

Inmunonutrición en el paciente crítico

Immunonutrition in critically ill patient

GRUPO DE ESTUDIO NUTRICIÓN Y NEUROCIENCIAS. SUBGRUPO NEUROCRÍTICO. AADYND.
MG. SILVIA JEREB^{1,2}, LIC. NAZARENA ASUS^{3,4}, LIC. MARGARITA BLUMTRITT^{5,6,7}, LIC. YANINA KREFF⁸,
DR. FERNANDO LIPOVESTKY⁹, LIC. LORENA MAGNÍFICO^{1,10}, LIC. VICTORIA REBAGLIATI^{11,12},
LIC. ANA VITTAL^{13,14}, LIC. MARIANA YUDI⁸

¹Hospital Nacional Posadas. ²Centro de Adultos Mayores y Rehabilitación Hirsch. ³Hospital Universitario-Universidad Nacional de Cuyo. Mendoza. ⁴Facultad de Ciencias de la Nutrición, Universidad Juan A. Maza. Mendoza. ⁵Fundación CISAM. Centro educativo terapéutico para personas con capacidades diferentes. ⁶Carrera de Nutrición, Universidad de Belgrano. ⁷Clínica de Salud Mental Mentalplan. ⁸Hospital A. Zubizarreta. ⁹Hospital Universitario-Universidad Abierta Interamericana. ¹⁰Hospital Municipal Eva Perón. ¹¹Instituto Cardiovascular de Buenos Aires. ¹²Carrera de Nutrición, Universidad Católica de La Plata. ¹³Clínica Santa Isabel. ¹⁴Carrera de Nutrición, Universidad ISALUD

Correspondencia: Coordinadora del grupo de estudio, Mg. Silvia Jereb silvia_jereb@yahoo.com.ar

Recibido: 12/02/2016. **Aceptado en su versión corregida:** 09/05/2016

Resumen

La modulación de la respuesta inflamatoria e inmune en el paciente crítico ha sido objeto de múltiples investigaciones en la última década, debido a sus posibles efectos en el mantenimiento del funcionamiento del epitelio intestinal, del tejido linfoide asociado al intestino, mejora de la función de las células T, inhibición de factores pro-inflamatorios, disminución de la respuesta a la injuria, optimización de la cicatrización, mejora del balance nitrogenado y reducción de las complicaciones infecciosas y de la estancia hospitalaria. Por tal motivo, se realizó una revisión de la literatura del 2005 al 2016 a fin de evaluar la evidencia científica sobre el uso de inmunonutrientes (glutamina, arginina, ácidos grasos omega 3 y antioxidantes) en el paciente crítico. Aunque los primeros estudios han demostrado algunos beneficios clínicos, los estudios multicéntricos recientes no han logrado definir un beneficio consistente en términos de mortalidad o de otras medidas de resultado clínicas, por lo tanto, la evidencia actual muestra que la administración de inmunonutrientes no debe ser recomendada de forma rutinaria en el paciente crítico.

Palabras clave: inmunonutrición, paciente crítico, glutamina, arginina, ácidos grasos omega 3, antioxidantes.

Abstract

In the past decade, the modulation of the inflammatory and immune response in the critically ill patient has been the main subject of multiple investigations, mainly due to its possible effects upon maintaining the tropism of the intestinal epithelium and the gut-associated lymphoid tissue, improving the T cells function, inhibiting pro inflammatory factors, diminishing injury stress response, improving the nitrogen balance, optimizing wound healing and, above all, reducing the nosocomial infections rate and the length of hospital stay. Therefore, we carried out a literature review between 2005 and 2016 to analyze and evaluate the scientific evidence for the use of immune nutrients (such as glutamine, omega-3 fatty acids, arginine and antioxidants) in the critically ill patients. Although the first studies have shown some clinical benefits, the latest multi-centre studies have failed to define benefits in terms of mortality or other clinical results. Therefore, the current evidence shows that the administration of immune nutrients to the critical ill patients should not be recommended routinely.

Keywords: immunonutrition, critically ill, glutamine, arginine, omega-3 fatty acids, antioxidants.

Dieta (B.Aires) 2016;34 (155):48-55. ISSN 0328-1310

Introducción

El paciente crítico presenta una situación de estrés metabólico caracterizada por un intenso catabolismo proteico con importantes alteraciones metabólicas que aumentan sus necesidades ener-

géticas y proteicas, pudiendo desarrollar rápidamente desnutrición proteica. Se produce un estado inflamatorio caracterizado por un aumento en las concentraciones plasmáticas de citoquinas pro-inflamatorias [Factor de Necrosis Tumoral (TNF), Interleuquinas 6 (IL-6) y 8 (IL-8)], disminución de las

citoquinas reguladoras [Interleuquinas 1 (IL-1), 2 (IL-2), 10 (IL-10) e Interferón γ (IFG)], desmedida activación del sistema monocito/macrófago, descenso de la proliferación linfocitaria y menor potencia bactericida de los neutrófilos. Como consecuencia, el estado pro-inflamatorio y la desnutrición proteica, afectan el sistema inmunológico y las defensas antibacterianas, se perturba la ecología normal de la microflora residente, y se producen cambios en la arquitectura de la mucosa (1).

La inmunonutrición surge con el objetivo de modular la respuesta inmunológica, mediante la incorporación de nutrientes específicos, ya sea en forma individual o conjunta, seleccionando de manera minuciosa las diferentes vías de administración para lograr así un resultado más eficaz, considerando que su uso va más allá de mejorar el estado nutricional. Sus potenciales efectos, tales como mantener el buen funcionamiento del epitelio intestinal, del tejido linfoide asociado al intestino y mejorar la función de las células T (2); como así también lograr la inhibición de los factores pro-inflamatorios, disminución de la respuesta a la injuria, optimización de la cicatrización, mejorar el balance nitrogenado, reducción de las complicaciones infecciosas, y conseguir una menor estancia hospitalaria, han generado importantes expectativas.

Históricamente, varios estudios han documentado que el paciente crítico posee bajos niveles de nutrientes claves involucrados en los mecanismos de defensa antioxidante, y que estos niveles se correlacionan inversamente con la severidad de la enfermedad y mortalidad (3).

Los nutrientes más estudiados a la fecha son la glutamina, arginina, ácidos grasos omega 3 y antioxidantes. Por tanto, el propósito de esta revisión fue examinar la literatura publicada en los últimos 12 años, sobre la utilización y efectos de la inmunonutrición en el paciente crítico.

Metodología

Se realizó una búsqueda bibliográfica en MEDLINE, EMBASE, LILACS, Cochrane, en el periodo comprendido de 2005 a 2016, que respondieran a las palabras clave: inmunonutrición, paciente crítico,

glutamina, arginina, ácidos grasos omega 3, antioxidantes.

Resultados

A continuación se presenta la evidencia científica considerada sobre el uso de inmunonutrientes en el paciente crítico.

Glutamina

La glutamina es un aminoácido condicionalmente esencial en situaciones críticas, donde las necesidades exceden la producción endógena del organismo. Durante el estrés catabólico (trauma, sepsis, quemaduras) es rápidamente liberada desde los depósitos musculares y el suero, y los niveles intracelulares decrecen (4). Es el principal nutriente usado como combustible por parte del enterocito. Presenta una acción importante en el tejido linfoide asociado al intestino, modulando la respuesta inmunológica y además de mejorar las funciones del sistema inmunológico en general (2). La administración vía parenteral es más fiable, debido a que no se producen pérdidas por la utilización como sustrato energético de las células de la mucosa intestinal, sin embargo, la vía enteral puede ser más útil para restaurar la funcionalidad de la misma, en el caso de mucositis o de lesión intestinal por isquemia-reperfusión (5).

En los últimos años, varios estudios se publicaron sobre la utilización de glutamina en el paciente crítico. El estudio SIGNET, evaluó el efecto de la administración de nutrición parenteral con 20,2 g/d de glutamina (0,1 – 0,2 g/kg/d) en pacientes críticos, sin encontrar beneficios sobre nuevas infecciones, mortalidad y estadía hospitalaria (6). El estudio REDOXS demostró que la administración precoz de glutamina en altas dosis (0,35 g/kg/día vía parenteral y 30 g/día vía enteral) en pacientes críticos con fallo multiorgánico fue perjudicial, presentando una tendencia hacia una mayor mortalidad a los 28 días y un aumento significativo en la mortalidad hospitalaria y en la mortalidad a los 6 meses (3,7,8). Los efectos adversos observados fueron atribuidos parcialmente a las altas dosis utilizadas. Más recién

temente, en el ensayo MetaPlus (9), pacientes con asistencia respiratoria mecánica (ARM) fueron asignados a recibir una fórmula enteral hiperproteica, con 30 g/d de glutamina, antioxidantes y ácidos grasos omega 3 o una fórmula hiperproteica estándar, no observando diferencias para la incidencia de infecciones, duración de la ARM y estadía hospitalaria. La mortalidad a los 6 meses, fue significativamente superior en el grupo que recibió inmunonutrientes. En una revisión sistemática en pacientes críticos con suplementación parenteral de glutamina realizada por Wischmeyer *et al*, muestra una tendencia hacia la reducción de la mortalidad general, de la mortalidad hospitalaria, de las complicaciones infecciosas y de la estadía en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) y hospitalaria, con el uso de glutamina pero en los estudios de un solo centro, no observando efectos beneficiosos en los ensayos multicéntricos (10). En una revisión Cochrane reciente (11), los autores concluyeron con evidencia moderada el efecto de la suplementación sobre la reducción de la tasa de infecciones y los días de ARM y con bajo nivel de evidencia para la reducción de la estancia hospitalaria. No encontrando ningún efecto sobre el riesgo de mortalidad y duración de la estadía en UCI. En concordancia, en 2015, van Zanten *et al*, concluyeron que la suplementación enteral con glutamina no confiere un beneficio clínico significativo en pacientes críticos, a excepción de una reducción de la estancia hospitalaria (12).

Arginina

La arginina es un aminoácido condicionalmente esencial en situaciones de estrés. Constituye la mayor fuente de urea en el organismo y es fundamental para la cicatrización de heridas, mediante la incorporación de hidroxiprolina en el tejido de cicatrización. Además, modula la respuesta inflamatoria e inmunológica y mejora la función de las células T (13).

Varios estudios en pacientes críticos han demostrado que la arginina administrada con otros inmunonutrientes disminuye las infecciones y la estancia hospitalaria. Estos efectos son más aparentes en pacientes con cáncer que van a cirugía abdominal selectiva, particularmente en el pre-

operatorio (14). Existe una especulación que indica que la arginina puede suponer una amenaza para los pacientes críticos, basándose en la frecuente inestabilidad hemodinámica de estos pacientes. La administración de suplementos de arginina incrementa el óxido nítrico, y esto podría dar lugar a vasodilatación e hipotensión, lo que conduce a mayor inestabilidad hemodinámica. Otro argumento válido, sería que la vasodilatación controlada podría ser beneficiosa en enfermedades graves y sepsis. La vasodilatación por suplementación de arginina, puede resultar en un mecanismo de adaptación celular para aumentar el suministro de oxígeno a la célula (13).

Pocos estudios han evaluado la arginina de manera aislada en pacientes críticos, la mayoría utiliza fórmulas enterales que incluyen varios inmunonutrientes, por lo que es difícil extraer un beneficio claro. Heyland *et al*, concluyeron que el efecto del tratamiento con inmunonutrientes con arginina varía de acuerdo al tipo de fórmula enteral, tipo de pacientes y la calidad metodológica del estudio. De este modo, en pacientes con síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) severa y sepsis, podría causar hipotensión, aumento en el índice cardíaco, y disminución en la resistencia vascular sistémica y pulmonar (15).

Las guías de la Sociedad Americana de Nutrición Parenteral y Enteral [*American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (ASPEN)*] del 2016 recomiendan que las fórmulas enterales inmunomoduladoras con arginina, debieran usarse en pacientes con traumatismo craneoencefálico (TEC) y en el perioperatorio de pacientes en UCI y no utilizarse de forma rutinaria en el paciente crítico (16). Las guías de la Sociedad Europea de Nutrición Parenteral y Enteral [*European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN)*] (17) recomiendan su uso en cirugía digestiva alta electiva, trauma, sepsis leve (APACHE <15), desaconsejando su uso en sepsis severa. Las Guías Canadienses de Soporte Nutricional en pacientes críticos (18), no recomiendan su uso, haciendo la aclaración que esta recomendación no es aplicable a los pacientes con cirugía electiva, en los cuales estas fórmulas se asociaron a una reducción de las infecciones.

Por lo tanto, aunque la mejoría clínica en pacientes con cirugías programadas, preferentemen-

te cirurgías de cáncer digestivo, ha sido reportada, los beneficios en los pacientes críticos con SRIS, sepsis y falla orgánica son menos claros.

Ácidos grasos omega 3

Los ácidos grasos eicosapentaenoico (EPA), docosahexaenoico (DHA), regulan la función inmune, la producción de radicales libres y proporcionan los precursores para el metabolismo de los eicosanoides, por lo que la función de estos es clave en la modulación de la respuesta inflamatoria (2). El DHA y EPA son precursores de resolvinas y protectinas, los cuales favorecen la resolución de la inflamación (19). El ácido γ -linolenico (GLA) es un ácido graso de la serie 6, presente en el aceite de borraja, que compete de manera similar con el ácido araquidónico (AA) como los omega 3. El GLA es un precursor de mediadores que son menos inflamatorios que los producidos por el AA (20).

En el paciente crítico la conversión del ácido α -linolénico en EPA y DHA es despreciable, por lo tanto las investigaciones se han centrado en el aporte de estos últimos en forma de aceite de pescado. Las acciones menos inflamatorias del EPA y DHA se cree que se producen por la reducción de la producción de mediadores pro-inflamatorios como consecuencia de la sustitución de AA en las membranas de los macrófagos y neutrófilos, por el bloqueo de la síntesis de mediadores pro-inflamatorios de AA por competir por las enzimas ciclooxigenasa y lipoxigenasa, y por último por la producción de mediadores menos inflamatorios (21).

Los resultados de los estudios utilizando aceite de pescado complementado las fórmulas enterales varían, debido en parte a las diferentes formulaciones y dosis. Las fórmulas enterales que contienen EPA y GLA demostraron beneficios significativos en pacientes en ARM con injuria pulmonar aguda (IPA)/Síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) o sepsis grave/shock séptico (22,23,24,25). El uso de estas fórmulas redujo significativamente el tiempo de ARM, la duración de la estadía en UCI y hospitalaria y la incidencia de una nueva falla orgánica. Un metaanálisis demostró que el uso de una fórmula que contiene aceite de pescado redujo significativamente el riesgo de mortalidad a los

28 días con respecto a una fórmula control alta en grasa (25). Marik *et al*, mostraron que la inmunomodulación con fórmulas que contienen aceite de pescado reducen significativamente el riesgo de mortalidad, de infecciones secundarias y la estadía hospitalaria en pacientes en UCI con IPA/SDRA o sepsis grave/shock séptico, pero tales beneficios no fueron significativos en pacientes con traumatismos y quemaduras (26). Por otra parte, otro estudio en pacientes críticos en ARM, pacientes sépticos (no todos tenían SDRA) que recibieron una fórmula enriquecida con EPA, GLA, y antioxidantes redujo la estadía en UCI, pero no mostró beneficios en términos de complicaciones infecciosas, intercambio de gases o falla de órganos (27). El estudio OMEGA mostró que los pacientes con SDRA que fueron suplementados vía enteral con bolos de omega 3, GLA y antioxidantes presentaron una tendencia al incremento de la mortalidad. La administración en bolos y el mayor contenido de proteínas en el grupo control pueden ser las posibles explicaciones de los resultados encontrados (28). El estudio MetaPlus no mostró beneficios con la administración de una fórmula enteral con 0,07 g/kg/d (5,6 g/día) de EPA y DHA (9). Respecto a las emulsiones lipídicas de nutrición parenteral a base de aceite de pescado, un metaanálisis de Manzanares *et al*, sugiere que pueden ser capaces de disminuir la mortalidad y los días de ARM en pacientes críticos, pero al momento no hay pruebas suficientes para recomendar de rutina su uso y/o como una estrategia terapéutica en pacientes con nutrición enteral. Además, la dosis óptima y el momento de incorporación aún se desconocen (29).

Por su parte, las guías de la ESPEN recomiendan que los pacientes con SDRA deben recibir nutrición enteral enriquecida con omega 3, pero no lo recomiendan en aquellos con enfermedad severa o en quienes no toleran más de 700 ml/día (17). Las guías Canadienses, citadas anteriormente (18), indican que el uso de una fórmula enteral con aceite de pescado, borraja y antioxidantes en pacientes con IPA y SDRA debería ser considerada y que no hay datos suficientes para hacer una recomendación sobre la suplementación de aceites de pescado como estrategia aislada. Mientras, la actualización 2016 de las guías ASPEN (16) refieren que no pueden realizar una recomendación en relación al

uso de fórmulas enterales con aceite de pescado o borraja en pacientes con SDRA/IPA debido a que los resultados son contradictorios.

Antioxidantes

El **zinc (Zn)** es cofactor de numerosas metaenzimas, deshidrogenasas y carboxipeptidasas implicadas en la síntesis de ADN y en diversos procesos metabólicos, resultando importante para los tejidos de rápido crecimiento (30). Así mismo, se requiere la homeostasis normal del zinc para un sistema inmune funcional, la capacidad adecuada antioxidante, homeostasis de la glucosa, y cicatrización de heridas (31). La deficiencia de Zn se ha relacionado con involución tímica, reducción de la actividad de los linfocitos T, macrófagos y de la producción de inmunoglobulinas; lo cual puede revertirse con la administración de este oligoelemento. La suplementación de Zn es aún controversial en cuanto a dosis y vía de administración. La suplementación enteral es más fisiológica en la luz intestinal, sin embargo la biodisponibilidad se puede ver afectada en un 20-40% en situaciones de estrés metabólico, por lo que la vía parenteral puede resultar exitosa, siendo 100% biodisponible (30). Los requerimientos pueden aumentar por el estrés metabólico, pérdidas elevadas en los 20 días posteriores a un trauma y las pérdidas por fistulas o débitos gastrointestinales. El exceso de Zn puede producir efectos adversos asociados con el deterioro del estado nutricional con respecto al Cu y Fe, alteraciones en la respuesta inmune y reducción de las lipoproteínas de alta densidad (32).

En un metaanálisis donde analizaron el beneficio de la suplementación de Zn en pacientes críticos con respecto a complicaciones infecciosas, días de estancia hospitalaria y mortalidad, se concluyó que una dosis enteral de 20 mg/día no es suficiente para lograr efectos positivos en la respuesta inmunológica, sin embargo, por arriba de 40 mg/día se ha observado toxicidad (30). Heyland *et al*, realizaron una revisión sistemática sobre la suplementación de Zn en pacientes críticos, permitiendo generar la hipótesis de que la administración sea probablemente beneficiosa, ya que 3 de los 4 ensayos mostraron reducción de complicaciones

infecciosas (33). En el mismo año, una revisión sistemática observó que sólo 4 estudios han examinado el efecto de la suplementación de Zn en los resultados clínicos, presentando una reducción no significativa de la mortalidad y de la duración de la estancia en UCI. Por lo tanto, no hay pruebas suficientes para recomendar el uso rutinario de suplementos de Zn en altas dosis en el paciente crítico (31).

El **Selenio** es un elemento traza esencial para todos los mamíferos; dentro de sus funciones se destacan su poder antioxidante e inmunomodulador. Forma parte del aminoácido selenocisteína, constituyendo las denominadas selenoproteínas con la selenocisteína en su centro activo (34). Se han descrito aproximadamente 35 selenoproteínas, que funcionan como cofactor enzimático en múltiples reacciones biológicas. Dentro de éstas, las más estudiadas son la Glutathion Peroxidasa y la Selenoproteína P, ambas con función antioxidante (35).

En la enfermedad crítica, el selenio se encuentra deplecionado. Esto se debe a que durante la inflamación sistémica ocurre una redistribución del selenio y otros micronutrientes (elementos traza y vitaminas) disminuyendo su concentración plasmática. Por su parte, el descenso de selenio está asociado a mayor estrés oxidativo, disfunción orgánica múltiple, complicaciones infecciosas, y el incremento de mortalidad en los pacientes críticos (36).

Si definimos la dosis segura y la tóxica vía endovenosa del selenio en la inflamación sistémica, podemos citar varios estudios. Olson, 1989, revisó la toxicidad concluyendo que la dosis máxima segura es 0,05 mg/kg. En el 2008, Vicent y Forceville han propuesto que 400 ug/d en perfusión intravenosa continua puede ser beneficioso, sugiriendo que las dosis inferiores a 800 ug/d son seguras. Heyland sugirió que dosis de 1000 ug/d podrían ser nocivas en tanto que las dosis inferiores a 800 ug/d serían inadecuadas en pacientes críticos (37). En el 2009, Manzanares W, *et al*, realizó un estudio donde demostró que el aporte de selenito intravenoso mediante un bolo inicial y con una infusión intravenosa continua durante un periodo de tiempo no mayor a 2-3 semanas es una posología segura no asociada con la aparición de efectos adversos graves atribuibles a toxicidad por selenio. Asimismo, este esquema de suplementación ha sido capaz de

optimizar los niveles séricos de selenio así como la actividad de la selenoenzima GPx-3 (38). En el 2009 las guías ESPEN concluyeron que altas dosis de selenio no deben ser parte de la nutrición parenteral, pero sí deben ser consideradas en los pacientes críticos, con inflamación sistémica, sobre todo en aquellos con sepsis o sepsis grave. Asimismo, la estrategia que mejor demuestra los beneficios del selenio en paciente crítico es una dosis diaria de 350 a 1000 ug, iniciando con un bolo y posteriormente con una infusión continua. En 2011, las Recomendaciones para el Soporte Nutricional y Metabólico del Paciente Crítico de la Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias y Sociedad Española de Nutrición Parenteral y Enteral (SEMICYUC-SENPE), establecieron la necesidad de aportar micronutrientes; en los casos de sepsis. Además, el consenso concluye que altas dosis de selenio no pueden ser rutinariamente utilizadas en los pacientes con sepsis, siendo necesarios nuevos estudios para definir el rol en el tratamiento para la sepsis. La Sociedad de Medicina de Cuidados Críticos [*Society of Critical Care Medicine*], en su campaña Sobreviviendo a la Sepsis [*Surviving Sepsis Campaign*], por su parte, recomiendan no utilizar selenio intravenoso para el tratamiento de la sepsis grave. En 2015, las Guías Clínicas Canadienses, no recomiendan la administración intravenosa de suplementos de selenio (solo o en combinación con otros antioxidantes) en los pacientes críticos, debido a que no se observó ningún efecto sobre la mortalidad, estancia en UCI y hospitalaria ni en los días de ARM. Solo se asoció con una tendencia hacia la reducción de las complicaciones infecciosas (18).

En lo que respecta la suplementación por vía enteral, no hay suficiente evidencia para realizar recomendaciones.

La **vitamina C** tiene funciones como cofactor enzimático y antioxidante. Disminuye la peroxidación lipídica y mantiene estables los niveles de glutatión peroxidasa y de vitamina E, participando en su reciclamiento. Los pacientes con sepsis, hemorragia, fallo multiorgánico, accidente cerebrovascular, lesión cerebral traumática o post cirugía cardíaca presentan bajas concentraciones de vitamina C en plasma, sugiriendo su consumo durante el estrés oxidativo. Las dosis altas de vitamina C por

vía intravenosa (iv), hasta 3 a 6 g/d son necesarias para restaurar las concentraciones plasmáticas normales en pacientes críticos. Las altas dosis parecen ser bien toleradas pero debe destacarse que el ascorbato en dosis bajas también puede actuar como pro-oxidante (39).

Varios ensayos clínicos en pacientes críticos han presentado resultados favorables con dosis altas de vitamina C sola o en combinación con vitamina E (40,41) o con selenio, zinc y vitamina B (7,42). Los principales resultados incluyen reducción de la morbilidad pulmonar y nueva falla orgánica, disminución en los días de ARM y estancia en UCI y/o hospitalaria. Crimi *et al*, observaron disminución significativa de la mortalidad a los 28 días en pacientes críticos con nutrición enteral suplementada con 500 mg/d de vitamina C y 400 UI/d de vitamina E (42). El estudio de Berger *et al* (41), evaluó la suplementación con antioxidantes (selenio, zinc, vitamina C y B₁) por vía intravenosa en pacientes críticos con cirugía cardíaca complicada, trauma mayor y hemorragia subaracnoidea, no encontrando diferencias en la disminución de la disfunción orgánica, en las complicaciones infecciosas ni en la estancia hospitalaria, solo esto último en los pacientes con trauma. Heyland *et al*, demostró que la utilización de una combinación de antioxidantes incluidos 1500 mg de vitamina C vía enteral en pacientes con falla multiorgánica, no presentó ningún beneficio en la mortalidad ni en la duración de la estadía hospitalaria (7). Por tanto, a la fecha no hay suficientes evidencia para hacer recomendaciones sobre la administración de suplementos de vitamina C en el paciente crítico.

Conclusiones

1. **El uso de inmunonutrientes** (arginina, glutamina, EPA, DHA) **en el paciente crítico presenta resultados contradictorios, por lo que no puede recomendarse su uso de forma rutinaria en la UCI, debiendo evaluarse cada paciente en particular.**

2. La suplementación de glutamina por vía parenteral o enteral, no debe recomendarse en los pacientes críticos, de acuerdo a los resultados de los estudios REDOXs y MetaPlus.

3. Los beneficios de la arginina en pacientes críticos con SRIS, sepsis y falla orgánica no son claros y pocos estudios han evaluado la arginina en forma aislada, no pudiendo establecerse resultados concluyentes, por lo que no debe ser utilizada en el paciente crítico.

4. Los resultados de los estudios sobre el uso de omega 3, vía enteral y parenteral, en pacientes críticos son contradictorios. Algunos muestran que las fórmulas que contienen aceite de pescado reducen el riesgo de mortalidad, infecciones secundarias y la estancia hospitalaria en IPA/SDRA o sepsis grave/shock séptico, mientras que otros no obtuvieron beneficios o incluso incrementaron la mortalidad, por tanto no se puede realizar una recomendación al respecto.

5. En cuanto a los antioxidantes, la suplementación intravenosa con selenio no presenta beneficios y por tanto no debe recomendarse. Respecto al zinc, no existen pruebas suficientes para recomendar el uso rutinario en altas dosis a fin de mejorar la

respuesta inmune, excepto su suplementación en caso de pérdidas gastrointestinales, cuyo objetivo es la reposición y no alcanza un efecto inmunomodulador. Son escasos los estudios que evaluaron el efecto aislado de la vitamina C, la mayoría utiliza dosis combinadas con vitamina E y otros antioxidantes, lo cual dificulta realizar recomendaciones específicas de este nutriente.

6. Para finalizar, los efectos de los inmunomoduladores, principalmente arginina y ácidos grasos omega 3, son más consistentes en pacientes críticos con trauma severo, traumatismo craneo-encefálico y en el perioperatorio. **Se desaconseja el uso de inmunonutrición en pacientes sépticos.**

7. Futuros estudios se deberían focalizar en el tipo de fórmula, dosis, vía de administración y duración. La combinación de inmunonutrientes puede tener efectos sinérgicos sobre la función fisiológica e inmunológica de los nutrientes individuales. La interconversión e interacción de los nutrientes es un tema a ser tenido en cuenta en dichos estudios.

Referencias bibliográficas

- Torres Vega A, Fuentes Carrasco M, Jiménez Márquez F, Sandoval Lima NG, Vargas Urbina B, Ocampo Olivera N. Nutrición enteral, intervención segura en la Unidad de Terapia Intensiva. *Rev Asoc Mex Med Crit y Ter Int* 2008;22(4):226-235
- Duarte MJ, Díaz MS, Vargas GRB, Rubio GJ, Fernández PL, Lee Eng CVE. Inmunonutrición: Logros y promesas. *Rev Asoc Mex Med Crit y Ter Int* 2005;19(5-6):183-193
- Heyland D, Dhaliwal R. The Role of glutamine supplementation in critical ill. Given the results of the Redox study. NIBBLE, Nutrition Information Byte. *Critical Care Nutrition*. 2013. [consultado Sept 2013]. Disponible en: http://www.criticalcarenutrition.com/docs/tools/NIBBLE%20REDOXS_Final%2010%20April.pdf
- Hyeyoung K. Glutamine as an Immunonutrient. *Yonsei Med J* 2011; 52(6):892-897
- Bonet A, Grau T. La glutamina, un aminoácido casi indispensable en el enfermo crítico. *Med. Intensiva*. 2007;31(7):402-6
- Andrews PJ, Avenell A, Noble DW, Campbell MK, Croal BL, Simpson WG, et al. Randomised trial of glutamine, selenium, or both, to supplement parenteral nutrition for critically ill patients. *BMJ* 201;342:d1542.
- Heyland D, Muscedere J, Wischmeyer PE, Cook D, Jones G, Albert M, et al. A randomized trial of glutamine and antioxidants in critically ill patients. *N Engl J Med*. 2013;368(16):1489-97.
- van Zanten, Hofman, Heyland. Consequences of the REDOXs and MetaPlus trials: the end of an era of glutamine and antioxidant supplementation for critically ill patients? NIBBLE, Nutrition Information Byte. . *Critical Care Nutrition*. 2014. [consultado Oct 2014]. Disponible en: http://www.criticalcarenutrition.com/docs/tools/Nibble%20Metaplus_website_20Oct2014.pdf
- Van Zanten AH, Sztark F, Kaisers UX, Zielmann S, Felbinger TW, Sablotzki AR, 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*. 2014;312(5):514-524
- Wischmeyer PE, Dhaliwal R, McCall M, Ziegler TR, Heyland DK. Parenteral glutamine supplementation in critical illness: a systematic review. *Crit Care*. 2014; 18(2):R76.
- Tao KM, Li XQ, Yang LQ, Yu WF, Lu ZJ, Sun YM, et al. Glutamine supplementation for critically ill adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;9:CD010050.
- van Zanten ARH, Dhaliwal R, Garrel D, Heyland DK. Enteral glutamine supplementation in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2015;19:294.
- Zhou M, Martindale RG. Arginine in the critical care setting. *J Nutr*. 2007;137(6 Suppl2):1687S-1692S
- Sánchez Álvarez C, Zabarte Martínez de Aguirre M, Bordejé Laguna L. Guidelines for specialized nutritional and metabolic support in the critically-ill patient. Update. Consensus SEMICYUC-SENPE: Gastrointestinal surgery. *Nutr Hosp* 2011;26(2):41-45
- Stechmiller JK, Childress B, Porter T. Arginine immunonutrition in critically ill patients: a clinical dilemma. *Am J Crit Care*. 2004;13(1):17-23
- McClave SA, Taylor BE, Martindale RG, Warren MM, Johnson DR, Braunschweig C, 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.). *J Parenter Enteral Nutr*. 2016;40(2):159-211.
- Kreymann KG, Berger MM, Deutz NEP, Hiesmayr M, Jolliete P, Kazandjiev G, et al. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Intensive care. *Clin Nutr* 2006; 25(2): 210-223
- Canadian clinical practice guidelines 2015 [consultado Sep 2015]. Disponible en: www.criticalcarenutrition.com
- Hegazi RA, Wischmeyer PE. Clinical review: optimizing enteral nutrition for critically ill patients - a simple data-driven formula. *Crit Care*. 201;15(6) 234

20. Mizock BA. Immunonutrition and critical illness: an update. *Nutrition* 2010;26(7-8):701-707.
21. Calder PC. n-3 polyunsaturated fatty acids, inflammation, and inflammatory diseases. *Am J Clin Nutr* 2006; 83(6):1505S-1519S.
22. Gadek JE, DeMichele SJ, Karlstad MD, Pacht ER, Donahoe M, Albertson TE, 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):1409-1420
23. Singer P, Theilla M, Fisher H, Gibstein L, Grozovski E, Cohen J. 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):1033-1038.
24. Pontes-Arruda A, Aragao AM, Albuquerque JD. 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):2325-2333.
25. Pontes-Arruda A, Demichele S, Seth A, Singer P. The use of an inflammation modulating diet in patients with acute lung injury or acute respiratory distress syndrome: a meta-analysis of outcome data. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2008;32(6):596-605.
26. Marik PE, Zaloga GP. Immunonutrition in critically ill patients: a systematic review and analysis of the literature. *Intensive Care Med.* 2008;34(11):1980-1990.
27. Grau-Carmona T, Moran-García V, García-de-Lorenzo A, Heras-de-la-Calle G, Quesada-Bellver B, López-Martínez J. Effect of an enteral diet enriched with eicosapentaenoic acid, gamma-linolenic acid and anti-oxidants on the outcome of mechanically ventilated, critically ill, septic patients. *Clin Nutr* 2011;30(5):578-84
28. Rice TW, Wheeler AP, Thompson BT, deBoisblanc BP, Steingrub J, Rock P, et al. Enteral omega-3 fatty acid, gamma-linolenic acid, and antioxidant supplementation in acute lung injury. *JAMA.* 2011;306(14):1574-1581
29. Manzanares W, Dhaliwal R, Jurewitsch B, Stapleton RD, Jeejeebhoy KN, Heyland DK. Parenteral fish oil lipid emulsions in the critically ill: a systematic review and meta-analysis. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2014;38(1):20-8.
30. Crabtree U. Inmunonutrición: Segunda Parte. *Revista Gastrohnp.* 2010;12 (3):120-125
31. Heyland DK, Jones N, Cvijanovich NZ, Wong H. Zinc supplementation in critically ill patients: a key pharmacutrient? *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2008;32(5):509-519.
32. Menéndez AM, De Portela ML, Weisstaub A, Montero H, Guidoni ME, Rusi F, y col. Influencia del zinc administrado a pacientes críticos con nutrición parenteral sobre los niveles de zinc plasmático, proteína C reactiva, interleuquina-6 y receptor soluble de interleuquina-6. *Nutr. Hosp.* 2009; 24(3): 340-346
33. Berger MM. Zinc: a key pharmacutrient in critically ill patients? *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2008; 32(5): 582-4
34. Schomburg L, Schweizer U, Kohrle J. Selenium and selenoproteins in mammals: extraordinary, essential, enigmatic. *Cell Mol Life Sci.* 2004;61(16):1988-95.
35. Manzanares Castro W. Selenio en los pacientes críticos con respuesta inflamatoria sistémica. *Nutr Hosp.* 2007;22(3):295-306
36. Manzanares W, Hardy G. Suplementación con selenio en el paciente crítico: aspectos farmacológicos y evidencia actual. *Nutr Hosp.* 2009;24(4):429-436
37. Heyland DK. Selenium supplementation in critically ill patients: can too much of a good thing be a bad thing? *Crit Care* 2007;11(4):153.
38. Manzanares W, Biestro A, Torre MH et al. Clinical effects of high dose selenious acid in critically ill patients with systemic inflammation. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2009; 33:186 (Abstr 536-4)
39. Oudemans-van Straaten HM, Spoelstra-de Man AM, de Waard MC. Vitamin C revisited. *Critical Care* 2014;18(4):460
40. Nathens AB, Neff MJ, Jurkovich GJ, Klotz P, Farver K, Ruzinski JT, et al. Randomized, prospective trial of antioxidant supplementation in critically ill surgical patients. *Ann Surg* 2002, 236(6):814-822.
41. Berger MM, Soguel L, Shenkin A, Revelly JP, Pinget C, Baines 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):R101.
42. Crimi E, Liguori A, Condorelli M, Cioffi M, Astuto M, Bontempo P, et al. The beneficial effects of antioxidant supplementation in enteral feeding in critically ill patients: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Anesth Analg* 2004;99(3):857-63

Al consumir carnes
quitarles la grasa
visible, aumentar el
consumo de pescado
e incluir huevo.

7º MENSAJE
DE LAS
GUÍAS ALIMENTARIAS PARA LA
POBLACIÓN ARGENTINA

