

INMUNONUTRICION

El presente artículo es una actualización al mes de setiembre del 2006 del Capítulo de los Dres. Glenn Hernández Poblete y Judith Bordones del Libro Medicina Intensiva, Dr. Carlos Lovesio, Editorial El Ateneo, Buenos Aires (2001)

La inmunonutrición involucra la administración de determinados nutrientes por vía enteral o intravenosa. La misma puede resolver alguno de los componentes desventajosos de la constitución de un paciente en particular (sexo, depleción de masa corporal, deterioro de las defensas antioxidativas, inmunosupresión, edad, genotipo, estado de hiperinflamación). Durante la inmunonutrición los nutrientes se administran en cantidades supranormales para obtener un efecto farmacológico sobre uno o más componentes de la respuesta a la cirugía, trauma o infección. Muchos nutrientes son potencialmente inmunonutrientes, sin embargo, la mayoría de los autores, cuando hacen referencia a este tema, lo aplican especialmente a los ácidos grasos omega-3, los aminoácidos con contenido de sulfuro, la glutamina y la arginina.

En los últimos años se han investigado con gran interés una serie de propiedades inmunomoduladoras de algunas sustancias químicas aportadas en la nutrición estándar. Los ensayos más recientes sugieren beneficios adicionales con dietas inmunomoduladoras en comparación con las fórmulas estándar cuando se eligen las poblaciones adecuadas. Más de 27 estudios prospectivos randomizados utilizando fórmulas inmunomoduladoras han llegado a conclusiones muy similares, demostrando una disminución de las complicaciones infecciosas y un acortamiento de la estadía hospitalaria sin cambios en la mortalidad global. Aun hoy día, en algunas editoriales se continúa defendiendo a las fórmulas inmunomoduladoras como verdaderas panaceas, mientras que en otras se hace referencia a las mismas como un producto tóxico.

DISFUNCIÓN INMUNE EN SIRS-MODS

El síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) se caracteriza por la activación en cascada de mediadores inflamatorios liberados por leucocitos y células parenquimatosas activadas, así como por la activación del sistema del complemento y de la coagulación.

La inmunomodulación, planteada en los últimos años como parte del manejo de estos pacientes, está dirigida principalmente a la regulación de la respuesta inflamatoria excesiva, pero también a la restauración de las respuestas inmunes deprimidas.

La intervención inmunológica en el SIRS puede realizarse en varios niveles: 1) en la inducción primaria (por ejemplo, con anticuerpos antilipopolisacáridos o previniendo la activación del complemento), 2) en las citoquinas (por ejemplo, con anticuerpos o bloqueadores del TNF α) y otros mediadores, y 3) en los órganos blanco (por ejemplo, aumentando las defensas antioxidantes).

Literalmente se han evaluado cientos de agentes y sustancias en animales de experimentación. Algunos de ellos son prometedores, y se están evaluando clínicamente. Sólo algunas decenas han sido evaluados en el hombre en ensayos clínicos apropiados.

Aunque la aplicación de la inmunoterapia en el tratamiento y prevención del SIRS creó inicialmente un gran entusiasmo, especialmente a la luz de resultados exitosos en animales; fue ingenuo creer que realmente se habían conseguido las “balas mágicas” capaces de regular en forma rápida y segura estos complejos procesos. Hay una diferencia significativa entre los resultados de muchas de estas inmunoterapias en los ensayos preclínicos y los clínicos. Las explicaciones no son claras, pero es evidente que los modelos animales no reproducen en forma adecuada el SIRS humano. Además, hay insuficiente información sobre el tiempo óptimo, dosis y duración de estas terapias. Más importante aún, no se han delineado bien las estrategias óptimas de selección de los pacientes. A pesar de ello, la comprensión de la regulación de las citoquinas, de su transcripción y traslación aumenta constantemente, y se puede pensar que en el futuro se contará con terapias inmunológicas diseñadas específicamente para ser utilizadas en el momento adecuado en pacientes cuidadosamente seleccionados.

Las infecciones nosocomiales son típicas del SIRS-MODS (síndrome de disfunción orgánica múltiple) y generalmente ocurren al séptimo o décimo día de la injuria. Los sitios en que más frecuentemente se localizan son los senos paranasales, tracto respiratorio inferior, catéteres invasivos, prótesis y tracto urinario. Los organismos invasivos tienden a ser los de la flora intestinal normal que rápidamente colonizan la piel, intestino superior y tracto respiratorio en hasta el 80% de los pacientes. Los organismos más frecuentemente involucrados son *Pseudomonas sp*, *Enterobacter sp*, *Klebsiella sp*, *Candida sp* y *Staphylococcus epidermidis*; patógenos frecuentemente encontrados en aspirados de contenido gástrico, senos, catéteres y neumonías.

Hay dos hipótesis que explican cómo ocurre esta colonización, ambas originadas en la falla de la barrera intestinal. En una, el organismo migra desde el colon al intestino delgado, al estómago y al aparato respiratorio. En la otra, el organismo atraviesa la pared del intestino hasta el drenaje linfático y luego alcanza la circulación sistémica. La flora que migra es la aeróbica que está en el lumen, y no la anaeróbica de las criptas. Los mecanismos exactos no se conocen pero se piensa que influyen procesos tales como la isquemia-reperfusión, que ocurre en el intestino durante el shock, la atrofia de la mucosa durante el reposo intestinal, la depresión del sistema inmune inespecífico, evidenciada por la disminución de la Ig A, y la respuesta inflamatoria en la misma víscera.

Se cree que el intestino sería también el productor de enormes cantidades de mediadores inflamatorios. La descontaminación digestiva selectiva dirigida a disminuir la flora colonizadora, ha reducido las tasas de infección nosocomial, pero no ha demostrado mejorar el pronóstico de los pacientes.

APORTE NUTRICIONAL EN LA RESPUESTA INFLAMATORIA SISTÉMICA

La respuesta metabólica a la injuria aumenta los requerimientos de nutrientes y se pueden desarrollar rápidamente estados deficitarios en ausencia de provisión de cantidades adecuadas de

los mismos. Esto se relaciona en parte con las necesidades metabólicas aumentadas, con la inaccesibilidad a las reservas sanguíneas durante la inflamación, y con pérdidas aumentadas en materia fecal, orina, músculo y fluidos. Así, una de las mayores modalidades terapéuticas que mantiene la función inmune es la nutrición, ya sea enteral o parenteral.

Investigaciones recientes se han centrado en tratar de establecer el tiempo y la vía de administración de la nutrición como arma terapéutica para preservar o restaurar la función de barrera intestinal y reducir las infecciones nosocomiales. La nutrición enteral podría afectar directamente la barrera intestinal. Los estudios clínicos más ilustrativos se han efectuado en pacientes con trauma, en los cuales se ha establecido fehacientemente la utilidad de la nutrición enteral precoz antes de las 72 horas. Por el contrario, la nutrición enteral tardía no tendría influencia en el desarrollo del complejo SIRS-MODS. Un beneficio demostrado es la reducción de la incidencia de infecciones en aquellos pacientes alimentados dentro de los dos primeros días después de la injuria. Probablemente este efecto beneficioso sea el resultado de la acción de los nutrientes enterales sobre la barrera intestinal y las funciones inmunes.

LOS NUTRIENTES COMO MODULADORES DE LA RESPUESTA INFLAMATORIA

En los últimos años se ha considerado a la respuesta inflamatoria como un mecanismo patogénico para la disfunción de órganos, pudiendo ser el mayor factor contribuyente a la morbilidad, mortalidad y costo asociados en los pacientes con MODS. A partir de este concepto han surgido una serie de terapias destinadas a modular tal respuesta inflamatoria. Estas terapias son específicas e inespecíficas. Las terapias específicas están dirigidas a un mediador definido, como la endotoxina, receptores de IL-1 o TNF α . Han sido estudiados diversos anticuerpos monoclonales contra varios mecanismos involucrados en la patogénesis de la respuesta inflamatoria. Estos ensayos han arrojado resultados contradictorios. Se anticipa que en el futuro se probará la combinación de varias terapias, con múltiples agentes administrados juntos o a intervalos de tiempo variables.

El otro intento para modular la respuesta inflamatoria y la disfunción inmune asociada, no se focaliza en los mediadores inflamatorios, sino en la célula productora de estos mediadores y la célula receptora. Estas terapias inespecíficas se dirigen a los mecanismos de respuesta general como la generación de segundos mensajeros, liberación de eicosanoides desde las membranas celulares, y la regulación molecular del metabolismo. Algunos nutrientes específicos constituyen los agentes bajo investigación; estos nutrientes están diseñados para cumplir funciones celulares específicas. A esta aproximación se le llama farmacología de nutrientes o efectos farmacológicos de los nutrientes.

Los nutrientes más estudiados son aquéllos cuyo uso está dirigido a inhibir al macrófago sobreactivado y reducir la producción de IL, TNF y eicosanoides tales como PgE2 y LTB4, y a aquéllos destinados a estimular la producción linfocitaria en respuesta a la estimulación por un agente específico. Los primeros pueden incluir ácidos grasos omega-3, tales como ácido eicosapentanoico (EPA) y ácido docasahexanoico (DHA), y los últimos pueden incluir glutamina, arginina, uracilo o ácido ribonucleico (RNA).

La glutamina, que tradicionalmente se consideró un aminoácido no esencial en sujetos sanos, actualmente se considera como “condicionalmente esencial” en estados de enfermedad grave. En los estados catabólicos, se liberan grandes cantidades de aminoácidos desde el músculo. La alanina y la glutamina comprenden el 50 al 70% de los aminoácidos liberados. Una hipótesis relativa a la liberación de glutamina en el estrés es que este aminoácido provee una fuente energética vital para los enterocitos del intestino delgado, leucocitos y macrófagos en el sistema inmune, y para la homeostasis ácido-base en el riñón. Las células en rápida división consumen glutamina como fuente energética preferencial durante el estrés, y este aminoácido desempeña un rol esencial en la síntesis de ácidos nucleicos. A despecho de la significativa liberación de glutamina, sus niveles no parecen estar aumentados en la enfermedad crítica, pero si se observa una significativa disminución de los niveles plasmáticos en estos estados. Se ha comprobado que los niveles plasmáticos descienden en un 58% luego de la enfermedad crítica y permanecen bajos por 21 días. Esta deficiencia se ha asociado con un aumento de la mortalidad en los pacientes críticos. Un mecanismo responsable de este aumento de la mortalidad es que la deficiencia de glutamina podría dificultar la actividad de los linfocitos y neutrófilos. También es posible que la deficiencia de glutamina contribuya a una deficiencia de glutatión, antioxidante mayor de las células. Otro mecanismo propuesto por el cual la glutamina podría proteger al huésped en la enfermedad crítica es a través de la preservación de la función de barrera intestinal.

Recientemente, Novak y col. realizaron una revisión de los trabajos publicados con relación a la terapéutica con glutamina en los pacientes críticos. Este metaanálisis sólo incluyó los estudios realizados en pacientes quirúrgicos, evaluando los efectos de la glutamina con el tratamiento estándar. Cuando los resultados fueron evaluados en relación con la mortalidad, la administración de glutamina demostró una tendencia beneficiosa. La administración de glutamina también se asoció con una menor incidencia de complicaciones infecciosas y una menor estadía hospitalaria. En pacientes críticos, por su parte, la suplementación de glutamina se asocia con una disminución de las complicaciones y de la mortalidad, en particular cuando se utilizan altas dosis por vía parenteral. Se admite que la fórmula ideal debe incluir el dipéptido alanil-glutamina en dosis de aproximadamente 0,5 g/kg/día.

La arginina es un potente secretagogo endócrino que puede estimular la liberación de hormona del crecimiento, prolactina, insulina y glucagón. En cultivos celulares es esencial para el crecimiento pero no para la viabilidad ni liberación de citoquinas. La arginina es esencial en la síntesis de poliaminas y ácidos nucleicos y por tanto es necesario para las respuestas mitóticas. También es una gran fuente de óxido nítrico (ON). El ON es un importante mediador de la vasodilatación, de la síntesis proteica en los hepatocitos, y del transporte de electrones en la mitocondria hepática. Se han observado numerosos efectos inmunes con la administración de arginina, incluyendo sobrevida aumentada en los animales sépticos; aumento de la sobrevida de animales con tumores; aumento en el número de células T y respuestas de hipersensibilidad retardada en ratones atímicos, y aumento del rechazo a injertos en animales. Varios trabajos sugieren que el suplemento de arginina se puede asociar con la reducción de la estadía hospitalaria en pacientes operados de gran cirugía por cáncer.

Las purinas y pirimidinas son precursoras del ácido desoxirribonucleico (DNA) y del ácido ribonucleico (RNA). La restricción de los nucleótidos en la dieta resulta en supresión de la

respuesta inmune celular y prolongación de la sobrevivencia de los aloinjertos en roedores. La administración de uracilo en ratones puede restaurar la respuesta de tipo hipersensibilidad retardada a varios antígenos extraños, estimular las respuestas proliferativas antigénicas de células T y reducir la formación de abscesos por organismos Gram positivos. Los nucleótidos pueden ser también efectivos en promover la activación macrofágica de las poblaciones de inductores de T-helper. También se ha reportado que el uracilo revierte la inmunosupresión asociada a la transfusión sanguínea en modelos experimentales.

Los ácidos grasos poliinsaturados (PUFA) son el principal componente de las membranas celulares. Los mismos son responsables de la integridad estructural de las membranas, la producción y liberación de eicosanoides y la transducción de señales a través de las vías de segundo mensajero dependientes de fosfolípidos. Los principales PUFA constituyentes de las membranas son de la familia ω -6. Hay bajos niveles de la familia ω -3, que son los principales constituyentes de los aceites de pescado. La incorporación de los PUFA ω -3 tales como ácido eicosapentanoico (EPA) y ácido docosahexenoico (DHA) a los macrófagos ocurre entre las tres y seis horas en cultivos celulares y se establece a los pocos días *in vivo*. Una vez incorporados, aumenta la fluidez, disminuye la producción de inositol fosfato y la liberación de eicosanoides dienoicos, y se altera la liberación de interleuquina y del factor de necrosis tumoral en respuesta a los lipopolisacáridos. La liberación de los eicosanoides dienoicos y la liberación por los macrófagos de IL-1 y TNF α está relacionada a la relación ω -6/ ω -3 y al contenido total de PUFA ω -3 y ω -6 en la membrana celular. Los productos prostanoides del ácido eicosapentanoico son menos proinflamatorios que los del ácido linolénico. Un exceso relativo de sustratos del ácido linolénico estimula la producción de PGE₂, que disminuye la capacidad de las citoquinas para estimular la síntesis de IL-2 por células endoteliales y suprime las respuestas proliferativas de células T a lectina y a la estimulación a agentes específicos. En modelos de rata con peritonitis bacteriana, la administración de PUFA ω -3 en la dieta se asoció con una reducción en la mortalidad.

Los triglicéridos de cadena media (MCTs) contienen de 6 a 12 átomos de carbono. Luego de la administración enteral o parenteral, estos ácidos grasos son rápidamente removidos desde el plasma y constituyen una fuente inmediatamente disponible de energía. En contraste con los ácidos grasos de cadena larga, el transporte de los MCTs hacia el interior de la mitocondria no requiere de carnitina. Los mismos no son utilizados para la formación de eicosanoides, ofreciendo por lo tanto una alternativa para reducir la síntesis de mediadores inflamatorios.

Heller y col han descrito recientemente los efectos beneficiosos de los PUFA ω -3 en un gran estudio randomizado prospectivo que incluyó más de 600 pacientes quirúrgicos y de terapia intensiva. Los resultados muestran múltiples beneficios en la evolución clínica, que parecen ser proporcionales a la cantidad de ácidos grasos administrados. La administración de una dosis de 0,11 g/kg/día por una media de 8,7 días se asoció con una disminución de la mortalidad.

En el futuro, los pacientes podrán recibir una combinación de PUFAs n-6 para la provisión de ácidos grasos esenciales, PUFAs ω -3 con efectos inmunomoduladores y MCTs como fuente rápidamente disponible de energía, que previenen además el compromiso del SRE. Estos ácidos grasos pueden ser incorporados en una molécula de glicerol para producir lo que se conocen como lípidos estructurados.

EXPERIENCIAS CLÍNICAS CON FÓRMULAS INMUNOMODULADORAS

Basado en los estudios antes citados, se han diseñado una serie de fórmulas comerciales para actuar sobre la respuesta inflamatoria e inmunológica, que incluyen PUFAs ω -3 y otros sustratos potencialmente inmunomoduladores, tales como la arginina y nucleótidos. En un estudio prospectivo randomizado, multicéntrico y doble ciego, Bower y colaboradores comprobaron una significativa reducción en la estadía hospitalaria y en la frecuencia de infecciones adquiridas en UTI en pacientes tratados con nutrición enteral temprana con estas fórmulas experimentales. Desgraciadamente los trabajos se han efectuado con combinación de nutrientes y no se ha podido valorar el efecto individual de cada uno de ellos en el terreno clínico.

Si bien se ha demostrado que la nutrición enteral es superior a la nutrición parenteral en los pacientes que padecen afecciones graves, este efecto puede deberse en parte a la atrofia intestinal inducida por la NPT. En los modelos animales, la glutamina puede revertir parcialmente esta atrofia y el aumento de la permeabilidad asociado a la misma que, según se considera, induce traslocación bacteriana o absorción de otros mediadores proinflamatorios. Desafortunadamente, la administración de glutamina parenteral como procedimiento de rutina resulta difícil debido a la inestabilidad de la misma en forma de solución y a su escasa solubilidad. Existen, sin embargo, estudios recientes promisorios con dipéptidos de glutamina, que serían estables. Así, en Alemania se encuentran en uso los productos L-alanina-L-glutamina y L-glicina-L-glutamina.

El producto *Impact*® (Novartis) es una fórmula comercialmente disponible enriquecida con arginina, ácidos grasos ω -3 y RNA. Cerra, en pacientes críticos, mostró algunos beneficios en test *in vitro* de función inmune. En un estudio en trauma, el grupo con Impact tuvo una menor incidencia de SIRS y de MODS. Algunos estudios en pacientes oncológicos efectuados por Daly y colaboradores, obtuvieron resultados contradictorios. Aparentemente los pacientes tratados con la fórmula presentaron un número significativo menor de infecciones nosocomiales, pero se definió a éstas de manera imperfecta y no se estableció un buen balance entre grupo tratado y control. Bower, en un estudio en pacientes críticos, comprobó una mayor mortalidad con la fórmula y no halló diferencias en la incidencia de infecciones. Atkinson, por su parte, en otro grupo de pacientes críticos, encontró que la fórmula no cambiaba la mortalidad.

El *Immune-Aid*® es una fórmula enriquecida con glutamina, arginina y aminoácidos ramificados. Moore estudió la fórmula en 114 pacientes con trauma. No hubo diferencias en mortalidad o estadía hospitalaria, pero sí menos infecciones abdominales e incidencia de MODS. En otro estudio, Kudsk demostró menor número de infecciones y estadía hospitalaria en un grupo de pacientes con trauma severo.

Se han publicado tres grande estudios (Atkinson y col., Bower y col., y Galvan y col.) (Tabla 1) en pacientes en terapia intensiva para evaluar la utilidad de la inmunonutrición. En uno de ellos no se constató una mayor mortalidad en el grupo de inmunonutrición, pero no se reconocieron beneficios de la técnica en el análisis de intención de tratamiento. La inmunonutrición redujo la

mortalidad en otro, mientras que el tercero no demostró diferencias con el grupo control. Por ello es difícil recomendar inmunonutrición en esta población de pacientes.

Heys y col. concluyeron recientemente un metaanálisis de los estudios en que se utilizó la nutrición con suplementos (Impact, Immune-Aid) en pacientes con enfermedades críticas y con cáncer gastrointestinal, y comprobaron una significativa reducción en la incidencia de complicaciones infecciosas y en la estadía hospitalaria, pero sin efectos sobre la mortalidad.

Tabla 1. Sumario de los ensayos destinados a evaluar la inmunonutrición en pacientes en UTI.

Autor	N	Población	Fórmula	Comentarios
Atkinson y col.	390	UTI	Impact®	Sin diferencia con el grupo control
Bower y col.	296	Injuría, cirugía, sepsis en UTI	Impact®	Sin diferencia con el grupo control
Galban y col.	181	Sepsis en UTI	Impact®	Reducción en la mortalidad y bacteremia

Heyland y col. (2001), por su parte, realizaron una revisión de la evidencia con respecto al empleo rutinario de la inmunonutrición en los pacientes críticos, concluyendo que “en los pacientes críticos, la inmunonutrición no se asocia con ningún beneficio clínico aparente y puede ser riesgosa en cierto subgrupo de pacientes. Teniendo en cuenta los problemas metodológicos de los estudios primarios, el tamaño de las muestras, y la sugestión de que la inmunonutrición puede estar asociada con un aumento de la mortalidad en los pacientes críticos, no recomendamos la inmunonutrición en todos los pacientes críticos”.

Montejo y col., más recientemente, revisaron 26 estudios sobre inmunonutrición en pacientes críticos. La inmunonutrición se asoció con una menor incidencia de abscesos abdominales, neumonía nosocomial y bacteriemia. Los pacientes estuvieron menos tiempo en ventilación mecánica y tuvieron una menor estadía en terapia intensiva y en el hospital. La inmunonutrición, sin embargo, no redujo la mortalidad.

Grimble, en una revisión reciente, llega a la siguiente conclusión: “La administración de nutrientes que tienen efectos nutritivos y farmacológicos (inmunonutrición) puede contrarrestar los efectos adversos de la malnutrición y del deterioro de la función inmune en pacientes hospitalizados, y mejorar la evolución. Los estudios realizados permiten establecer las siguientes conclusiones: a) la inmunonutrición es más efectiva cuando se administra por vía enteral que parenteral; b) los efectos beneficiosos se demuestran más fácilmente en pacientes malnutridos; c) la arginina y los lípidos intravenosos pueden tener tanto efectos beneficiosos como contraproducentes; y d) dependiendo de la población de pacientes a los cuales se administra, la corrección del estrés oxidativo e inflamatorio por la administración de antioxidantes y ácidos graso omega-3, respectivamente, mejora la evolución en un amplio rango de pacientes”.



BIBLIOGRAFÍA

Atkinson S., Sieffert E., Bihari D.: A randomized controlled clinical trial of the enteral immunonutrition Impact in the critically ill. *Intensive Care Med* 22 (suppl 3): 351-1996

Atkinson S., Sieffert E., Bihari D.: A prospective, randomized, double-blind, controlled clinical trial of enteral immunonutrition in the critically ill. *Crit Care Med* 26:1164-1998

Beale R., Bryg D., Bihari D.: Immunonutrition in the critically ill: a systematic review of clinical outcome. *Crit Care Med* 27:2799-1999

Bower R., Lavin P., LiCari J.: A modified enteral formula reduces hospital length of stay (LOS) in patients in intensive care units. *Crit Care Med* 21 (suppl 4): 275-1993

Bower R., Cerra F., Burshadsky B.: 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* 23:436-1995

Braga M., Gianotti L., Cestari A.: Gut function and immune and inflammatory responses in patients perioperatively fed with supplemented enteral formulas. *Arch Surg* 131:1257-1996

Braga M., Gianotti L., Vignali A.: Artificial nutrition after major abdominal surgery: Impact of route of administration and composition of the diet. *Crit Care Med* 26:24-1998

Braga M., Gianotti L., Radaelli G.: Perioperative immunonutrition in patients undergoing cancer surgery. *Arch Surg* 134:428-1999

Cerra F., Lehmann S., Konstantinides N.: Improvement in immune function in ICU patients by enteral nutrition supplemented with arginine, RNA, and menhaden oil is independent of nitrogen balance. *Nutrition* 7: 193-191-1991

Cynober L.: Immune-enhancing diets for stressed patients with a special emphasis on arginine content: analysis of the analysis. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 6:189-2003

Daly J., Weintraub F., Shou J.: Enteral nutrition during multimodality therapy in upper gastrointestinal cancer patients. *Ann Surg* 221: 127-1995

Eyer S., Micon L., Konstantinides F.: Early enteral feeding does not attenuate metabolic response after blunt trauma. *J Trauma* 34: 639-1993

Galban C., Montejo J., Mesejo A.: An immune-enhancing enteral diet reduces mortality rate and episodes of bacteremia in septic intensive care unit patients. *Crit Care Med* 28:643-2000

Georgieff M., Tugtekin I.: Positive role of immune nutrition on metabolism in sepsis and multi-organ failure. *Kidney Int* 53, Supp 64, S80-1998

Goeters C., Wenn A., Mertes N.: Parenteral L-alanyl-L-glutamine improves 6-month outcome in critically ill patients. *Crit Care Med* 30:2032-2002

Grimble R.: Immunonutrition. *Curr Opin Gastroenterol* 21:216-2005



Heller A., Rossler S., Litz R.: Omega-3 fatty acids improve the diagnosis-related clinical outcome. Crit Care Med 34:972-2006

Heyland D., Cook D., Guyatt G.: Does the formulation of enteral feeding products influence infectious morbidity and mortality in the critically ill patient: A critical review of the evidence. Crit Care Med 22: 1192-1994

Heyland D.: Nutritional support in the critically ill patient: A critical review of the evidence. Crit Care Clinics 14: 423-1998

Heyland D., Novak F., Drover J.: Should immunonutrition become routine in critically ill patients? A systematic review of the evidence. JAMA 286:944-2001

Heys S., Walker L., Smith I.: Enteral nutritional supplementation with key nutrients in patients with critical illness and cancer. A meta-analysis of randomized controlled clinical trials. Ann Surg 229:467-1999

Hyltander A., Sadstrom R., Lundholm K.: Metabolic effects of structured triglycerides in humans. Nutr Clin Pract 10:91-1995

Kelly D., Wischmeyer P.: Role of L-glutamine in critical illness: new insights. Curr Opin Clin Nutr Metab Care 6:217-2003

Kudsk K., Minard G., Croce M.: A randomized trial of isonitrogenous enteral diets after severe trauma: An immune-enhancing diet reduces septic complications. Ann Surg 224: 531-1996

Martindale R., Maerz L.: Management of perioperative nutrition support. Curr Opin Crit Care 12:290-2006

McCowen K., Bistran B.: Immunonutrition: problematic or problem solving? Am J Clin Nutr 77:764-2003

Montejo J., Zarazaga A., Lopez Martinez J.: Spanish Society of Intensive Care Medicine and Coronary Units. Immunonutrition in the intensive care unit. A systematic review and consensus statement. Clin Nutr 22:221-2003

Moore F., Moore E., Kudsk K.: Clinical benefits of an immune-enhancing diet for early postinjury enteral feeding. J Trauma 37: 607-1994

Novak F., Heyland D., Avenell A.: Glutamine supplementation in serious illness: a systematic review of the evidence. Crit Care Med 30:2022-2002

Peck M.: Omega 3 polyunsaturated fatty acids: Beneficial or harm during sepsis? New Horizons 2:230-1994

Preiser J., Chiolerio R., Wernerman J.: Nutritional papers in ICU patients: what lies between the lines? Intensive Care Med 29:156-2003

Senkal M., Mumme A., Eickhoff U.: Early postoperative enteral immunonutrition: clinical outcome and cost-comparison analysis in surgical patients. Crit Care Med 25:1489-1997



Sepúlveda C.: Terapia inmunológica del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica. En: Castro J., Hernández G. (Edit.): Sepsis y Falla Multiorgánica. Libros Técnicos Mediterráneo Santiago 398:1999

Weissman C.: Recent controversies in nutrition for the critically ill patient. Inter J Intensive Care. Spring 2000

Wernerman J.: Glutamine and acute illness. Curr Opin Crit Care 9:279-2003

Wischmeyer P., Liedel J., Lynch J.: Glutamine reduces Gram negative bacteremia in severely burned patients. Crit Care Med 29:2075-2001

Wojnar M., Hawkins W., Lang C.: Nutritional support of the septic patient. Crit Care Clin 11:717-1995

Zaloga G.: Immune enhancing enteral diets: Where's the beef?. Crit Care Med 26:1143-1998

