

Curso de Nutrición para Posgraduados

Inmunonutrición

A. SANZ^a, S. CELAYA^b, P. GRACIA^a,
M.L. GRACIA^a Y R. ALBERO^a

^aUnidad de Nutrición y Dietética. Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Miguel Servet. Zaragoza. ^bDirector Gerente. Hospital Clínico. Zaragoza. España.

El objeto de esta revisión sistemática es valorar la calidad de la evidencia científica utilizada en las guías de práctica clínica, recomendaciones y consensos sobre la inmunonutrición. Estudiamos los efectos del uso de glutamina, ácidos grasos omega-3 y arginina tanto por vía gastrointestinal como parenteral. Finalizamos con una evaluación concienzuda de los trabajos clínicos más valorados en pacientes quirúrgicos, traumatológicos, quemados e ingresados en la UCI mixta. Presentamos tablas sobre la composición de los productos de nutrición enteral, así como resúmenes de los estudios clínicos llevados a cabo.

IMMUNONUTRITION

The aim of this systematic review was to assess the quality of the scientific evidence in clinical practice guidelines, recommendations and consensus statements on immunonutrition. We studied the effects of glutamine, omega-3 fatty acids and arginine when nutrients are delivered via the gastrointestinal tract rather than parenterally. Finally, we evaluated the most valuable clinical studies in surgical, trauma, burn and multidisciplinary ICU populations. Tables showing the composition of enteral nutrition products as well as summaries of clinical studies are presented.

Key words: Immunonutrition. Enteral nutrition. Critical patients. Glutamine. Arginine. Omega-3 fatty acids.

INTRODUCCIÓN

La nutrición y el sistema inmunitario del organismo están íntimamente relacionados. Por una parte, la desnutrición produce una disminución de la respuesta inmunitaria, que hace que las infecciones de los pacientes desnutridos sean más graves y prolongadas, y por otra, la respuesta inmunitaria a la infección, con la producción de citocinas, tiene efectos metabólicos que aumentan los requerimientos nutricionales y afectan a los parámetros de valoración nutricional^{1,2}.

El estudio de esta relación entre el estado nutricional y el sistema inmunitario es complejo. Por una parte, las células inmunocompetentes forman un grupo muy heterogéneo, con múltiples interconexiones entre sus subpoblaciones y con gran cantidad de sustancias segregadas por ellas, que actúan no sólo como agentes, sino también como inductores y reguladores del sistema defensivo. Además, la respuesta del sistema inmunitario es inespecífica, por lo que un estímulo externo como el de una infección sobreañadida puede alterar los resultados analíticos. Por otra parte, la desnutrición es un síndrome complejo tanto en su expresión clínica como en sus mecanismos fisiopatológicos, además de que puede ser secundaria a múltiples causas y pueden concurrir varios déficit en un mismo individuo. A esto debemos añadir el efecto de la enfermedad de base causante de la desnutrición, que en ocasiones puede ser el factor decisivo en las alteraciones observadas³.

Palabras clave: Inmunonutrición. Nutrición enteral. Paciente crítico. Glutamina. Arginina. Ácidos grasos omega-3.

Correspondencia: Dr. Alejandro Sanz París.
Vía Hispanidad, 110, 1.º E. 50017 Zaragoza. España.
Correo electrónico: alesanz@arrakis.es

Manuscrito recibido el 19-12-2003; aceptado para su publicación el 26-1-2004.

TABLA 1. Composición de las fórmulas comerciales completas de nutrición enteral con componentes inmunoactivos

Nombre comercial	kcal/ml	Proteínas, g/100 ml (%)	Grasas, g/100 ml (%)	Hidratos de carbono, g/100 ml (%)	Osmolaridad (osm/l)	Arginina (g/100 ml)	Glutamina (g/100 ml)	n-3 (g/100 ml); cociente n-6/n-3	Otros componentes
Alitraq	1	5,27 (21) 42% péptido	1,5 (14) 53% MCT	16,4 (65)	480	0,45	1,42	0,15; 4,23	Carnitina, taurina
Impact	1	5,6 (22)	2,76 (25) 27% MCT	13,4 (53)	477-519	1,25	No tiene	0,34; 0,7	ARN, antioxidantes
Oxepa	1,52	6,25 (16,5)	9,37 (55,6) 25% MCT	10,6 (27,9)	384	No tiene	No tiene	0,945; 1,85	Carnitina, taurina GLA, antioxidantes
Pentaset intensive	1,25	6,22 (22)	4,86 (35) 40% MCT	13,58 (43,5)	300	0,63	No tiene	0,23; 5,13	Insulina, antioxidantes
Perative	1,3	6,7 (20,5)	3,7 (25,4) 40% MCT	17,7 (54,1)	308	0,85	No tiene	0,162; 4,8	Carnitina, taurina, antioxidantes

Todos los datos se presentan en gramos por 100 ml de producto. Además, aparece entre paréntesis el porcentaje del valor calórico total de proteínas, grasas e hidratos de carbono. En el caso de las grasas, también aparece el porcentaje de grasas que son triglicéridos de cadena media (MCT). En el caso de los ácidos grasos omega-3 (n-3) aparece su concentración en gramos por 100 ml de producto, seguido del cociente omega-6/omega-3. GLA: ácido gammalinolénico. Pentaset intensive ha sido retirado del mercado recientemente.

Para que el sistema inmunitario funcione correctamente se requiere un soporte nutricional adecuado. El déficit nutricional se considera una causa primaria de déficit inmunitario, que se ve afectado en todas sus facetas. En primer lugar, la primera línea defensiva frente a la invasión de agentes externos depende de la integridad de la barrera cutaneomucosa, que junto con la secreción de inmunoglobulina A se puede ver afectada en los pacientes desnutridos⁴. Otra línea defensiva es la inmunidad celular, que se afecta en la desnutrición con disminución del tamaño y peso del timo⁵, del número de linfocitos totales en sangre periférica, junto con alteración del cociente CD4/CD8⁶, así como de su capacidad linfoproliferativa en respuesta a mitógenos, y en su conjunto con la alteración de la respuesta a las pruebas cutáneas de hipersensibilidad retardada⁷.

Respecto a la inmunidad humoral, ésta parece ser la menos afectada por la desnutrición, aunque existen discrepancias en la bibliografía sobre el número y la actividad de las células B y la producción de inmunoglobulinas. En la actualidad se postula que las alteraciones en la producción de anticuerpos del paciente desnutrido dependen fundamentalmente de la afectación de las células T cooperadoras⁸.

La inmunidad no específica también se afecta en la desnutrición, con disminución de la capacidad bactericida y funguicida de los polimorfonucleares, así como de su capacidad presentadora del antígeno por parte del macrófago y de la producción de linfocinas⁹. El sistema del complemento se afecta también por la desnutrición con disminución marcada de la fracción C3 y de la capacidad hemolítica total¹⁰.

En resumen, para tener una visión global del problema cabe recordar las máximas de un clásico como Chandra¹¹ sobre los micronutrientes y la inmunidad: *a)* las alteraciones de la respuesta inmunitaria se dan precozmente ante una reducción de la ingesta de micronutrientes; *b)* el grado de inmunocompetencia está relacionado con el tipo de nutriente implicado, sus interacciones con otros nutrientes esenciales, la gravedad del déficit, la presencia de enfermedades conco-

mitantes y la edad del sujeto; *c)* las anomalías inmunitarias son predictivas de la evolución y en especial de la morbimortalidad; *d)* el aporte excesivo de algunos micronutrientes se asocia con pruebas inmunológicas alteradas, y *e)* las pruebas de inmunocompetencia son útiles para valorar tanto las necesidades fisiológicas como los valores de seguridad en los aportes de micronutrientes.

Hoy día se debate si la composición de la dieta puede afectar a la respuesta metabólica e inflamatoria a las agresiones, de forma que incidan en la evolución clínica del paciente. Este concepto está en contradicción con la antigua consideración de que nutrir consiste sólo en administrar calorías, proteínas y oligoelementos para mantener la función del organismo, ya que debemos ir más allá en el ideal de modular la dieta y hacerla especialmente diseñada para cada proceso patológico. Del concepto de nutriente como "toda sustancia asimilable contenida en los alimentos, que permite al organismo obtener energía, construir y reparar tejidos y regular los procesos metabólicos", se ha pasado al de inmunonutriente, que es "una sustancia que, a diferencia de un nutriente convencional, es capaz de mejorar el sistema inmunitario"¹².

A continuación se revisan los conocimientos actuales sobre los diferentes nutrientes inmunoestimuladores, así como las recomendaciones sobre su uso en los diferentes procesos patológicos que aparecen en las últimas guías de la Sociedad Americana de Nutrición Enteral y Parenteral (ASPEN 2002)¹³. Valoramos los estudios realizados en pacientes con diferentes fórmulas comerciales especialmente diseñadas por su riqueza en varios de estos nutrientes, que tienen un gran interés clínico, ya que valoran la eficacia de estas fórmulas en parámetros clínicos como complicaciones infecciosas, necesidad de ventilación mecánica o días de hospitalización. Estos resultados de ensayos clínicos sólo se pueden relacionar con una fórmula comercial concreta, pero no con otra, aunque sea del mismo grupo, porque la composición no es homogénea de una fórmula comercial a otra, tanto en el número de nutrientes, como en su cantidad (tabla 1).

TABLA 2. Composición de las fórmulas comerciales completas de nutrición enteral con componentes inmunoactivos no comercializadas en España

Nombre comercial	kcal/ml	Proteínas, g/100 ml (%)	Grasas, g/100 ml (%)	Hidratos de carbono, g/100 ml (%)	Osmolaridad (osm/l)	Arginina (g/100 ml)	Glutamina (g/100 ml)	n-3 (g/100 ml); cociente n-6/n-3	Laboratorio
Impact	1	5,6 (22)	2,7 (25)	13,4 (53)	375	1,25	No tiene	0,17; 1,47	Novartis
Impact Glutamina	1,3	7,8 (24)	4,3 (30)	15 (46)	630	1,63	1,5	0,27; 1,44	Novartis
Impact 1.5	1,5	8,4 (22)	6,9 (40)	14 (38)	550	1,87	No tiene	0,26; 1,46	Novartis
Impact Recover	1	7,2 (29)	2,8 (25)	10,9 (46)	830-890	1,69	2,11	0,18; 2,56	Novartis
Optimal	1	5,13 (20,5)	2,84 (25)	13,8 (54,5)	540	0,55	No tiene	0,48; 0,86	Ross (Abbott)
Crucial	1,5	9,4 (25)	6,76 (39)	13,5 (36)	490	1,2	No tiene	0,36; 2,14	Nestlé
Immun Aid	1	8 (32)	2,2 (20)	12 (48)	460	1,4	0,9	0,11; 2,18	B. Braun

Todos los datos se presentan en gramos por 100 ml de producto. Además, aparece entre paréntesis el porcentaje del valor calórico total de proteínas, grasas e hidratos de carbono. En el caso de los ácidos grasos omega-3 (n-3) aparece su concentración en gramos por 100 ml de producto, seguido del cociente omega-6/omega-3.

GLUTAMINA

Es un aminoácido no esencial ampliamente distribuido por el organismo, que puede llegar a ser esencial en determinados procesos patológicos¹⁴. Por ello, su estudio en los últimos 30 años ha dado como resultado multitud de trabajos de investigación que comparan su eficacia por vía oral, enteral o parenteral. La glutamina tiene un papel relevante en el sistema inmunitario por múltiples vías: por una parte, como donante de nitrógeno para la síntesis de purinas y pirimidinas, la formación de NAD y aminoazúcares, así como sustrato para la formación de arginina, y por otra, como sustrato energético para los enterocitos, las células de división rápida, los linfocitos y los macrófagos¹⁵.

Una de las principales funciones de la glutamina es como sustrato energético de las células de replicación rápida, como las de la mucosa intestinal (enterocitos y colonocitos), que fundamenta su papel protector e incluso restaurador del tubo digestivo. La administración de glutamina ayuda a moderar la atrofia de la mucosa intestinal asociada a la nutrición parenteral total, así como el daño producido por la quimioterapia o la radioterapia¹⁶⁻¹⁷.

Puesto que las células del intestino tienen una gran capacidad de utilizar glutamina, la mayoría de la glutamina incorporada al organismo con la dieta oral es utilizada directamente por los enterocitos. Pero cuando este sustrato es requerido en mayor cantidad por las células inmunitarias por una situación de estrés, la fuente principal de glutamina es su liberación desde el músculo. Así, en situaciones de estrés, existe un aumento de la liberación de glutamina desde el músculo, de forma que su concentración en ese órgano disminuye de forma importante. Esa depleción muscular se debe al incremento de la demanda de glutamina junto con un descenso de los aminoácidos que le proveen su esqueleto carbonado para su formación, como el aspartato, el glutamato y los aminoácidos de cadena ramificada, que entran en el ciclo de Krebs, y su demanda también se incrementa con el estrés¹⁸. Con el aporte exógeno se consigue una corrección parcial de esta depleción muscular de glutamina¹⁹.

A pesar del incremento en su liberación muscular, en el estrés se produce una disminución de los valores de glutamina plasmática²⁰. En esta situación de déficit de glutamina, se produce un cambio de su flujo: mientras que en situación normal, tras la ingesta, el músculo y el pulmón son donantes de glutamina y el intestino es el receptor principal, en una situación de estrés se prioriza el aporte de glutamina para los inmunocitos y el hígado, mientras que el riñón se convierte en donante y aumenta todavía más la liberación desde el músculo²¹.

Dada la importancia de la glutamina para las células de la barrera intestinal, en situación de estrés el intestino debería ser el órgano principal en la captación de glutamina. Sin embargo, se ha observado que su aporte es deficiente, y produce la conocida atrofia intestinal con el consiguiente aumento de la permeabilidad intestinal, que se puede paliar con el aporte exógeno de glutamina²². En estudios en humanos se ha demostrado que el aporte de glutamina a la nutrición parenteral mantiene la estructura gastrointestinal²³ y se ha asociado a una menor permeabilidad de la barrera intestinal²⁴, lo que es de vital importancia, ya que el aumento de esta permeabilidad se ha asociado con el síndrome de disfunción multiorgánica en el enfermo crítico²⁵.

Concentraciones bajas de glutamina en plasma se han asociado con disfunción inmunitaria en grandes quemados²⁶ y mayor mortalidad en el paciente crítico²⁷, mientras que la suplementación con glutamina de las fórmulas de nutrición parenteral se ha asociado con una mejoría del estado nutricional con mayor balance nitrogenado^{28,29}, un aumento de la función de la inmunidad celular³⁰ y una menor producción de las citocinas proinflamatorias³¹.

Existe en el mercado un número reducido de fórmulas de nutrición enteral enriquecidas en glutamina (tablas 1 y 2), aunque se dispone de un producto denominado Amino G[®] (Laboratorios SHS) en sobres con 5 g de glutamina para uso oral o por sonda, que se puede utilizar para enriquecer una dieta estándar. Respecto a la nutrición parenteral, las fórmulas convencionales no contienen glutamina, ya que es muy inestable, así que la forma de suplementarla es mediante la adición de

una ampolla de un módulo comercial denominado Di-peptiven® (Laboratorios Fresenius-Kabi), que contiene N2-L-alanil-L-glutamina. Se presenta en ampollas de 50 y 100 ml, que contienen 10 y 20 g de N2-L-alanil-L-glutamina, respectivamente. Hay que tener presente que la ampolla de 100 ml contiene, en realidad, 13,46 g de L-glutamina, y los restantes 8,2 g son de alanina.

Todos los efectos beneficiosos descritos hasta ahora están basados en numerosos ensayos clínicos en pacientes con diferentes procesos y tanto por vía parenteral como enteral.

Nutrición parenteral suplementada con glutamina

Su uso ha demostrado una reducción significativa de la morbilidad y la duración de la estancia hospitalaria en el trasplante de médula ósea^{32,33} y en cirugía abdominal³⁴. En el caso concreto del paciente crítico de la unidad de cuidados intensivos (UCI), se ha demostrado una reducción de la mortalidad y del gasto hospitalario con un seguimiento del paciente a los 6 meses³⁵. A pesar de estos estudios de reconocido prestigio, el debate continúa abierto. Las recomendaciones recientes de las Guías ASPEN 2002¹³ sólo hacen referencia a la glutamina como suplemento de la nutrición parenteral en el trasplante de médula ósea y en el paciente crítico. Revisamos a continuación las recomendaciones de diferentes guías en estos 2 grupos de pacientes:

Respecto al paciente con trasplante de médula ósea, aunque las Guías ASPEN 2002¹³ hacen referencia a los trabajos de Ziegler et al³² y Schloerb y Amare³³, no los consideran concluyentes en cuanto a su efecto en la tasa de infecciones o la estancia hospitalaria, ya que presentan grupos heterogéneos de pacientes y no analizan los intentos de tratar ni aclarar los criterios de alta hospitalaria. Así, al revisar las 6 recomendaciones para el paciente con trasplante de médula ósea (en la página 84SA), sólo hacen referencia a la glutamina en sentido negativo: “no se debería usar dosis farmacológicas de glutamina en pacientes con trasplante de médula ósea”.

Estas conclusiones son un tanto escasas si las comparamos con la revisión de Murray y Pindoria para la Base de datos Cochrane³⁶. Estos autores analizan 7 trabajos en que se compara la nutrición parenteral con glutamina con la estándar. De ellos³⁷⁻⁴⁰, 4 consideran que son repetición del mismo publicado por Ziegler et al en 1992³², por lo que sólo utiliza los estudios de Ziegler et al³², Brown et al⁴¹ y Schloerb y Amare³³, que en conjunto presentan 108 pacientes. En estos estudios se encuentra una reducción de la duración de la hospitalización y en los hemocultivos positivos, aunque no se hallan diferencias en cuanto a la gravedad de la mucositis, el peso, la duración de la nutrición parenteral, la neutropenia o la supervivencia a los 100 días.

Por otra parte, la Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer, en sus “Standards, options et recommandations” de 2002⁴², evalúa la administración de glutamina por vía parenteral según criterios metabólicos y clínicos. Estudia los mismos trabajos que Murria y Pindoria³⁶, pero con diferente criterio: acepta tanto la validez de los trabajos de Ziegler et al de 1992³², Brown et al⁴¹ y Schloerb y Amare³³, como los de Ziegler et al de 1998³⁷ y Scheltinga et al³⁹, que no aceptaban Murria y Pindoria³⁶. Esta federación resume que las conclusiones de todos estos estudios son fiables, aunque reconoce que los 200 pacientes presentados en su conjunto no son suficientes y en sus recomendaciones finales deja su uso como opcional.

Por último, en sendas revisiones bibliográficas de Muscaritoli et al, en 2002⁴³, y de Wilmore et al, en 1999⁴⁴, se valora los trabajos ya comentados y se concluye que la administración de glutamina parenteral en las fases cruciales de aplasia y reconstitución de la médula ósea puede influir en la evolución clínica de estos pacientes, aunque se requieren estudios clínicos más amplios.

Respecto a los pacientes críticos, las Guías ASPEN 2002¹³ hacen referencia al trabajo de Griffiths et al³⁵, pero no lo consideran con suficiente mérito para incluir referencia alguna del uso de glutamina parenteral en pacientes críticos en las recomendaciones de la página 92SA.

Por el contrario, Novak et al⁴⁵, en un metaanálisis del año 2002, valoran, además del trabajo de Griffiths et al³⁵, los de Powell-Tuck et al⁴⁶ y Wischmeyer⁴⁷, y concluyen que existe una tendencia fuerte a la reducción de la mortalidad, menor tasa de complicaciones y hospitalización más corta. Insisten en los efectos beneficiosos de este tratamiento y llegan incluso a concretar una dosis recomendable de más de 0,2 g/kg de peso y día, así como una duración de al menos 6 días. Incluso disienten de los metaanálisis previos^{48,49} realizados por su grupo de trabajo, en el sentido de que no encuentran efectos negativos de la suplementación parenteral de glutamina sobre la mortalidad de estos pacientes.

Posteriormente, en un trabajo de Goeters et al⁵⁰ en 144 pacientes críticos a los que se administra nutrición parenteral con o sin glutamina, se observa un aumento significativo de la supervivencia a los 6 meses en los pacientes a los que se les administró glutamina al menos 9 días.

Las recientes guías canadienses para el paciente crítico con ventilación asistida, lideradas por Heyland⁵¹, consideran los trabajos de Griffiths et al³⁵ y Powell-Tuck et al⁴⁶ como de nivel 1 de evidencia, mientras que valoran como de nivel 2 los trabajos de Wischmeyer et al⁴⁷ y de Goeters et al⁵⁰, además de uno nuevo de Dechelotte et al⁵². Con esta nueva clasificación de los trabajos, recomiendan la suplementación de la nutrición parenteral con glutamina en estos pacientes, ya que encuentran una modesta reducción de la mortalidad, aunque no llega a asociarse con una reducción de

las complicaciones infecciosas ni de la duración de la estancia en la UCI. Los autores van más allá y se preguntan sobre la eficacia de la glutamina administrada por vía parenteral en pacientes con nutrición enteral.

Glutamina oral

Su utilidad para tratar o prevenir la mucositis oral posquimioterapia en pacientes tumorales con trasplante de médula ósea es muy controvertida. Sólo existe un trabajo⁵³ que muestra su eficacia con grado de significación en el número de días, la gravedad y la necesidad de analgesia, pero en pacientes con antecedentes de mucositis en ciclos previos. En los otros 3 trabajos de que disponemos⁵⁴⁻⁵⁶ se observó una tendencia a la mejoría, pero sin alcanzar significación estadística, e incluso en otro estudio empeora⁵⁷, quizá en relación con la interacción de la glutamina en la eliminación de metotrexato. Las Guías ASPEN¹³ hacen referencia también a estos trabajos, pero no las consideran de suficiente grado de evidencia.

Se dispone de una revisión muy reciente publicada por un grupo de expertos españoles⁵⁸. En este trabajo se revisa la utilidad del uso de glutamina en nutrición enteral en diferentes situaciones clínicas. Respecto a la eficacia del uso de glutamina oral para limitar la mucositis en estos pacientes, sólo se valora el trabajo de Anderson et al⁵³, y se concluye que no se puede basar unas recomendaciones en un solo estudio.

Nutrición enteral suplementada con glutamina

Es difícil valorar su eficacia de manera aislada, porque la mayoría son trabajos con fórmulas de nutrición enteral comerciales en las que encontramos mezclados distintos inmunonutrientes, como glutamina, arginina, nucleótidos y ácidos grasos omega-3. Las Guías ASPEN¹³ hacen referencia a su utilización en diferentes situaciones, como el cáncer, el sida, quemados, enfermos críticos o posquirúrgicos, pero siempre como nutrición enteral enriquecida con esta mezcla de inmunonutrientes. Sin embargo, en ninguno de estos casos se hace referencia al uso de fórmulas enterales inmunomoduladoras en sus recomendaciones. Al final de esta revisión presentaremos un apartado en el que se estudian los trabajos que valoran la evidencia clínica de la utilidad de estas fórmulas enterales comerciales, llamadas inmunomoduladoras, en diferentes grupos de pacientes.

Las recientes guías canadienses para el paciente crítico con ventilación asistida⁵¹ consideran que sólo hay un trabajo con grado 1 de evidencia, pero no está publicado. Su autor es Garrel, está realizado con pacientes quemados y en él se observa una reducción significativa de la mortalidad. Además, consideran 4 trabajos con nivel 2 de evidencia, de los cuales 1 tampoco está publicado. De éstos, presentan el trabajo de Houdijk et al⁵⁹ en pacientes con traumatismo, donde observan reducción significativa de las complicaciones infecciosas. En los pacientes heterogéneos ingresados en la

UCI no se observa una eficacia significativa en el trabajo de Brantley y Pierce⁶⁰, aunque en el trabajo de Hall (sin publicar) se obtiene una ligera disminución de las complicaciones infecciosas. Sorprendentemente, en esta ocasión, las guías canadienses recomiendan su uso en los pacientes quemados y traumatizados, basándose en un trabajo no publicado y en otro de nivel 2 de evidencia.

La revisión de García de Lorenzo et al⁵⁸ valora los trabajos de Houdijk et al⁵⁹ y Jones et al⁶¹, pero no cita los trabajos sin publicar de Hall y Garrel ni el publicado de Brantley y Pierce⁶⁰. Por el contrario, presentan 2 trabajos nuevos en pacientes heterogéneos en la UCI, que no aportan datos nuevos sobre la eficacia clínica de la suplementación de glutamina en la nutrición enteral. Vuelve a ser el trabajo de Houdijk et al⁵⁹ el que aporta datos más concluyentes y, para estos autores, en el trabajo de Jones et al⁶¹ se encuentra una reducción significativa de la estancia hospitalaria total, así como en la UCI, con reducción de costes económicos. Llama la atención que las guías canadienses⁵¹ citen el trabajo de Jones et al⁶¹, pero no lo comenten y, por tanto, no lo tengan en cuenta en sus recomendaciones. En resumen, la revisión de García Lorenzo et al⁵⁸ concluye que estas dietas enriquecidas en glutamina mejoran la inmunidad en pacientes con traumatismo múltiple, reducen los costes en el paciente crítico y mejoran la mucositis en el paciente posquimioterapia.

ÁCIDOS GRASOS OMEGA-3

Una de las funciones de los ácidos grasos es ser componentes de la membrana celular, y se relacionan con una larga serie de procesos fisiológicos, como la dilatación y la contracción, la inhibición y la estimulación de la coagulación o la división y el crecimiento celular. El interés de los ácidos grasos omega-3 en inmunonutrición se basa en que su metabolización da lugar a los ácidos eicosapentanoico (EPA) y docosahexanoico (DHA), que favorecen el sistema inmunitario mediante competición con el ácido araquidónico, un ácido graso omega-6 que, en concentraciones elevadas, deprime el sistema inmunitario y favorece la respuesta inflamatoria. El cociente omega-3/omega-6 en las fórmulas de nutrición enteral puede ser importante para optimizar la función inmunitaria. La cuestión es saber cuál es la proporción ideal para que la respuesta inmunitaria sea la adecuada en cada momento. Lokesh et al⁶² y Broughton et al⁶³ establecieron proporciones amplias entre 0,16 y 0,81. Este mecanismo es la base sobre la que se asienta la hipótesis que recomienda su uso en estas fórmulas inmunomoduladoras. No obstante, conviene recordar que también los omega-3 se comportan como inmunosupresores para la proliferación linfocitaria⁶⁴, actividad *natural killer*⁶⁵ y presentación de antígenos⁶⁶.

Existen numerosos factores que pueden influir en la incorporación a la membrana celular de los ácidos

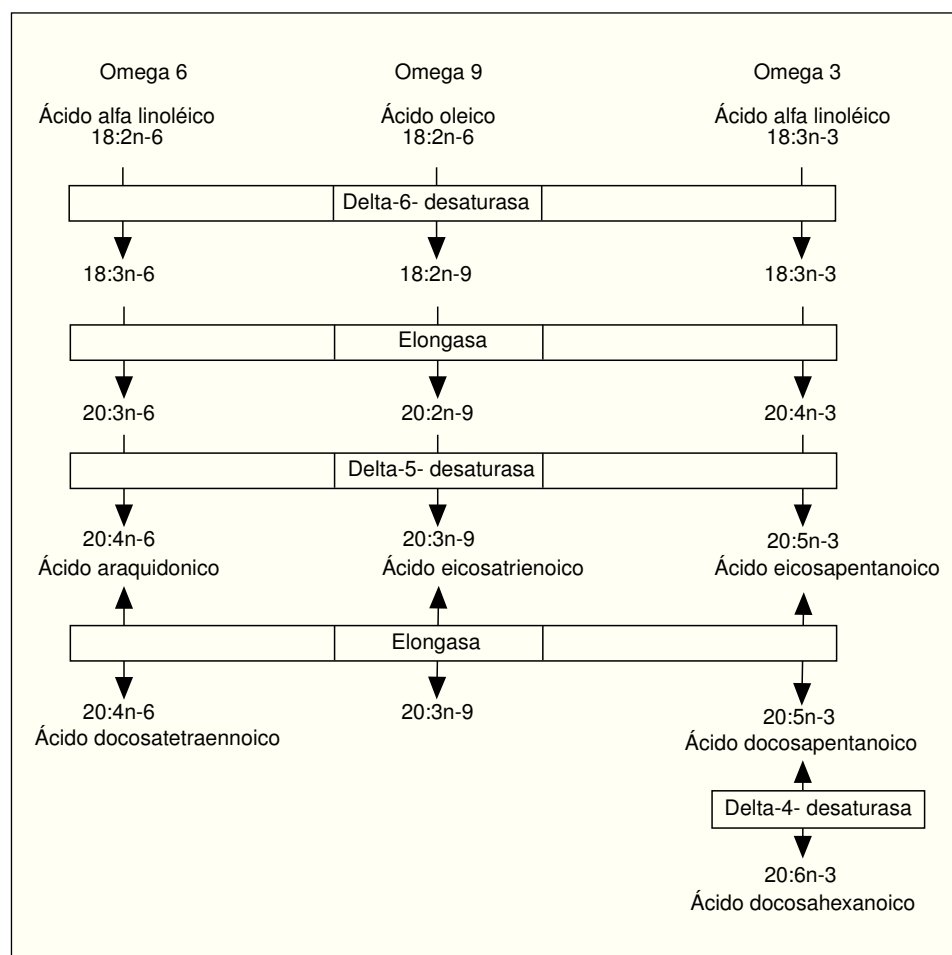


Fig. 1. Metabolismo de los ácidos grasos omega-3, 6 y 9

grasos exógenos procedentes de la dieta. Algunos ácidos grasos de cadena larga, como el araquidónico, el EPA y el DHA, se incorporan fácilmente, pero si existiese déficit de ácidos grasos esenciales, podría producirse un descenso del ácido araquidónico con incremento del oleico, lo que origina un descenso de eicosatrienoico.

Aunque la membrana celular tiene capacidad de funcionar normalmente con una amplia variedad de composición en ácidos grasos, cuando por alguna causa se produce una alteración de estas membranas celulares en relación con su composición grasa, se producen importantes efectos biológicos de la respuesta inmunitaria⁶⁷.

En las dietas pobres en aceites vegetales, la metabolización de estos ácidos grasos poliinsaturados resulta esencial para la producción de diferentes prostaglandinas, tromboxanos y leucotrienos con diferente intensidad de acción. Varios ácidos grasos poliinsaturados, como el alfa linoleico (omega-6), oleico (omega-9) o alfa linoléico (omega-3), pueden ser elongados y desaturados para dar lugar a ácido araquidónico a partir de omega-6, o EPA y DHA a partir de omega-3 (fig. 1). Puesto que el ácido linoléico puede desaturarse y

elongarse por la misma enzima que el linoleico, existe competición entre ellos. Por ello, el consumo durante largo tiempo de ácido linoléico (omega-3) incrementa las concentraciones de EPA y disminuye los de ácido araquidónico⁶⁸.

La enzima delta-6-desaturasa es esencial y limitante para la producción de ácido araquidónico. Esta enzima se localiza principalmente en las células hepáticas, y su papel es regular la producción de los metabolitos proinflamatorios procedentes del ácido araquidónico. Existen varios factores que pueden influir en la actividad desaturasa, como el déficit proteínico, la deficiencia de ácidos grasos esenciales y las concentraciones de otros ácidos grasos. En concreto, respecto al cociente omega-3/omega-6, se sabe que los ácidos grasos omega-3 de los aceites de pescado pueden deprimir la función de la delta-6-desaturasa, y que esta inhibición se acentúa cuando los valores de ácido linoleico omega-6 son bajos.

La sustitución de los ácidos grasos omega-6 como el ácido linoleico (que dan lugar a ácido araquidónico) por los omega-3 del aceite de pescado (que dan lugar a EPA y DHA) altera la composición de la membrana celular y modifica el equilibrio de la producción de

leucotrienos y prostaglandinas. Esto ocasiona una reducción de las prostaglandinas y los tromboxanos dienoicos, así como de los leucotrienos tetraenoicos, mientras que se incrementan las prostaglandinas y los tromboxanos trienoicos, así como los leucotrienos pentaenoicos. En general, los efectos inflamatorios de los mediadores derivados de los ácidos grasos omega-3 son menos marcados y menos inmunosupresores que los derivados del ácido araquidónico.

El ácido araquidónico se libera en la membrana celular para ser metabolizado produciendo varios eicosanoides, como prostaglandinas de las series 2, leucotrienos de las series 4 y tromboxanos proinflamatorios e inmunosupresores, mientras que EPA y DHA producen prostaglandinas de las series 3 y leucotrienos de las series 5, que son menos inflamatorias y no suprimen la función inmunitaria. La concentración de ácido araquidónico, su síntesis y su liberación son el principal factor en la regulación de la cantidad de eicosanoides liberados. El ácido araquidónico se puede metabolizar por 2 vías alternativas: la ciclooxygenasa o la lipooxygenasa. La vía de la ciclooxygenasa da lugar a endoperoxidos con prostaglandinas (PG) llamadas PGD₂, PGE₂ y PGF₂, así como tromboxanos (TX) PGI₂ y TXA₂, mientras que la vía de la lipooxygenasa da lugar a ácidos grasos hidroperoxilados, como los leucotrienos (LT) LTE₄ y LTB₄⁶⁹.

En resumen, los efectos de los diferentes ácidos grasos de la dieta en la respuesta inmunitaria pueden tener diferentes mecanismos. El primero podría depender del tipo y la cantidad de los eicosanoides producidos; el segundo se relacionaría con las variaciones en la estructura de las membranas celulares, que influirían en los receptores de superficie para antígenos e interleucinas; por último, otros más especulativos podrían depender de la capacidad de algunos ácidos grasos de alterar la transducción de señal, la producción de peróxidos o la regulación genética⁷⁰.

En la mayoría de los estudios clínicos en pacientes en los que se ha valorado una fórmula enteral rica en ácidos grasos omega-3, ésta estaba enriquecida también en los otros inmunonutrientes, por lo que se detalla en el apartado final de esta revisión. El estudio de Gadek et al⁷¹ compara una fórmula rica en aceite de pescado con una control en 146 pacientes con síndrome de distrés respiratorio agudo del adulto. Observa una mejoría de los indicadores plasmáticos de ventilación y un menor tiempo de uso de ventilación asistida y estancia en UCI.

ARGININA

La arginina es un aminoácido bíblico con un peso molecular de 175 Å y es el transportador de nitrógeno más abundante, en parte debido a que contiene 4 átomos de nitrógeno por molécula. Su síntesis endógena se realiza fundamentalmente en el riñón a partir de la citrulina procedente del intestino y de un donante de

nitrógeno, que generalmente es el ácido aspártico. El intestino delgado transforma los aminoácidos de la dieta, incluyendo glutamina a citrulina. Normalmente la síntesis endógena de arginina supone aproximadamente un 20% del consumo diario. La arginina es el sustrato de 2 enzimas diferentes encargadas de su metabolismo: la arginasa y la óxido nítrico sintetasa. La primera da lugar a urea y ornitina, mientras que la segunda, al óxido nítrico, como su mismo nombre indica. Esta última enzima presenta 3 isoformas, y la tipo 2 es la que se activa por citocinas proinflamatorias y endotoxinas, de forma que la producción de óxido nítrico aumenta en situaciones de estrés. Las concentraciones plasmáticas de arginina son un factor limitante de su actividad. Una vez inducida, esta enzima produce grandes cantidades de óxido nítrico durante períodos prolongados⁷². En procesos patológicos en los que predomina la respuesta inflamatoria, prevalece la expresión de la isoforma tipo 2 y la producción de óxido nítrico, mientras que en condiciones normales predominan la actividad de la arginasa y la producción de metabolitos relacionados con la ornitina.

La arginina presenta una gran cantidad de funciones, que se pueden agrupar en 3 líneas. Ejerce una gran variedad de papeles bioquímicos en el organismo, que están relacionados con su capacidad para actuar como precursor de la síntesis de ornitina, que es el sustrato de la síntesis de prolina, glutamato y poliaminas. Además, estimula la secreción de una gran variedad de hormonas, especialmente de la hormona del crecimiento, la prolactina, la insulina y el glucagón. Por otra parte, ha demostrado incrementar la cicatrización de heridas, mejorar la función inmunológica celular, tener efectos anticatabólicos y ejercer un papel importante en el ciclo de la urea gracias a la eliminación del organismo de compuestos no esenciales que contienen nitrógeno⁷³.

Además de todas estas acciones, la arginina se metaboliza a citrulina por la óxido nítrico sintetasa y da lugar a la formación de óxido nítrico. De hecho, la arginina es el único precursor del óxido nítrico. Esta molécula es de vida corta, pero también es ubicua y tiene efectos significativos en gran número de procesos celulares en muchos tejidos del organismo. El óxido nítrico es un importante vasodilatador que desempeña un papel fundamental en la regulación de la circulación sistémica y esplácnica, de forma que regula la presión arterial, la conservación de la perfusión de los órganos y la interacción del endotelio vascular con las plaquetas y leucocitos plasmáticos. Además, se ha implicado en la neurotransmisión y en el sistema inmunológico⁷⁴.

Como se ha comentado, la arginina es un aminoácido esencial condicionado que, en situación de normalidad, se sintetiza a partir de la citrulina. Sin embargo, en el estrés su síntesis endógena es insuficiente para cubrir las necesidades y se ha postulado que se requiere su suplementación. Las fórmulas de nutrición enteral que existen en el mercado, denominadas immuno-

moduladoras, están especialmente enriquecidas en arginina (tablas 1 y 2) e incluso existe una presentación de un módulo en polvo de L-arginina en 15 sobres de 7 g cada uno, que contienen 5 g de L-arginina.

Uno de los primeros estudios que se realizaron con suplementación con arginina es el de Daly et al⁷⁵ en pacientes tras cirugía mayor programada. La suplementación con 30 g al día de arginina produjo una recuperación más rápida de la función de los linfocitos T. Posteriormente, apareció un trabajo de Preiser et al⁷⁶ en que se comparaba la respuesta en pacientes críticos, 20 de ellos con una fórmula enteral enriquecida con arginina y 17 con una dieta estándar. No se observaron diferencias clínicas, aunque se demostró que era bien absorbida y que se metabolizaba fundamentalmente a ornitina.

En la mayoría de los trabajos publicados se comparan fórmulas de nutrición enteral enriquecidas con varios inmunonutrientes, por lo que se valoran en el último apartado de esta revisión. Recientemente, De Luis et al⁷⁷⁻⁷⁸ han comparado los efectos postoperatorios de una dieta rica en arginina y fibra frente a una estándar en pacientes con cirugía de cabeza y cuello. Los resultados son esperanzadores en cuanto a una menor incidencia de fístulas, pero se debe tener en cuenta una mayor frecuencia de diarreas.

Respecto a la dosis que se debe utilizar, hay que recordar que, en la dieta normal de países desarrollados, el 5,4% de la proteína ingerida a partir de los alimentos es arginina. En la mayoría de los trabajos se usan dosis de hasta 30 g al día, con efectos secundarios leves, como la diarrea.

La seguridad de su utilización está bajo sospecha desde la aparición de las guías canadienses de Heyland et al⁵¹ para pacientes críticos, pues ha llegado a inducir la retirada del mercado de una fórmula comercial enriquecida con arginina. Estas guías se basan en 2 estudios de nivel de evidencia 1^{79,80} y en 12 de nivel 2⁸¹⁻⁹². Estos trabajos se han realizado con fórmulas enriquecidas no sólo con arginina, sino también con glutamina, omega-3 y nucleótidos, entre otros inmunonutrientes, por lo que se analizarán en profundidad en el último apartado de esta revisión. Valorados de forma global, no se encuentran diferencias entre estas fórmulas y la estándar en cuanto a mortalidad y tasa de infecciones, pero existe una serie de trabajos en los que encuentran un aumento de la mortalidad entre los pacientes con dieta inmunomoduladora^{79,82,85,87,91}. Lo mismo ocurre con las complicaciones infecciosas, que tampoco encuentran diferencias valorando de forma global todos los trabajos, pero se detecta que 4 de ellas muestran una mayor tasa en el grupo de la fórmula inmunomoduladora^{80,85,89,91}.

Esta corriente contraria a las dietas inmunomoduladoras liderada por Heyland et al⁹³ ya aparece en su último metaanálisis de 2001, basado en el trabajo de Bower et al⁸², en que se comparaba Impact® (Novartis Medical Nutrition) frente a una dieta estándar, y en que se encontró una mortalidad del 25 frente al 8,9%.

Posteriormente ha aparecido el trabajo español de Galbán et al⁸⁶, en que se compara Impact® frente a una dieta estándar hiperproteínica y en el que se ha encontrado una menor mortalidad en el grupo con Impact® (el 19 frente al 32%), pero esta diferencia se debe fundamentalmente a los pacientes con una puntuación en la escala APACHE inferior a 15, pero no en los pacientes con estrés más grave, con una puntuación superior a 15. Es de destacar que en Estados Unidos el producto Impact® contiene glutamina, mientras que en España su composición es distinta (tablas 1 y 2).

En las Guías ASPEN 2002¹³ se recogen los metaanálisis de Heyland et al⁹³ así como los trabajos tanto a favor de la inmunonutrición⁹⁰ como en contra⁸². Así, en sus recomendaciones no se hace referencia a este aspecto de la nutrición, por lo que creemos que no consideran que estas publicaciones tengan suficiente peso. Por otro lado, también en 2003, el grupo de metabolismo de la Sociedad Española de Medicina Intensiva⁹⁵ publica un metaanálisis sobre el mismo asunto que las guías canadienses de Heyland et al⁵¹ con conclusiones diferentes. En estas guías se considera que no existen evidencias de que las fórmulas inmunomoduladoras influyan en la mortalidad, pero recomiendan el uso de estas fórmulas en pacientes críticos con un grado de evidencia 1B. Los mismos autores consideran que sus recomendaciones son conservadoras en comparación con las de una revisión sobre el tema de un grupo de expertos norteamericanos en 2001⁹⁶.

Cabe destacar que los firmantes de esta "revisión y consenso" lo hacen en la revista de la Sociedad Europea de Nutrición Parenteral y Enteral, por lo que se podría considerar que son las guías europeas. Por otra parte, estos autores consideran en su metaanálisis estudios que Heyland et al no valoran en sus guías canadienses⁵¹, realizados en pacientes quemados⁹⁷, quirúrgicos⁹⁸⁻¹⁰¹ y mixtos de cuidados intensivos^{61,102,103}. Además, posteriormente han aparecido otros trabajos en el año 2003 con un aumento significativo de la mortalidad en el grupo con inmunonutrición^{79,94} que han sido determinantes para que los postulados de Heyland et al cobren fuerza y aparezcan las guías canadienses⁵¹.

La hipótesis que explicaría este aumento de la mortalidad en estos pacientes se basa en que la arginina es un nutriente inmunomodulador que, al administrarse a dosis altas, podría incrementar la producción de óxido nítrico de forma incontrolada y así producir una excesiva respuesta inflamatoria. Esto podría ocurrir especialmente en los pacientes con sepsis grave, ya que las citocinas proinflamatorias de la sepsis activan la óxido nítrico sintetasa tipo 2, que produce óxido nítrico en grandes cantidades y durante largo tiempo¹⁰⁴. Además, la arginina es un conocido secretagogo de hormona de crecimiento y en pacientes críticos, y el tratamiento con esta hormona se ha asociado con un aumento de la mortalidad y de la morbilidad¹⁰⁵.

TABLA 3. Datos evolutivos de estudios con fórmulas inmunomoduladoras en pacientes críticos

	n	Fórmulas	Infección	Neumonía	Mortalidad	Días en la UCI	Días en el hospital	Días en el ventilador	Albúmina	Tipo
Brown et al ⁸³	19 frente a 18	Modular Osmolite	Menos	Menos 53 frente a 83	=	=	=	=	=	Trauma
Kudsk et al ⁸⁸	17 frente a 18	ImmunAid Promote	Menos	Menos 0 frente a 12	= 5,8 frente a 9,5	Menos 18,3 frente a 32,6	Menos 2,4 frente a 5,4	Menos	=	Trauma
Méndez et al ⁸⁹	22 frente a 21	Modular Osmolite	=	<i>Más</i> 73 frente a 52	=	=	=	=	=	Trauma
Moore et al ⁹⁰	51 frente a 47	ImmunAid Vivonex	Menos	= 0 frente a 1	=	=	=	=	=	Trauma
Weimann et al ⁹²	16 frente a 13	Impact estándar	=	<i>Más</i> 63 frente a 46	12,5 frente a 30,8	=	=	=	=	Trauma
Dent et al ⁷⁹	87 frente a 83	(?)			<i>Más</i> 50 frente a 0					Mixtos
Caparrós et al ⁸⁰	122 frente a 98	Stresson Nutrison	= 37 frente a 35	= 32 frente a 24	15,6 frente a 21,4	=	=	=	=	Mixtos
Atkinson et al ⁸¹	202 frente a 196	Impact Osmolite	=	=	48 frente a 44	=	Menos 15,5 frente a 20	Menos 6 frente a 10,5	=	Mixtos
Bower et al ⁸²	153 frente a 143	Impact Osmolite	Menos 20 frente a 27	Menos	= (?) 15,6 frente a 7,6	Menos	Menos 21 frente a 29		=	Mixtos
Galbán et al ⁸⁶	94 frente a 87	Impact Hiperprot	=	= 94 frente a 87	Menos 19 frente a 32	Menos	Menos	Menos	=	Mixtos
Rodrigo y García et al ⁹¹	16 frente a 14	Impact Hiperprot	=	= 12 frente a 21	= 12,5 frente a 7,1	=	=	=	=	Mixtos
Bertolini et al ⁹⁴	17 frente a 19	Perative		= 77,7 frente a 62	<i>Más</i> 44 frente a 14,3	=				Mixtos
Gottschlich et al ⁸⁷	100 frente a 101	Parenteral								
	17 frente a 14	Modular Osmolite	Menos 41 frente a 100	Menos 11 frente a 43	= 11,8 frente a 7,1		=			Quemado

En la segunda columna aparece el número (n) de pacientes incluidos en cada grupo (fórmula inmunomoduladora frente a estándar). En todas las casillas, el primer dato corresponde al grupo con dieta inmunomoduladora y el segundo a la dieta estándar.

En la última columna aparece el tipo de pacientes: críticos por causas traumatológicas (trauma), críticos en una sala de cuidados intensivos tanto médica como quirúrgica (mixtos) o en quemados (quemado).

Se marcan con letra cursiva los datos negativos de la inmunonutrición.

Los datos de tasa de infecciones en general (infección), neumonía y mortalidad corresponden a porcentajes en los que aparecen primero los del grupo con dieta inmunomoduladora frente al grupo con dieta estándar.

TABLA 4. Datos evolutivos de estudios con fórmulas inmunomoduladoras en pacientes quirúrgicos

	Pacientes	Localización	Fórmulas	Infecciones postoperatorias	Complicaciones totales	Momento de la nutrición
Daly et al ⁹⁸	85	Esófago 35%, estómago 25%, páncreas 21%, otros 10%	Impact Osmolite	Menos 11 frente a 29%	Menos 12 frente a 30%	Postoperatorio
Daly et al ¹⁰⁷	60	Esófago 45%, estómago 18%, páncreas 25%, otros 12%	Impact	Menos	Menos	
Senkal et al ¹¹⁰	164	Esófago 19%, estómago 51%, páncreas 20%, otros 10%	Traumacal	No constan datos	10 frente a 42%	Postoperatorio
			Impact	Menos	22 frente a 31%	Postoperatorio
Heslin et al ¹¹¹	197	Esófago 15%, estómago 33%, páncreas 52%	Impact	6 frente a 17%	Tardías: 6 frente a 17%	Postoperatorio
			Dieta oral	Igual 3,7 frente a 4,8%	Igual 17 frente a 19%	
Senkal et al ¹¹²	178	Esófago 19%, estómago 44%, páncreas 15%, otros 22%	Impact	Igual	13 frente a 24%	Preoperatorio
			No comercial	36 frente a 35,5%	Tardías: 9 frente a 21%	
Braga et al ¹¹³	206	Estómago 19%, páncreas 13%, colon 28%, recto 26%	Impact	Menos	Menos	Preoperatorio
			No comercial	11 frente a 24%	11 frente a 24%	

En todos los casos son pacientes con enfermedad neoplásica y lo que varía es la localización del tumor. Los datos de tasa de infecciones postoperatorias y de complicaciones totales corresponden a porcentajes, en los que aparecen primero los del grupo con dieta inmunomoduladora frente al grupo con dieta estándar.

EVIDENCIA CLÍNICA DE LA UTILIDAD DE FÓRMULAS ENTERALES INMUNOMODULADORAS

En nutrición enteral, los estudios clínicos existentes hacen referencia a la utilización de fórmulas inmuno-moduladoras, que contienen sustratos energéticos con este supuesto beneficio. El problema es que no comparan una fórmula con o sin suplementar con un solo nutriente, sino que comparan una fórmula estándar con otra compuesta por un número heterogéneo de nutrientes, según las marcas comercializadas (tablas 1 y 2).

Por otra parte, la valoración de la eficacia de un nutriente en la evolución clínica en ocasiones es controvertida, ya que la medicina basada en la evidencia no es una ciencia exacta, porque depende de qué trabajos considera válidos el autor. En este sentido se pueden valorar 2 metaanálisis presentados en los últimos años para valorar la eficacia de la suplementación con glutamina de las fórmulas de nutrición en pacientes críticos y quirúrgicos realizados por los mismos autores^{31,32}, con conclusiones diferentes en algunos aspectos. Lo mismo ocurre cuando comparamos las guías europeas lideradas por el grupo español de cuidados intensivos⁹⁵ con las canadienses de Heyland et al⁵¹.

La clave de estas discrepancias está en que los metaanálisis y guías clínicas se basan en trabajos clínicos en los que siempre se puede encontrar algún problema metodológico. A continuación se revisan los trabajos y las guías citados por estos metaanálisis con más frecuencia, agrupándolos según el tipo de pacientes con los que están hechos. En las tablas 3 y 4 se ha tratado de resumir los datos más relevantes.

Pacientes críticos de origen traumatológico

El primer trabajo es el de Brown et al⁸³, publicado en 1994 con un grupo pequeño de pacientes. Es uno de los más valorados porque, al ser el primero y observar una disminución de la frecuencia de infecciones, abrió grandes esperanzas a esta línea de tratamiento, aunque la fórmula que usaron no se ha comercializado. Existe un importante número de objeciones, y aunque se estudian múltiples parámetros evolutivos, la infección tardía es la situación en que se encuentran diferencias a favor de la fórmula inmuno-moduladora (el 16 frente al 56%), pero llama la atención la alta incidencia de neumonía en ambos grupos (el 53 frente al 83%), así como que casi la mitad de los pacientes de cada grupo presentaba complicaciones sépticas ya al inicio del estudio.

Desde el punto de vista metodológico, se ha indicado lo siguiente: la relación pacientes captados/evaluados es baja (41/37), no hay criterios específicos de inclusión, no es doble ciego, sólo participa un centro, la dosis de nutrición enteral en el grupo control fue de un 20% menos de calorías al día y la nutrición enteral en el grupo de fórmula inmuno-moduladora fue de comienzo más temprano y con más frecuencia yeyunal.

El siguiente trabajo, por orden cronológico, es el de Moore et al⁹⁰ también en 1994 con ImmunAid. En este trabajo participaron 5 centros y, de 105 pacientes captados, se evaluó a 98. En este trabajo, las complicaciones sépticas globales vuelven a ser menores (el 22 frente al 43%), pero Moore et al⁹⁰ sólo refieren neumonía en 4 pacientes de cada grupo. Además, se observa en el grupo con inmunonutrición que no hay pacientes con distrés respiratorio, frente al 11% en el grupo control, ni tampoco pacientes con absceso intraabdominal. Aunque el trabajo de Moore et al⁹⁰ va en la línea del de Brown et al⁸³, al encontrar menos infecciones, la gran diferencia en la incidencia encontrada en un trabajo y en otro hace pensar que la gravedad de los pacientes también es muy diferente. Por otra parte, en este trabajo también existen objeciones metodológicas: la dieta estándar era elemental y contenía menos nitrógeno y menos grasas, aunque los valores de proteínas plasmáticas fueron similares en ambos grupos.

Posteriormente, aparece el trabajo de Kudsk et al⁸⁸ en 1996 también con ImmunAid, con un número pequeño de pacientes, realizado en un solo centro, y en el que se desecha sólo a 2 pacientes (37/35). Este trabajo también presenta una menor tasa de infecciones en general (el 31 frente al 65%) y especialmente de abscesos intraabdominales (el 6 frente al 35%), por lo que en él se observan menor consumo de antibióticos, menor estancia de UCI y en toda la hospitalización, con el consiguiente menor costo económico. Estos resultados, junto con los anteriores, crean muchas expectativas, pero en este trabajo también hay problemas metodológicos: el número de pacientes es pequeño, el grado de estrés es menor que en los anteriores trabajos (excluye traumatismo craneoencefálico) y llama la atención el alto número de abscesos intraabdominales y la pequeña incidencia de neumonía.

En 1997 aparece un trabajo de Mendez et al⁸⁹, que va en contra de lo anteriormente publicado y en el que se observa una significativa mayor incidencia de neumonía en el grupo con inmunonutrición (el 72 frente al 52%), con mayor tendencia (aunque sin llegar a ser significativa) a más días de hospitalización, de UCI y de ventilación en el grupo con inmunonutrición. Estos resultados se explican con la hipótesis de que estas dietas pueden estimular la respuesta inmunitaria y así aumentar el síndrome de distrés respiratorio agudo, visto ya en estudios en animales de experimentación. El problema es que los grupos no son comparables, ya que existía una mayor incidencia de distrés respiratorio (el 45 frente al 19%) en el grupo con inmunonutrición ya antes de iniciar la nutrición enteral. Por otra parte, el número de pacientes no evaluables en esta publicación es el más alto de todos los estudios (59/43). Por último, debemos recordar que en este estudio se utiliza una fórmula de Laboratorios Ross que no se ha comercializado.

El último trabajo en aparecer ha sido el de Weimann et al⁹² en 1998, realizado en un solo centro en Alemania (los anteriores se llevaron a cabo en Estados Uni-

dos), con un número pequeño de pacientes y desechando pocos (32/29). Como Méndez et al, observan una mayor incidencia de neumonía en el grupo con inmunonutrición (el 63 frente al 46%), pero sin significación estadística, y además a favor de la inmunonutrición obtienen menos días con fracaso multiorgánico y síndrome de respuesta inflamatoria sistémica. La mortalidad es menor (el 12,5 frente al 30,7%), aunque sin significación estadística, y no se encuentran diferencias en cuanto a complicaciones infecciosas globales, en sepsis ni en días de UCI, ventilador u hospitalización. El problema de este trabajo es que se usó nutrición parenteral al mismo tiempo que la nutrición enteral y que la dosis de nutrición enteral inmunomoduladora fue baja. Tampoco se publica la incidencia de distrés respiratorio agudo ni de abscesos intraabdominales.

En resumen, en este grupo de pacientes, se dispone de 5 trabajos que, en conjunto, reúnen a 242 pacientes, y los resultados sugieren que el uso de una dieta inmunomoduladora produce menor incidencia de infecciones, pero los resultados no son uniformes. Así, los 2 últimos trabajos van en contra de esta hipótesis, y la menor incidencia de infecciones no incide en menor mortalidad. Con estos datos, según cómo se puntúa a los trabajos con la clasificación de la medicina basada en la evidencia, se puede llegar a conclusiones bien distintas. El gran inconveniente es que estos pacientes están expuestos a una gran cantidad de factores que pueden incidir en su evolución mucho más que el tipo de nutrición que se utilice.

Pacientes críticos de origen mixto

Los siguientes trabajos se han llevado a cabo en pacientes críticos en UCI, tanto de origen quirúrgico como médico o traumatológico, con lo que la heterogeneidad de los pacientes es todavía mayor.

El primer trabajo publicado es el de Bower et al⁸² en 1995, en el que participan 8 centros norteamericanos, con un número elevado de pacientes. De 326 pacientes captados, se evaluó a 279, de los que sólo 200 recibieron nutrición y, en concreto, sólo 85 pacientes recibieron al menos 5.750 ml de nutrición enteral en total, siendo este subgrupo el que presenta beneficios. Este trabajo es muy citado en todas las revisiones, porque es el primero y, además, en él se observa una mortalidad mayor en el grupo con inmunonutrición (el 15,6 frente al 7,6%). Como datos positivos para la inmunonutrición se observan menos días de hospitalización, pero sólo significativos en el subgrupo que tolera la nutrición enteral; también se observa un menor número de infecciones tardías en el subgrupo séptico. Los datos son muy contradictorios por la gran subdivisión de pacientes según grado de estrés y tolerancia a la nutrición enteral, y algunos evaluadores han llegado a considerar que en el grupo con inmunonutrición se observan menos días de hospitalización porque en este grupo los pacientes se mueren más y antes. Por otra

parte, se comparan 2 fórmulas que no son isonitrogenadas: Impact frente a Osmolite. En este estudio queda claro que si el paciente tolera la nutrición enteral, cualquiera que sea su clase, tendrá una menor mortalidad. El resto de las conclusiones es muy complejo por la heterogeneidad de los pacientes (un 84% traumatológicos, un 12% quirúrgicos y un 12% infecciosos).

En 1997 apareció un trabajo de un grupo español firmado por Rodrigo Casanova y García Peña⁹¹, en que se comparaba Impact frente a Precitene hiperproteínico, en un grupo reducido de pacientes, sin encontrar diferencias significativas, aunque coincidía con Bower⁸² et al en encontrar menor incidencia de neumonías (el 12 frente al 21%) y mayor de mortalidad (el 12,5 frente al 7,1%).

En 1998 apareció un trabajo de Atkinson et al⁸¹, con un número también elevado de pacientes, en que también se comparaba Impact frente a Osmolite, y en que no se observaron diferencias en cuanto a la incidencia de neumonía o infecciones en general; no obstante, volvieron a encontrar menos días de hospitalización de forma significativa en el subgrupo que recibía mayor cantidad de nutrición enteral y una mayor tendencia a la mortalidad (el 48 frente al 44%). Este trabajo presenta el problema de la heterogeneidad de los pacientes y que sólo el 27% de los pacientes consiguen tolerar más de 2,5 l de nutrición en las primeras 72 h.

En 2000 apareció un trabajo del grupo español de la Sociedad Española de Cuidados Intensivos liderados por Galbán et al⁸⁶ en que se comparaba Impact frente a Precitene hiperproteínico. Este trabajo presenta resultados muy importantes porque en él se observa una menor mortalidad con la fórmula inmunomoduladora (el 19,1 frente al 32,2%), como ocurría en los trabajos de Moore et al⁹⁰ y Kudsk et al⁸⁸, aunque esto ocurre con más eficacia en los pacientes con menor puntuación en la escala APACHE-II, lo que contradice las recomendaciones sobre el uso de inmunonutrición, que se suele reservar a los pacientes con mayor grado de estrés. Por otra parte, no hay diferencias significativas en el número de infecciones, por lo que la disminución de la mortalidad no se debe a menor desarrollo de infecciones nosocomiales, aunque sí encuentran una menor bacteriemia (el 8 frente al 22%) y un menor número de pacientes que presentaron más de una infección (el 6 frente al 20%). El problema de este trabajo son las objeciones metodológicas respecto a que el trabajo no fue doble ciego y a que no se indica el porcentaje de pacientes que no toleran suficiente cantidad de nutrición enteral.

Al año siguiente, Caparrós et al⁸⁰, de la Sociedad Española de Cuidados Intensivos, comparan Stresson Multifibre con Nutrison Protein Plus (Laboratorios Nutricia), en un grupo importante de pacientes, y no encuentran diferencias significativas en ningún parámetro clínico, pero presentan resultados opuestos a los de Bower et al⁸² y Rodrigo Casanova y García Peña⁹¹, con mayor incidencia de neumonías (el 32 frente al 24%) y menor mortalidad (el 15,6 frente al 21,4%),

sin significación estadística. Cabe destacar que recientemente se ha retirado del mercado Nutrison Intensive Multifibre ante las recomendaciones de las guías canadienses de Heyland et al⁵¹.

Por último, en 2003 han aparecido 2 trabajos con resultados tan claros respecto a la posible relación entre estas dietas inmunomoduladoras y la mayor incidencia de mortalidad que el grupo de Heyland los ha considerado concluyentes para basar una argumentación que predicen desde hace años. En realidad, se trata de un trabajo firmado por el Grupo Italiano para el Estudio del Tratamiento en Cuidados Intensivos, en 33 centros, financiado por Laboratorios Abbott⁹⁴. En este ensayo se comparó la nutrición parenteral frente a Perative (Laboratorios Abbott) en pacientes de cuidados intensivos, estratificados según su grado de estrés. A partir de 1.500 pacientes, se captó a 750 y se estudió a 237, que se repartieron en 36 con sepsis grave (19 con nutrición parenteral y 17 con Perative) y 201 con sepsis no grave (101 con nutrición parenteral y 100 con Perative). El objetivo de la publicación de este trabajo⁹⁴ fue presentar los resultados del subgrupo de pacientes con sepsis grave; el aumento significativo de la mortalidad en el grupo con nutrición enteral con Perative obligó a la interrupción del ensayo. La mortalidad en el grupo con Perative fue de 8 de 18 pacientes en UCI, más otros 5 a los 28 días, mientras que en el grupo con parenteral fue de 3 de 21 en UCI y ninguno más a los 28 días. Realizan varios modelos de regresión logística y la mortalidad se relaciona con la situación de sepsis, la nutrición, la cantidad de calorías aportadas en los primeros 3 días y la edad.

Otro trabajo con resultados impactantes es el de Dent et al⁷⁹, publicado como resumen en el congreso de medicina intensiva, en que no se indica el nombre de los productos de nutrición enteral utilizados, auspiciado por los Laboratorios Abbott y realizado en 5 centros norteamericanos y canadienses (uno de los firmantes es Heyland). Este trabajo también se interrumpió ante los resultados de mortalidad (el 23 frente al 9,6%). El problema fue que, con la aleatorización, de los 43 pacientes que ya presentaban neumonía antes de entrar en el estudio, 30 se asignaron al grupo con fórmula inmunomoduladora y 13 al grupo control, y fallecieron 15 de los 30, frente a ninguno de los 13. De los pacientes que no presentaban neumonía, murió el 11,4% en el grupo control frente al 8,8% en el grupo experimental. Así, en el grupo sin neumonía no se observaron diferencias significativas y con tendencia positiva para el grupo con inmunonutrición, pero en el grupo con neumonía el efecto de la fórmula experimental rica en triglicéridos de cadena media estructurados de pescado y arginina parece ser muy negativo.

En resumen, se puede afirmar que éste es un grupo de enfermos muy heterogéneo, en el que se necesita un número de pacientes muy alto para poder subdividir según el tipo de procesos patológicos y grados de estrés. En la mayoría de los trabajos los

resultados no han sido concluyentes a favor de la inmunonutrición, con datos incluso contradictorios, excepto en el de Galbán et al⁸⁶. Los 2 últimos trabajos publicados^{79,94} han tenido que ser suspendidos antes de lo esperado ante un aumento de la mortalidad difícilmente asumible.

Pacientes quemados

A pesar de ser el grupo en el que más beneficios teóricos podríamos encontrar, existen pocos estudios y con resultados contradictorios. El mejor estudio presentado hasta el momento es el de Gottschlich et al⁸⁷, en 1990, en 50 pacientes con una media del 40,7% del cuerpo quemado (tabla 3). Se reparten en 3 grupos: uno con dieta inmunomoduladora (17 pacientes con una fórmula modular con un 9% de arginina y un 50% de grasas de pescado), y dos grupos con dieta estándar (14 pacientes con Osmolite y 19 con Traumacal diluido). En el estudio se encuentra una disminución significativa de infecciones de la herida (el 11% con inmunonutrición frente al 57 y el 42% de las 2 estándar) y casi significativa de neumonía (el 11 frente al 43 y el 47%) e infección en general (el 41 frente al 100 y el 100%). Además, se observa una menor incidencia de diarrea y un mejor control glucémico, con una menor estancia hospitalaria por porcentaje de quemadura en el grupo de fórmula modular inmunomoduladora. No obstante, la inhalación de humo fue mayor en el grupo con Traumacal, la definición de infección fue muy imprecisa y la estancia hospitalaria está valorada sólo en los supervivientes, y si se valora también en los muertos, la diferencia deja de ser significativa.

Posteriormente, Saffle et al¹⁰⁶ compara Impact frente a Replete, que es una fórmula de Nestlé isonitrogenada enriquecida en glutamina y con similar contenido en omega-3, por lo que no se puede considerarla como una fórmula control, aunque no contenga arginina. A pesar de que el grupo en estudio es de 50 pacientes, no se encuentran diferencias en ningún parámetro evolutivo, quizá porque al estratificar a los pacientes por el grado de gravedad de las quemaduras el número se reduce mucho y, además, no se documenta la tasa de infecciones.

Pacientes quirúrgicos

Éste es el grupo de estudios con mayor número de pacientes y en la mayoría con la misma fórmula inmunomoduladora (Impact), pero son muy heterogéneos en el tipo de proceso patológico y estado nutricional.

Los trabajos se pueden dividir según la nutrición enteral se haya administrado antes o después de la cirugía general programada.

Nutrición enteral postoperatoria

En todos los trabajos se compara Impact frente a una dieta estándar y se administra la nutrición enteral en el postoperatorio inmediato. En todos los casos se

observó una reducción de las infecciones postoperatorias e incluso de la estancia hospitalaria (tabla 4).

El primer estudio es el presentado por Daly et al⁹⁸, en 1992, realizado en un centro norteamericano, y en él se enfrentan 2 fórmulas que no aportan la misma cantidad de nitrógeno. Aunque el grupo de pacientes es muy heterogéneo, los resultados se estratifican según la necesidad de transfusiones y la pérdida de peso previa. Los resultados son muy brillantes porque se demuestra una tasa significativamente menor de infecciones y de estancia hospitalaria, aunque la mortalidad no varía.

Posteriormente, otra vez Daly et al¹⁰⁷, en 1995, presentaron un trabajo que se diferencia del anterior en que se comparan 2 dietas, que esta vez son isonitrogenadas, y en que la nutrición enteral postoperatoria es ambulatoria. Estos autores vuelven a encontrar menor tasa de infecciones y complicaciones de la herida en el grupo con inmunonutrición, aunque las complicaciones precoces no mejoran con este tipo de fórmulas.

El grupo de Braga et al¹⁰⁸ ha realizado varios trabajos sobre este problema, pero el más significativo es el publicado en 1996, con 60 pacientes operados de neoplasia de estómago o páncreas, que se reparten en 3 grupos según el tipo de nutrición: Impact, nutrición enteral estándar o nutrición parenteral. Se observan menos infecciones si se compara Impact frente a nutrición parenteral, pero no se encuentran diferencias significativas entre las 2 fórmulas de nutrición enteral.

Posteriormente, Schilling et al¹⁰⁹ vuelven a repetir el mismo protocolo, en el que 41 pacientes operados de neoplasia de colon se reparten entre Impact, nutrición enteral estándar y nutrición parenteral. Se encuentran también menos complicaciones infecciosas, pero sin llegar a ser estadísticamente significativas.

Senkal et al¹¹⁰, en 1997, comparan Impact con una dieta estándar isocalórica e isonitrogenada, aunque no comercializada, en 3 centros de Alemania. Los resultados son discutibles, ya que se eliminan del estudio las complicaciones precoces (los primeros 5 días). No se encuentran diferencias significativas en la incidencia de complicaciones totales (el 22 frente al 32%), pero sí que son significativas las diferencias en complicaciones infecciosas y de herida (el 6 frente al 17%) e incluso se observa una disminución de la estancia hospitalaria en 3 días, por lo que el coste económico es significativamente menor. Estos últimos datos han sido muy discutidos, por ser un trabajo realizado en Europa con sistema sanitario público, donde el criterio de alta hospitalaria puede ser distinto que en Estados Unidos.

Heslin et al¹¹¹, en un solo centro en Nueva York, comparan Impact por yeyunostomía frente a dieta oral y fluidoterapia (sin nutrición enteral), y es el único trabajo en que no se encuentran diferencias en la incidencia de complicaciones de ningún tipo, con una incidencia de complicaciones infecciosas del 17% con Impact frente al 19% con dieta oral. Los

pacientes estaban bien nutridos, con una tasa muy baja de complicaciones en ambos grupos, y los que recibieron Impact fue en dosis muy bajas. La cuestión que primero llama la atención de este estudio es si realmente estos pacientes necesitaban la nutrición enteral. Además, las calorías aportadas con Impact fueron menos del 60% de las calculadas para 25 kcal/kg de peso/día.

Nutrición enteral pre y postoperatoria

En todos los trabajos se vuelve a comparar Impact frente a una dieta estándar y se administra la nutrición enteral tanto antes como después de la intervención quirúrgica programada.

Senkal et al¹¹², 2 años después, repitieron el estudio de 1997¹¹⁰ en un grupo de pacientes similar, pero en esta ocasión se administró nutrición enteral 5 días antes y 5 días después de la intervención quirúrgica, con al menos 1 l al día. En esta ocasión sí se observa una menor incidencia de las complicaciones totales, sobre todo en la fase tardía del postoperatorio (más allá del tercer día). Además, no sólo se encuentra una menor incidencia de complicaciones infecciosas y de herida (el 13 frente al 24%), sino que, además, estos beneficios aparecen incluso en los pacientes bien nutridos. Los autores llegan incluso a observar que las complicaciones infecciosas más frecuentes en el grupo con nutrición enteral estándar son la neumonía y la herida quirúrgica, mientras que en el grupo con Impact son la infección urinaria y las infecciones de la vía venosa, por lo que los costes económicos son menores.

El trabajo más conocido es el de Braga et al¹¹³, que inicia la administración de Impact o una fórmula isonitrogenada estándar no comercializada 7 días antes de la intervención y sigue en el postoperatorio. Se observa una menor incidencia de infecciones (el 9 frente al 20% en los bien nutridos y del 14 frente al 40% en los desnutridos).

En resumen, se puede considerar que la nutrición enteral inmunomoduladora, y concretamente Impact, en los pacientes quirúrgicos por neoplasia parece producir una menor tasa de infecciones tardías, aunque no parece tener efectos sobre la mortalidad. Respecto al ahorro económico, es muy discutible porque el mayor precio de estas fórmulas especiales hace que sólo se pueda compensar con una menor estancia hospitalaria, que depende de muchos factores.

En general, se debería recomendar con las siguientes condiciones: que se administre tanto antes como después de cirugía y en pacientes con alto riesgo de infecciones, como los que ya presentan desnutrición preoperatoria. Parece ser que el efecto beneficioso sobre la inmunidad se puede observar tanto en los pacientes bien nutridos como los desnutridos, pero en estos últimos aparecen con más frecuencia las infecciones y su utilización sería más rentable económicamente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Celaya Pérez S. Estudio de la relación entre variables antropométricas y bioquímicas del estado de nutrición y la respuesta inmune en el paciente quirúrgico [tesis doctoral]. Zaragoza: Universidad de Zaragoza, 1983.
2. Dominioni L, Dionigi R. Immunological function and nutritional assessment. *J Par Enter Nutr* 1987;11(Suppl 5):S70-2.
3. Navarro M. Aspectos inmunológicos de la cirugía. Zaragoza: Prensas Universitarias. Universidad de Zaragoza, 1997.
4. Chandra RK, Tejpar S. Diet and immunocompetence. *Int J Immunopharmacol* 1983;5:175-80.
5. Purtilo DT, Connor DH. Fatal infections in protein-calorie malnourished children and thymolymphatic atrophy. *Arch Dis Chil* 1975;50:149-52.
6. McMurray DN, Loomis SA, Casazza LJ, Rey H, Miranda R. Development of impaired cell mediated immunity in mild and moderate malnutrition. *Am J Clin Nutr* 1981;34:68-77.
7. Meakins JL, Pietsch JB, Bubenick O, Kelly R, Rode H, Gordon J, et al. Delayed hypersensitivity: indicator of acquired failure of host defenses in sepsis and trauma. *Ann Surg* 1977;186:241-50.
8. Chandra RK. Numerical and functional deficiency in T helper cells in protein energy malnutrition. *Clin Exp Immunol* 1983;51:126-32.
9. Watso RP. Nutrition, disease resistance and immune function. En: Dekker M, editor. *Nutrition and immunity*. New York: 1984; p. 325-36.
10. Hoffman L, Keir R. Monocyte factors modulate in vitro T lymphocyte mitogenesis in protein malnutrition. *Clin Exp Immunol* 1986;63:194-202.
11. Chandra RK. Nutrition and immunity: lessons from the past and new insights into the future. *Am J Clin Nutr* 1991;53:1087-101.
12. Schloerb PR. Immune-enhancing diets: products, components, and their rationales. *J Par Enter Nutr* 2001;25:S3-7.
13. ASPEN Board of Directors and the Clinical Guidelines Task Force. Guidelines for the use of parenteral and enteral nutrition in adult and pediatric patients. *J Par Enter Nutr* 2002;26(Suppl).
14. Lacey JM, Wilmore DW. Is glutamine a conditionally essential amino acid? *Nutr Rev* 1990;48:297-309.
15. Ortiz C, Celaya S. Nutrición-Inmunidad. En: Celaya S, editor. *Tratado de nutrición artificial*. Tomo I. Madrid: Aula Médica, 1998; p. 83-95.
16. Fox AD, Kripke SA, De Paula JD, Berman JM, Settle RG, Rombeau JL. Effect of a glutamine supplemented enteral diet on methotrexate induced enterocolitis. *J Par Enter Nutr* 1998;12:325-31.
17. Klimberg VS, Salloum RM, Kasper MK, Plumley DA, Dolson DJ, Hantamaki RD, et al. Oral glutamine accelerates healing of the small intestine and improves outcome after whole abdominal radiation. *Arch Surg* 1990;125:1040-5.
18. Munro HN. Hormones and the metabolic response to injury. *N Engl J Med* 1979;41:300-12.
19. Vinnars E, Hammarqvist F, Von der Decken A, Wernerman J. Role of glutamine and its analogs in posttraumatic muscle protein and amino acid metabolism. *J Par Enter Nutr* 1990;14:S125-9.
20. Planas M, Schwartz S, Arbos MA, Farriol M. Plasma glutamine levels in septic patients. *J Par Enter Nutr* 1993;17:299-300.
21. Van der Hulst RR, Von Meyenfeldt MF, Van Kreel BK, Thunnissen FB, Brummer RJ, Arends JW, et al. Gut permeability, intestinal morphology, and nutritional depletion. *Nutrition* 1998;14:1-6.
22. Van Acker BA, Von Meyenfeldt MF, Van der Hulst RR, Hulsewe KW, Wagenmakers AJ, Deutz NE, et al. Glutamine: the pivot of our nitrogen economy? *J Par Enter Nutr* 1999;23(Suppl 5):S45-8.
23. Tremel H, Kienle B, Weilemann LS, et al. Glutamine dipeptide supplemented parenteral nutrition maintains intestinal function in the critically ill. *Gastroenterology* 1994;107:1595-601.
24. Buchman AL, Moukarzel AA, Bhuta S, Belle M, Ament ME, Eckhart CD, et al. Parenteral nutrition is associated with intestinal morphologic and functional changes in humans. *J Par Enter Nutr* 1995;19:453-60.
25. Doig CJ, Sutherland LR, Sandham JD, Fick GH, Verhoef M, Meddings JB. Increased intestinal permeability is associated with the development of multiple organ dysfunction syndrome in critically ill ICU patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:444-51.
26. Parry-Billings M, Evans J, Calder PC, Newsholme EA. Does glutamine contribute to immunosuppression after major burns? *Lancet* 1990;336:523-5.
27. Oudemans van Straaten HM, Bosman RJ, Treskes M, Van der Spoel HJ, Zandstra DF. Plasma glutamine depletion and patient outcome in acute ICU admissions. *Intensive Care Med* 2001;27:84-90.
28. Hammarqvist P, Wernerman J, Ali R, Von der Decken A, Vinnars E. Addition of glutamine to total parenteral nutrition after elective abdominal surgery spares free glutamine in muscle, counteracts the fall in muscle protein synthesis and improves nitrogen balance. *Ann Surg* 1989;209:455-61.
29. Stehle P, Mertes N, Puchstein Ch, Zander J, Albers S, Lawin P. Effect of parenteral glutamine peptide supplements on muscle glutamine loss and nitrogen balance after major surgery. *Lancet* 1989;4:231-3.
30. Ogle CK, Ogle JD, Mao JX, Simon J, Noel JG, Li BG, et al. Effect of glutamine on phagocytosis and bacterial killing by normal and pediatric burn patient neutrophils. *J Par Enter Nutr* 1994;18:128-33.
31. O'Riordain MG, De Beaux A, Fearon KC. Effect of glutamine on immune function in the surgical patient. *Nutrition* 1996;12:S82-4.
32. Ziegler TR, Young LS, Benfell K, Scheltings M, Hortos K, Bye R, et al. Clinical and metabolic efficacy of glutamine supplemented parenteral nutrition after bone marrow transplantation. *Ann Intern Med* 1992;116:824-7.
33. Schloerb PR, Amare M. Total parenteral nutrition with glutamine in bone marrow transplantation and other clinical applications. *J Par Enter Nutr* 1993;17:407-13.
34. Morlion BJ, Stehle P, Wachtler P, Siedhoff HP, Koller M, König W, et al. Total parenteral nutrition with glutamine dipeptide after major abdominal surgery. A randomized, double blind, controlled study. *Ann Surg* 1997;226:302-8.
35. Griffiths RD, Jones C, Palmer A. Six month outcome of critically ill patients given glutamine supplemented parenteral nutrition. *Nutrition* 1997;13:295-302.
36. Murray SM, Pindoria S. Nutrition support for bone marrow transplant patients. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 1, 2003.
37. Ziegler TR, Bye RL, Persinger RL, Young LS, Antin JH, Wilmore DW. Effects of glutamine supplementation on circulating lymphocytes after bone marrow transplantation: a pilot study. *Am J Med Sci* 1998;315:4-10.
38. MacBurney M, Young LS, Ziegler TR, Wilmore DW. A cost-evaluation of glutamine-supplemented parenteral nutrition in adult bone marrow transplant patients. *J Am Diet Assoc* 1994;94:1263-6.
39. Scheltinga MR, Young LS, Benfell K, Bye RL, Ziegler TR, Santos AA. Glutamine-enriched intravenous feedings attenuate extracellular fluid expansion after a standard stress. *Ann Surg* 1991;214:385-95.
40. Young LS, Bye R, Scheltinga M, Ziegler TR, Jacobs DO, Wilmore DW. Patients receiving glutamine-supplemented intravenous feedings report an improvement in mood. *J Par Enter Nutr* 1993;17:422-7.

41. Brown SA, Goringe A, Fegan C, Davies SV, Giddings J, Whittaker JA. Parenteral glutamine protects hepatic function during bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1998;22:281-4.
42. Raynard B, Nitenberg G, Gory Delabaere G, Bourhis JH, Bachmann P, Bensadoun RJ, et al. Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer. Standards, options et recommandations pour la nutrition artificielle au cours et au décours de la greffe de cellules souches hématopoïétiques. *Bull Cancer* 2002;89:381-400.
43. Muscaritoli M, Grieco G, Capria S, Iori AP, Fanelli R. Nutritional and metabolic support in patients undergoing bone marrow transplantation. *Am J Clin Nutr* 2002;75:183-90.
44. Wilmore DW, Schloerb PR, Ziegler TR. Glutamine in the support of patients following bone marrow transplantation. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 1999;2:323-7.
45. 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.
46. Powell-Truck J, Jamieson CP, Bettani GEA, Obeid O, Fawcett HV, Archer C, et al. A double blind, randomised, controlled trial of glutamine supplementation in parenteral nutrition. *Gut* 1999;45:82-8.
47. Wischmeyer P, Liedel J, Lynch J, Wolfson R, Riehm J, Gottlieb L, et al. Glutamine administration reduces Gram negative bacteremia in severely burned patients. *Crit Care Med* 2001;29:2075-80.
48. Heyland DK, MacDonald S, Keefe L. Total parenteral nutrition in the critically ill patient: a meta analysis. *JAMA* 1998;280:2013-9.
49. Heyland DK, Novak F, Drover J, Jain M, Su X, Suchner U. Should immunonutrition become routine in critically ill patients: a systematic review of the evidence. *JAMA* 2001;286:944-53.
50. Goeters Ch, Wenn A, Mertes N, Wempe C, Van Aken H, Stehle P, et al. Parenteral L alanyl L glutamine improves 6 month outcome in critically ill patients. *Crit Care Med* 2002;30:2032-7.
51. Heyland DK, Dhaliwal R, Drover JW, Gramlich L, Dodek P, and the Canadian Critical Care Clinical Practice Guidelines Committee. Canadian clinical practice guidelines for nutrition support in mechanically ventilated, critically adult patients. *J Par Enter Nutr* 2003;27:355-73.
52. Dechelotte P, Bleichner G, Hasselmann M. Improved clinical outcome in ICU patients receiving alanyl glutamine supplemented total parenteral nutrition. *Clin Nutr* 2002;21:S1.
53. Anderson PM, Schroeder G, Skubitz KM. Oral glutamine reduces the duration and severity of stomatitis after cytotoxic cancer chemotherapy. *Cancer* 1998;83:1433.
54. Schloerb PR, Skikne BS. Oral and parenteral glutamine in bone marrow transplantation: a randomized, double blind study. *J Par Enter Nutr* 1999;23:117-22.
55. Jebb SA, Marcus R, Elia M. A pilot study of oral glutamine supplementation in patients receiving bone marrow transplants. *Clin Nutr* 1995;14:162-5.
56. Dickson TMC, Wong RM, Negrin RS, Shizuru JA, Johnston LJ, Hu WW, et al. Effect of oral glutamine supplementation during bone marrow transplantation. *J Par Enter Nutr* 2000;24:61-6.
57. Anderson PM, Ramsay NKC, Shu XO, Rydholm N, Rogosheske J, Nicklow R, et al. Effect of low dose oral glutamine on painful stomatitis during bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1998;22:339.
58. García de Lorenzo A, Zarazaga A, García Luna PP, González-Huix F, López-Martínez J, Miján A, et al. Clinical evidence for enteral nutritional support with glutamine: a systematic review. *Nutrition* 2003;19:805-11.
59. Houdijk AP, Rijnsburger ER, Jansen J, Wesdorp RI, Weiss JK, McCamish MA, et al. Randomised trial of glutamine-enriched enteral nutrition on infectious morbidity in patients with multiple trauma. *Lancet* 1998;352:772-6.
60. Brantley S, Pierce J. Effects of enteral glutamine on trauma patients. *Nutr Clin Pract* 2000;15:S13.
61. Jones C, Palmer TE, Griffiths RD. Randomized clinical outcome study of critically ill patients given glutamine supplemented enteral nutrition. *Nutrition* 1999;15:108-15.
62. Lokesh B, Licari J, Kinsella JE. Effect of different dietary triglycerides on liver fatty acids and prostaglandin synthesis by mouse peritoneal cells. *J Par Enter Nutr* 1992;16:316-21.
63. Broughton KS, Whiwan J, Hardardottir I. Effect of increasing the dietary n-3 to n-6 polyunsaturated fatty acid ratio on murine liver and peritoneal cell fatty acids and eicosanoid formation. *J Nutr* 1991;121:155-64.
64. Soyland E, Nessenter MS, Branathen L, Drevon CA. Very long chain n-3 and n-6 polyunsaturated fatty acids inhibit proliferation of human T-lymphocytes in vitro. *Eur J Clin Invest* 1993;23:112-21.
65. Yamashita N, Maruyama N, Yamazaki K, Hamazaki T, Yano S. Effects of eicosapentanoic and docosahexanoic acid on natural killer cell activity in human peripheral blood lymphocyte. *Clin Immunol Immunopathol* 1991;59:335-45.
66. Fujikawa M, Yamashita N, Yamazaki K, Sugiyama E, Suzuki H, Hamazaki T. Eicosapentanoic acids inhibits antigen presenting cell function of murine splenocytes. *Immunology* 1992;175:330-5.
67. Field CJ. Use of T cell function to determine the effect of physiologically active food components. *Am J Clin Nutr* 2000;71:S1720-5.
68. Adams S, Yeh Y, Jensen GL. Changes in plasma and erythrocyte fatty acids in patients fed enteral formulas containing different fats. *J Par Enter Nutr* 1993;17:30-4.
69. Wachtler P, Hilger RA, König W. Influence of a preoperative enteral supplement on functional activities of peripheral leukocytes from patients with mayor surgery. *Clin Nutr* 1995;14:275-82.
70. Celaya S, León Cinto C. Inmunidad y nutrición: conceptos al final del siglo xx. En: Miján de la Torre A, editor. *Nutrición clínica: bases y fundamentos*. Barcelona: Doyma, 2000; p. 181-203.
71. Gadek JE, DeMichele SJ, Karlstad MD, Packt ER, Donahoe M, Albertson TE, et al. Effect of enteral feeding with eicosapentanoic acid, gamma linolenic acid, and antioxidants in patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 1999;27:1409-20.
72. Suchner U, Heyland DK, Peter K. Immune modulatory actions of arginine in the critically ill. *Br J Nutr* 2002;87:S121-32.
73. Basu NH, Liepa GU. Arginine: a clinical perspective. *Nutr Clin Pract* 2002;17:218-25.
74. Muscara MN, Wallace JL. Nitric oxide. The therapeutic potential of nitric oxide donors and inhibitors. *Am J Physiol* 1999;276:G1313-6.
75. Daly JM, Reynolds J, Thom A, Kinsley L, Dietrick-Gallagher M, Shou J, et al. Immune and metabolic effects of arginine in the surgical patient. *Ann Surg* 1988;208:512-22.
76. Preiser JC, Berre PJ, Van Gossum A, Cynober L, Vray B, Carpentier Y, et al. Metabolic effect of arginine addition to the enteral feeding of critically ill patient. *J Par Enter Nutr* 2001;25:182-7.
77. De Luis DA, Aller R, Izaola O, Cuellar L, Terroba MC. Post-surgery enteral nutrition in head and neck cancer patients. *Eur J Clin Nutr* 2002;56:1126-9.
78. De Luis DA, Izaola O, Cuellar L, Terroba MC, Arranz M, Aller R. Effect of c-reactive protein and interleukins blood levels in postsurgery arginine enhanced enteral nutrition in head and neck cancer patients. *Eur J Clin Nutr* 2003;57:96-9.
79. Dent DL, Heyland DK, Levy H, Martindale R, Tayek J, Schloerb P, et al. Immunonutrition may increase mortality in cri-

- tically ill patients with pneumonia: results of a randomized trial. *Crit Care Med* 2003;30:A17.
80. Caparrós R, López J, Grau T. Early enteral nutrition in critically ill patients with a high protein diet enriched with arginine, fiber and antioxidants compared with a standard high protein diet: the effect on nosocomial infections and outcome. *J Par Enter Nutr* 2001;25:299-308.
 81. Atkinson S, Sieffert E, Bihari D. A prospective, randomized double blind, controlled clinical trial of enteral immunonutrition in the critically ill. *Guy's Hospital Intensive Care Group. Crit Care Med* 1998;26:1164-72.
 82. Bower RH, Cerra FB, Bershadsky B, Licari JJ, Hoyt DB, Jensen GL, et al. Early enteral administration of a formula (Impact) supplemented with arginine, nucleotides, and fish oil in intensive care unit patients: results of a multicenter, prospective, randomized, clinical trial. *Crit Care Med* 1995;23:436-49.
 83. Brown RO, Hunt H, Mowatt-Larssen CA, Wojtysiak SL, Henningfield MF, Kudsk KA. Comparison of specialized and standard enteral formulas in trauma patients. *Pharmacotherapy* 1994;14:314-20.
 84. Cerra FB, Lehman S, Konstantinides N, Konstantinides F, Shronts EP, Holman R. Effect of enteral nutrient on in vitro test of immune function in ICU patients: a preliminary report. *Nutrition* 1990;6:84-7.
 85. Engel JM, Menges R, Neuhauser C, Schaefer B, Hempelmann G. Effects of various feeding regimens in multiple trauma patients on septic complications and immune parameters. *Anesthesiol Intens Med Notfallmed Schmerzther* 1997;32:234-9.
 86. Galbán C, Montejó JC, Mesejo A, Marco P, Celaya S, Sánchez-Segura JM, et al. An immune enhancing enteral diet reduces mortality rate and episodes of bacteremia in septic intensive care unit patients. *Crit Care Med* 2000;28:643-8.
 87. Gottschlich MM, Jenkins M, Warden GD, Baumer T, Havens P, Snook JT, et al. Differential effects of three enteral dietary regimens on selected outcome variables in burn patients. *J Par Enter Nutr* 1990;14:225-36.
 88. Kudsk KA, Minaard G, Croce MA, Brown RO, Lowrey TS, Pritchard FE, et al. A randomized trial of isonitrogenous enteral diets after severe trauma. An immune-enhancing diet reduces septic complications. *Ann Surg* 1996;224:531-40.
 89. Méndez C, Jurkovich GJ, García I, Davis D, Parker A, Maier RV. Effects of an immune enhancing diet in critically injured patients. *J Trauma* 1997;42:933-40.
 90. Moore FA, Moore EE, Kudsk KA, Brown RO, Bower RH, Koruda MJ, et al. Clinical benefits of an immune enhancing diet for early postinjury enteral feeding. *J Trauma* 1994;37:607-15.
 91. Rodrigo Casanova MP, García Pena JM. The effect of the composition of the enteral nutrition on infection in the critical patient. *Nutr Hosp* 1997;12:80-4.
 92. Weimann A, Bastian L, Bischoff WE, Grotz M, Hansel M, Lotz J, et al. Influence of arginine, omega 3 fatty acids and nucleotide supplemented enteral support on systemic inflammatory response syndrome and multiple organ failure in patients after severe trauma. *Nutrition* 1998;14:165-72.
 93. 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;286:944-53.
 94. Bertolini G, Lapichino G, Radrizzani D, Facchini R, Simini B, Bruzzone P, et al. Early enteral immunonutrition in patients with severe sepsis: results of an interim analysis of a randomized multicentre clinical trial. *Intensive Care Med* 2003;29:834-40.
 95. Montejó JC, Zarazaga A, López Martínez J, Urrutia G, Roque M, Blesa AL, et al. Spanish Society of Intensive Care Medicine and Coronary Units. Immunonutrition in the intensive care unit. A systematic review and consensus statement. *Clin Nutr* 2003;22:221-33.
 96. Oltermann MH, Rassas TN. Immunonutrition in a multidisciplinary ICU population: a review of the literature. *J Par Enter Nutr* 2001;25:S30-4.
 97. Garrel DR, Razi M, Lariviere F, Jobin N, Naman N, Emptoz-Bonneton A, et al. Improved clinical status and length of care with low fat nutrition support in burn patients. *J Par Enter Nutr* 1995;19:482-91.
 98. Daly JM, Lieberman MD, Goldfine J, Shou J, Weintraub F, Rosato EF, et al. Enteral nutrition with supplemental arginine, RNA and omega 3 fatty acids in patients after operation: immunologic, metabolic and clinical outcome. *Surgery* 1992;112:56-67.
 99. Di Carlo V, Gianotti L, Balzano G, Zerbi A. Complications of pancreatic surgery and the role of perioperative nutrition. *Dig Surg* 1999;16:320-6.
 100. Gianotti L, Braga M, Vignali A, Balzano G, Zerbi A, Bisagni P, et al. Effect of route of delivery and formulation of postoperative nutritional support in patients undergoing major operations for malignant neoplasms. *Arch Surg* 1997;132:1222-9.
 101. Kenler AS, Swails WS, Driscoll DF, DeMichele SJ, Daley B, Babineau TJ, et al. Early enteral feeding in postsurgical cancer patients. Fish oil structured lipid based polymeric formula versus a standard polymeric formula. *Ann Surg* 1996;223:316-33.
 102. Barbosa E, Moreira EA, Goes JE, Faintuch P. Pilot study with a blutamine supplemented enteral formula in critically ill infants. *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo* 1999;54:21-4.
 103. Gadek JE, DeMichele SJ, Karlstad MD, Pacht ER, Donahoe M, Albertson TE, et al. Effect of enteral feeding with eicosapentaenoic acid, gamma linolenic acid and antioxidants in patients with acute respiratory distress syndrome. Enteral Nutrition in ARDS Study Group. *Crit Care Med* 1999;27:1409-20.
 104. Suchner U, Heyland DK, Peter K. Immune-modulatory actions of arginine in the critically ill. *Br J Nutr* 2002;87:S121-32.
 105. Takala J, Ruokonen E, Webster NR, Nielsen MS, Zandstra DF, Vundelinckx G, et al. Increased mortality associated with growth hormone treatment in critically ill adults. *N Engl J Med* 1999;341:785-92.
 106. Saffle JR, Wiebke G, Jennings K, Morris SE, Barton RG. Randomized trial of immune-enhancing enteral nutrition in burn patients. *J Trauma* 1997;42:793-800.
 107. Daly JM, Weintraub FN, Shov J, Rosato EF, Lucia M. Enteral nutrition during multimodality therapy in upper gastrointestinal cancer patients. *Ann Surg* 1995;221:327-38.
 108. Braga M, Vignoli A, Gianotti L, Cestari A, Profili M, Carlo VD. Immune and nutritional effects of early enteral nutrition after major abdominal operations. *Eur J Surg* 1996;162:105-12.
 109. Schilling J, Vranjes N, Fierz W, Joller H, Gyurech D, Ludwig E, et al. Clinical outcome and immunology of postoperative arginine, omega-3 fatty acids, and nucleotide-enriched enteral feeding: a randomized, prospective comparison with standard enteral and low calorie/low fat IV solutions. *Nutrition* 1996;12:423-9.
 110. Senkal M, Mumme A, Eickhoff U, Geier B, Spath G, Wulfert D, et al. Early postoperative enteral immunonutrition: Clinical outcome and cost comparison analysis in surgical patients. *Crit Care Med* 1997;25:1489-96.
 111. Heslin MJ, Latkay L, Leung D, Brooks AD, Hochwald SN, Pisters PWT, et al. A prospective, randomized trial of early enteral feeding after resection of upper gastrointestinal malignancy. *Ann Surg* 1997;226:567-80.
 112. Senkal M, Zumbobel 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;134:1309-16.
 113. Braga M, Gianotti L, Radaelli G, Vignali A, Mari G, Gentilini O, et al. Perioperative immunonutrition in patients undergoing cancer surgery. *Arch Surg* 1999;134:428-33.