonutrition in the critically ill: a systematic review of clinical outcome*. Crit Care Med, 1999. **27**(12): p. 2799-805.
138. Heyland, D.K., et al., *Should immunonutrition become routine in critically ill patients? A systematic review of the evidence*. JAMA, 2001. **286**(8): p. 944-53.
139. Waitzberg, D.L., et al., *Postsurgical infections are reduced with specialized nutrition support*. World J Surg, 2006. **30**(8): p. 1592-604.
140. Montejo, J.C., et al., *Immunonutrition in the intensive care unit. A systematic review and consensus statement*. Clin Nutr, 2003. **22**(3): p. 221-33.
141. Marik, P.E. and G.P. Zaloga, *Immunonutrition in critically ill patients: a systematic review and analysis of the literature*. Intensive Care Med, 2008. **34**(11): p. 1980-90.
142. Bower, R.H., 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**(3): p. 436-49.
143. Bertolini, G., 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**(5): p. 834-40.
144. Lorente, J.A., et al., *L-arginine pathway in the sepsis syndrome*. Crit Care Med, 1993. **21**(9): p. 1287-95.
145. Lorente, J.A., et al., *Role of nitric oxide in the hemodynamic changes of sepsis*. Crit Care Med, 1993. **21**(5): p. 759-67.
146. Schneider, H. and S.W. Atkinson, *Immunonutrition - fact or fad*. J Nutr Health Aging, 2000. **4**(2): p. 120-3.
147. Heyland, D., et al., *A randomized trial of glutamine and antioxidants in critically ill patients*. N Engl J Med. **368**(16): p. 1489-97
148. van Zanten, A.R., et al., *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*. JAMA. **312**(5): p. 514-24.
149. Atkinson, S., E. Sieffert, and D. Bihari, *A prospective, randomized, double-blind, controlled clinical trial of enteral immunonutrition in the critically ill. Guy's Hospital Intensive Care Group*. Crit Care Med, 1998. **26**(7): p. 1164-72.
150. Gadek, J.E., et al., *Effect of enteral feeding with eicosapentaenoic acid, gamma-linolenic acid, and antioxidants in patients with acute respiratory distress syndrome. Enteral Nutrition in ARDS Study Group*. Crit Care Med, 1999. **27**(8): p. 1409-20.
151. Pontes-Arruda, A., A.M. Aragao, and J.D. Albuquerque, *Effects of enteral feeding with eicosapentaenoic acid, gamma-linolenic acid, and antioxidants in mechanically ventilated patients with severe sepsis and septic shock*. Crit Care Med, 2006. **34**(9): p. 2325-33.
152. Singer, P., et al., *Benefit of an enteral diet enriched with eicosapentaenoic acid and gamma-linolenic acid in ventilated patients with acute lung injury*. Crit Care Med, 2006. **34**(4): p. 1033-8.
153. Rice, T.W., et al., *Enteral omega-3 fatty acid, gamma-linolenic acid, and antioxidant supplementation in acute lung injury*. JAMA. **306**(14): p. 1574-81.

154. Zhu, D., et al., *Enteral omega-3 fatty acid supplementation in adult patients with acute respiratory distress syndrome: a systematic review of randomized controlled trials with meta-analysis and trial sequential analysis*. Intensive Care Med. **40**(4): p. 504-12.
155. Parry-Billings, M., et al., *Does glutamine contribute to immunosuppression after major burns?* Lancet, 1990. **336**(8714): p. 523-5.
156. Roth, E., et al., *Metabolic disorders in severe abdominal sepsis: glutamine deficiency in skeletal muscle*. Clin Nutr, 1982. **1**(1): p. 25-41.
157. Oudemans-van Straaten, H.M., et al., *Plasma glutamine depletion and patient outcome in acute ICU admissions*. Intensive Care Med, 2001. **27**(1): p. 84-90.
158. Heyland, D., et al., *A randomized trial of glutamine and antioxidants in critically ill patients*. N Engl J Med, 2013. **368**(16): p. 1489-97.
159. Cetinbas, F., B. Yelken, and Z. Gulbas, *Role of glutamine administration on cellular immunity after total parenteral nutrition enriched with glutamine in patients with systemic inflammatory response syndrome*. J Crit Care. **25**(4): p. 661 e1-6.
160. Kelly, D. and P.E. Wischmeyer, *Role of L-glutamine in critical illness: new insights*. Curr Opin Clin Nutr Metab Care, 2003. **6**(2): p. 217-22.
161. Singleton, K.D., V.E. Beckey, and P.E. Wischmeyer, *Glutamine prevents activation of NF-kappaB and stress kinase pathways, attenuates inflammatory cytokine release and prevents acute respiratory distress syndrome (ARDS) following sepsis*. Shock, 2005. **24**(6): p. 583-9.
162. Bakalar, B., et al., *Parenterally administered dipeptide alanyl-glutamine prevents worsening of insulin sensitivity in multiple-trauma patients*. Crit Care Med, 2006. **34**(2): p. 381-6.
163. Dechelotte, P., et al., *L-alanyl-L-glutamine dipeptide-supplemented total parenteral nutrition reduces infectious complications and glucose intolerance in critically ill patients: the French controlled, randomized, double-blind, multicenter study*. Crit Care Med, 2006. **34**(3): p. 598-604.
164. Zhou, Y.-P., et al., *The effects of supplemental glutamine dipeptide on gut integrity and clinical outcome after major escharectomy in severe burns: a randomized, double-blind, controlled clinical trial*. Clinical Nutrition Supplements, 2004. **1**(1): p. 55-60.
165. Griffiths, R.D., C. Jones, and T.E. Palmer, *Six-month outcome of critically ill patients given glutamine-supplemented parenteral nutrition*. Nutrition, 1997. **13**(4): p. 295-302.
166. Powell-Tuck, J., et al., *A double blind, randomised, controlled trial of glutamine supplementation in parenteral nutrition*. Gut, 1999. **45**(1): p. 82-8.
167. Fuentes-Orozco, C., et al., *L-alanyl-L-glutamine-supplemented parenteral nutrition improves infectious morbidity in secondary peritonitis*. Clin Nutr, 2004. **23**(1): p. 13-21.
168. Xian-li, H., et al., *Effect of total parenteral nutrition (TPN) with and without glutamine dipeptide supplementation on outcome in severe acute pancreatitis (SAP)*. 2004. **1**(1): p. 43-47.
169. Estivariz, C.F., et al., *Efficacy of parenteral nutrition supplemented with glutamine dipeptide to decrease hospital infections in critically ill surgical patients*. JPEN J Parenter Enteral Nutr, 2008. **32**(4): p. 389-402.
170. Novak, F., et al., *Glutamine supplementation in serious illness: a systematic review of the evidence*. Crit Care Med, 2002. **30**(9): p. 2022-9.
171. Wischmeyer, P.E., et al., *Parenteral glutamine supplementation in critical illness: a systematic review*. Crit Care, 2014. **18**(2): p. R76.
172. *Critical Care Nutrition Committee. Canadian Clinical Practice Guidelines.9.4a Composition of Parenteral Nutrition: Glutamine. Critical Care Nutrition 2013 march [updated 2013, cited 11 November 2013];Available from: <http://www.criticalcarenutrition.com/docs/cpgs2012/3.3a.pdf>.*

173. Chen, Q.H., et al., *The effect of glutamine therapy on outcomes in critically ill patients: a meta-analysis of randomized controlled trials*. Crit Care, 2014. **18**(1): p. R8.
174. Tao, K.M., et al., *Glutamine supplementation for critically ill adults*. Cochrane Database Syst Rev, 2014. **9**: p. CD010050.
175. Garrel, D., et al., *Decreased mortality and infectious morbidity in adult burn patients given enteral glutamine supplements: a prospective, controlled, randomized clinical trial*. Crit Care Med, 2003. **31**(10): p. 2444-9.
176. Zhou, Y.P., et al., *The effect of supplemental enteral glutamine on plasma levels, gut function, and outcome in severe burns: a randomized, double-blind, controlled clinical trial*. JPEN J Parenter Enteral Nutr, 2003. **27**(4): p. 241-5.
177. Peng, X., et al., *Effects of enteral supplementation with glutamine granules on intestinal mucosal barrier function in severe burned patients*. Burns, 2004. **30**(2): p. 135-9.
178. Houdijk, A.P., et al., *Randomised trial of glutamine-enriched enteral nutrition on infectious morbidity in patients with multiple trauma*. Lancet, 1998. **352**(9130): p. 772-6.
179. McQuiggan, M., et al., *Enteral glutamine during active shock resuscitation is safe and enhances tolerance of enteral feeding*. JPEN J Parenter Enteral Nutr, 2008. **32**(1): p. 28-35.
180. Conejero, R., et al., *Effect of a glutamine-enriched enteral diet on intestinal permeability and infectious morbidity at 28 days in critically ill patients with systemic inflammatory response syndrome: a randomized, single-blind, prospective, multicenter study*. Nutrition, 2002. **18**(9): p. 716-21.
181. Jones, C., T.E. Palmer, and R.D. Griffiths, *Randomized clinical outcome study of critically ill patients given glutamine-supplemented enteral nutrition*. Nutrition, 1999. **15**(2): p. 108-15.
182. Hall, J.C., et al., *A prospective randomized trial of enteral glutamine in critical illness*. Intensive Care Med, 2003. **29**(10): p. 1710-6.
183. Luo, M., et al., *Metabolic effects of enteral versus parenteral alanyl-glutamine dipeptide administration in critically ill patients receiving enteral feeding: a pilot study*. Clin Nutr, 2008. **27**(2): p. 297-306.
184. Critical Care Nutrition Committee. *Canadian Clinical Practice Guidelines.4.1c Composition of Enteral Nutrition: Glutamine. Critical Care Nutrition 2013 march [updated 2013, cited 11 November 2013]; Available from: <http://www.criticalcarenutrition.com/docs/cpgs2012/3.3a.pdf>*.
185. Goeters, C., et al., *Parenteral L-alanyl-L-glutamine improves 6-month outcome in critically ill patients*. Crit Care Med, 2002. **30**(9): p. 2032-7.
186. Heller, A.R., et al., *Omega-3 fatty acids improve the diagnosis-related clinical outcome*. Crit Care Med, 2006. **34**(4): p. 972-9.
187. Tappy, L., et al., *Metabolic effects of parenteral nutrition enriched with n-3 polyunsaturated fatty acids in critically ill patients*. Clin Nutr, 2006. **25**(4): p. 588-95.
188. Wichmann, M.W., et al., *Evaluation of clinical safety and beneficial effects of a fish oil containing lipid emulsion (Lipoplus, MLF541): data from a prospective, randomized, multicenter trial*. Crit Care Med, 2007. **35**(3): p. 700-6.
189. Wang, X., et al., *Omega-3 fatty acids-supplemented parenteral nutrition decreases hyperinflammatory response and attenuates systemic disease sequelae in severe acute pancreatitis: a randomized and controlled study*. JPEN J Parenter Enteral Nutr, 2008. **32**(3): p. 236-41.

190. Friesecke, S., et al., *Fish oil supplementation in the parenteral nutrition of critically ill medical patients: a randomised controlled trial*. Intensive Care Med, 2008. **34**(8): p. 1411-20.
191. Goodyear-Bruch, C. and J.D. Pierce, *Oxidative stress in critically ill patients*. Am J Crit Care, 2002. **11**(6): p. 543-51; quiz 552-3.
192. Forceville, X., et al., *Selenium, systemic immune response syndrome, sepsis, and outcome in critically ill patients*. Crit Care Med, 1998. **26**(9): p. 1536-44.
193. Berger, M.M. and A. Shenkin, *Vitamins and trace elements: practical aspects of supplementation*. Nutrition, 2006. **22**(9): p. 952-5.
194. Berger, M.M., *Can oxidative damage be treated nutritionally?* Clin Nutr, 2005. **24**(2): p. 172-83.
195. Mishra, V., et al., *Effect of selenium supplementation on biochemical markers and outcome in critically ill patients*. Clin Nutr, 2007. **26**(1): p. 41-50.
196. Kazda, A., et al., *Selenium and its substitution in critically ill patients*. Critical Care, 2006. **10**(Suppl 1): p. P187.
197. Berger, M.M., et al., *Influence of selenium supplements on the post-traumatic alterations of the thyroid axis: a placebo-controlled trial*. Intensive Care Med, 2001. **27**(1): p. 91-100.
198. Berger, M.M., et al., *Influence of early antioxidant supplements on clinical evolution and organ function in critically ill cardiac surgery, major trauma, and subarachnoid hemorrhage patients*. Crit Care, 2008. **12**(4): p. R101.
199. Angstwurm, M.W., et al., *Selenium in Intensive Care (SIC): results of a prospective randomized, placebo-controlled, multiple-center study in patients with severe systemic inflammatory response syndrome, sepsis, and septic shock*. Crit Care Med, 2007. **35**(1): p. 118-26.
200. Forceville, X., et al., *Effects of high doses of selenium, as sodium selenite, in septic shock: a placebo-controlled, randomized, double-blind, phase II study*. Crit Care, 2007. **11**(4): p. R73.
201. Andrews, P.J., et al., *Randomised trial of glutamine, selenium, or both, to supplement parenteral nutrition for critically ill patients*. BMJ. **342**: p. d1542.
202. Berger, M.M., et al., *Trace element supplementation modulates pulmonary infection rates after major burns: a double-blind, placebo-controlled trial*. Am J Clin Nutr, 1998. **68**(2): p. 365-71.
203. Nathens, A.B., et al., *Randomized, prospective trial of antioxidant supplementation in critically ill surgical patients*. Ann Surg, 2002. **236**(6): p. 814-22.
204. Heyland, D.K., et al., *Antioxidant nutrients: a systematic review of trace elements and vitamins in the critically ill patient*. Intensive Care Med, 2005. **31**(3): p. 327-37.
205. Martinuzzi ALN, Ferraresi E., Santana Porbén S, Alcántara S, Alonso M, *Diarrhea en el paciente crítico: Su actualidad*. Rev Cubana Aliment Nutr 2012. **22**(1): p. 15.
206. Chang, S.J. and H.H. Huang, *Diarrhea in enterally fed patients: blame the diet?* Curr Opin Clin Nutr Metab Care. **16**(5): p. 588-94.
207. Borges, S.L., et al., *[Nosocomial diarrhea in the intensive care unit: incidence and risk factors]*. Arq Gastroenterol, 2008. **45**(2): p. 117-23.
208. Btaiche, I.F., et al., *Critical illness, gastrointestinal complications, and medication therapy during enteral feeding in critically ill adult patients*. Nutr Clin Pract. **25**(1): p. 32-49.
209. Cohen, S.H., et al., *Clinical practice guidelines for Clostridium difficile infection in adults: 2010 update by the society for healthcare epidemiology of America (SHEA) and the infectious diseases society of America (IDSA)*. Infect Control Hosp Epidemiol. **31**(5): p. 431-55.

210. Wiesen, P., A. Van Gossum, and J.C. Preiser, *Diarrhoea in the critically ill*. *Curr Opin Crit Care*, 2006. **12**(2): p. 149-54.
211. Kyne, L., et al., *Asymptomatic carriage of Clostridium difficile and serum levels of IgG antibody against toxin A*. *N Engl J Med*, 2000. **342**(6): p. 390-7.
212. Miggins, M., et al., *The potential influence of common viral infections diagnosed during hospitalization among critically ill patients in the United States*. *PLoS One*. **6**(4): p. e18890.
213. Chittawatanarat, K., P. Pokawinpujitsun, and Y. Polbhakdee, *Mixed fibers diet in surgical ICU septic patients*. *Asia Pac J Clin Nutr*. **19**(4): p. 458-64.
214. Frohmader, T.J., et al., *Decrease in frequency of liquid stool in enterally fed critically ill patients given the multispecies probiotic VSL#3: a pilot trial*. *Am J Crit Care*. **19**(3): p. e1-11.
215. Bleichner, G., et al., *Saccharomyces boulardii prevents diarrhea in critically ill tube-fed patients. A multicenter, randomized, double-blind placebo-controlled trial*. *Intensive Care Med*, 1997. **23**(5): p. 517-23.
216. Kotzampassi, K., et al., *Benefits of a synbiotic formula (Synbiotic 2000Forte) in critically ill trauma patients: early results of a randomized controlled trial*. *World J Surg*, 2006. **30**(10): p. 1848-55.
217. Alberda, C., et al., *Effects of probiotic therapy in critically ill patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial*. *Am J Clin Nutr*, 2007. **85**(3): p. 816-23.
218. Knight, D.J., et al., *Effect of synbiotic therapy on the incidence of ventilator associated pneumonia in critically ill patients: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial*. *Intensive Care Med*, 2009. **35**(5): p. 854-61.
219. Morrow, L.E., V. Gogineni, and M.A. Malesker, *Probiotics in the intensive care unit*. *Nutr Clin Pract*. **27**(2): p. 235-41.
220. Morrow, L.E., V. Gogineni, and M.A. Malesker, *Synbiotics and probiotics in the critically ill after the PROPATRIA trial*. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. **15**(2): p. 147-50.
221. Uchino, S., et al., *Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study*. *JAMA*, 2005. **294**(7): p. 813-8.
222. Fiaccadori, E., et al., *Effects of different energy intakes on nitrogen balance in patients with acute renal failure: a pilot study*. *Nephrol Dial Transplant*, 2005. **20**(9): p. 1976-80.
223. Bagshaw, S.M., et al., *A proposed algorithm for initiation of renal replacement therapy in adult critically ill patients*. *Crit Care*, 2009. **13**(6): p. 317.
224. Druml, W., et al., *Elimination of amino acids in acute renal failure*. *Nephron*, 1986. **42**(1): p. 62-7.
225. Brochard, L., et al., *An Official ATS/ERS/ESICM/SCCM/SRLF Statement: Prevention and Management of Acute Renal Failure in the ICU Patient: an international consensus conference in intensive care medicine*. *Am J Respir Crit Care Med*. **181**(10): p. 1128-55.
226. Fiaccadori, E., E. Parenti, and U. Maggiore, *Nutritional support in acute kidney injury*. *J Nephrol*, 2008. **21**(5): p. 645-56.
227. Frankenfield, D.C., et al., *Amino acid loss and plasma concentration during continuous hemodiafiltration*. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 1993. **17**(6): p. 551-61.
228. Klein, C.J., et al., *Magnesium, calcium, zinc, and nitrogen loss in trauma patients during continuous renal replacement therapy*. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 2002. **26**(2): p. 77-92; discussion 92-3.
229. Druml, W. and H.P. Kierdorf, *Parenteral nutrition in patients with renal failure - Guidelines on Parenteral Nutrition, Chapter 17*. *Ger Med Sci*, 2009. **7**: p. Doc11.
230. Bellomo, R., et al., *High protein intake during continuous hemodiafiltration: impact on amino acids and nitrogen balance*. *Int J Artif Organs*, 2002. **25**(4): p. 261-8.

231. Scheinkestel, C.D., et al., *Prospective randomized trial to assess caloric and protein needs of critically ill, anuric, ventilated patients requiring continuous renal replacement therapy*. Nutrition, 2003. **19**(11-12): p. 909-16.
232. Scheinkestel, C.D., et al., *Impact of increasing parenteral protein loads on amino acid levels and balance in critically ill anuric patients on continuous renal replacement therapy*. Nutrition, 2003. **19**(9): p. 733-40.
233. Mesejo, A., et al., *Comparison of a high-protein disease-specific enteral formula with a high-protein enteral formula in hyperglycemic critically ill patients*. Clin Nutr, 2003. **22**(3): p. 295-305.
234. van den Berg, B., J.M. Bogaard, and W.C. Hop, *High fat, low carbohydrate, enteral feeding in patients weaning from the ventilator*. Intensive Care Med, 1994. **20**(7): p. 470-5.
235. al-Saady, N.M., C.M. Blackmore, and E.D. Bennett, *High fat, low carbohydrate, enteral feeding lowers PaCO₂ and reduces the period of ventilation in artificially ventilated patients*. Intensive Care Med, 1989. **15**(5): p. 290-5.
236. Alish, C.J., et al., *A diabetes-specific enteral formula improves glycemic variability in patients with type 2 diabetes*. Diabetes Technol Ther. **12**(6): p. 419-25.