



RECOMENDACIONES PARA EL TRATAMIENTO NUTROMETABÓLICO ESPECIALIZADO DEL PACIENTE CRÍTICO

Recomendaciones para el tratamiento nutrometabólico especializado del paciente crítico: farmaconutrientes, nutrientes específicos, fibra, simbióticos. Grupo de Trabajo de Metabolismo y Nutrición de la Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias (SEMICYUC)



Recommendations for specialized nutritional-metabolic treatment of the critical patient: Pharmaconutrients, specific nutrients, fiber, synbiotics. Metabolism and Nutrition Working Group of the Spanish Society of Intensive and Critical Care Medicine and Coronary Units (SEMICYUC)

J.C. Montejo González^{a,*}, E. de la Fuente O'Connor^b, F. Martínez-Lozano Aranaga^c y L. Servià Goixart^d

^a Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España

^b Hospital Universitario Infanta Sofía, San Sebastián de los Reyes, Madrid, España

^c Hospital General Universitario Reina Sofía, Murcia, España

^d Hospital Universitario Arnau de Vilanova, Lleida, España

Recibido el 30 de septiembre de 2019; aceptado el 9 de diciembre de 2019

Introducción

Los farmaconutrientes se definen como sustratos que, además de su efecto nutricional intrínseco, estimulan los mediadores que favorecen la inmunidad, inhiben los

factores proinflamatorios y atenúan la respuesta frente a la agresión. Dentro de este grupo se encuentran algunos aminoácidos, como glutamina y arginina, ácidos grasos ω -3, y algunos oligoelementos y vitaminas. La fibra dietética, por sus efectos sobre la barrera intestinal y el microbioma, es actualmente considerada también un farmaconutriente.

Desde la descripción de las dietas enriquecidas en farmaconutrientes, hace 30 años, y su aplicación clínica, existe todavía una importante controversia, aún no aclarada, sobre el interés de este tipo de dietas en pacientes críticos.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: juancarlos.montejo@salud.madrid.org (J.C. Montejo González).

Tabla 1 Efectos de diferentes farmaconutrientes sobre la respuesta metabólica, la inflamación, la respuesta inmune y la cicatrización en situaciones de agresión

	Inflamación/ Inmunidad	Catabolismo/ Síntesis	Utilización de sustratos	Cicatrización	Efecto antioxidante
Glutamina	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Arginina	Sí	Sí	Sí	Sí	
Aminoácidos ramificados	Sí	Sí	Sí	Sí	
Taurina	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Cisteína	Sí		Sí	Sí	Sí
Nucleótidos	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Vitamina C	Sí	Sí		Sí	Sí
Vitamina A	Sí	Sí		Sí	Sí
Zinc	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Selenio	Sí	Sí			Sí

Preguntas

¿El aporte de farmaconutrientes y otros nutrientes específicos mejora la respuesta inflamatoria del paciente crítico frente a la agresión?

Diversos estudios han demostrado que los farmaconutrientes pueden modular la respuesta inflamatoria e inmunitaria, modificar el catabolismo, la síntesis proteica y la utilización de sustratos e influir positivamente en los mecanismos de cicatrización. Los estudios proceden principalmente de la investigación básica, si bien existen también datos en estudios clínicos^{1,2}. Los efectos se resumen en la [tabla 1](#).

¿Qué pacientes críticos se benefician de dietas con mezcla de farmaconutrientes?

Existen varias soluciones para nutrición enteral enriquecidas con mezclas de nutrientes cuyo objetivo es modular la respuesta inflamatoria/inmunológica del paciente crítico. Las mezclas más frecuentemente utilizadas son las que contienen ácidos grasos ω -3 (ácido eicosapentaenoico [EPA]; ácido docosahexaenoico [DHA]), GLA (ácido gamma-linolénico) y antioxidantes, y las enriquecidas con arginina, ácidos grasos ω -3, nucleótidos y antioxidantes.

Se han publicado varios metaanálisis sobre el efecto de las dietas enriquecidas en farmaconutrientes (arginina, ácidos grasos ω -3, antioxidantes) en los pacientes críticos. Todos coinciden en apreciar un descenso en las complicaciones infecciosas y, en algunos, se demuestra también la disminución de la estancia hospitalaria y del tiempo de ventilación mecánica^{3,4}. No obstante, los metaanálisis muestran heterogeneidad en la composición de las dietas utilizadas y en las poblaciones de pacientes incluidas en los estudios. La interpretación de los metaanálisis también es motivo de controversia⁵.

Las dietas enriquecidas en ácidos grasos ω -3, GLA y antioxidantes han sido estudiadas en pacientes con insuficiencia respiratoria y en pacientes con sepsis. En el síndrome de dificultad respiratoria aguda, dichas dietas pueden disminuir la mortalidad y el tiempo de ventilación mecánica^{6,7}. En la sepsis, el empleo de este tipo de dieta se asocia a una

disminución de la mortalidad y de la evolución hacia fracaso multiorgánico^{7,8}.

El impacto de la farmaconutrición en pacientes quirúrgicos parece ser distinto, especialmente si la cirugía es electiva⁹. Un metaanálisis realizado en pacientes tras cirugía digestiva demuestra que la farmaconutrición por vía enteral es superior a otros tipos de tratamiento nutricional dado que disminuye las complicaciones infecciosas, las fugas anastomóticas y la mortalidad¹⁰.

En pacientes con trauma grave se han apreciado buenos resultados (modulación de la respuesta inflamatoria, disminución de infección y mejoría de la cicatrización) con el empleo de dietas enriquecidas en farmaconutrientes^{11,12}.

¿Se benefician los pacientes críticos de la administración de glutamina?

La glutamina es cuantitativamente el aminoácido más importante en el organismo. Su valor plasmático constituye el 50% del *pool* de aminoácidos circulantes. Además, la glutamina presenta importantes acciones fisiológicas, derivadas de sus efectos sobre la protección tisular, acción antiinflamatoria, regulación de la inmunidad, preservación de las funciones metabólicas tisulares en situaciones de estrés y efecto antioxidante¹³. La disminución de los niveles de glutamina que ocurre en situaciones de estrés puede acompañarse de efectos deletéreos como la disminución de la capacidad antioxidante, de los mecanismos de defensa celular, la función de barrera intestinal o el aumento del catabolismo proteico muscular¹⁴. El incremento en la utilización de glutamina en situaciones de estrés metabólico no es compensado por el incremento de la síntesis endógena, por lo que se considera la glutamina como un aminoácido semiesencial en el paciente crítico.

El aporte de cantidades elevadas de glutamina durante el tratamiento nutricional ha sido investigado en diferentes grupos de pacientes críticos.

Los resultados de los estudios que investigan el aporte de glutamina por vía enteral muestran resultados contradictorios. En conjunto, el único efecto resultante es una disminución de la estancia hospitalaria¹⁵. No obstante, en pacientes grandes quemados el aporte de glutamina se asocia con un descenso en la mortalidad¹⁵.

Por el contrario, los estudios que han utilizado glutamina como parte del tratamiento nutricional por vía parenteral muestran, en su mayoría, beneficios para los pacientes¹⁶⁻¹⁸, como disminución de complicaciones infecciosas, de estancia y de mortalidad hospitalaria. Algunos estudios indican ausencia de resultados positivos o negativos con el aporte de glutamina¹⁹. El estudio REDOX²⁰ indica que la glutamina se acompaña de efectos deletéreos cuando se utiliza a dosis elevadas, con independencia de la pauta nutricional y en pacientes de extrema gravedad (*shock* con disfunción multiorgánica); los pacientes investigados en este estudio no forman parte del grupo de pacientes en el que se considera el empleo de glutamina en la práctica clínica habitual.

Cabe destacar que los estudios que han investigado los efectos de la glutamina parenteral son heterogéneos tanto en el diseño como en la forma de glutamina utilizada (glutamina libre o dipéptidos de glutamina). Cuando se analizan los estudios que han utilizado el dipéptido de alanina-glutamina como parte de la pauta nutricional, se aprecia un efecto favorable sobre las complicaciones infecciosas, la estancia hospitalaria o la mortalidad²¹.

¿Existen evidencias para administrar farmaconutrientes disociados de la administración del tratamiento nutricional especializado?

Algunos autores han investigado la estrategia de aportar farmaconutrientes de forma independiente y disociada del tratamiento nutricional encaminado a cubrir los objetivos nutricionales (farmaconutrición disociada). Ello permite administrar dosis «terapéuticas» de farmaconutrientes sin esperar que los pacientes toleren la totalidad de la nutrición enteral. Este planteamiento genera la controversia sobre en qué momento se deben aportar los farmaconutrientes, cuál debe ser la vía de administración y si esta farmaconutrición disociada presenta ventajas para los pacientes.

La administración de suplementos de glutamina, por vía enteral, de manera independiente del tratamiento nutricional, puede disminuir la duración de la disfunción multiorgánica²², aunque otros estudios demuestran que este tratamiento no se acompaña de efectos beneficiosos para los pacientes²³. Por vía parenteral, los suplementos disociados de glutamina tampoco se acompañan de efectos beneficiosos²⁴. El aporte enteral y parenteral de dosis elevadas de glutamina a pacientes en situación de *shock* y disfunción multiorgánica ha demostrado efectos perjudiciales (aumento de la mortalidad)²⁵.

Aportar ácidos grasos ω -3 de forma disociada, tanto por vía enteral²⁶ como parenteral²⁷, presenta resultados contradictorios en los marcadores de reacción inflamatoria. Esta pauta no se acompaña de efectos clínicos beneficiosos para los pacientes. Por el contrario, puede asociarse con un aumento en el tiempo de ventilación mecánica, la disfunción orgánica y la estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos²⁶.

¿Todos los enfermos críticos con nutrición enteral deben recibir fibra? ¿Qué tipo de fibra es la indicada?

Las fibras dietéticas son oligosacáridos o polisacáridos vegetales que no pueden ser hidrolizados por las enzimas

endógenas en el intestino delgado de los humanos. Se habla de dos tipos de fibra: la insoluble y la soluble. El efecto principal de la fibra insoluble es de tipo mecánico: conformación del bolo fecal. El principal riesgo asociado a la fibra insoluble es la obstrucción intestinal y la isquemia intestinal, dadas las alteraciones de la motilidad que presentan los pacientes críticos.

La fibra soluble (fermentable) da lugar a ácidos grasos de cadena corta (AGCC) gracias a la acción de la microbiota intestinal. Los AGCC son una fuente de energía para las células de la mucosa cólica y tienen efectos sobre la proliferación y diferenciación de las células epiteliales del colon, el aumento del flujo sanguíneo, la disminución del pH en el colon, el estímulo de la secreción pancreática, el aumento de absorción de agua y sodio, la regulación de la motilidad intestinal y la microbiota.

La utilización de los distintos tipos de fibra y la cantidad a utilizar han sido motivo de múltiples estudios y metaanálisis, pero son pocas las conclusiones definitivas que cabe extraer, por la heterogeneidad de los mismos, de las fórmulas utilizadas y de las dosis empleadas²⁸. En general, la fibra soluble parece disminuir la frecuencia de diarrea asociada a la nutrición enteral²⁹.

¿Se benefician los pacientes críticos de la administración de probióticos o de mezcla de prebióticos y probióticos (simbióticos)?

La flora intestinal tiene importantes funciones en términos de protección frente a la infección, en el metabolismo de los fármacos, en la síntesis de vitaminas y en la respuesta ante la enfermedad. En los pacientes críticos, son muchas las causas que conducen a la pérdida de la microbiota intestinal normal y al sobrecrecimiento intraluminal de gérmenes patógenos (disbiosis)³⁰. Sus consecuencias son catastróficas, ya que, junto con la pérdida de la capacidad para mantener las funciones de barrera, la alteración de la microbiota en un paciente crítico se asocia a un aumento de la producción de citoquinas, a la apoptosis celular y a la inmunosupresión, todo lo cual conduce a la traslocación bacteriana a la circulación sistémica y linfática, a la infección nosocomial y finalmente, a la disfunción multiorgánica.

El empleo de los probióticos, definidos por la Organización Mundial de la Salud como microorganismos vivos no patógenos que suministrados en cantidades adecuadas promueven beneficios para la salud, y de los prebióticos (fibra fermentable), busca restaurar el balance entre las bacterias beneficiosas y las patógenas. Los simbióticos son preparados que contienen ambos y que favorecen la supervivencia de las cepas administradas y, en definitiva, la repleción de la flora intestinal.

Los metaanálisis realizados sobre estudios que han investigado las consecuencias de la administración de probióticos y simbióticos a pacientes críticos indican una disminución de las complicaciones infecciosas³¹ y un efecto positivo en la prevención de la neumonía asociada a la ventilación mecánica³².

No obstante, el empleo de probióticos en pacientes críticos no está exento de riesgos, especialmente isquemia intestinal y desarrollo de infecciones fúngicas, si bien son poco frecuentes.

Recomendaciones

- Se podría valorar el empleo de farmaconutrientes como terapia dirigida a modular la respuesta inflamatoria/inmunitaria en pacientes críticos (Nivel de evidencia: bajo. Grado de recomendación: bajo).
- El empleo de dietas enterales enriquecidas en mezclas de farmaconutrientes (arginina, ácidos grasos ω -3, antioxidantes) se sugiere en pacientes críticos posquirúrgicos y en los que presentan trauma grave (Nivel de evidencia: moderado. Grado de recomendación: moderado).
- El empleo de dietas enterales enriquecidas en ácidos grasos ω -3, ácido docosahexaenoico (DHA) y antioxidantes se podría valorar en pacientes con sepsis (Nivel de evidencia: bajo. Grado de recomendación: bajo).
- Se sugiere el aporte de dipéptido de glutamina a las dosis adecuadas (0,25-0,35 g de glutamina/kg de peso/día) y en ausencia de contraindicación, como parte del tratamiento nutricional en los pacientes críticos que reciben nutrición parenteral (Nivel de evidencia: moderado. Grado de recomendación: moderado).
- El empleo de suplementos de glutamina por vía enteral se sugiere en los pacientes quemados (Nivel de evidencia: moderado. Grado de recomendación: moderado).
- El aporte de farmaconutrientes disociados de la pauta nutricional no es una práctica habitual y no se sugiere en pacientes críticos (Nivel de evidencia: moderado. Grado de recomendación: moderado).
- No se recomienda el empleo de dietas con fibra insoluble 100% en pacientes críticos (Nivel de evidencia: bajo. Grado de recomendación: alto).
- No se sugiere el empleo rutinario de dietas con mezcla de fibras (insoluble/fermentable) para prevenir la diarrea asociada a nutrición enteral (Nivel de evidencia: opinión de expertos. Grado de recomendación: bajo).
- Las dietas con alto contenido en fibra soluble se sugieren dentro de las medidas de control de la diarrea asociada a nutrición enteral (Nivel de evidencia: opinión de expertos. Grado de recomendación: moderado).
- No se sugiere el empleo rutinario de probióticos en los pacientes críticos que reciben nutrición enteral (Nivel de evidencia: bajo. Grado de recomendación: moderado).

Conflicto de intereses

El Dr. Montejo González declara haber recibido honorarios por su participación en actividades financiadas por B. Braun, Vegenat Nutrición, Nestlé Healthcare Nutrition, Abbott Nutrition, Baxter y Nutricia consistentes en conferencias, asesorías, organización de congresos científicos, cursos, reuniones científicas y para asistencia a congresos y reuniones científicas. La Dra. de la Fuente O'Connor declara no tener ningún conflicto de intereses. La Dra. Martínez-Lozano declara haber recibido financiación por parte de Nestlé y Nutricia para asistencia a congresos científicos y de Vegenat para asistencia a reuniones científicas. El Dr. Servià Goixart declara haber recibido honorarios por parte de Fresenius Kabi y Abbott por su participación en conferencias y para asistencia a actividades científicas.

Nota al suplemento

Este artículo forma parte del suplemento «Recomendaciones para el tratamiento nutrometabólico especializado del paciente crítico. Grupo de Trabajo de Metabolismo y Nutrición de la Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias (SEMICYUC)», que cuenta con el patrocinio de Abbott Nutrition.

Bibliografía

1. Pierre JF, Heneghan AF, Lawson CM, Wischmeyer PE, Kozar RA, Kudsk KA. Pharmacutrition review: physiological mechanisms. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2013;37 Suppl. 5:515–655.
2. Chow O, Barbul A. Immunonutrition: Role in wound healing and tissue regeneration. *Adv Wound Care (New Rochelle).* 2014;3:46–53.
3. Montejo JC, Zarazaga A, López-Martínez J, Urrútia G, Roqué 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.
4. Waitzberg DL, Saito H, Plank LD, Jamieson GG, Jagannath P, Hwang TL, et al. Postsurgical infections are reduced with specialized nutrition support. *World J Surg.* 2006;30:1592–604.
5. Annetta MG, Pittiruti M, Vecchiarelli P, Silvestri D, Caricato A, Antonelli M. Immunonutrients in critically ill patients: an analysis of the most recent literature. *Minerva Anesthesiol.* 2016;82:320–31.
6. Enteral Nutrition in ARDS Study Group 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. *Crit Care Med.* 1999;27:1409–20.
7. Pontes-Arruda A, Martins LF, de Lima SM, Isola AM, Toledo D, Rezende E, et al., Investigating Nutritional Therapy with EPA, GLA and Antioxidants Role in Sepsis Treatment (INTERSEPT) Study Group. Enteral nutrition with eicosapentaenoic acid γ -linolenic acid and antioxidants in the early treatment of sepsis: results from a multicenter, prospective, randomized, double-blinded, controlled study: the INTERSEPT study. *Crit Care.* 2011;15:R144.
8. Chen W, Jiang H, Zhou ZY, Tao YX, Cai B, Liu J, et al. Is omega-3 fatty acids enriched nutrition support safe for critical ill patients? A systematic review and meta-analysis. *Nutrients.* 2014;6:2148–64.
9. Brown B, Roehl K, Betz M. Enteral nutrition formula selection: current evidence an implications for practice. *Nutr Clin Pract.* 2015;30:72–85.
10. Mazaki T, Ishii Y, Murai I. Immunoenhancing enteral and parenteral nutrition for gastrointestinal surgery: a multiple-treatments meta-analysis. *Ann Surg.* 2015;261:662–9.
11. Lorenz KJ, Schallert R, Daniel V. Immunonutrition - the influence of early postoperative glutamine supplementation in enteral/parenteral nutrition on immune response, wound healing and length of hospital stay in multiple trauma patients and patients after extensive surgery. *GMS Interdiscip Plast Reconstr Surg DGPW.* 2015;4:Doc15.
12. Kudsk KA, Minard 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.
13. Weitzel LR, Wischmeyer PE. Glutamine in critical illness: the time has come, the time is now. *Crit Care Clin.* 2010;26:515–25.

14. Stehle P, Kuhn KS. Glutamine: an obligatory parenteral nutrition substrate in critical care therapy. *Biomed Res Int.* 2015;2015:545467.
15. Van Zanten AR, Dhaliwal R, Garrel D, Heyland DK. Enteral glutamine supplementation in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care.* 2015;19:294.
16. Chen QH, Yang Y, He HL, Xie JF, Cai SX, Liu AR, et al. The effect of glutamine therapy on outcomes in critically ill patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Care.* 2014;18:R8.
17. Wischmeyer PE, Dhaliwal R, McCall M, Ziegler TR, Heyland DK. Parenteral glutamine supplementation in critical illness: a systematic review. *Crit Care.* 2014;18:R76.
18. Tao KM, Li XQ, Yang LQ, Yu WF, Lu ZJ, Sun YM, et al. Glutamine supplementation for critically ill adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;9:CD010050.
19. Andrews PJ, Avenell A, Noble DW, Campbell MK, Croal BL, Simpson WG, et al., Scottish Intensive care Glutamine or selenium Evaluative Trial Trials Group. Randomised trial of glutamine, selenium, or both, to supplement parenteral nutrition for critically ill patients. *BMJ.* 2011;342:d1542.
20. Heyland D, Muscedere J, Wischmeyer PE, Cook D, Jones G, Albert M, et al., Canadian Critical Care Trials Group. A randomized trial of glutamine and antioxidants in critically ill patients. *N Engl J Med.* 2013;368:1489–97.
21. Stehle P, Ellger B, Kojic D, Feuersenger A, Schneid C, Stover J, et al. Glutamine dipeptide-supplemented parenteral nutrition improves the clinical outcomes of critically ill patients: A systematic evaluation of randomised controlled trials. *Clin Nutr ESPEN.* 2017;17:75–85.
22. Beale RJ, Sherry T, Lei K, Campbell-Stephen L, McCook J, Smith J, et al. Early enteral supplementation with key pharmac-nutrients improves Sequential Organ Failure Assessment score in critically ill patients with sepsis: outcome of a randomized, controlled, double-blind trial. *Crit Care Med.* 2008;36:131–44.
23. Schneider A, Markowski A, Momma M, Seipt C, Luettig B, Hadem J, et al. Tolerability and efficacy of a low-volume enteral supplement containing key nutrients in the critically ill. *Clin Nutr.* 2011;30:599–603.
24. Pérez-Bárcena J, Marsé P, Zabalegui-Pérez A, Corral E, Herrán-Monge R, Gero-Escapa M, et al. A randomized trial of intravenous glutamine supplementation in trauma ICU patients. *Intensive Care Med.* 2014;40:539–47.
25. Heyland D, Muscedere J, Wischmeyer PE, Cook D, Jones G, Albert M, et al., Canadian Critical Care Trials Group. A randomized trial of glutamine and antioxidants in critically ill patients. *N Engl J Med.* 2013;368:1489–97.
26. Rice TW, Wheeler AP, Thompson BT, deBoisblanc BP, Steingrub J, Rock P, NIH NHLBI Acute Respiratory Distress Syndrome Network of Investigators. Enteral omega-3 fatty acid, gamma-linolenic acid, and antioxidant supplementation in acute lung injury. *JAMA.* 2011;306:1574–81.
27. De Miranda Torrinhas RS, Santana R, Garcia T, Cury-Boaventura MF, Sales MM, Curi R, et al. Parenteral fish oil as a pharmacological agent to modulate post-operative immune response: a randomized, double-blind, and controlled clinical trial in patients with gastrointestinal cancer. *Clin Nutr.* 2013;32:503–10.
28. Zaman MK, Chin KF, Vneya R, Majad HA. Fiber and prebiotic supplementation in enteral nutrition: A systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol.* 2015;21:5372–81.
29. Spapen H, Diltor M, van Malderen C, Opdenacker G, Suys E, Huyghens L. Soluble fiber reduces the incidence of diarrhea in septic patients receiving total enteral nutrition: a prospective, double-blind, randomized, and controlled trial. *Clin Nutr.* 2001;20:301–5.
30. Wischmeyer PE, McDonald D, Knight R. Role of the microbiome, probiotics and 'dysbiosis therapy' in critical illness. *Curr Opin Crit Care.* 2016;22:347–53.
31. Manzanares W, Lemieux M, Langlois PL, Wischmeyer PE. Probiotic and synbiotic therapy in critical illness: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care.* 2016;20:262–80.
32. Bo L, Li J, Tao T, Bai Y, Ye X, Hotchkiss RS, et al. Probiotics for preventing ventilator-associated pneumonia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014:CD009066.