



Artículo especial

Farmaconutrición en el paciente grave

Rosa Burgos Peláez¹, Elena Escudero Álvarez², José Manuel García Almeida³, Abelardo García de Lorenzo⁴, Pedro Pablo García Luna⁵, Angel Gil Hernández⁶, Alfredo Matos Adames⁷, Juan Bautista Molina Soria⁸, Juan Carlos Montejo González⁹, Carmen Sánchez Álvarez¹⁰ y Antonio Pérez de la Cruz¹¹

¹Hospital Universitario Vall Hebron, Barcelona (España). ²Hospital Infanta Sofía. San Sebastian de los Reyes, Madrid (España).

³Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga (España). ⁴Hospital Universitario de la Paz, Madrid (España). ⁵Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla (España). ⁶Facultad de Farmacia de la Universidad de Granada, Granada (España).

⁷Complejo Hospitalario Doctor Arnulfo Arias Madrid, Ciudad de Panamá (Panamá). ⁸Hospital de Linares, Jaén (España).

⁹Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid (España). ¹⁰Hospital General Universitario Reina Sofía. Murcia (España).

¹¹Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada (España).

Resumen

El término farmaconutriente se aplica a aquellos compuestos que poseen un efecto añadido al meramente nutricional y que se utilizan como terapia coadyuvante en pacientes con patologías graves que incluyen sepsis, traumatismos, grandes quemados y enfermos quirúrgicos. En general, con su enriquecimiento en las fórmulas enterales o parenterales se pretende modular positivamente la respuesta inflamatoria, la infección y el control del medio interno, valorables a través de mortalidad, tiempo de estancia en hospital y en UCI, días de ventilación mecánica y otros parámetros que permiten dimensionar los efectos de su utilización. Arginina, glutamina, nucleótidos, ácidos grasos omega-3 y micronutrientes antioxidantes constituyen el núcleo de los farmaconutrientes utilizados con la finalidad antedicha, habitualmente en forma de mezclas. En la presente revisión se analiza la evidencia actual acerca de sus efectos, indicaciones, limitaciones, cantidades a aportar, peligros potenciales e incluso contraindicaciones.

(Nutr Hosp. 2015;32:478-486)

DOI:10.3305/nh.2015.32.2.9324

Palabras clave: *Farmaconutrición. Farmaconutriente. Arginina. Glutamina. Nucleótidos. Ácidos grasos omega-3. Antioxidantes.*

PHARMACONUTRITION IN SEVERELY ILL PATIENT

Abstract

“Pharmaconutrient” is a term applicable to those compounds which, in addition to their nutritional function, play a role as aids in the treatment of patients with severe pathologies, including sepsis, trauma, burns and major surgery. In general, enrichment of enteral a parenteral formulas with pharmaconutrients contribute to positively modulate the inflammatory response, infection and controlling the internal milieu, which in turn can be evaluated through lower mortality, hospital and intensive care units stay, days of mechanical ventilation and other parameters allowing to assess their effects. Arginine, glutamine, nucleotides, omega-3 fatty acids and antioxidant micronutrients, make up the nucleus of pharmaconutrients used with that aim, usually as mixtures of them. In the present review current evidence about the effects, indications, limitations, doses, potential adverse risks and even counter-indications is analysed.

(Nutr Hosp. 2015;32:478-486)

DOI:10.3305/nh.2015.32.2.9324

Key words: *Pharmaconutrition. Pharmaconutrient. Arginine. Glutamine. Nucleotides. Omega-3 Fatty Acids. Antioxidants.*

De antiguo viene la controversia entre el concepto de inmunonutrición *versus* el de farmaconutrición. El concepto de inmunonutrición presenta resultados poco concluyentes y contradictorios y por ello preferimos el mas moderno y explícito concepto de farmaconutrición. Es por ello que el término “inmunonutrición” debe de ser reemplazado por un nuevo paradigma denominado “farmaconutrición”.

Los farmaconutrientes se definen como sustancias que pueden ser consideradas como alimento o parte de éste y que proporcionan beneficios médicos o a la salud, incluyendo la prevención y tratamiento de enfermedades. Estos nutrientes pueden ser considerados

Correspondencia: Antonio Pérez de la Cruz.
Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada.
E-mail: antonioj.perez.sspa@juntadeandalucia.es

Recibido: 28-V-2015.

Aceptado: 18-VI-2015.

agentes terapéuticos que deben ser suplementados en un rango de dosis para lograr el efecto esperado. La base fisiopatológica común en los sustratos farmacónutrientes se fundamenta en la premisa de que si la producción endógena de un sustrato es menor que el consumo del mismo, se desarrolla una situación de déficit, lo cual puede afectar al funcionamiento normal de diversos sistemas corporales. La alteración sólo será reversible con el aporte exógeno del sustrato. Por ello, debemos recordar que actúan en las vías metabólicas cuando coexiste estrés junto con elevadas demandas (corrección de un déficit).

En la puesta al día de Jones y col, los autores aportan evidencias sobre la forma en que el paradigma científico sobre “inmunonutrición” ha generado estudios con resultados conflictivos y ha consistentemente fracasado en demostrar un efecto beneficioso de los denominados nutrientes inmuno-moduladores. Para ello los autores hacen hincapié en temas conceptuales y de identificación del problema, sin olvidar las variables de vía de administración, momento, duración y dosis.

Temas Conceptuales: Las limitaciones de la mayoría de los estudios publicados hasta la fecha radican en que han sido ensayos sobre estrategias nutricionales; comparando formulas enterales estándar con formulas especializadas enriquecidas con nutrientes específicos.

Identificación del Problema: Consecuentemente, la cantidad de nutrientes aportados es dependiente de la provisión de un adecuado volumen de fórmula enteral, lo cual puede ser difícil en los pacientes hospitalizados que frecuentemente tienen problemas con la tolerancia de la dieta.

Nuestra opinión es que cada día encontramos mas dificultades en trasladar el concepto de inmunonutrición a la práctica clínica y por ello sugerimos hablar de farmaconutrición, *dado que el empleo de sustratos específicos no solo afecta al sistema inmunitario, con efectos estimuladores sobre el mismo, sino que se extiende para incluir efectos igualmente beneficiosos sobre el recambio proteico, la cicatrización o la modulación de la respuesta inflamatoria.*

La idea de una formula (dieta) -con un único inmunonutriente- aplicable a varios tipos de pacientes, ha contribuido a crear una situación de baja certeza científica. Por ello preferimos hablar de farmaconutrición cuando -siguiendo un riguroso proceso científico- se desarrolla una terapia nutricional enfocada a la enfermedad. Los nutrientes deben de ser seleccionados en relación tanto a sus propiedades farmacológicas como tras una profunda evaluación de sus interacciones biológicas con otros nutrientes cuando estos se mezclan en una misma dieta.

La utilización de dietas enriquecidas con farmacónutrientes (previamente llamadas dietas inmunomoduladoras) en el paciente crítico, sigue siendo motivo de controversia para algunos. Nacidas con el fin de conseguir un efecto beneficioso añadido al meramente nutritivo, como es el caso de modular la respuesta inflamatoria o los mecanismos de defensa ante la infección,

hoy día siguen describiéndose resultados dispares, si bien en la mayoría de los estudios se refiere un efecto beneficioso para los pacientes.

Podemos definir a la farmaconutrición como el enriquecimiento de una dieta enteral estándar, con determinados nutrientes con objeto de darle un valor añadido al meramente nutricional, con los siguientes objetivos: mejorar la respuesta inmunitaria, la respuesta inflamatoria y la síntesis proteica, suplir los requerimientos metabólico-nutricionales, modular la respuesta a la agresión, mejorar los mecanismos de defensa y contribuir a la recuperación global del organismo.

Son numerosos los sustratos descritos con estas características que incluyen: hormonas, citoquinas, antioxidantes, poliaminas, micronutrientes antioxidantes y macronutrientes varios. Los más ampliamente mencionados y sobre los cuales nos vamos a centrar son: la arginina, ácidos grasos omega-3, nucleótidos y glutamina como macronutrientes y vitaminas y minerales como micronutrientes.

Sus efectos anabólicos están representados por un incremento en la síntesis y descenso del catabolismo proteico, mejoría del balance nitrogenado y la modulación positiva de los mecanismos de cicatrización.

La protección frente a la infección se debe en buena parte al estímulo que tienen para el trofismo de la mucosa intestinal y la concomitante disminución del riesgo de translocación bacteriana al tiempo que mejoran la respuesta inmunológica.

El efecto antiinflamatorio viene dado a través de la mediación de la producción de óxido nítrico (NO) por las células, la modulación de la producción de eicosanoides, de los mecanismos de isquemia-reperfusión y de la respuesta inflamatoria.

Papel de los macronutrientes

Arginina

La arginina tiene entre sus acciones un efecto timotrófico, mejora la inmunidad celular, posee un efecto secretágeno, mejora el balance nitrogenado y es el precursor del NO. Su acción principal radica en ser el sustrato para dos enzimas claves en la activación inmune: la arginasa y la óxido nítrico sintasa inducible (iNOS). La arginasa cataliza la hidrólisis de la arginina durante el ciclo de la urea, dando lugar a la producción de urea y ornitina. La iNOS produce NO un potente vasodilatador encargado de regular el tono y la permeabilidad vascular, responsable de la perfusión vascular en múltiples tejidos, que actúa como agente antimicrobiano y bactericida y es utilizado por leucocitos y macrófagos para destruir gérmenes patógenos.

Según algunos autores, el efecto de la arginina puede diferir según se trate de pacientes críticos sépticos o quirúrgicos. En el paciente séptico su aporte incrementa la producción de NO, lo que puede amplificar la respuesta del Síndrome de Respuesta Inflamatoria

Sistémica (SRIS) característico de los estadios iniciales de la enfermedad grave. Sin embargo en el paciente quirúrgico no séptico y trauma, existe una degradación aumentada de la arginina vía arginasa, por lo que su aporte restaura los niveles de aquella y permite recuperar la inmunidad humoral y celular, restaura la función de macrófagos y linfocitos e incrementa la resistencia frente a las infecciones al tiempo que estimula la curación de los tejidos dañados.

La expresión de iNOS y los niveles de NO están estimulados en los linfocitos Th1 (M1) por las citoquinas proinflamatorias incluyendo IL-1, IL-2, α -TNF y γ -interferon. Los linfocitos Th1 determinan una respuesta celular inmune de carácter PROINFLAMATORIO y es característica de los pacientes sépticos, mientras en los pacientes traumatizados y en los sometidos a cirugía mayor, la estimulación de los linfocitos Th2 determinan una respuesta humoral ANTIINFLAMATORIA. Ello representa el comportamiento distinto de la arginina cuando se suministra a pacientes sépticos o no sépticos y justifica el por qué unos trabajos describen que la suplementación con arginina puede aumentar la respuesta inflamatoria en pacientes con sepsis o SRIS y otros que describen lo contrario. Aunque teóricamente la arginina es un inhibidor de la expresión del factor nuclear kappa-B (FNkB), posiciones intermedias concluyen que “los pacientes quirúrgicos con sepsis, regulan la arginina de forma distinta a los sépticos no quirúrgicos ya que sus niveles son más bajos y la actividad de la arginasa es mayor” La gran mayoría de los estudios que han medido la concentración de arginina en pacientes sépticos han encontrado muy bajos niveles de ella, justificando su aporte extra: incluyendo a los pacientes sépticos como parte de las patologías dentro del “Síndromes con Deficiencia de Arginina”, donde además de los pacientes sépticos, se encuentran patologías como el cáncer, trauma, cirugía, anemia hemolítica, etc.

Los metaanálisis realizados sobre estudios en pacientes quirúrgicos describen una disminución de las complicaciones infecciosas, la estancia hospitalaria y la mortalidad. En la población de pacientes sépticos se aprecia también un efecto favorable sobre las complicaciones infecciosas y la estancia hospitalaria, pero no se mantiene el efecto favorable sobre la mortalidad, que no es diferente en los grupos control o en los que reciben dietas con mezcla de farmaconutrientes entre los que se encuentra la arginina.

Ácidos grasos omega-3

Existe una mayor unanimidad en cuanto a los efectos beneficiosos de su suplementación.

Los ácidos grasos ω -3 derivados de aceite de pescado ejercen una potente acción antiinflamatoria, importante en la supresión del SRIS y la subsiguiente inmunosupresión (importante después de cirugía mayor). Al tiempo, disminuyen la liberación de mediadores

proinflamatorios como IL-1 y el TNF y la expresión de iNOs, reduciendo la producción de NO, por lo que son especialmente útiles en los pacientes sépticos que expresan Th1/M1. La acción de protectinas y resolvinas derivadas de los ácido eicosapentanoico (EPA) y docosahexanoico (DHA) contribuyen también a la disminución de la inflamación estimulando la curación de heridas.

El papel benéfico de los ω -3 en el control de la respuesta inflamatoria sistémica se logra principalmente a través de la modificación de los fosfolípidos de las membranas celulares de los monocitos, macrófagos y otras células inflamatorias. Este efecto se demuestra a las 3 horas de su administración parenteral y a los 3 días de su administración enteral.

Altos aportes de ω -3 disminuyen los fenómenos inflamatorios sistémicos, a través de 3 vías competitivas:

Los ω -3 desplazan al Ácido Araquidónico (AA), por lo que hay menos ω -6 dentro de la membrana de la célula. Niveles adecuados de EPA son inhibidores directos de la producción de AA.

Los ω -3 compiten por la ciclooxigenasa y lipoxigenasa, por lo que hay menos AA disponible para formar eicosanoides proinflamatorios

Los eicosanoides derivados de los ω -3 (PGE_3 y LTB_5) son menos pro-inflamatorios que los que proceden de los ω -6.

Metanálisis recientes revelan que la suplementación de ω -3 en las fórmulas enterales se acompaña de efectos favorables como la disminución de complicaciones infecciosas, el descenso en la estancia hospitalaria, la duración de la ventilación mecánica y la mortalidad.

Los mejores resultados se obtienen cuando arginina y ω -3 se administran juntos, por lo que se podría especular que pueden actuar de manera sinérgica para modular la respuesta inmune e inflamatoria.

Nucleótidos

Los nucleótidos son sustancias constituidas por una base púrica o pirimidínica, un azúcar (ribosa o desoxirribosa) y uno o más grupos fosfatos. Son elementos fundamentales para las células, participando en muchos procesos de biosíntesis, además de la formación de ácidos nucleicos, así como de señalización tanto intracelular como extracelular.

Los Nucleótidos de la dieta pueden influir en la biosíntesis de proteínas, así como la transducción de señal de membrana mediada por la interacción de nucleósidos exógenos y sus receptores también pueden contribuir a modular la expresión de un número de genes, algunos de los cuales puede afectar directamente a los niveles de citoquinas intestinales.

Son especialmente beneficiosos en los lactantes, al mejorar el metabolismo lipídico, la inmunidad y el crecimiento, desarrollo y reparación tisular. Tejidos de rápida proliferación (sistema inmune, células intestinales...) no son capaces de suplir las necesidades de los

nucleótidos celulares exclusivamente por síntesis *de novo* y utilizan preferentemente la vía de recuperación de nucleósidos y nucleobases de la sangre y la dieta.

Los nucleótidos de la dieta influyen en la maduración, activación y proliferación de linfocitos en el intestino delgado y la sangre, estando involucrados en el aumento de la fagocitosis de macrófagos y la hipersensibilidad retardada. Los mecanismos moleculares por los cuales nucleótidos de la dieta modulan el sistema inmune son prácticamente desconocidos. Igualmente se han demostrado eficaces para mejorar la producción y la expresión génica de IL-6 y IL-8.

Las células utilizan gran cantidad de nucleótidos, especialmente en condiciones de crecimiento. Los nucleótidos pueden sintetizarse endógenamente *de novo* con gran gasto energético u obtenerse a partir de la recuperación de bases y nucleósidos procedentes de la degradación de ácidos nucleicos o de la dieta.

Los nucleótidos de la dieta son digeridos en el tramo proximal del intestino delgado y se absorben mediante transportadores especializados, tanto por difusión como por transporte activo. Prácticamente todas las células disponen de transportadores, lo que les permite utilizar nucleósidos y bases exógenas para la síntesis de nucleótidos. Estos transportadores pueden utilizarse para vehicular análogos de nucleótidos con propiedades antitumorales.

Los nucleótidos de la dieta influyen en el crecimiento y la proliferación de tejido con una tasa de recambio elevada como el intestino, el sistema inmunitario y la médula ósea.

Actualmente se conoce que los nucleótidos de la dieta modifican tanto las respuestas inmunitarias a nivel sistémico como a nivel del sistema linfoide asociado a la mucosa intestinal. Los nucleótidos de la dieta median en la maduración, activación y proliferación de los linfocitos. Asimismo, afectan las subpoblaciones linfocitarias tanto en el intestino como en la sangre. Por otra parte, están implicados en el aumento de la fagocitosis y de la hipersensibilidad retardada, así como en la respuesta a injertos y tumores. Además, contribuyen a la respuesta mediada por inmunoglobulinas en la vida temprana, teniendo un efecto positivo frente a la infección. Así, la incidencia y duración de la diarrea es menor en los lactantes que toman fórmulas lácteas suplementadas con nucleótidos y el balance nitrogenado mejora en pacientes con malnutrición proteico-energética y con sepsis y trauma. Los nucleótidos de la dieta modulan la expresión génica de varias citoquinas y factores de transcripción implicados en la proliferación celular, la apoptosis y los procesos inmunitarios y de inflamación.

Glutamina

Es el aminoácido circulante libre más abundante. Es principal fuente de energía para el enterocito y el tejido linfoide intestinal (GALT). Es necesaria para la

síntesis de purina y pirimidina, DNA y RNA mensajero durante la proliferación de las células inmunes y es igualmente esencial para mantener la arquitectura intestinal y la permeabilidad normal de la barrera intestinal. Es importante para mantener el *pool* de aminoácidos, la amoniogénesis, la síntesis proteica y para la eliminación de amonio.

La glutamina es precursora del glutatión, potente antioxidante; es el precursor y estimula la respuesta de las “*heat shock protein*” (HSP), modula la expresión de los genes relacionados con la apoptosis y las señales de transducción. El descenso de la actividad del glutatión contribuye a la degradación de la mucosa intestinal determinando diarrea, malabsorción y atrofia de la misma. Tras el aporte de glutamina, se restauran los niveles de glutatión y mejora la expresión de HSP.

En situaciones de estrés, hay un flujo de glutamina endógena desde músculos a otros tejidos con células de metabolismo rápido (como intestino, médula ósea y células inmunes) que utilizan glutamina como combustible preferente. La disponibilidad limitada de glutamina impide la expresión de los receptores de membrana y de citoquinas, suprimiendo la eficiencia de la respuesta inmune. Estudios de laboratorio revelan que la administración de glutamina disminuye los niveles circulantes de IL-6 y reduce la actividad del factor nuclear (NF)- κ B durante la sepsis, efectos dependientes de la HSP-70. Al NF κ B se le atribuye estimular la expresión de cerca de cien genes proinflamatorios.

Metaanálisis recientes describen que la suplementación de glutamina en nutrición enteral, en comparación con dietas control, puede estar asociada con una reducción de las complicaciones infecciosas y la mortalidad en pacientes con trauma o quemaduras graves, pero no concluyentes en otros pacientes críticos. El suplemento de glutamina en la nutrición parenteral de los pacientes críticos se acompaña de efectos beneficiosos (disminución de infecciones, estancia y mortalidad) por lo que se recomienda su empleo rutinario en los pacientes que requieren nutrición parenteral. Los resultados de la aplicación de dosis muy elevadas de glutamina por vía enteral y parenteral conjuntamente ($> 0.5\text{g/Kg/día}$) durante la fase aguda de pacientes que presentan shock y fracaso multiorgánico indican un incremento de la mortalidad, por lo que no se recomienda utilizar glutamina en estas circunstancias (algo que, en cualquier caso, no forma parte de la rutina clínica). Contraindicación absoluta de su uso en Fallo Renal o Fallo Hepático.

Papel de los micronutrientes

Los micronutrientes deben formar parte de la nutrición artificial, de la misma manera que son imprescindibles en la alimentación oral. Tanto los oligoelementos como las vitaminas son necesarios para conseguir un adecuado estado fisiológico del organismo, ya que juegan un papel fundamental por sus funciones bio-

químicas: actividad enzimática, hormonal, sobre el transporte de oxígeno y como antioxidantes. La carencia de algunos micronutrientes produce estados patológicos bien descritos. Las cantidades diarias recomendadas de micronutrientes en la dieta oral están definidas por la OMS (RDA), y marcan la pauta en los aportes habituales tanto en nutrición enteral como en parenteral.

Los pacientes críticos están expuestos a un aumento del stress oxidativo, proporcional a la severidad de su enfermedad. Situación que se agrava con el mayor aporte de oxígeno a través de la ventilación mecánica. Existen mecanismos de defensa que tienen como objetivo proteger a las células de la acción del oxígeno reactivo y del óxido nítrico: estos mecanismos están formados por enzimas dependientes de elementos traza (superóxido dismutasa, catalasa, glutatión peroxidasa, GPX), que fundamentalmente son: selenio, zinc, manganeso, cobre y hierro.

Las vitaminas tienen un efecto inmunomodulador, en especial a través de su papel antioxidante, o bien como moduladoras de la proliferación y diferenciación de los leucocitos, o ambas. Al disminuir el efecto oxidativo deletéreo se producirá una disminución de la posibilidad de desarrollar un Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica. (SRIS).

Se ha podido comprobar que la concentración plasmática de algunos micronutrientes disminuye durante la fase aguda de la enfermedad grave, como resultado de las mayores pérdidas, baja ingesta, la dilución y la redistribución desde el plasma a los tejidos. Cuanto más grave es el insulto, mayor es la depleción de antioxidantes.

Es difícil conocer las necesidades de micronutrientes en esta situación. En los últimos años se han realizado múltiples trabajos aportando dosis elevadas de micronutrientes durante un período corto de tiempo, comprobando en muchas ocasiones mejoría del curso clínico, en especial en pacientes quemados, accidentes cerebrovasculares, traumatizados y en la sepsis. La mayor parte de los trabajos aportan suplementación de varios micronutrientes a la vez, con lo que se han encontrado buenos resultados (algunas combinaciones como Vitamina C + Vitamina E tienen mayor poder protector que los micronutrientes por separado).

Preiser no consigue demostrar diferencia en la mortalidad ni en las infecciones en 51 pacientes de una UCI polivalente tratados con Nutrición Enteral (NE) enriquecida en Vitamina A, C y E frente a Nutrición enteral con dosis estándar de las mismas vitaminas (Ib). Nathens (Iib) compara dosis distintas de Vit C (1000 mg iv/8 horas, y vit E 1000 UI /8 h) en pacientes quirúrgicos críticos, encontrando en los pacientes con mayores dosis una reducción de la incidencia de aparición de fallo multiorgánico y disminución de la estancia en UCI, pero sin diferencia en infección o mortalidad. Crimi (IIa) comparó 2 grupos de pacientes críticos con NE estándar o con una dieta isocalórica enriquecida en Vit C y E durante 10 días, encon-

trando una disminución de la mortalidad significativa en el grupo tratado con mayor dosis. Collier comparó la administración de VitC iv 1000 mg iv/8 horas o tocoferol 1000 UI vía enteral /8 horas, (+ selenio 200 μ g iv/día), hallando una disminución del fallo orgánico y disminución de estancia en UCI, días de ventilación mecánica y menor estancia global.

Berger administró mezcla de selenio 270 mg, zinc 30 mg, vit B₁ 100 mg y vit C 1.1 g, no encontrando diferencias en disfunción orgánica pero sí una disminución de la respuesta inflamatoria en pacientes traumatizados y de cirugía cardíaca. Pontes Arruda administró vit E 320 UI, vit C 820 mg, vit A 12000 UI, Beta caroteno 670 mg y ácidos grasos omega 3 en pacientes sépticos, encontrando menor gravedad de la sepsis en el grupo tratado.

La Vit B₁₂ inhibe la oxido nítrico-sintasa y por tanto la producción de ON, además de restaurar la bacteriostasis y fagocitosis. Tal vez puede jugar un papel importante para mejorar el SRIS. Hay que monitorizar la vit B₁₂ regularmente en paciente crítico. Las dosis farmacológicas serían 1000 μ g /3 veces por semana frente a habituales de 6-50 mg en NP, ó 3-6 mg/1500 kcal en NE).

Existe mayor interés por los micronutrientes con mayor efecto antioxidante (selenio, zinc, vit E...), habida cuenta del conocimiento actual sobre la acción del estrés oxidativo en la respuesta hipermetabólica, sobre todo con Selenio. Forma parte de las selenoenzimas que están involucradas en la defensa antioxidante y en la respuesta inmune. En el SRIS existe una depleción de Selenio, y el nivel de Se plasmático se correlaciona bien con el curso clínico del SIRS. Se ha investigado sobre los beneficios de la suplementación de Se en monoterapia o en combinación con otros antioxidantes. La farmaconutrición con altas dosis de selenio (de 500 a 1600 mg/día) previa una carga inicial parece ser segura y eficaz, mejora el curso clínico, las complicaciones infecciosas, y disminuye la mortalidad, aunque los resultados son dispares.

Berger encuentra menos infecciones en pacientes quemados tratados con dosis elevadas de Cobre, Selenio y Zinc que en los tratados con dosis estándar (Iib); posteriormente repitió el mismo estudio, y cuando agregó los dos trabajos encontró una disminución de las neumonías en el grupo tratado (Iib).

Angstwurm promovió un estudio en 11 UCI alemanas, comparando altas dosis de Selenio i.v. frente a placebo en 249 pacientes con sepsis y/o shock séptico, encontrando una disminución de la mortalidad en el grupo tratado (Ib). En el estudio REDOXs se comprobó el curso clínico de pacientes tratados con dosis de carga de Selenio vía iv más dosis elevadas diarias de vit A, C, E, Zinc y Selenio, y no pudieron encontrar diferencias respecto al grupo control. Este trabajo fue muy criticado, dado que el aporte de Selenio fue excesivo, (dosis de carga iv + dosis enteral inicial más del triple de las estudiadas) y solo se estudiaron datos sobre el curso clínico y no sobre la capacidad antioxi-

dante total. Además los pacientes que recibieron selenio, correspondían a poblaciones tienen altos niveles de Selenio previamente y no debieron suplementarse con selenio.

El estudio Signet, realizado con glutamina y selenio en NP mostró que el grupo tratado con suplementación de selenio (500 microgramos frente a 50 $\mu\text{g}/\text{día}$) presentó menor incidencia de nuevas infecciones.

Otros estudios realizados con suplementación de selenio encuentran una tendencia a la reducción de la mortalidad. Un metanálisis sobre el selenio estudió 9 estudios con 965 pacientes críticos, encontrando una disminución de mortalidad en el grupo tratado con selenio (dosis de carga, o altas dosis de tratamiento).

En un metaanálisis de los trabajos publicados con micronutrientes combinados en pacientes críticos, se aprecia disminución de la mortalidad, disminución de los días de ventilación mecánica y una tendencia hacia menor número de infecciones. De acuerdo con ello, los autores recomiendan considerar el suplemento de la dieta con una combinación de vitaminas y elementos traza, especialmente selenio. Los resultados más evidentes sugieren que para que el selenio tenga los efectos esperados debe administrarse: 1-Un bolo de carga (1000-2000ug en 30min), 2-dosis altas (500 – 1000 ug/día x 14 días) 3- Monoterapia (no en *cocktail* con otros antioxidantes)

Una revisión sobre la suplementación de zinc en pacientes críticos demostró una disminución de la mortalidad y de la estancia en UCI no significativa.

En los últimos años se han publicado algunos trabajos que sugieren que la vitamina D puede jugar un papel muy importante en los pacientes críticos. Flynn y col. han encontrado una estancia global y en UCI más elevada, así como un porcentaje más elevado de infecciones en general en los pacientes con cifras bajas de vitamina D (< 20 nmol/ml) en comparación con aquellos que presentaron cifras más cerca de la normalidad (> 20 nmol/ml). Estudio similar de Braun y col. Midieron los niveles séricos de Vit D antes de su ingreso a UCI y aquellos con valores < 30ng/ml progresivamente presentaron mayor sepsis, fallas orgánicas, bacteremias y mortalidad.

El grupo de Heyland también ha estudiado el comportamiento de la vitamina D en pacientes críticos. En una población de 196 pacientes ingresados en UCI médica y quirúrgica, describieron que el 26% de estos pacientes presentaban déficit de vit D al ingreso (< 30 nmol/l) y el 56% niveles insuficientes (30-60 nmol/l). A lo largo de la estancia en UCI los niveles de vitamina D disminuyeron durante los 3 primeros días de estancia respecto a niveles basales; estas cifras se mantuvieron bajas durante 10 días. Sin embargo, el estado de vitamina D no se asoció con la mortalidad global a 4 semanas, aunque cifras más elevadas de vitamina D se asociaron con una menor estancia en UCI y a una tendencia a menores tasas de infección.

El efecto de la suplementación con vitamina D en la evolución de los pacientes críticos ha sido objeto

de estudio. Recientemente se han publicado los resultados del estudio VITdAL@ICU, un ensayo aleatorizado, a doble ciego y controlado con placebo con una población de estudio de 475 pacientes críticos adultos con niveles bajos de 25-OH vitamina D (< 20 ng/ml). La suplementación con dosis altas de vitamina D (540.000 UI seguido de 90.000 UI al mes durante 5 meses) no ha conseguido reducir la estancia hospitalaria, la mortalidad hospitalaria y a 6 meses. Se ha observado una menor mortalidad en los pacientes con déficit severo de vitamina D, aunque los autores concluyen que se precisan más estudios para analizar este hecho. Por tanto, consideramos que es obligado el aporte de vitaminas y oligoelementos desde el primer momento de ingreso en UCI.

No existen en el momento actual recomendaciones acerca de las dosis correctas de vitaminas y oligoelementos en el paciente crítico, aunque es lógico pensar deben estar aumentadas las necesidades tanto de vitaminas como de oligoelementos. Las necesidades basadas en las RDA no son adecuadas para la mayor parte de los pacientes críticos. La aplicación de las RDA los expone a una rápida situación de déficit en la que coexisten las altas demandas tisulares para los mecanismos de reparación junto a las elevadas pérdidas de fluidos biológicos. Además en las fases precoces de la agresión existe una disminución de la absorción enteral, por lo que habrá que pensar en la posibilidad de administrarlos por vía parenteral. Las dosis de micronutrientes deben probablemente ser adaptadas en proporción a los otros sustratos, y la única recomendación actual es que hay que considerar suplementación de selenio iv en paciente crítico en riesgo de SRIS.

Consideraciones finales

- Las dietas enriquecidas en farmaconutrientes son beneficiosas en el paciente quirúrgico. Su eficacia es más discutible en el paciente crítico, especialmente en el séptico, en donde incluso algunos investigadores las desaconsejan.
- Los efectos beneficiosos son mayores en pacientes malnutridos.
- Las dietas enriquecidas en farmaconutrientes parecen ser coste-efectivas, siendo necesario investigar los valores ideales dosis-respuesta para obtener máximos beneficios.
- En cirugía, puede ser recomendable comenzar su utilización antes de la intervención quirúrgica independientemente del estado nutricional y parecen ser más eficaces cuando se administran vía enteral.
- Se cuestiona la utilización de la arginina en pacientes críticos sépticos y algunos estudios incluso la glutamina.
- Las dietas enterales enriquecidas con aceite de pescado (EPA + GLA) se recomiendan en los pacientes con distrés respiratorio agudo (SDRA).

- Tras los actuales conocimientos también tienen su aplicación en los pacientes con sepsis grave.
- Los lípidos endovenosos a base ω -6 (más proinflamatorios), están siendo sustituidos por mezclas que incluyen ω -3, (más antiinflamatorios), MCT y aceite de oliva.
 - Hay que profundizar en el estudio de nuevas formulaciones en NPT, estudiando el papel de nutrientes específicos, incluidos los lípidos ω -3 derivados del aceite de pescado, y la glutamina
 - Las vitaminas y los oligoelementos deben formar parte de la nutrición del paciente crítico, aunque se desconocen los requerimientos precisos.
 - El selenio se asocia con una tendencia a menor mortalidad e infecciones por lo que hay que considerar la suplementación con dosis elevadas de Selenio iv en el paciente crítico.
 - Se necesitan más estudios farmacocinéticos sobre la acción de los AOX en el SIRS y sobre el efecto de la suplementación individual de los micronutrientes.
 - Es necesario investigar las vías de señalización molecular e identificar los mecanismos específicos de acción de los distintos sustratos farmacocinéticos.

Referencias

- Anrein K, Schnedl C, Holl A, Riedl R, Christopher KB, Pachler C et al. Effect of High-Dose Vitamin D₃ on Hospital Length of Stay in Critically Ill Patients With Vitamin D Deficiency : The VITdAL-ICU Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2014;312(15):1520-30.
- 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* 2011; 342: d1542.
- Angstwurm MW, Engelmann L, Zimmermann T, Lehmann C, Spes CH, Abel P et al. Selenium in intensive care (SIC): results of a prospective randomized, placebo-controlled, multiple-center study in patients with severe systemic inflammatory response syndrome, sepsis, and septic shock. *Crit Care Med* 2007;35(1):118-26.
- Beale RJ, Bryg DJ, Bihari DJ. Immunonutrition in the critically ill: a systematic review of clinical outcome. *Crit Care Med* 1999;27(12):2799-805.
- Berger MM, Eggimann P, Heyland DK, Chioloro RL, Revelly JP, Day A et al. Reduction of nosocomial pneumonia after major burns by trace element supplementation: aggregation of two randomized trials. *Crit Care* 2006;10(6):R153.
- Berger MM, Soguel L, Shenkin A, Revelly JP, Pinget C, Baines M, Chioloro RL. 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
- Berger MM, Spertini F, Shenkin A, Wardle C, Wiesner L, Schindler C, Chioloro RL et al. Trace element supplementation modulates pulmonary infection rates after major burns: a double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Clin Nutr* 68 (2): 365-71.
- Bollhalder L, Pfeil AM, Tomonaga Y, Schwenkglens M. A systematic literature review and meta-analysis of randomized clinical trials of parenteral glutamine supplementation. *Clin Nutr* 2013 ;32(2):213-23
- Braga M, Gianotti L, Radaelli G, Vignali A, Mari G, Gentilini O, Di Carlo V et al. Perioperative immunonutrition in patients undergoing cancer surgery: results of a randomized double-blind phase 3 trial. *Arch Surg* 1999; 134(4):428-33.
- Braga M, Gianotti L, Vignali A, Schmid A, Nespoli L, Di Carlo V. Hospital resources consumed for surgical morbidity: effects of preoperative arginine and omega-3 fatty acid supplementation on costs. *Nutrition* 2005;21(11-12):1078-86.
- Braga M, Wischmeyer PE, Drover J and Heyland DK. Clinical Evidence for Pharmaconutrition in Major Elective Surgery. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2013; 37(5 Suppl): 66S-72S
- Burden S, Todd C, Hill J, Lal S. Pre-operative Nutrition Support in Patients Undergoing Gastrointestinal Surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2012 Nov 14;11:CD008879.
- Calder PC. Feeding the immune system. *Proc Nutr Soc* 2013 ;72(3):299-309
- Canadian clinical practice guidelines. Critical Care Nutrition. <http://www.criticalcarenutrition.com>. Accessed September 15, 2012. Marzo 2013.
- Cerantola Y¹, Hübner M, Grass F, Demartines N, Schäfer M. Immunonutrition in gastrointestinal surgery. *Br J Surg* 2011; 98(1):37-48
- Chandra RK. Nutrition and the immune system: an introduction. *Am J Clin Nutr* 1997; 66(2): 460S-462S.
- Collier BR, Giladi A, Dossset LA, Dyer L, Fleming SB, Cotton BA. Impact of high-dose antioxidants on outcomes in acutely injured patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2008; 32(4):384-8.
- Crimi E, Liguori A, Condorelli M, Cioffi M, Astuto M, Bontempo P, Pignalosa O, 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.
- Dent DL, Heyland DK, Levy H, Martindale R, Tayek J, Schloerb P, et al. Immunonutrition may increase mortality in critically ill patients with pneumonia: results of a randomized trial. *Crit Care Med* 2003;30:A17
- Drover JW, Dhaliwal R, Weitzel L, Wischmeyer PE, Ochoa JB, Heyland DK. Perioperative use of arginine-supplemented diets: a systematic review of the evidence. *J Am Coll Surg* 2011 ;212(3):385-99
- Dupertuis YM, Meguid MM, Pichard C. Advancing from immunonutrition to a pharmaconutrition: a gigantic challenge. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2009; 12(4):398-403
- Fontana L, Martínez-Augustín O, Gil A. Role of dietary nucleotides in immunity. *Func Food Rev* 2010; 2: 91-100
- Gianotti L, Braga M, Biffi R, Bozzetti F, Mariani L; Gluta-Italy Research Group of the Italian Society of Parenteral, and Enteral Nutrition. Perioperative intravenous glutamine supplementation in major abdominal surgery for cancer: a randomized multicenter trial. *Ann Surg* 2009 ;250(5): 684-90
- Gianotti L¹, Braga M, Nespoli L, Radaelli G, Beneduce A, Di Carlo V. A randomized controlled trial on pre-operative oral supplementation with a specialized diet in patients with gastrointestinal cancer. *Gastroenterology* 2002;122 (7):1763-70.
- Giger-Pabst U, Lange J, Maurer C, Bucher C, Schreiber V, Schlumpf R et al. Short-term preoperative supplementation of an immunoenriched diet does not improve clinical outcome in well-nourished patients undergoing abdominal cancer surgery. *Nutrition* 2013 ;29 (5) :724 -9
- Giger U, Büchler M, Farhadi J, Berger D, Hüsler J, Schneider H, et al. Preoperative immunonutrition suppresses perioperative inflammatory response in patients with major abdominal surgery-a randomized controlled pilot study. *Ann Surg Oncol* 2007;14(10):2798-806
- Gil A. Modulation of the immune response mediated by dietary nucleotides.. *Eur J Clin Nutr* 2002 ;56 Suppl 3:S1-4.
- Grintescu IM, Luca Vasiliu I, Cucereanu Badica I, Mirea L, Pavelescu D, Balanescu A, et al. The influence of parenteral glutamine supplementation on glucose homeostasis in critically ill polytrauma patients. A randomized-controlled clinical study. *Clin Nutr* 2015; 34(3):377-82.

- Flynn L, Zimmerman LH, McNorton K, Dolman M, Tyburski J, Baylor A et al. Effects of vitamin D deficiency in critically ill surgical patients *Am J Surg* 2012 ;203(3):379-82
- Heyland DK, Jones N, Cvijanovich NZ, Wong H. Zinc supplementation in critically ill patients: a key pharmacconutrient? *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2008 ;32(5):509-19
- Heyland D, Muscedere J, Wischmeyer PE, Cook D, Jones G, Albert M, Elke G, Berger MM, Day AG, Canadian Critical Care Trials Group. A randomized trial of glutamine and antioxidants in critically ill patients. *N Engl J Med* 2013 18;368(16):1489-97.
- Heyland DK, Novak F, Drover JW, Jain M, Su X, Suchner U. Should immunonutrition become routine in critically ill patients? A systematic review of the evidence. *JAMA* 2001;286(8):944-953.
- Heyland DK, Samis A. Does immunonutrition in patients with sepsis do more harm than good? *Intensive Care Med* 2003;29(5):669-671
- 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.
- Heys SD, Walker LG, Smith I, Eremin O. Enteral nutritional supplementation with key nutrients in patients with critical illness and cancer: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Ann Surg* 1999;229(4):467-477.
- Higgins DM, Wischmeyer PE, Qensland KM, Sillau SH, Sufit AJ, Heyland DK. Relationship of vitamin D deficiency to clinical outcomes in critically ill patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2012 ; 36 (6) 713-720.
- Huang TS, Shyu YC, Chen HY, Lin LM, Lo CY, Yuan SS, et al. Effect of Parenteral Selenium Supplementation in Critically Ill Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis *PLoS ONE* 2013; 8(1): e54431.
- Hübner M, Cerantola Y, Grass F, Bertrand PC, Schäfer M, Demartines N. Preoperative immunonutrition in patients at nutritional risk: results of a double-blinded randomized clinical trial. *Eur J Clin Nutr* 2012;66(7): 850 – 5
- Jafari T, Feizi A, Askari G, Fallah AA. Parenteral immunonutrition in patients with acute pancreatitis: A systematic review and meta-analysis. *Clin Nutr* 2015 ;34(1):35-43
- Jo S, Choi SH, Heo JS, Kim EM, Min MS, Choi DW, et al. Missing effect of glutamine supplementation on the surgical outcome after pancreaticoduodenectomy for periampullary tumors: a prospective, randomized, double-blind, controlled clinical trial. *World J Surg* 2006 ;30(11):1974-82; discussion 1983-1934
- Jones NE, Heyland DK. Pharmacconutrition: a new emerging paradigm. *Curr Opin Gastroenterol* 2008; 24 (2):215-222.
- Fujitani K, Tsujinaka T, Fujita J, Miyashiro I, Imamura H, Kimura Y et al. Prospective randomized trial of preoperative enteral immunonutrition followed by elective total gastrectomy for gastric cancer. *Br J Surg* 2012 ;99(5):621-9
- Lin JJ, Chung XJ, Yang CY, Lau HL. A meta-analysis of trials using the intention to treat principle for glutamine supplementation in critically ill patients with burn. *Burns* 2013; 39 (4) 565–70
- Maldonado J, Navarro J, Narbona E, Gil A. The influence of dietary nucleotides on humoral and cell immunity in the neonate and lactating infant. *Early Hum Dev* 2001; 65: S69-S74
- Manzanares W, Dhaliwal R, Jiang X, Murch L, Heyland DK. Antioxidant micronutrients in the critically ill: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 2012; 16(2): R66.
- 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.
- Marik PE, Zaloga GP. Immunonutrition in high-risk surgical patients: a systematic review and analysis of the literature. *J Parenter Enteral Nutr* 2010 ;34(4):378-386.
- Marimuthu K, Varadhan KK, Ljungqvist O, Lobo DN. A Meta-Analysis of the Effect of Combinations of Immune Modulating Nutrients on Outcome in Patients Undergoing Major Open Gastrointestinal Surgery. *Ann Surg* 2012 ;255(6):1060-1068
- Martínez-Augustín O, Boza JJ, Navarro J, Martínez-Valverde A, Araya M, Gil A. Dietary nucleotides may influence the humoral immunity in immunocompromised children. *Nutrition* 1997; 13 (5): 465-9.
- Montejo JC, Zarazaga A, López-Martínez J, Urrútia G, Roqué M, Blesa AL et al Immunonutrition in the intensive care unit: a systematic review and consensus statement. *Clin Nutr* 2003;22(3):221-33.
- 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):814-22.
- Navarro J, Maldonado J, Narbona E, Ruiz-Bravo A, García Salmerón JL, Molina JA, et al. Influence of dietary nucleotides on plasma immunoglobulin levels and lymphocyte subsets of preterm infants. *Biofactors* 1999; 10(1): 67-76
- 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(9):2022-9.
- Ochoa JB, Udekwu AO, Billiar TR, Curran RD, Cerra FB, Simmons RL, et al. Nitrogen oxide levels in patients after trauma and during sepsis *Ann Surg* 1991;214(5):621-6.
- Oguz M, Kerem M, Bedirli A, Mentés BB, Sakrak O, Salman B et al. L-alanine-L-glutamine supplementation improves the outcome after colorectal surgery for cancer. *Colorectal Dis* 2007 ;9(6):515-20.
- Pierre JF, Heneghan AF, Lawson CM, Wischmeyer PE, Kozar RA, Kudsk KA. Pharmacconutrition Review: Physiological Mechanisms. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2013;37(5 Suppl): 51S-65S
- Pontes-Arruda A, Martins LF, de Lima SM, Isola AM, Toledo D, Rezende et al. Enteral nutrition with eicosapentaenoic acid, γ -linolenic acid and antioxidants in the early treatment of sepsis: results from a multicenter, prospective, randomized, double-blinded, controlled study: the INTERSEPT study. *Crit Care* 2011 ;15(3):R144.
- Popovic PJ, Zeh HJ III, Ochoa JB. Arginine and immunity. *J Nutr* 2007;137(6 suppl 2):1681S-1686S.
- Preiser JC, Van Gossum A, Berr J, Vincent JL, Carpentier Y. Enteral feeding with a solution enriched with antioxidant vitamins A, C, E enhances the resistance to oxidative stress. *Crit Care Med* 2000; 28 (12):3828–32.
- Sánchez-Pozo A, Gil A. Nucleotides as semiessential nutritional components. *Brit J Nutr* 2002; 87 (Suppl 1) :S135-137
- Senkal M, Zumtobel V, Bauer KH, Marpe B, Wolfram G, Frei A, et al. Outcome and Cost-effectiveness of Perioperative Enteral Immunonutrition in Patients Undergoing Elective Upper Gastrointestinal Tract Surgery A Prospective Randomized Study. *Arch Surg* 1999; 134(12):1309-1316.
- Singer P, Berge ,M. Van den Bergh G, Biolo G, Calder P, Forbes A et al. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: Intensive care. *Clin Nutr* 2009; 28 (4): 387–400
- Sultan J, Griffin SM, Di Franco F, Kirby JA, Shenton BK, Seal CJ, et al. Randomized clinical trial of omega-3 fatty acid-supplemented enteral nutrition vs. standard enteral nutrition in patients undergoing oesophagogastric cancer surgery. *Br J Surg* 2012 ;99 (3):346-55.
- Vidal-Casariogo A, Calleja-Fernández A, Villar-Taibo R, Kyriakos G, Ballesteros-Pomar MD. Efficacy of arginine-enriched enteral formulas in the reduction of surgical complications in head and neck cancer: A systematic review and meta-analysis. *Clin Nutr* 2014;33(6):951-7.
- Waitzberg DL, Saito H, Plank LD, Jamieson GG, Jagannath P, Hwang TL et al. Postsurgical infections are reduced with specialized nutrition support. *World J Surg* 2006;30(8):1592-604.
- Wang Y, Jiang ZM, Nolan MT, Jiang H, Han HR, Yu K et al. The impact of glutamine dipeptide-supplemented parenteral nutrition on outcomes of surgical patients: a meta-analysis of randomized clinical trials. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2010;34(5):521-9
- Wischmeyer P. Nutritional pharmacology in surgery and critical care: 'you must unlearn what you have learned'. *Curr Opin Anaesthesiol* 2011; 24(4):381-388

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.

World Health Organization, Food and Agricultural Organization of the United Nation. Vitamin and mineral requirements in human nutrition. Hong Kong 2004.

Zaloga GP, Roberts PR, Marik P. Feeding the hemodynamically unstable patient: a critical evaluation of the evidence. *Nutr Clin Pract* 2003;18(4):285-293

Zaloga GP, Siddiqui R, Terry C, Marik PE. Arginine: mediator or modulator of sepsis? *Nutr Clin Pract* 2004;19:201-215

Zhang Y, Gu Y, Guo T, Li Y, Cai H. Perioperative immunonutrition for gastrointestinal cancer: a systematic review of randomized controlled trials. *Surg Oncol* 2012;21(2):e87-95

Zheng YM, Li F, Zhang MM, Wu XT. Glutamine dipeptide for parenteral nutrition in abdominal surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *World J Gastroenterol* 2006 14;12(46):7537-41.