



CIRUGÍA y CIRUJANOS

Órgano de difusión científica de la Academia Mexicana de Cirugía
Fundada en 1933

www.amc.org.mx www.elservier.es/circir



CASO CLÍNICO

Pileflebitis séptica secundaria a apendicitis

Raúl Carrillo-Esper^{a,*}, Adriana Denise Zepeda-Mendoza^a, Carlos Peña-Pérez^a,
Ángel Augusto Pérez-Calatayud^a y Manuel Ruiz-Molina^b

^a Unidad de Terapia Intensiva, Fundación Clínica Médica Sur, Ciudad de México, México

^b Servicio de Cirugía Oncológica, Fundación Clínica Médica Sur, Ciudad de México, México

PALABRAS CLAVE

Pileflebitis;
Trombolisis;
Trombectomía;
Vena porta;
Terapia nutricional

Resumen

Antecedentes: La pileflebitis es secundaria a cuadros infecciosos intraabdominales, en especial apendicitis y diverticulitis. A pesar de que su incidencia ha disminuido a partir de los avances en las técnicas quirúrgicas y del uso racional de antibióticos, su mortalidad sigue siendo elevada, en especial por sus complicaciones, de las que destacan la isquemia venosa intestinal, la sepsis y la desnutrición.

Objetivo: Presentar un caso de pileflebitis séptica manejada con trombectomía, trombolisis, anticoagulación y terapia nutricional.

Caso clínico: Enfermo de 35 años, que presentó al quinto día del postoperatorio de apendicectomía laparoscópica cuadro caracterizado por: dolor abdominal epigástrico, distensión abdominal, fiebre, náusea y vómito, y choque, por lo que se realiza laparotomía exploradora con datos de isquemia intestinal difusa. La angiografía mostró trombosis de la porta y mesentérica superior, por lo cual se realizó trombectomía y trombolisis a través de un catéter portal con recanalización completa. El manejo nutricional fue a base de terapia nutricional parenteral y nutrición enteral.

Conclusiones: El diagnóstico temprano de pileflebitis séptica y el tratamiento oportuno a base de trombectomía, trombolisis, anticoagulación y terapia nutricional mejora de manera significativa la perfusión intestinal y la sobrevida.

Todos los derechos reservados © 2016 Academia Mexicana de Cirugía A.C. Publicado por Masson Doyma México S.A. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

*Autor para correspondencia: Unidad de Terapia Intensiva, Fundación Clínica Médica Sur. Puente de Piedra N.º 150, Colonia Toriello Guevara, Tlalpan, C.P. 14050, Ciudad de México, México. Teléfono: +52 (55) 5424 7200.

Correo electrónico: Revistacma95@yahoo.com.mx (R. Castillo-Esper).

KEYWORDS
 Pylephlebitis;
 Thrombolysis;
 Thrombectomy;
 Portal vein;
 Nutritional therapy

Pylephlebitis septic associated with appendicitis

Abstract

Background: Pylephlebitis is secondary to intraabdominal infectious processes, especially appendicitis and diverticulitis. Although its incidence has decreased from the advances in surgical techniques and the rational use of antibiotics, mortality remains high especially its complications, which include venous intestinal ischemia, sepsis and malnourished.

Objective: We report a case of septic pylephlebitis managed with a combination of thrombectomy, thrombolysis, anticoagulation and nutritional support.

Clinical case: Five days after undergoing laparoscopic appendectomy, a 36-year-old man was admitted to the hospital because of fever, diffuse abdominal pain, abdominal distension, ileum, and shock. Exploratory laparotomy was conducted, finding diffuse intestinal ischemia. Angiography showed thrombosis of the portal and superior mesenteric veins. Patient underwent thrombectomy, thrombolysis, anticoagulation and mixed nutritional support. Complete recanalization, as well as reversion of the intestinal ischemia was achieved.

Conclusions: Early diagnosis of septic pylephlebitis and management which include thrombectomy, thrombolysis, anticoagulation and mixed nutritional support are critical to reverse the secondary intestinal ischemia and to promote the intestinal viability.

All Rights Reserved © 2016 Academia Mexicana de Cirugía A.C. This is an open access item distributed under the Creative Commons CC License BY-NC-ND 4.0.

Antecedentes

De acuerdo con Baril et al.¹ la trombosis séptica de la vena porta o pileflebitis fue descrita por primera vez en 1846 por Waller como complicación de una apendicitis aguda. Fitz en 1886 describió 11 casos entre 247 apendicitis agudas. La pileflebitis es secundaria a cuadros infecciosos intraabdominales, en especial apendicitis y diverticulitis. A pesar de que su incidencia ha disminuido al 0.05% a partir de los avances en las técnicas quirúrgicas y el uso racional de antibióticos, su mortalidad sigue siendo elevada, en especial por sus complicaciones, de las que destacan la isquemia venosa intestinal y la sepsis^{2,3}.

El objetivo de este trabajo es presentar un caso de pileflebitis séptica secundaria a apendicitis, resaltando la importancia del tratamiento a base de trombectomía, trombolisis, anticoagulación y la importancia de la terapia nutricional como parte esencial del tratamiento.

Caso clínico

Enfermo de 35 años, que presentó al quinto día del postoperatorio de apendicectomía laparoscópica cuadro de dolor abdominal epigástrico, distensión abdominal, fiebre, náusea y vómito. De los exámenes de laboratorio destaca leucocitosis de 16,400 a expensas de neutrófilos y bandas ($0.2 \times 10^3/\mu\text{l}$), plaquetas de 135,000 y lactato de 4 mmol/l. En la tomografía computada (TC) simple de abdomen se observa plastrón de 9 x 5 x 11 cm localizado en fosa ilíaca derecha y corredera parietocólica ipsilateral. Durante su estancia en urgencias presentó hematoquecia acompañada de taquicardia, hipotensión y taquipnea, por lo que se decide su ingreso en la unidad de terapia intensiva con el diagnóstico de sepsis grave. Se iniciaron medidas de reanimación sobre la base de las recomendaciones de la campaña para incrementar la sobrevivencia en sepsis. Se tomaron cultivos y se inició terapia

antimicrobiana. Se realizó laparotomía exploradora, con el hallazgo de distensión intestinal e isquemia difusa y extensa con involucro de prácticamente todo el intestino delgado. Por lo anterior se decidió dar por terminado el procedimiento quirúrgico y en el postoperatorio inmediato se realizó estudio angiográfico, en donde se observó trombosis de las venas porta y mesentérica superior. Ante los hallazgos se procedió a realizar trombectomía, obteniendo abundantes coágulos, y posteriormente se continuó con trombolisis y anticoagulación a través de catéter colocado en venas mesentérica superior y porta para 24 h.

A las 24 h de la infusión se realizó una segunda laparotomía exploradora en donde se observó mejoría significativa de la perfusión intestinal, por lo que se decidió continuar con la infusión de trombolítico y anticoagulante, con el objetivo de limitar en lo posible el segmento isquémico/necrótico. En esta segunda intervención se optó por una técnica de abdomen abierto, con bolsa de "Bogotá". En un nuevo estudio angiográfico realizado 24 h posteriores se observó recanalización parcial de las venas mesentérica superior y porta con la presencia de flujo, motivo por el cual se decidió realizar nueva exploración quirúrgica en donde se observó mejoría significativa de la perfusión y viabilidad intestinal, limitándose la necrosis a un segmento de yeyuno de 40 cm, que se resecó practicándose enteroanastomosis (fig. 1).

Se retiró el catéter vascular y se suspendió la infusión de trombolítico y anticoagulante para continuar tratamiento con heparina de bajo peso molecular a dosis de 60 mg por vía subcutánea cada 12 h. El estudio histopatológico de la pieza quirúrgica reportó pared de intestino delgado con necrosis isquémica panmural y trombosis reciente en vasos mesentéricos (fig. 2). Se realizó TC de control, en donde se observaron cambios compatibles con transformación cavernomatosa de la vena porta (fig. 3).

Los resultados del perfil inmunológico y la determinación de proteínas C, S y antitrombina III fueron normales o negativos.

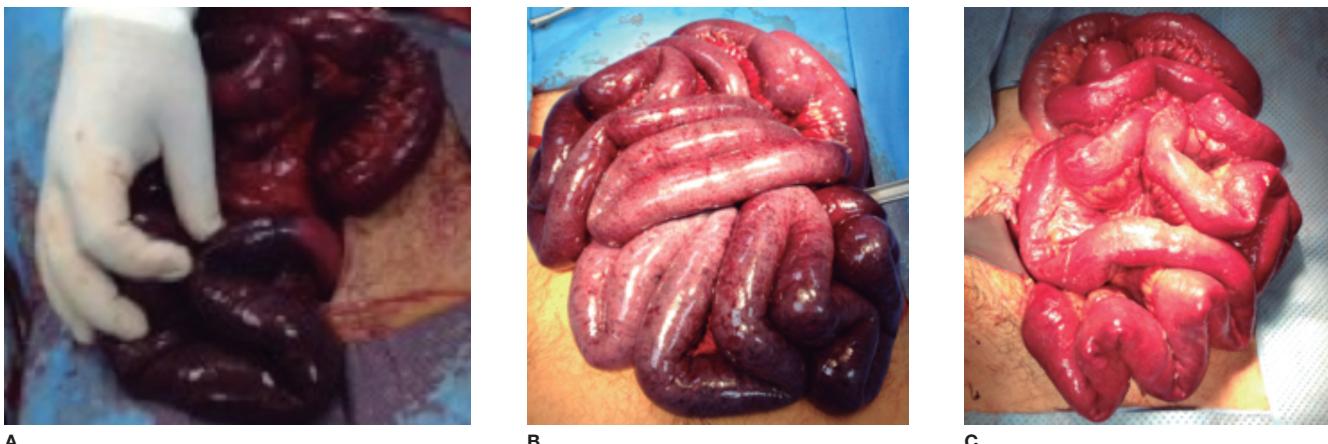


Figura 1 Hallazgos de laparotomía exploradora en donde se observa: A) Isquemia intestinal extensa. B) Mejoría en la perfusión intestinal posterior a trombectomía e infusión de trombolítico y heparina, con área de necrosis en yeyuno. C) Intestino con perfusión normal posterior a 48 h de infusión de trombolítico y heparina, en el que se realizó resección de segmento yeyunal.



Figura 2 Estudio histopatológico de pieza resecada en donde se observa: A) Imagen macroscópica del intestino delgado edematoso y de aspecto necrohemorrágico. B) Pared de intestino delgado en donde se observa hemorragia en vellosidades, edema y múltiples trombos. C) Vasos sanguíneos con trombo.

B

combinación de aminoácidos de cadena ramificada y cristalinos, en una proporción de 1:2. Se inició con un tercio de los requerimientos calculados y de acuerdo a la tolerancia se incrementó a la dosis completa y a la relación de 130:1. La mezcla se enriqueció con ácidos grasos omega-3, glutamina, albúmina selenio y oligoelementos. La terapia nutricional fue monitorizada estrechamente para prevenir la presentación de síndrome de realimentación e hiperglucemias. Una vez resuelto el íleo y verificada la permeabilidad de la anastomosis intestinal se inició alimentación enteral a base de dieta elemental rica en dipeptidos y enriquecida con glutamina. La tolerancia fue adecuada, por lo que se disminuyó progresivamente el aporte nutricional parenteral y enteral, para iniciar con vía oral.

Figura 3 Angiotomografía en donde se observa vena porta re-canalizada con defectos de perfusión en su interior compatibles con degeneración cavernomatosa (flecha).

Una vez estable el enfermo se inició terapia nutricional parenteral, calculada a dosis de 35 kcal/kg/día, con relación de 110:1. Los aminoácidos administrados fueron una

Discusión

La pileflebitis séptica es una complicación poco frecuente posterior a un proceso infeccioso intraabdominal, en especial apendicitis aguda, aunque también se ha descrito asociada a diverticulitis, colecistitis aguda, colangitis y abscesos intraabdominales. La presentación clínica y la evolución dependen del grado de trombosis de la porta y sus

ramas, con un espectro clínico que va desde pacientes asintomáticos a hipertensión portal y choque séptico^{4,5}.

La pileflebitis es un proceso complejo, en el cual el foco infeccioso intraabdominal permite el paso de endotoxinas y bacterias a la circulación porta que, al ponerse en contacto con el endotelio y por activación del factor tisular, favorece un estado protrombótico que condiciona la trombosis de la porta y sus ramas. Los microorganismos aislados más frecuentemente son *Bacteroides fragilis*, seguido por bacilos aerobios gramnegativos como *Escherichia coli* y estreptococos aerobios^{2,3,5}. La elevada incidencia de bacteremia por *Bacteroides* en pacientes con pileflebitis sugiere que la naturaleza trombogénica del microorganismo juega un papel importante en la patogénesis de la tromboflebitis séptica. Las heparinasas producidas en la pared celular de *Bacteroides* son responsables del desarrollo de trombosis localizadas⁵.

Los factores de riesgo para el desarrollo de esta entidad se dividen en: locales y sistémicos. Dentro de los locales deberán descartarse los tumores malignos y la cirrosis hepática. Dentro de los factores sistémicos están las alteraciones hereditarias protrombóticas, como la mutación del factor V Leiden, la mutación del gen de la protrombina y las deficiencias de proteína C, proteína S y antitrombina III⁶.

El diagnóstico de la pileflebitis se fundamenta en la sospecha clínica y en estudios de gabinete; la ultrasonografía Doppler se realiza a la cabecera del enfermo y permite evaluar el flujo del sistema porta y, de esta manera, hacer el diagnóstico y evaluar el grado y extensión de la trombosis⁶. La imagen ultrasonográfica más frecuente es la presencia de material hiperecogénico en el interior de la luz portal y de la vena mesentérica superior. Además, permite hacer el seguimiento y evaluar la recanalización de la vena porta y/o su evolución a cavernomatosis portal⁷. Otro estudio útil es la TC con medio de contraste, que además de hacer el diagnóstico y evaluar la extensión de la pileflebitis ayuda a identificar la presencia de focos infecciosos abdominales y abscesos hepáticos^{6,7}. El tratamiento de la pileflebitis se basa en el manejo de la sepsis mediante antibióticos y drenaje de las colecciones. En casos de isquemia venosa extensa, como la que presentó el enfermo que se describe, la resección quirúrgica era una de las opciones terapéuticas, pero en diferentes estudios se demostró que se asociaba a elevadas morbilidad y mortalidad, motivo por el cual se han desarrollado e implementado nuevas opciones terapéuticas, de las que destaca la trombolisis, la trombectomía y la anticoagulación, en especial si se implementan de manera temprana con el objetivo de favorecer la recanalización y el flujo del sistema porta, lo que mejora la perfusión esplácnica y hepática evitando la congestión venosa, con la consecuente disminución del riesgo de trombosis mesentérica venosa⁸⁻¹⁰.

Por otra parte, la vía enteral es la ruta indicada para el tratamiento nutricional del paciente grave, siempre que su tracto gastrointestinal conserve su función. La nutrición enteral se asocia a menor tasa de complicaciones que la nutrición parenteral y representa menos costes. Sin embargo, en el paciente crítico es frecuente que la nutrición enteral no sea suficiente para alcanzar el requerimiento calórico. Se sabe que la nutrición subóptima y la desnutrición aguda se asocian con una mayor prevalencia de infecciones, mayor duración de la ventilación mecánica y muerte en el paciente grave¹¹.

En las distintas etapas de la evolución clínica de un paciente es frecuente la utilización simultánea de nutrición enteral y parenteral. Este tipo de nutrición se asocia con un mejor cumplimiento del objetivo calórico cuando existen limitaciones para alcanzarlo, por problemas de intolerancia digestiva o metabólica¹².

La nutrición mixta puede administrarse en las siguientes formas: a) nutrición por vía oral + nutrición parenteral periférica; b) nutrición enteral por sonda + nutrición parenteral periférica; c) nutrición enteral por sonda + nutrición parenteral central, y d) nutrición por vía oral + nutrición parenteral central.

De acuerdo a las guías de la European Society of Parenteral and Enteral Nutrition (ESPEN), todos los pacientes que no complementen sus requerimientos a los 2 días de recibir nutrición enteral de manera exclusiva deben recibir nutrición parenteral complementaria, con un grado de evidencia C¹³. En contraste, las guías americanas y canadienses recomiendan iniciar nutrición enteral temprana en pacientes sin desnutrición previa y esperar al menos 1 semana para complementar con nutrición parenteral si es necesario¹⁴.

Para minimizar los riesgos de la colocación de un catéter central y las complicaciones asociadas a la nutrición parenteral central puede utilizarse la nutrición parenteral periférica; las desventajas de esta es que se limita a la administración de nutrientes con una osmolaridad < 900 mOsm/l y la cantidad total de calorías y proteínas es también limitada, por lo que casi siempre debe administrarse en combinación con nutrición enteral o vía oral para alcanzar los requerimientos totales. Algunos expertos recomiendan asociar la nutrición parenteral complementaria si tras 72 h de ingreso no se logra un aporte caloricoproteico de al menos el 60% de las necesidades¹³.

La nutrición parenteral periférica no tiene los riesgos de la nutrición parenteral central relacionados con el catéter y, aunque el aporte calórico que puede administrarse es menor, se ha demostrado que en muchos cuadros clínicos las necesidades calóricas oscilan alrededor de 1500 kcal/día y las proteicas entre 67 y 70 g/día. En el paciente crítico se recomienda que el aporte calórico diario no sea superior a 20-25 kcal/día¹³.

El paciente crítico presenta síntomas de intolerancia gastrointestinal de manera frecuente, que principalmente son residuos gástricos elevados, distensión o dolor abdominal. La aparición de estos síntomas hace que la nutrición enteral sea limitada. El beneficio de mantener el trofismo intestinal es indispensable para la recuperación del paciente crítico, por lo que aun un aporte calórico bajo por vía enteral debe mantenerse siempre que sea posible. En estos casos, la nutrición parenteral complementaria es la opción terapéutica nutricional indicada¹⁴.

Además de la intolerancia gastrointestinal, los pacientes críticos con frecuencia inician la nutrición enteral hasta el tercer día y para el cuarto día su aporte calórico es menor al 70% del deseado. Si no se cubre el requerimiento calórico se compromete el estado nutricional del paciente, así como la situación clínica. Se ha establecido una relación entre el bajo aporte calórico y el aumento de las complicaciones infecciosas en los pacientes críticos. El aporte de menos del 25% de las calorías previstas se asocia con un mayor riesgo de infección nosocomial sanguínea. También se re-

porta un aumento en los casos de dificultad respiratoria aguda, sepsis, fracaso renal, úlceras por presión y necesidad de cirugía¹⁵. Sin embargo, algunos estudios han sugerido que el paciente crítico se beneficia de un aporte calórico de entre el 33 y el 66% del objetivo, con un grado de evidencia IIb¹³.

El estudio EPaNIC (Early Parenteral Nutrition Completing Enteral Nutrition in Adult Critically ill Patients) comparó el inicio temprano de nutrición parenteral (antes de 48 h del ingreso) con el inicio tardío de nutrición parenteral para completar la nutrición enteral (a los 8 días). El grupo con inicio tardío tuvo más hipoglucemias y valores más elevados de proteína C reactiva. No hubo diferencias de mortalidad ni de capacidad funcional al alta¹⁴.

La nutrición parenteral complementaria que se inició hasta el día 8 se asoció con menos infecciones, pero con un mayor grado de inflamación. El inicio tardío de la nutrición parenteral tuvo menor duración de ventilación mecánica y terapia de remplazo renal más corta, una menor estancia en terapia intensiva y una menor estancia hospitalaria y disminuyó los costes de atención. Este estudio concluye que no es recomendado iniciar una terapia mixta de forma temprana y que el inicio tardío es una buena opción terapéutica para evitar la malnutrición y completar el requerimiento energético del paciente crítico¹⁴.

Se ha demostrado en diversos estudios que las dehiscencias de heridas y las infecciones de catéter venoso se observan con frecuencia en pacientes con nutrición parenteral total que reciben menos del 90% de su requerimiento total. Los pacientes críticos que se encuentran en tratamiento con nutrición parenteral total, pero que pueden recibir nutrición enteral de al menos un 10% del total tienen una evolución clínica más favorable que los que reciben menos del 10% de su requerimiento por vía enteral¹³.

Otros estudios han demostrado que la combinación de nutrición parenteral con nutrición enteral mejora el control glucémico comparado con el uso de nutrición parenteral exclusiva. Este resultado sugiere que la mejoría en el control glucémico se favorece por la combinación de una secreción adecuada de insulina y la disminución en la resistencia a esta. Es probable que el polipéptido insulíntrópico dependiente de glucosa (GIP) y otras incretinas sean los responsables. La adición de nutrición enteral mejora la integridad de la mucosa intestinal, con un aumento en la permeabilidad y una mayor secreción de GIP, que promueve un aumento en la liberación de insulina dependiente de glucosa¹³.

Heidegger et al.¹⁵ realizaron un estudio en 305 pacientes de terapia intensiva y los dividieron en 2 grupos: un grupo con nutrición enteral exclusiva y otro con nutrición parenteral complementaria. Los resultados demostraron un beneficio con la suplementación de nutrición parenteral entre los días 4 y 8 después del ingreso a terapia intensiva. El mayor aporte calórico del grupo suplementado disminuyó el riesgo de desarrollar infecciones nosocomiales, el número de días de antimicrobianos y la duración de la ventilación mecánica en pacientes sin infecciones nosocomiales hasta el día 28.

El estudio TICACOS (Tight Calorie Control Study) demostró que la nutrición enteral combinada con nutrición parenteral disminuyó la mortalidad, siempre y cuando se realizara un ajuste en el requerimiento calórico realizado por calorime-

tría indirecta en comparación con los pacientes que no tenían objetivos calóricos específicos¹⁷.

La nutrición enteral debe ser siempre la primera opción para el tratamiento nutricional del paciente. En los casos en los que la nutrición enteral no pueda ser exclusiva, la nutrición enteral mínima (trófica) asociada a nutrición parenteral o la nutrición parenteral complementaria para alcanzar el objetivo caloricoproteico puede ser de utilidad en la alimentación del paciente crítico¹³.

La nutrición parenteral complementaria está incluida en las guías de la ESPEN con grado de recomendación C. Sin embargo, en las guías americanas no hay datos suficientes que la apoyen y se recomienda que se utilice únicamente cuando hayan fracasado todas las técnicas de maximización de la nutrición enteral, como el uso de procinéticos y el acceso yeyunal. Las guías americanas recomiendan la suplementación con nutrición parenteral de manera tardía en los pacientes que no completen su requerimiento calórico con nutrición enteral exclusiva¹³.

El punto donde las guías americanas y europeas convergen es en que la homeostasis energética debe ser el objetivo más importante en el paciente grave. Tanto el exceso como el aporte insuficiente de energía pueden ser negativos para el paciente. El Instituto Nacional para la Salud y la Excelencia Clínica (NICE por sus siglas en inglés) declara que la vía de administración no es tan importante como la calidad y el balance de la terapia nutricional que se prescribe^{13,15}.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Baril N, Wren S, Radin R, Ralls P, Stain S. The role of anticoagulation in pylephlebitis. Am J Surg. 1996;172(5):449-53.
2. Aguado JM, Fernández Guerrero ML, García Más JL, Cortés J, Payne A, Arnal P. Pileflebitis. Una complicación grave de los abscesos intraabdominales. Rev Clin Esp. 1985;177(5):231-4.
3. Vanamo K, Kiekara O. Pylephlebitis after appendicitis in a child. J Pediatr Surg. 2001;36(10):1574-6.
4. Germain MA, Soukhni N, Bouzard D. Thrombose veineuse mésentérique compliquant une appendicite aiguë. Ann Chir. 2002;127(5):381-4.
5. Liappis AP, Roberts AD, Schwartz AM, Simon GL. Thrombosis and infection: a case of transient anti-cardiolipin antibody associated with pylephlebitis. Am J Med Sci. 2003;325(6):365-8.
6. Farin P, Paajanen H, Miettinen P. Intraoperative US diagnosis of pylephlebitis (portal vein thrombosis) as a complication of appendicitis: a case report. Abdom Imaging. 1997;22(4):401-3.
7. Giuliano CT, Zerykier A, Haller JO, Wood BP. Radiological case of the month. Pylephlebitis secondary to unsuspected appendiceal rupture. Am J Dis Child. 1989;143(9):1099-100.
8. Condat B, Pessione F, Denninger MH, Hillaire S, Valla D. Recent portal or mesenteric venous thrombosis: increased recognition and frequent recanalization on anticoagulant therapy. Hepatology. 2000;32(3):466-70.
9. Bleeker Rovers CP, Jager G, Tack CJ, Van der Meer JW, Oyen WJ. F-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography leading to a diagnosis of septic thrombophlebitis of the portal vein: description of a case history and review of the literature. J Intern Med. 2004;255(3):419-23.

10. Rhee RY, Gloviczki P, Mendonca CT, Petterson TM, Serry RD, Sarr MG, et al. Mesenteric venous thrombosis: Still a lethal disease in the 1990s. *J Vasc Surg.* 1994;20(5):688-97.
11. Casaer MP, Mesotten D, Hermans G, Wouters PJ, Schetz M, Meyfroidt G, et al. Early versus Late Parenteral Nutrition in critically ill adults. *N Engl J Med.* 2011;365(6):506-17.
12. Hsu MH, Yu YE, Tsai YM, Lee HC, Huang YC, Hsu HS. Combined enteral feeding and total parenteral nutritional support improves outcome in surgical intensive care unit patients. *J Chin Med Assoc.* 2012;75(9):459-63.
13. Singer P, Berger MM, Van den Berghe G, Biolo G, Calder P, Forbes A, et al. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: Intensive care. *Clin Nutr.* 2009;28(4):387-400.
14. Casaer MP, Hermans G, Wilmer A, Van den Berghe G. Impact of early parenteral nutrition completing enteral nutrition in adult critically ill patients (EPaNIC trial): a study protocol and statistical analysis plan for a randomized controlled trial. *Trials.* 2011;12:21.
15. Heidegger CP, Berger MM, Graf S, Zingg W, Darmon P, Costanza MC, et al. Optimisation of energy provision with supplemental parenteral nutrition in critically ill patients: a randomised controlled clinical trial. *Lancet.* 2012;381(9864):385-93.
16. Singer P, Anbar R, Cohen J, Shapiro H, Shalita-Chesner M, Lev S, et al. The tight calorie control study (TICACOS): a prospective, randomized, controlled pilot study of nutritional support in critically ill patients. *Intensive Care Med.* 2011;37(4):601-9.
17. Singer P, Pichard C. Parenteral nutrition is not the false route in the intensive care unit. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2012; 36(1):12-4.