

doi: 10.30827/ars.v63i4.25339

Artículos de revisión

Nutrición parenteral suplementada en el final de la vida: consideraciones nutricionales y tecnológicas

Supplemented parenteral nutrition at the end-of life: nutritional and technological considerations

Francisco Rivas-García¹  0000-0002-4488-8262

Rafael Giménez-Martínez²  0000-0003-3640-0738

Margarita López-Viota Gallardo³  0000-0002-7632-8868

¹Unidad Municipal de Salud y Consumo. Excmo. Ayuntamiento de Guadix (Granada).

²Departamento de Nutrición y Bromatología. Facultad de Farmacia. Universidad de Granada.

³Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica. Facultad de Farmacia. Universidad de Granada.

Correspondencia

Francisco Rivas García
saludyconsumo@guadix.es

Recibido: 10.07.2022

Aceptado: 05.09.2022

Publicado: 28.09.2022

Financiación

El presente trabajo no ha recibido ningún tipo de financiación.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Resumen

Introducción: El final de la vida (FV) implica un periodo en el cual una determinada enfermedad u otra situación conducen a un inexorable camino hacia la muerte. La situación clínica hace muy complejo el abordaje del FV, especialmente en aquellos estadios donde la vía parenteral constituye la única forma para proporcionar el soporte nutricional.

Método: Se realizó una revisión bibliográfica narrativa basada en la búsqueda, en distintas bases de datos tales como Medline, Science Direct y Scopus, de todos los artículos publicados, hasta marzo de 2021, que muestran una serie de consideraciones nutricionales y tecnológicas de la nutrición parenteral (NP) suplementada y sus posibles beneficios en el FV.

Resultados: Se hace necesario realizar una adecuada monitorización del FV con NP para determinar la importancia de adicionar suplementos nutricionales, por sus efectos beneficiosos, tales como glutamina, arginina, zinc, cromo, citrulina, selenio, zinc o coenzima Q para atenuar las alteraciones propias del FV y evitar nuevas complicaciones. También, deben considerarse una serie de criterios tecnológicos que garanticen la estabilidad de la NP y sus nutrientes.

Conclusiones: La NP suplementada que se administra en el FV implica controlar una serie de factores que están implicados en su estabilidad. Se han observado acciones beneficiosas de NP suplementada con zinc, selenio, cromo y taurina.

Palabras clave: nutrición parenteral; enfermedad crítica; suplementos dietéticos; enfermo terminal.

Abstract

Introduction: The end of life (OL) implies a period in which a certain disease or other situation leads to an inexorable path towards death. The clinical situation makes the approach to VF very complex, especially in those stages where the parenteral route is the only way to provide nutritional support.

Method: A narrative bibliographic review was carried out based on the search in different databases such as Medline, Science Direct and Scopus of all the articles published until March 2021 that show a series of nutritional and technological considerations of supplemented parenteral nutrition (PN) and your possible benefits at EOL.

Results: It is necessary to carry out adequate monitoring of FV with PN to determine the importance of adding nutritional supplements, due to their beneficial effects, such as glutamine, arginine, zinc, chromium, citrulline, selenium, zinc or coenzyme Q to attenuate the alterations typical of FV and avoid new complications. Also, a series of technological criteria must be considered to guarantee the stability of the NP and its nutrients.

Conclusions: The supplemented PN that is administered in the FV involves controlling a series of factors that are involved in its stability. Beneficial actions have been observed with NP supplemented with zinc, selenium, chromium and taurine.

Keywords: parenteral nutrition; critical illness; dietary supplements; terminally ill

Puntos clave

El FV es una compleja situación que implica un pronóstico irreversible para una patología, que finaliza con el fallecimiento de la persona. Uno de los aspectos de interés, se centra en la NP, que ha mostrado una rápida evolución, desde su inicio, en su tecnología y formulación. En este sentido, la suplementación está adoptando un papel muy importante por su gran utilidad para atenuar las alteraciones propias del FV y evitar nuevas complicaciones.

Introducción

El FV implica la existencia de un pronóstico irreversible que conlleva con el fallecimiento. En algunas circunstancias, es una enfermedad terminal la responsable del FV, y que considerando los criterios de la Sociedad Española de Cuidados Paliativos (SECPAL), dicha enfermedad se caracteriza, por ser una enfermedad incurable, con pronóstico de vida no superior a 6 meses y en la que se presenta una multifactorialidad de sintomatología variada y cambiante^(1,2).

Son numerosos los recursos, que ofrece el desarrollo científico y tecnológico, por los cuales se puede llegar al FV con unos adecuados cuidados que garanticen un óptimo estado de confort. Por tanto, se debe considerar que el auge de la ciencia médica es fundamental para aliviar a las personas que se hallan en el FV cuando ya no es posible curar, ofreciéndoles recursos que garanticen morir con dignidad; entendiéndose esta expresión como un proceso basado en el alivio de dolor, y fundamentado en la libertad de decisión individual⁽²⁾.

El abordaje del FV es multifactorial y está condicionado por multitud de circunstancias que, en gran número de ocasiones, generan grandes cuestiones que se enmarcan en el campo de los dilemas bioéticos. Uno de los aspectos de interés relacionados con ese final se centra en el tratamiento nutricional en cualquiera de sus modalidades, incluida la NP, que puedan requerir las personas afectadas, entendiéndose como un cuidado básico y no como un tratamiento, pues en este último caso podría tener un carácter renunciabile por el paciente y precisamente, lo que se pretende analizar en el presente trabajo es la importancia y/o mejora que puede aportar la NP suplementada^(3,4).

En el abordaje de la NP suplementada se disponen de numerosos recursos que permiten aliviar a las personas cuando ya no es posible curarlas. El soporte nutricional (que puede administrarse por vía oral, enteral o parenteral) tiene bastante importancia y forma parte de los distintos cuidados paliativos que deben proporcionarse a los enfermos con objeto de mejorar su calidad de vida, en un periodo que puede abarcar seis meses, pero que dependiendo de la evolución y progreso de su patología puede ser mucho más corto^(4,5).

Actualmente, la NP ha mostrado una rápida evolución desde sus inicios, generando una innovación en su tecnología y formulación, donde los suplementos nutricionales están adoptando una importancia fisiológica muy útil. No obstante, la NP debe combinar aspectos farmacéuticos y nutricionales para garantizar que el suplemento adicionado no sea un inconveniente y/o que afecte a la y estabilidad de la NP^(6,7,8).

Por tanto, el presente trabajo de revisión bibliográfica narrativa tiene por objeto analizar las consideraciones nutricionales y tecnológicas de la NP suplementada, así como sus posibles beneficios para mejorar y/o paliar algunos síntomas propios del FV.

Métodos

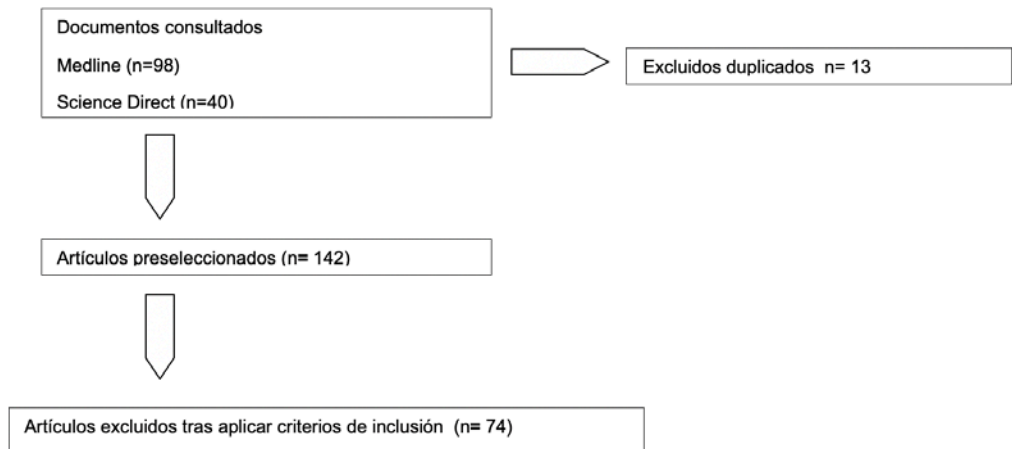
Se realizó una revisión bibliográfica narrativa basada en la búsqueda en distintas bases de datos tales como Medline, Science Direct y Scopus de todos los artículos publicados hasta marzo de 2021. Para obtener la información se han empleado las palabras claves “parenteral nutrition and end of life”, “supplemented parenteral nutrition”, “supplemented parenteral nutrition and end of life”, “supplemented parenteral nutrition and critical disease”, “parenteral nutrition and trace elements”, “end of life and

nutrition care”, “glutamine and parenteral nutrition”, “taurine and parenteral nutrition”, “arginine and parenteral nutrition”, “citrulline and parenteral nutrition”.

Los filtros utilizados, en esta búsqueda, en las bases de datos, que así lo permitían, fueron estudios realizados en humanos y publicaciones en español e inglés. De los artículos seleccionados se excluyeron, de la revisión, aquellos que no cumplían con los siguientes criterios de inclusión: a) estudios realizados en humanos; b) publicaciones sobre suplementación nutricional orientada al FV.

Inicialmente se examinaron títulos y resúmenes de 155 artículos de los cuales 13 se encontraban duplicados por lo que se excluyeron. Posteriormente, se aplicaron los criterios de exclusión de los cuales quedaron 68 artículos. Además, se han consultado 3 libros y 2 páginas web de las cuales se obtuvieron 2 documentos de interés e incluidos.

Se incorporaron 2 documentos obtenidos de otras fuentes.



Resultados y discusión

Importancia de la NP en el FV.

La malnutrición es uno de los problemas más frecuentes en el FV⁽¹²⁾ que varía según el estado de la misma. Por ello, los criterios varían en función de últimos días u horas previos al fallecimiento. En este sentido, se hace necesario mencionar brevemente las etapas más críticas por las que se puede pasar antes de la muerte, donde coexisten alteraciones que imposibilitan la normal alimentación e hidratación y que serían susceptibles del uso de la NP:

a) Etapa previa al estado de agonía. Implica desde el diagnóstico de una situación irreversible hasta la etapa de agonía. La alimentación deberá adaptarse a los síntomas que puedan surgir. En este sentido, se puede utilizar la alimentación básica adaptada y los suplementos nutricionales. Todo ello, deberá contener una elevada densidad energética y un carácter hiperproteico, sin olvidar la importancia de una adecuada ingesta de vitaminas y minerales; de hecho un déficit de vitamina B₁₂ se asocia con un deterioro de la función neurológica y cognitiva. A todo lo anterior, se deberá considerar las recomendaciones dietéticas específicas para cada situación clínica concreta.

b) Agonía. Abarca los 3-5 días previos a la muerte, y en ella se observa un deterioro integral de las funciones vitales, tales como la disminución o anulación de las funciones digestivas, renal y mental que se acompañan de un elevado grado de incapacidad funcional⁽¹³⁾.

La hidratación no está indicada en el paciente moribundo pues podría incrementar los síntomas de la fase agónica. No obstante, hay otros posicionamientos que consideran lo contrario¹⁴. De hecho, mu-

chos dilemas éticos, en el proceso de decisión acerca de la NP en el FV, podrían evitarse si el paciente y la familia participan en las decisiones. También, el desarrollo de métodos para evaluar los efectos y beneficios de la NP resulta útil para ayudar a la toma de decisiones de los profesionales sanitarios⁽¹⁴⁾.

Se hace necesario destacar que el FV, provocado por una enfermedad terminal u otra circunstancia, se corresponde con un estado crítico en el cual se producen una serie de alteraciones del metabolismo de los hidratos de carbono, proteínas y lípidos (Tabla 1) como respuesta metabólica al estrés que genera el estado crítico, que lleva asociado una situación de hipermetabolismo que pretende sostener las funciones vitales, la respuesta inflamatoria, la función inmunológica y la reparación tisular⁽¹⁵⁾.

Tabla 1. Alteraciones metabólicas de macronutrientes en la ET y sus consecuencias^(16,17,18,19).

Hidratos de carbono	Proteínas	Lípidos
-Aumento de catabolismo, neoglucoogénesis y resistencia periférica a la insulina. Hiperglucemia Hiperlactatemia	-Gluconeogénesis Hipoalbuminemia. Catabolismo proteico -Reducción de eliminación de nitrógeno	-Aumento lipólisis -Deficiencia de ácidos grasos de cadena larga

La NP se debe orientar para aliviar, en lo posible, el sufrimiento físico y emocional. De ahí que, la actuación debe ser valorada individualmente, para conocer su repercusión sobre la calidad de vida del paciente⁽²⁰⁾. El objeto de la NP es paliar la desnutrición existente, siendo uno de los principales problemas la caquexia, que aparte de ser un factor de mortalidad, puede relacionarse con depresión, ansiedad y deterioro de la calidad de vida⁽²¹⁾.

En la presente revisión bibliográfica, cuando se menciona NP se engloba a la total, es decir aquella donde los requerimientos nutricionales del paciente son administrados por vía intravenosa y que se caracteriza por: a) aportar todos los nutrientes necesarios; b) requiere el uso de vía central (vena subclavia o yugular,) accesos periféricos que desemboquen en estas venas; c) admitir soluciones hipertónicas (osmolaridad alta>900 mOsm/l); d) administrar prolongadamente (semanas o meses). No obstante, la NP no está exenta de complicaciones, especialmente las metabólicas, que deben considerarse para su suplementación (Tabla 2)^(22,23,24,25).

Tabla 2. Complicaciones metabólicas de la NP.

Hiperglucemia	Aumenta el riesgo de mortalidad y hospitalización
Hipoglucemia	Hospitalización y mortalidad por desajustes entre dextrosa e insulina.
Hipertrigliceridemia	Incremento del riesgo de pancreatitis y alteraciones en el funcionamiento pulmonar.

Componentes de la NP: Generalidades de interés en el FV.

Existen numerosos posicionamientos sobre la utilidad de la NP suplementada en el FV tales como: a) contribuir a la calidad de vida del enfermo por su carácter emocional positivo⁽²⁶⁾, b) reducir la inflamación pulmonar debido a un incremento de Inmunoglobulina A⁽²⁷⁾, c) mantener la masa muscular debido a el incremento de la función mitocondrial⁽²⁸⁾, d) mejorar la función inmunitaria por incremento de los linfocitos Th2 de carácter antiinflamatorio⁽²⁸⁾, e) atenuar el estrés oxidativo ya que baja la respuesta inflamatoria⁽²⁸⁾ y f) minimizar el estado catabólico a largo tiempo⁽²⁹⁾.

Una vez enumerados los beneficios de la NP, se hace necesario abordar los distintos componentes que suelen integrar la NP de utilidad en el FV^(30,31):

A) Hidratos de carbono. Constituyen la principal fuente energía, y se requiere un aporte de 4-5 g/kg peso/día. Pueden incorporarse alguno de los siguientes tipos:

A.1. Soluciones de glucosa. Determinan la osmolaridad de la solución y pueden utilizarse en formato de glucosa anhidra o monohidratada. La glucosa es el hidrato de carbono de uso preferente, por su utilidad y bajo coste. Se debe vigilar que la osmolaridad no supere los 1000 Osm/L. Son muy estables tras su esterilización en autoclave.

A.2. Soluciones de glicerol. El glicerol es menos utilizado, excepto en aquellas situaciones donde se pretende una menor respuesta insulínica o que exista una hiperglucemia por estrés de difícil control. Se debe vigilar la NP suplementada que use glicerol ya que un exceso del mismo puede provocar problemas de hemolisis.

A.3. Polioles. Son menos usados debido a las controversias que genera la posible mezcla integrada, además de la glucosa por fructosa, xilitol, sorbitol y glicerol dada su relación con procesos de acidosis láctica.

B) Aminoácidos (Aa). Se usan Aa esenciales y no esenciales en forma de soluciones cristalinas comerciales (Aminosyn II[®], Clinisol[®], Freamine[®], Phosol[®]). Los requerimientos proteicos diarios dependerán del grado de estrés metabólico, pudiendo oscilar entre 1-2g/kg peso/día. Con respecto a la administración de los Aa, algunos suelen aportarse como precursores para incrementar su solubilidad en la NP como es el caso de tirosina y cisteína. Otros, son administrados como dipéptidos (glutamina, tirosina) para mejorar la estabilidad y solubilidad de la fórmula. Se ha observado que la utilización de soluciones enriquecidas en Aa de cadena ramificada, genera controversia ya que se carece de un consenso en su utilización como sustrato energético, así como para incrementar la síntesis y el recambio proteico. No obstante, en casos graves hay que modificar los Aa administrados para controlar adecuadamente aquellos aspectos que puedan provocar un incremento de los Aa de carácter aromático y su alteración del estado mental⁽³²⁾.

C) Lípidos. Son responsables del descenso de la osmolaridad de la mezcla. La aportación de los lípidos en forma de emulsión O/W, tiene función energética y una potencial modulación positiva de la respuesta inflamatoria por lo que se requieren 1,5-2,5 g/kg peso/día. Los lípidos se incorporan a la NP mediante la administración de ácidos grasos esenciales en forma de triglicéridos (TG). Con respecto a los ácidos grasos utilizados, pueden ser de cadena larga (procedentes de aceite de soja, cártamo o girasol) que suelen ser más inestables y de fácil peroxidación lipídica, o mezclas de cadena larga y corta al 50% que han mostrado más estabilidad, menores complicaciones hepáticas y mejor balance nitrogenado. También, se ha observado que en estas emulsiones los tocoferoles se vehiculizan con las grasas (protección frente al daño oxidativo celular) y vitamina K (compatible con aceite de oliva o soja). Es importante destacar el papel positivo de la vitamina D en la función inmunitaria de pacientes con COVID-19 y por tanto, la necesidad de suplementación de las formulaciones de NP en aquellas personas que presentan déficit⁽³³⁾. Los lípidos se utilizan en forma de emulsión lipídica, y para su estabilización se requieren emulgentes (lecitina de huevo), isotonzantes (glicerol) y estabilizantes (oleato sódico) con objeto de que las gotículas lipídicas que se formen sean similares a los quilomicrones humanos, pero con distintos tipos de ácidos grasos, menos colesterol, sin apoproteínas y con más fosfolípidos⁽³²⁾.

Entre las emulsiones lipídicas comerciales, más frecuentes, se encuentran Intralipid[®] (aceite de soja), Nutralipid[®] (aceite de oliva al 80% y aceite de soja al 20%), Clinolipid[®] (aceite de oliva 80%, aceite de soja 20%, SOLE[®] (aceite de soja), SMO Lipid[®] (aceite de oliva, de pescado, soja y triglicéridos de cadena media) y Omegaven[®] (aceite de pescado). En situaciones críticas, se han observado distintos efectos, por parte de SOLE[®] tales como descenso de la sepsis, del ratio de linfocitos T helper y T supresores, así como el papel de las mezclas de triglicéridos cadena larga/corta en el aumento de albúmina, EPA y DHA⁽³⁴⁾.

D) Electrolitos. Los requerimientos basales de electrolitos por NP son 1-2 mEq/kg/día de sodio y potasio, 10-15 mEq/día de calcio, 8-20 mEq/día de magnesio y 20-40 mmol/día de fosfato para mantener el equilibrio ácido-base. No obstante, hay que valorar el estado nutricional en el FV, así como las pérdidas de nutrientes, que puedan producirse, para determinar sus requerimientos diarios. Se usan preparados de electrolitos aislados que incluyen sodio, potasio, calcio, cloro, magnesio y fósforo. En este sentido, el modo y momento de su incorporación a la NP pueden condicionar la estabilidad de la formulación.

E) Vitaminas. Se incluyen vitaminas liposolubles (A, D, E, K) e hidrosolubles (B₁, B₂, B₆, B₉, B₁₂). Es frecuente tener que adicionar suplementos en función de las necesidades recomendadas y requerimientos de la persona enferma⁽³¹⁾.

F) Oligoelementos. En este grupo se integran cobre, cobalto, cromo, flúor, yodo, manganeso, molibdeno, níquel, selenio y zinc. Su carencia se asocia a diversas anormalidades funcionales y estructurales, debido a que los oligoelementos desempeñan un importante papel como cofactores enzimáticos. Actualmente, no es posible individualizar la prescripción de oligoelementos, sino que existen preparados de oligoelementos⁽³¹⁾.

G) Fármacos. La adición de medicamentos a la NP debería evitarse en la medida de lo posible. No obstante, existen casos en los que son útiles, por lo que en la bolsa de NP solo se pueden adicionar fármacos siempre que no se degraden, no desestabilicen la emulsión lipídica y la farmacocinética sea adecuada durante la administración. En este sentido, algunos de los fármacos más utilizados en NP⁽³⁵⁾ incluyen: a) La insulina, necesaria en situaciones de hiperglucemia en pacientes con diabetes preexistente o en hiperglucemia por estrés; b) antihistamínicos H2 (ranitidina y famotidina) que suelen ser más estables si la NP incluye lípidos; c) octreotida y somatostatina, cuya estabilidad se reduce a 24-48 horas en la bolsa de NP por lo que periodos más prolongados cursan con adherencia a la bolsa y por tanto, el descenso de la biodisponibilidad⁽³⁶⁾; d) heparina, cuya adición a la NP genera controversia por el balance riesgo-beneficio pues aunque disminuye el riesgo de tromboflebitis en personas sometidas a NP, también hay que vigilar la interacción que se puede desarrollar entre las cargas negativas y positivas de la heparina con el calcio de las gotículas de grasa, lo que puede cursar con una desestabilización y separación de las fases de la emulsión de la NP⁽³⁷⁾. Con respecto a fármacos y NP no se puede obviar que hay que evitar la administración de dos o más fármacos conjuntamente.

H) Agua. Se usa agua esterilizada para inyectables añadiéndose la cantidad justa para el volumen final de la mezcla. Se requiere que la cantidad diaria de agua oscile entre 30-40 mL/kg peso/día.

Todos los componentes de la NP suplementada, descritos anteriormente, pueden administrarse mediante mezcla binaria (un espacio compartido con hidratos de carbono, Aa y micronutrientes más otro espacio con aporte graso) lo que se denomina una bolsa bicameral, o por una mezcla ternaria donde todos los componentes se hallan en una única bolsa, que presenta una serie de ventajas tales como fácil administración, reducción de complicaciones por infecciones, descenso de la osmolaridad de la solución y por tanto, menor riesgo de padecer tromboflebitis, así como un mayor cumplimiento terapéutico en el caso de NP domiciliaria, menor tiempo de perfusión y mayor tolerancia venosa por isotonicidad, entre otros⁽³⁸⁾.

NP suplementada. Compuestos de interés.

La NP suplementada implica la adición de nutrientes, en formulaciones estándar o individualizadas, según las necesidades de los pacientes. En este sentido, no debe obviarse que la suplementación vitamínica puede ser limitada y que el uso de minerales solo debe establecerse cuando las condiciones clínicas lo aconsejen.

Así, en el FV, sería útil la adición de suplementos cuando, tras una monitorización y evaluación del paciente, se detecte: a) un requerimiento aumentado de algunos nutrientes; b) pérdidas de nutrientes; c) fallos en la utilización de nutrientes; d) interacciones fármaco-nutriente; e) mejora de la calidad de vida en la situación patológica. En este sentido, existen numerosos nutrientes y compuestos de interés que pueden utilizarse en NP, por lo que resulta útil destacar sus implicaciones nutricionales y tecnológicas:

A) Glutamina

En pacientes críticos, la glutamina (Glu) actúa como sustrato energético para la gluconeogénesis, síntesis proteica y para las células del sistema defensivo. Está indicada para reducir la incidencia de infecciones y la restauración linfocitaria. Se administra como dipéptidos de L-alanil-L-glutamina y Glicil-L-glutamina. Se debe vigilar su suplementación excesiva ya que puede afectar al sistema renal, hepático y sistema nervioso central⁽³⁰⁾.

Las situaciones críticas provocan un descenso de los niveles de Glu en el organismo, asociándose con mortalidad por lo que, aunque pueda sintetizarse por el organismo, es necesario aportarla ya que cumple con una función como protector tisular, regulador de la función inmunitaria e inflamatoria, atenuar la acción antioxidante y protección del metabolismo en situaciones de estrés metabólico⁽³⁹⁾.

Existe controversia con respecto a su uso en NP para casos de insuficiencia hepática aguda, insuficiencia renal y traumatismo craneoencefálico, pero si se aconseja dicha suplementación en situaciones de septicemia, isquemia miocárdica crítica y neurocríticos, ya que se ha observado una reducción significativa de las complicaciones infecciosas y metabólicas, así como mortalidad⁽⁴⁰⁾.

Actualmente, los estudios más recientes muestran discrepancias en el uso de la Glu y parte de ellos concluyen que, aunque la suplementación haya sido recomendada en guías de sociedades internacionales, también existen datos que no aconsejan su uso indiscriminado en pacientes críticos ya que no existe una adecuada relación beneficio/riesgo. Por tanto, los estudios recientes no muestran que la suplementación con Glu y antioxidantes sea eficaz y tolerada por los pacientes en estado crítico^(41,42). A pesar de todo ello, hay estudios que constatan una reducción de la resistencia a la insulina y la mortalidad en los seis meses en pacientes que habían recibido NP suplementada con Glu^(43,44).

B) Arginina

La arginina (Arg) es un Aa no esencial, sin embargo, se considera, condicionalmente esencial cuando la disponibilidad de Arg endógena sea insuficiente para satisfacer las demandas metabólicas⁽³⁰⁾. Los estudios que relacionan Arg con NP en estado crítico han mostrado que: a) personas con pre y post cirugía presentan datos clínicos más favorables⁽⁴⁵⁾; b) no existen datos de inmunotoxicidad en formulaciones con L-arginina⁽⁴⁶⁾; c) existe seguridad de la administración de Arg por vía enteral o parenteral⁽⁴⁷⁾; d) la suplementación reduce la mortalidad y complicaciones debido a su capacidad para estimular la síntesis de hormonas (insulina, glucagón y catecolaminas), aspecto útil donde hay un elevado catabolismo⁽⁴⁸⁾.

C) Taurina

La taurina (Tau) es un Aa no proteico muy útil para los pacientes sometidos a NP domiciliaria ya que en el FV, los niveles plasmáticos suelen ser bajos, por lo que la suplementación resulta muy necesaria para provocar efectos positivos en el sistema cardiovascular, neuroprotección, protección visual y osmoregulación, así como una acción antioxidante, antiinflamatoria e inmunomoduladora⁽⁴⁹⁾.

D) Citrulina

El interés de la citrulina (Citr) en el campo de la nutrición clínica es relativamente reciente. Con independencia de sus propiedades antioxidantes, es clave fundamental en la homeostasis de la síntesis de proteínas y del metabolismo del óxido nítrico. No obstante, en la actualidad no hay indicaciones claras ni evidencias científicas sobre su beneficio en el FV⁽⁴⁹⁾.

F) Lípidos

Los lípidos muestran un especial interés por su uso como vehículos de vitaminas liposolubles. No obstante, la literatura científica ha evidenciado que: a) la NP suplementada reduce el riesgo de infección y sepsis entre el 40% y 56%, respectivamente, y que la duración de la estancia, tanto en la unidad de cuidados intensivos como en el hospital, se reduce, aproximadamente en dos días⁽⁵⁰⁾; b) la inclusión de aceite de oliva y aceite de soja, triglicéridos de cadena media, aceite de oliva y aceite de pescado, pueden ser una alternativa viable para la NP, sin embargo, algunos ensayos clínicos han planteado dudas sobre los beneficios nutricionales⁽⁵⁰⁾.

G) Electrolitos

Los electrolitos (cloruro, fosfato, acetato, sodio y potasio) tienen un papel fundamental en la regulación de muchos procesos fisiológicos. No existe un patrón estándar que obligue a dicha suplementación, sino que deberá considerarse el beneficio/riesgo en función de las condiciones fisiológicas en el FV⁽³¹⁾.

No obstante, es útil realizar algunas consideraciones con respecto a los electrolitos tales como:

1. Las deficiencias de sodio suelen ir añadidas a las pérdidas de agua corporal del paciente; de ahí que, la suplementación deberá considerarse con respecto a su balance hídrico⁽⁵¹⁾.
2. Debe vigilarse el ritmo de infusión del potasio para evitar una potencial parada cardíaca por una excesiva velocidad de administración⁽⁵¹⁾.
3. Se valorará la suplementación de magnesio como sulfato de magnesio para pacientes con desnutrición y sometidos a NP total durante periodos prolongados⁽⁵²⁾.
4. La suplementación de fosfato debe ser suficiente para restaurar el déficit de fosfato intracelular y compensar la caída de fosfato plasmático en el FV que curse con desnutrición, hiperglucemia y/o insuficiencia renal⁽⁵³⁾.

H) Elementos traza

Los elementos traza juegan un importante papel en la NP pero no deben utilizarse con carácter rutinario sin previa valoración clínica⁽³¹⁾, de hecho, tanto su deficiencia como exceso pueden ser constitutivos de toxicidad y ausencia de nutrientes necesarios que implicarían la génesis de diversas patologías y alteraciones fisiológicas tal y como se describen en la tabla 3:

Tabla 3. Alteraciones asociadas a deficiencias de elementos traza⁽⁵⁴⁾.

Elemento traza	Problemas relacionados con deficiencia en NP
Selenio	Cardiomiopatía, macrocitosis, debilidad muscular, pigmentación piel y pelo.
Zinc	Diarrea, alopecia, estomatitis, glositis, úlceras perianales, enteropatías, neutropenia, problemas del sistema inmune. Útil la suplementación en casos de sepsis e hipermetabolismo.
Cobre	Anemia, neutropenia, trombocitopenia, pancitopenia, destrucción ósea, mieloneuropatía. Hay que vigilar la posible toxicidad ya que pueden producirse casos de disfunción hepática y colestasis, de hecho, si existen estas patologías, se debe suprimir la suplementación. La suplementación se administra mediante la formación de complejos con Aa.
Manganeso	La deficiencia no suele generar problemas, sino la toxicidad asociada por una suplementación innecesaria que se relaciona con problemas tales como dolor de cabeza, disartría, distonía, neuropatía periférica.
Cromo	No es habitual deficiencias en NP aunque si existen se relacionan con anomalías del metabolismo de la glucosa, de ahí, la importancia de monitorizar adecuadamente en caso de suplementación necesaria. Vigilar la suplementación en casos de insuficiencia renal.
Hierro	Se ha observado que su deficiencia, en pacientes sometidos a NP, provoca anemia.
Molibdeno	La mayoría de las formulaciones de NP tienen molibdeno en su composición y no se han descrito efectos.
Iodo	No se observan deficiencias que obliguen a su incorporación y suplementación en NP.

Los elementos traza, más utilizados en la NP suplementada, y sus principales consideraciones, se describen a continuación:

A) Zinc. Se puede suplementar por vía intravenosa, enteral u oral, aunque su absorción dependerá de la forma de administración. Así, los complejos de zinc se unen a aspartato, cisteína, histidina o metionina para una mayor absorción⁽⁵⁵⁾.

B) Selenio. Es un oligoelemento con acciones antioxidantes, antiinflamatorias e inmunológicas, por lo que se recomienda adicionar selenio de forma rutinaria a todas las soluciones de NP. Aunque se han realizado estudios para evaluar los beneficios de la suplementación, las diferencias se asocian a la vía de suplementación (parenteral vs enteral), dosis diaria de selenio (dosis alta vs dosis baja), uso de un bolo de carga, selección del paciente (sépticos y no sépticos) y la suplementación de otros antioxidantes (monoterapia vs cócteles antioxidantes). Se ha determinado que tiene un efecto beneficioso en la formación de selenoproteínas con acción antioxidante frente los radicales libres que se forman como consecuencia del estado de metabólico en el FV⁽⁵⁶⁾.

C) Cromo. Promueve las acciones de la insulina, mejora su actividad en el tejido periférico y reduce los requisitos de insulina. Se ha descubierto que los pacientes que reciben NP no suplementada con cromo presentan deficiencia de este elemento traza. Sin embargo, su administración provoca un mejor control de la glucosa, aspecto útil en la hiperglucemia. Actualmente, no se han descrito casos de toxicidad por cromo en NP⁽⁵¹⁾.

D) Coenzima Q. Puede ser un interesante suplemento, del cual se requieren más estudios, y cuya interacción sinérgica con el selenio muestra beneficios para el suministro de energía celular así como antioxidante. La solubilidad de la coenzima puede afectarse por variaciones del pH⁽⁵⁷⁾.

E) Vitaminas. Los pacientes críticos cursan con una serie de deficiencias vitamínicas que obligan a su suplementación, así se administran como complemento comercial multivitamínico integrado por Vitamina C, A, E, K y del complejo B (B₁, B₂, B₃, B₆, B₇, B₁₂)⁽³¹⁾.

Consideraciones tecnológicas de la NP suplementada.

La NP suplementada requiere de la participación indispensable de la tecnología farmacéutica para garantizar que los componentes presenten la estabilidad requerida para su óptima administración y utilización por el organismo. Se describen por grupos, los principales aspectos a considerar:

- Aminoácidos.

Los Aa tienen unas funciones tecnológicas definidas tales como prevenir la inestabilidad de emulsiones; evitar la precipitación de calcio y oligoelementos; actuar de amortiguadores cuando el pH es bajo y alterar las emulsiones; potenciar la acción de los emulgentes por parte de los Aa básicos, y disminuir el efecto estabilizante de las emulsiones⁽³²⁾.

Existen una serie de aspectos que pueden afectar a los Aa de la NP suplementada, y por tanto a la estabilidad de las emulsiones tales como la concentración de oxígeno (provoca oxidación de los mismos); bisulfito sódico (degrada el triptófano); pH < 4 (hidrólisis de prolina e histidina) y la presencia de cobre (generación de precipitación de sulfuro de cobre). No obstante, el pH y la concentración de Aa básicos condicionarán la estabilidad⁽⁶⁾.

- Vitaminas.

Los factores que pueden afectarlas y por tanto, generar inconvenientes tecnológicos en el desarrollo de la NP suplementada incluyen la fotólisis (por luz ultravioleta y fluorescente), adsorción en la bolsa y reacciones de óxido-reducción; todo ello, acelerado por un incremento del pH, temperatura y la presencia de cobre y bisulfito sódico.

Concretamente, se ha observado una inactivación de la vitamina C en presencia de cobre y oxígeno, mientras que las vitaminas B₁, B₉, B₆ se inactivan en presencia de hierro; también es destacable, que un pH alcalino inactiva las vitaminas hidrosolubles y la vitamina A. Otras interacciones se han producido entre la combinación de vitamina K y B₁₂, con pérdida de esta última.

Adopta una especial relevancia el papel de la luz y los oligoelementos en la degradación de las vitaminas liposolubles por fotoperoxidación generando la destrucción de las vitaminas y la génesis de radicales que pueden agravar el estado de la enfermedad^(59,60).

También, se ha comprobado que una suplementación excesiva con vitaminas A, D, E y K puede provocar acumulación y toxicidad que se relaciona con problemas de fallo renal. El tipo de bolsa de la NP suplementada adopta un importante papel en el mantenimiento de la estabilidad de las vitaminas C, A y E garantizando su fotoprotección y no adsorción a la bolsa⁽⁶¹⁾. No obstante, en la bolsa hay vitaminas que merecen especial atención en relación con su estabilidad:

a) Vitamina C. Puede sufrir procesos quelantes, debidos al contenido en cisteína del Aa, y oxidativos por parte de la permeabilidad del oxígeno de la bolsa. De interés, resultan los procesos degradativos que pueden desarrollarse por el incremento de la temperatura⁽⁶¹⁾; b) Vitamina A. Sufre procesos degradativos por fotoperoxidación, lo cual implica la necesidad de fotoprotección de la bolsa. Existen discrepancias con respecto a la adsorción de dicha vitamina al PVC de las bolsas de NP, lo cual podría influir en la velocidad de absorción⁽⁶²⁾; c) Vitamina E. Presenta una mayor estabilidad cuando se pro-

tege de la luz y refrigeración; d) Vitaminas del grupo B. La estabilidad depende de la fotoprotección, la temperatura y las condiciones de almacenamiento. Como aspectos especiales se tiene que la mayor estabilidad del ácido fólico se asocia a las bolsas de PVC y que la vitamina B₁ tiene mayor estabilidad en ausencia de bisulfitos en la solución de Aa. Por otro lado, la refrigeración otorga mayor estabilidad a la vitamina B₁₂⁽⁶²⁾.

- Oligoelementos.

Con carácter general, no es habitual la deficiencia de oligoelementos en personas sometidas a NP en el FV pero si puede haber determinadas circunstancias donde pueden observarse deficiencias motivadas por un incremento en la excreción de los oligoelementos o por un bajo aporte de la NP. Así, un periodo prolongado con NP puede relacionarse con un bajo aporte de cobre y manganeso⁽³¹⁾. Los oligoelementos están implicados en la floculación de lípidos, catalización de reacciones de óxido-reducción, degradación de vitaminas y formación de complejos con Aa. Así, el pH puede afectar ya que, si es superior a 5´5, se generan precipitados como dihidróxidos. También, es frecuente la precipitación de calcio y zinc mediante la génesis de sulfuros metálicos insolubles⁽⁶²⁾. Hay que considerar que durante la elaboración de la NP suplementada puede producirse contaminación por aluminio, que no debe superar los 25 mg/L, ya que se asocia a toxicidad y riesgo de encefalopatía hepática, anemia microcítica y osteomalacia⁽³¹⁾.

Con respecto a los oligoelementos y vitaminas hay que indicar que son incompatibles entre sí en la NP, ya que comprometería su estabilidad, y que por tanto debería incluirse en fórmulas de días alternos.

- Emulsiones.

Las emulsiones usadas en NP, de carácter O/W, son inestables por naturaleza ya que los glóbulos de grasa tienden a unirse provocando una separación de fases y una destrucción de la emulsión. De ahí, la importancia de los emulgentes (fosfolípidos, glicerol, lisoderivados de la lecitina) como herramientas para descender la tensión superficial y aportar carga negativa. Todo ello, contribuye a una ausencia de unión entre los glóbulos grasos debido a la mayor repulsión electrostática entre ellos, es decir se debe procurar que el tamaño de esas partículas lipídicas sean lo más semejante posible a los quilomicros. No obstante, se citarán los distintos aspectos que pueden desestabilizar la emulsión de la NP suplementada:

- El potencial Z es el elemento que determina la estabilidad y el tamaño de las partículas de la emulsión. El descenso del potencial Z por debajo de -1,5 mV provocaría un descenso de esa repulsión electrostática, provocándose fenómenos de floculación, cremación, coalescencia e inversión de fases, que desembocarían en la unión de los glóbulos de grasa lo que inestabiliza la emulsión⁽⁶³⁾.
- Emulsiones con ausencia de mezclas lipídicas suelen mostrar un incremento de glóbulos de tamaño superior a 1 micra⁽⁶¹⁾.
- pH < 5 provoca una neutralización eléctrica del emulgente desapareciendo las fuerzas repulsivas y agregación de glóbulos. Por ello, se debe garantizar un pH > 5 y vigilar que el tiempo de conservación no sea muy elevado, y los procesos de esterilización por calor ya que suelen liberar gran cantidad de ácidos grasos libres que descienden el pH. También, el descenso de este pH puede motivar precipitaciones por parte de los electrolitos. Tienen mención especial las soluciones de Aa por su capacidad tamponante y tensioactiva, de ahí, la importancia de adicionarlas al final de la mezcla⁽⁶⁴⁾.
- La presencia de electrolitos y oligoelementos, especialmente los cationes di y trivalentes, neutralizan la carga negativa de glóbulos lipídicos generando procesos de floculación (divalentes) y agregación (trivalentes). No obstante, los aniones han mostrado un efecto protector de las emulsiones⁽⁶⁵⁾.
- La incorporación de medicamentos ácidos afectan a la estabilidad⁽⁶⁶⁾.
- Baja concentración de Aa que impide el adecuado efecto tampón⁽⁶⁴⁾.

- El aporte de glucosa, en concentración no muy elevada, puede relacionarse con un incremento del diámetro de las gotículas grasas⁽⁶⁵⁾.
- Los TG de cadena larga han mostrado una menor estabilidad frente a mezclas de triglicéridos⁽⁶³⁾.
- En el orden de mezclado, las emulsiones deben adicionarse en último momento a la formulación para obtener el mínimo porcentaje de glóbulos con tamaño superior a 5 μ , y así evitar la formación de precipitados⁽³⁸⁾. En este sentido, un adecuado orden de adición está integrado por la siguiente secuencia: Aa+fosfato+electrolitos-glucosa+oligoelementos+vitaminas+calcio----lípidos, que evita la formación de precipitados⁽⁶⁷⁾.
- Un elevado tiempo de almacenamiento (superior a 48 horas) provoca la formación de precipitados cristalinos que afectan a la emulsión y su estabilidad⁽⁶⁸⁾.
- La adición de un bajo contenido en ácidos grasos poliinsaturados, unido a una adecuada refrigeración y protección de la luz evita fenómenos de peroxidación lipídica que afecta a la estabilidad.
- Cuando la relación entre Aa básicos y ácidos es superior a 1,5 se ejerce un efecto protector de emulsiones lipídicas dependientes de pH⁽³⁸⁾.
- El uso de lecitinas hidrolizadas (lisofosfatidilcolina, lisofosfatidiletabolamina) como emulgentes consiguen estabilizar las emulsiones al bajar el potencial Z.

Atendiendo a lo anteriormente descrito, surge una cuestión ¿cómo se puede estabilizar adecuadamente una emulsión para garantizar su vida útil en las bolsas de NP suplementada? Aunque la respuesta es compleja, hay que considerar todas las circunstancias que propicien un descenso del potencial Z tales como: a) la estabilización de la capa fosfolípidos para garantizar que el tiempo de coalescencia sea mayor que el de vida útil previsto; b) la estabilización con lecitina para aumentar los valores de pH y conseguir una menor repulsión electrostática; c) incremento de la concentración de la solución de electrolitos para descender el potencial Z; d) la adición de glucosa; e) el uso de surfactantes iónicos; f) un incremento de la temperatura degrada los fosfolípidos y lisoderivados aumentando la carga interfacial y estabilidad; g) una adecuada preemulsificación previa a la unión de la fase acuosa y oleosa; h) vigilar el tamaño de partícula⁽³⁴⁾.

• Fluidos.

La administración diaria de NP puede provocar cambios en la composición corporal del agua y electrolitos, por lo que dicha pérdida debe ser vigilada y controlada, tanto en su volumen como en el contenido, para evitar una osmolaridad elevada en la NP suplementada que, indicada para un tiempo inferior a 14 días, no debe superar 900 mOsm/L para evitar trombosis, tromboflebitis y extravasación^(31,58).

Si por el contrario, el tiempo prescrito para la NP supera los 14 días, aunque se pueda alcanzar una osmolaridad superior a 1000 mOsm/L, hay que reducir la hipertonicidad de la NP suplementada tras su administración en la vena cava, para evitar daños vasculares. Por ello, se deberá establecer una formulación adecuada a situaciones clínicas posibles tales como hiperglucemia, azotemia, hipernatremia, hipocalcemia, acidosis y alcalosis metabólica e hipofosfatemia, así como a una vigilancia sobre la evolución del paciente, especialmente sobre todo para aquellas formulaciones hiperosmolares que implican un riesgo de extravasación y flebitis⁽⁶⁹⁾.

• Tamaño de partículas.

El tamaño de las partículas es un aspecto que debe controlarse y monitorizarse en la tecnología de la NP suplementada, ya que tamaños superiores a 5 μ m en una proporción superior al 0,4% de las partículas, origina que queden atrapadas en el pulmón provocando embolias y cambios en el pH sanguíneo, mientras que las de un tamaño inferior pueden llegar a quedar retenidas en hígado, bazo y riñón. En el caso de las partículas lipídicas, cuyos tamaños están comprendidos entre 600-1000 nm pueden generar embolismo, así como coalescencia y cracking⁽⁵⁸⁾.

Existen estudios de cromatografía por HPLC de mezclas de NP donde se ha determinado la relación existente entre el tamaño de partícula y la estabilidad de las emulsiones lipídicas tras 72 horas, a diferentes temperaturas (4 °C, 25°C, 37 °C), y con un diámetro comprendido entre 0,4-1 micras⁽⁷⁰⁾.

- Precipitación calcio-fosfato.

Uno de los aspectos más importantes en la estabilidad de las formulaciones de la NP suplementada es la precipitación de calcio y fosfato que está determinada por: a) un incremento del pH que genera más fosfato dibásico; b) un incremento de la temperatura que provoca una disociación del calcio; c) las concentraciones de calcio, magnesio y fosfato; d) una baja concentración de Aa; e) el orden de adición en la mezcla; f) el tiempo de conservación; g) las condiciones de administración (velocidad de perfusión y temperatura ambiental); h) el uso de fosfato diácido; i) un incremento de la concentración de calcio divalente; j) la elevada concentración de Aa ricos en fosfato y de gluconato; k) la baja concentración de dextrosa^(67,30,71).

Las interacciones entre calcio-fosfato, que generan precipitaciones, pueden reaccionar con iones bicarbonatos generando también precipitados de carbonato cálcico y carbonato magnésico insoluble. Por ello, se necesita la construcción de perfiles de solubilidad y ecuaciones matemáticas que ajusten las concentraciones de calcio y fosfato para evitar las reacciones de precipitación. Las precipitaciones, no solo implican una alteración fisicoquímica, sino que se asocian a toxicidad (distres respiratorio, embolia, neumonitis intersticial) y a la pérdida de la actividad de los fármacos que lleven asociados. Así, la presencia de minerales divalentes y trivalentes forma complejos con tetraciclinas, ciprofloxacino y el oxalato procedente de la vitamina C que puede interaccionar con calcio generándose precipitados^(31,38,72,73).

Conclusiones

Los estudios, que integran la presente revisión, muestran que la NP suplementada, previa valoración y monitorización de la persona enferma, puede ser útil en el FV siempre que proporcione los adecuados requerimientos de nutrientes y garantice un bienestar físico y/o psíquico.

Se han descrito acciones beneficiosas tras la suplementación de NP con zinc, selenio, cromo y taurina, mientras que la adición de glutamina, citrulina y arginina como suplementos suele generar controversia ya que no existen estudios concluyentes sobre su posible beneficio, aunque, según las circunstancias del paciente, pueden ser usados bajo vigilancia y seguimiento. También, las vitaminas, con función antioxidante, que se añaden como suplementos, muestran que suelen ser más beneficiosas en combinaciones de preparados multivitamínicos que adicionadas de manera independiente a la NP.

Desde el ámbito de la tecnología farmacéutica, la elaboración de la NP suplementada implica controlar una serie de factores tales como pH, reacciones de precipitación, oxidación, peroxidación, coalescencia y cremado, tamaño de partícula y las interacciones calcio-fosfato que pueden condicionar su estabilidad, y por tanto biodisponibilidad. De nutrientes y suplementos nutricionales.

El presente trabajo supone un punto de partida para una línea de investigación más exhaustiva y profunda que permita estudiar, sobre la práctica clínica diaria, los distintos tipos de suplementos más utilizados en la NP y sus beneficios en la antesala de la muerte.

Bibliografía

1. Cohen CB. Interdisciplinary consultation on the care of the critically ill and dying: the role of one hospital ethics committee. *Crit Care Med*. 1982; 10(11):776-84. doi: 10.1097/00003246-198211000-00018.
2. SECPAL. Problemas éticos al final de la vida. Disponible en: <https://www.secpal.com/PROBLEMAS-ETICOS-AL-FINAL-DE-LA-VIDA> consultada el 22/05/2021.
3. Patel JJ, Codner P. Controversies in Critical Care Nutrition Support. *Crit Care Clin*. 2016; 32(2):173-89. doi: 10.1016/j.ccc.2015.11.002.

4. Felbinger TW, Mayer K, Richter HP. Supplemental parenteral nutrition. Friend or foe? The EPaNIC study. *Med Klin Intensivmed Notfmed*. 2011; 106(3):218-20. doi: 10.1007/s00063-011-0055-0.
5. Caccialanza R, Cereda E, Caraccia M, et al. Early 7-day supplemental parenteral nutrition improves body composition and muscle strength in hypophagic cancer patients at nutritional risk. *Support Care Cancer*. 2019; 27(7): 2497-2506. doi: 10.1007/s00520-018-4527-0.
6. Unger N, Holzgrabe U. Stability and assessment of amino acids in parenteral nutrition solutions. *J Pharm Biomed Anal*. 2018; 5; 147:125-139. doi: 10.1016/j.jpba.2017.07.064.
7. Vega T, Arrieta E, Lozano JE, et al. Atención sanitaria paliativa y de soporte de los equipos de atención primaria en el domicilio. *Gac Sanit*. 2011; 25(3):205-10. doi: 10.1016/j.gaceta.2011.02.005.
8. Chappuy L, Charroin C, Vételé F, et al. Stability and sterility of parenteral nutrition admixture for patients home care manufactured by the automated compounding BAXA® EM 2400. *Ann Pharm Fr*. 2013; 71(6):401-9. doi: 10.1016/j.pharma.2013.08.011.
9. Hutton B, Catalá-López F, Moher D. La extensión de la declaración PRISMA para revisiones sistemáticas que incorporan metaanálisis en red: PRISMA-NMA. *Med Clin (Barc)* 2016; 147(6):231-80.
10. Cortez GJ. Aspectos bioéticos en el final de la vida: El Derecho a Morir con Dignidad. *Cuadernos Hospital de Clínicas*. 2006; 51 (2) 97-102.
11. Rivas García F. Alimentación en la enfermedad terminal: Una reflexión desde la biopolítica. *Revista Iberoamericana De Bioética*.2021;(15): 01-09. <https://doi.org/10.14422/rib.i15.y2021.009>.
12. Salpeter SR, Luo EJ, Malter DS, Stuart B. Systematic review of noncancer presentations with a median survival of 6 months or less. *Am J Med*. 2012; 125(5):512.e1-6. doi: 10.1016/j.amjmed.2011.07.028.
13. Adams ABC of palliative care. The last 48 hours. *Br Med J*. 1997; 315: 1600-1603.
14. Chan RJ, Webster J, Bowers A. End-of-life care pathways for improving outcomes in caring for the dying. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016; 2(2):CD008006. doi: 10.1002/14651858.CD008006.pub4.
15. Hoffer LJ, Bistran BR. Nutrition in critical illness: a current conundrum. *F1000Res*. 2016; 18;5:2531. doi: 10.12688/f1000research.9278.1.
16. Marian M. Carbohydrate metabolism. A comparison of stress and non stress states, en: Cresci G, editor. *Nutrition for the Critically Ill Patient. A Guide to Practice*. Second edition, Boca Raton, FL, CRC Press; 2015, pp. 25-70.
17. Godinjak A, Jusufovic S, Rama A, et al. Hyperlactatemia and the Importance of Repeated Lactate Measurements in Critically Ill Patients. *Med Arch*. 2017; 71(6):404-407. doi: 10.5455/medarh.2017.71.404-407.
18. Weijs PJ, Looijaard WG, Beishuizen A, Girbes AR, Oudemans-van Straaten HM. Early high protein intake is associated with low mortality and energy overfeeding with high mortality in non-septic mechanically ventilated critically ill patients. *Crit Care*. 2014; 18(6):70. doi: 10.1186/s13054-014-0701-z.
19. Singer P, Pichard C. Reconciling divergent results of the latest parenteral nutrition studies in the ICU. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2013; 16(2):187-93. doi: 10.1097/MCO.0b013e32835c34be.
20. Bozzetti F. Parenteral nutrition. *Nutrition*. 2019; 66:101-107. doi: 10.1016/j.nut.2019.03.013.
21. Del Río MI, Shand B, Bonati P, et al. Hydration and nutrition at the end of life: a systematic review of emotional impact, perceptions, and decision-making among patients, family, and health care staff. *Psychooncology*. 2012; 21(9):913-21. doi: 10.1002/pon.2099.
22. Druyan ME, Compher C, Boullata JI, et al; American Society for Parenteral and Enteral Nutrition Board of Directors. Clinical Guidelines For the Use of Parenteral and Enteral Nutrition in Adult and Pediatric Patients: applying the GRADE system to development of A.S.P.E.N. clinical guidelines. *JPEN*. 2012; 36(1):77-80. doi: 10.1177/0148607111420157.
23. Roberts KM, Nahikian-Nelms M, Ukleja A, Lara LF. Nutritional Aspects of Acute Pancreatitis. *Gastroenterol Clin North Am*. 2018;47(1):77-94. doi: 10.1016/j.gtc.2017.10.002.

24. Berger MM. The 2013 Arvid Wretling lecture: evolving concepts in parenteral nutrition. *Clin Nutr*. 2014; 33(4): 563-70. doi: 10.1016/j.clnu.2014.03.005.
25. Windpessl M, Mayrbaeurl B, Baldinger C, et al. Refeeding Syndrome in Oncology: Report of Four Cases. *World J Oncol*. 2017;8(1):25-29. doi: 10.14740/wjon1007w. Epub 2017 Feb 23.
26. Cotogni P. Enteral versus parenteral nutrition in cancer patients: evidences and controversies. *Ann Palliat Med*. 2016; 5(1):42-9. doi: 10.3978/j.issn.2224-5820.2016.01.05.
27. Mitchell J, Jatoi A. Parenteral nutrition in patients with advanced cancer: merging perspectives from the patient and healthcare provider. *Semin Oncol*. 2011;38(3):439-42. doi: 10.1053/j.seminoncol.2011.03.020.
28. Gillespie L, Raftery AM. Nutrition in palliative and end-of-life care. *Br J Community Nurs* 2014; Suppl: S1520. doi:10.12968/bjcn.2014.19.Sup7.S15
29. Hui D, Dev R, Bruera E. The last days of life: symptom burden and impact on nutrition and hydration in cancer patients. *Curr Opin Support Palliat Care*. 2015; 9(4): 346-54. doi: 10.1097/SPC.0000000000000171.
30. Gil et al. *Tratado de Nutrición Humana*. Tomo IV. Buenos Aires; Médica Panamericana; 2 ed; 2010. XXVI, pp.349-55.
31. ASPEN. *Parenteral Nutrition Handbook*, Third Edition. 2020.
32. Iacone R, Scanzano C, Santarpia L, Cioffi I, Contaldo F, Pasanisi F. Macronutrients in Parenteral Nutrition: Amino Acids. *Nutrients*. 2020;12(3):772. doi: 10.3390/nu12030772.
33. Mechanick JI, Carbone S, Dickerson RN, et al. ASPEN COVID-19 Task Force on Nutrition Research. Clinical Nutrition Research and the COVID-19 Pandemic: A Scoping Review of the ASPEN COVID-19 Task Force on Nutrition Research. *JPEN*. 2021;45(1):13-31. doi: 10.1002/jpen.2036.
34. Sadu Singh BK, Narayanan SS, Khor BH, et al. Composition and Functionality of Lipid Emulsions in Parenteral Nutrition: Examining Evidence in Clinical Applications. *Front Pharmacol*. 2020;11:506. doi: 10.3389/fphar.2020.00506.
35. Reber E, Messerli M, Stanga Z, Mühlebach S. Pharmaceutical Aspects of Artificial Nutrition. *J Clin Med*. 2019;19;8(11):2017. doi: 10.3390/jcm8112017.
36. McCulloch A, Bansiya V, Woodward JM. Addition of Insulin to Parenteral Nutrition for Control of Hyperglycemia. *JPEN*. 2018; 42(5):846-854. doi: 10.1177/0148607117722750.
37. Barco S, Atema JJ, Coppens M, Serlie MJ, Middeldorp S. Anticoagulants for the prevention and treatment of catheter-related thrombosis in adults and children on parenteral nutrition: a systematic review and critical appraisal. *Blood Transfus*. 2017;15(4):369-377. doi: 10.2450/2016.0031-16.
38. SENPE. Documento de consenso español sobre preparación de nutrientes parenterales. 2008. <https://senpe.com/documentacion/grupos/ConsensoPreparacion2008.pdf>
39. Wischmeyer PE. Glutamine: mode of action in critical illness. *Crit Care Med*. 2007; 35(9 Suppl): S541-4. doi: 10.1097/01.CCM.0000278064.32780.D3.
40. Novak F, Heyland DK, Avenell A, Drover JW, Su X. Glutamine supplementation in serious illness: a systematic review of the evidence. *Crit Care Med*. 2002; 30:2022-9. doi: 10.1097/00003246-200209000-00011.
41. Smedberg M, Wernerman J. Is the glutamine story over? *Crit Care*. 2016; 20(1):361. doi: 10.1186/s13054-016-1531-y.
42. McCarthy MS, Martindale RG. Immunonutrition in Critical Illness: What Is the Role? *Nutr Clin Pract*. 2018; 33(3):348-358. doi: 10.1002/ncp.10102.
43. Grau T, Bonet A, Miñambres E, et al. The effect of L-alanyl-L-glutamine dipeptide supplemented total parenteral nutrition on infectious morbidity and insulin sensitivity in critically ill patients. *Crit Care Med*. 2011 Jun;39(6):1263-8. doi: 10.1097/CCM.0b013e31820eb774.

44. Goeters C, Wenn A, Mertes N, et al. L-Alanyl-L-glutamine improves 6-month outcome in critically ill patients improves 6-month outcome in critically ill patients. *Crit Care Med.* 2002; 30:2032-7. doi: 10.1097/00003246-200209000-00013.
45. De Waele E, Malbrain MLNG, Spapen H. Nutrition in Sepsis: A Bench-to-Bedside Review. *Nutrients.* 2020;2;12(2):395. doi: 10.3390/nu12020395..
46. Kalil AC, Sevransky JE, Myers DE, Esposito C, Vandivier RW, Eichacker P. Preclinical trial of L-arginine monotherapy alone or with N-acetylcysteine in septic shock. *Crit Care Med.* 2006;34(11):2719-28. doi: 10.1097/01.CCM.0000242757.26245.03.
47. Rosenthal MD, Carrott PW, Patel J, Kiraly L, Martindale RG. Parenteral or Enteral Arginine Supplementation Safety and Efficacy. *J Nutr.* 2016; 146(12):2594S-2600S. doi: 10.3945/jn.115.228544.
48. Koga Y, Povalko N, Inoue E, et al. Therapeutic regimen of L-arginine for MELAS: 9-year, prospective, multicenter, clinical research. *J Neurol.* 2018; 265(12):2861-2874. doi: 10.1007/s00415-018-9057-7.
49. Ginguay A, De Bandt JP, Cynober L. Indications and contraindications for infusing specific amino acids (leucine, glutamine, arginine, citrulline, and taurine) in critical illness. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2016, 19(2):161-9. doi: 10.1097/MCO.0000000000000255.
50. Mayers T, Kashiwagi S, Mathis BJ, et al. International review of national-level guidelines on end-of-life care with focus on the withholding and withdrawing of artificial nutrition and hydration. *Geriatr Gerontol Int.* 2019; 19(9):847-853. doi: 10.1111/ggi.13741.
51. Da Silva JS, Seres DS, Sabino K, et al. Parenteral Nutrition Safety and Clinical Practice Committees, American Society for Parenteral and Enteral Nutrition. ASPEN consensus recommendations for refeeding syndrome. *Nutrition in Clinical Practice*, 2020;35(2), 178-195. doi: 10.1002/ncp.10474.
52. Walmsley RS. Refeeding syndrome: screening, incidence, and treatment during parenteral nutrition. *J Gastroenterol Hepatol.* 2013; 28 Suppl 4:113-7. doi: 10.1111/jgh.12345.
53. Mehta NM, Skillman HE, Irving SY, et al. Guidelines for the Provision and Assessment of Nutrition Support Therapy in the Pediatric Critically Ill Patient: Society of Critical Care Medicine and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition. *Pediatr Crit Care Med.* 2017 Jul;18(7):675-715. doi: 10.1097/PCC.0000000000001134.
54. Jin J, Mulesa L, Carrilero Rouillet M. Trace Elements in Parenteral Nutrition: Considerations for the Prescribing Clinician. *Nutrients.* 2017 28;9(5):440. doi: 10.3390/nu9050440
55. Palm E, Dotson B. Copper and Zinc Deficiency in a Patient Receiving Long-Term Parenteral Nutrition During a Shortage of Parenteral Trace Element Products. *J PEN.* 2015;39(8):986-9. doi: 10.1177/0148607114549255.
56. Gudivada KK, Kumar A, Shariff M, et al. Antioxidant micronutrient supplementation in critically ill adults: A systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *Clin Nutr*, 2020; 40(3): 740-750. doi: 10.1016/j.clnu.2020.06.033.
57. Hargreaves IP, Mantle D. Supplementation with selenium and coenzyme Q10 in critically ill patients. *Br J Hosp Med (Lond).* 2019; 80(10):589-593. doi: 10.12968/hmed.2019.80.10.589.
58. Slattery E, Rumore MM, Douglas JS, Seres DS. 3-in-1 vs 2-in-1 parenteral nutrition in adults: a review. *Nutr Clin Pract.* 2014; 29(5):631-5. doi: 10.1177/0884533614533611.
59. Miloudi K, Comte B, Rouleau T, Montoudis A, Levy E, Lavoie JC. The mode of administration of total parenteral nutrition and nature of lipid content influence the generation of peroxides and aldehydes. *Clin Nutr.* 2012; 31(4):526-34. doi: 10.1016/j.clnu.2011.12.012.
60. Allen LV Jr. Sterile Basics: Intravenous Admixture Preparation Considerations, Part 5: pH Considerations. *Int J Pharm Compd.* 2020;24(4):305-309.
61. García de Lorenzo A, Álvarez J, Bermejo T, Gomis P, Piñeiro G. Micronutrientes en nutrición parenteral. *Nutr Hosp.* 2009; 24(2): 152-155.

- 62.** Akatsu H, Manabe T, Kawade Y, et al. Iron deposition in autopsied liver specimens from older patients receiving intravenous iron infusion. *PLoS One*. 2020;15(8):e0237104. doi: 10.1371/journal.pone.0237104.
- 63.** Driscoll DF. Pharmaceutical and Clinical Aspects of Lipid Injectable Emulsions. *JPEN*. 2017;41(1):125-134. doi: 10.1177/0148607116673187.
- 64.** Hardy G, Puzovic M. Formulation, stability, and administration of parenteral nutrition with new lipid emulsions. *Nutr Clin Pract*. 2009;24(5):616-25. doi: 10.1177/0884533609342445.
- 65.** Watrobska-Swietlikowska D, Szlagatys-Sidorkiewicz A, Łuszkiewicz K. Evaluation of physical stability of all in one parenteral admixtures for pediatric home care with high electrolytes concentrations. *Nutr Hosp*. 2014; 31(1):236-43. doi: 10.3305/nh.2015.31.1.7965.
- 66.** Grau T, Bonet A, Miñambres E, et al. The effect of L-alanyl-L-glutamine dipeptide supplemented total parenteral nutrition on infectious morbidity and insulin sensitivity in critically ill patients. *Crit Care Med*. 2011;39(6):1263-8. doi: 10.1097/CCM.0b013e31820eb774.
- 67.** Vila J. *Tecnología Farmacéutica. Vol II: Formas farmacéuticas*. Editorial Síntesis. Madrid, 1997, pp. 320-352.
- 68.** Mitrus O, Żuraw M, Losada-Barreiro S, Bravo-Díaz C, Paiva-Martins F. Targeting Antioxidants to Interfaces: Control of the Oxidative Stability of Lipid-Based Emulsions. *J Agric Food Chem*. 2019; 20; 67(11):3266-3274. doi: 10.1021/acs.jafc.8b06545.
- 69.** Athanasiou C, Hatziantoniou S, Skouroliakou M, Markantonis-Kyroudis S. Assessment of the physicochemical stability of all-in-one parenteral emulsions for neonates according to USP specifications. *JPEN*. 2014; 38(7):867-72. doi: 10.1177/0148607113499589.
- 70.** Sforzini A, Bersani G, Stancari A, Grossi G, Bonoli A, Ceschel GC. Analysis of all-in-one parenteral nutrition admixtures by liquid chromatography and laser diffraction: study of stability. *J Pharm Biomed Anal*. 2001; 24(5-6):1099-109. doi: 10.1016/s0731-7085(00)00564-1.
- 71.** Biesalski HK, Bischoff SC, Boehles HJ, Muehlhoefer A; Working group for developing the guidelines for parenteral nutrition of The German Association for Nutritional Medicine. Water, electrolytes, vitamins and trace elements - Guidelines on Parenteral Nutrition, Chapter 7. *Ger Med Sci*. 2009;7:Doc21. doi: 10.3205/000080.
- 72.** Martí-Bonmatí E, Felíu AP, Tellería AV. Vitamin and oligoelement additives in parenteral nutrition. *Farm Hosp*. 2011; 35(2):96-7. doi: 10.1016/j.farma.2010.05.007.
- 73.** Stawny M, Olijarczyk R, Jaroszkiewicz E, Jelińska A. Pharmaceutical point of view on parenteral nutrition. *Scientific World Journal*. 2013; 2013:415310. doi: 10.1155/2013/415310.