



CAPÍTULO 15

Recomendaciones para el soporte nutricional y metabólico especializado del paciente crítico. Actualización. Consenso SEMICYUC-SENPE: Paciente séptico

C. Ortiz Leyba^{a,*}, J.C. Montejó González^b y C. Vaquerizo Alonso^c

^aHospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España

^bHospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España

^cHospital Universitario de Fuenlabrada, Madrid, España

PALABRAS CLAVE

Sepsis;
Shock séptico;
Glutamina;
Arginina

Resumen

El manejo metabólico nutricional constituye, junto al resto de medidas de tratamiento y soporte, uno de los pilares del tratamiento del paciente séptico. Debe iniciarse precozmente, tras la resucitación inicial, con el objetivo de evitar las consecuencias de la desnutrición, proveer el adecuado aporte de nutrientes y prevenir el desarrollo de complicaciones secundarias como la sobreinfección y el fracaso multiorgánico.

Al igual que en el resto de pacientes críticos, cuando la ruta enteral es insuficiente para asegurar las necesidades calorícoproteicas, la asociación de nutrición parenteral ha demostrado ser segura en este subgrupo de pacientes. Los estudios que evalúan el efecto de farmaconutrientes específicos en el paciente séptico son escasos y no permiten establecer recomendaciones al respecto.

Respecto a las dietas enterales con mezcla de sustratos con diferente capacidad farmaconutriente, su uso no parece aportar, hasta el momento actual, beneficios claros sobre la evolución de la sepsis respecto a las dietas estándar, aunque tampoco hay clara evidencia de que sean perjudiciales.

A pesar de que no hay suficiente evidencia para recomendar el empleo de glutamina en el paciente séptico que recibe nutrición parenteral, éste podría beneficiarse de su uso, dados los buenos resultados y la ausencia de efectos adversos atribuible a la glutamina en los diferentes estudios llevados a cabo en el conjunto de pacientes críticos. No se puede recomendar el empleo rutinario de ácidos grasos ω -3 hasta que dispongamos de mayor evidencia, aunque debe evitarse en estos pacientes el empleo de emulsiones lipídicas con alto contenido en ácidos grasos ω -6. El paciente séptico debe recibir un adecuado aporte de oligoelementos y vitaminas. El empleo de selenio a dosis altas requiere de más estudios para poder recomendarlo.

© 2011 Elsevier España, S.L. y SEMICYUC. Todos los derechos reservados.

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: carlos.ortiz.sspa@untadeandalucia.es (C. Ortiz Leyba).

SEMICYUC: Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias.

SENPE: Sociedad Española de Nutrición Parenteral y Enteral.

KEYWORDS

Sepsis;
Septic shock;
Glutamine;
Arginine

Guidelines for specialized nutritional and metabolic support in the critically-ill patient. Update. Consensus of the Spanish Society of Intensive Care Medicine and Coronary Units-Spanish Society of Parenteral and Enteral Nutrition (SEMICYUC-SENPE): Patient with sepsis

Abstract

Nutritional metabolic management, together with other treatment and support measures used, is one of the mainstays of the treatment of septic patients. Nutritional support should be started early, after initial life support measures, to avoid the consequences of malnutrition, to provide adequate nutritional intake and to prevent the development of secondary complications such as superinfection or multiorgan failure.

As in other critically-ill patients, when the enteral route cannot be used to ensure calorie-protein requirements, the association of parenteral nutrition has been shown to be safe in this subgroup of patients. Studies evaluating the effect of specific pharmac nutrients in septic patients are scarce and are insufficient to allow recommendations to be made.

To date, enteral diets with a mixture of substrates with distinct pharmac nutrient properties do not seem to be superior to standard diets in altering the course of sepsis, although equally there is no evidence that these diets are harmful.

There is insufficient evidence to recommend the use of glutamine in septic patients receiving parenteral nutrition. However, given the good results and absence of glutamine-related adverse effects in the various studies performed in the general population of critically-ill patients, these patients could benefit from the use of this substance. Routine use of omega-3 fatty acids cannot be recommended until further evidence has been gathered, although the use of lipid emulsions with a high omega-6 fatty acid content should be avoided. Septic patients should receive an adequate supply of essential trace elements and vitamins. Further studies are required before the use of high-dose selenium can be recommended.

© 2011 Elsevier España, S.L. and SEMICYUC. All rights reserved.

Introducción

El soporte nutricional en la sepsis presenta unas importantes limitaciones en sus indicaciones y evaluación. Por un lado, la *Surviving Sepsis Campaign*¹ no considera la nutrición especializada como apartado de recomendado cumplimiento pero, por otro lado, en todas las revisiones realizadas por expertos se reclama la necesidad de dicho soporte nutricional. Además, los estudios publicados referidos al soporte nutricional en pacientes con sepsis son muy escasos y habitualmente se extrapolan resultados de otras poblaciones de pacientes críticos o sometidos a otra agresión. Las conclusiones sobre el empleo de soporte nutricional especializado en la sepsis van habitualmente dirigidas a una mejoría de la estancia, de la función de órganos y de otros objetivos subrogados, y solamente se han publicado 3 trabajos²⁻⁴ donde se haya comunicado un descenso de la mortalidad. Otra dificultad añadida es que la mayoría de estudios sobre nutrición y sepsis se ha realizado con mezclas de nutrientes, por lo que los resultados son de difícil adscripción a uno u otro sustrato.

Por tanto, nos encontramos en un escenario donde hay una opinión común acerca de la necesidad de nutrir al paciente séptico, pero donde todavía no se han definido la calidad, la cantidad, ni la oportunidad en el tiempo del requerimiento de sustratos.

¿Es seguro administrar nutrición enteral al paciente en shock séptico?

Como en el resto de pacientes críticos, siempre que el tracto gastrointestinal esté intacto y el paciente requiera nutri-

ción artificial, la vía enteral es de elección sobre la parenteral. El inicio de la nutrición enteral (NE) debe ser precoz, dentro de las primeras 24-48 h de evolución y tras la resucitación del paciente. La perfusión esplácnica puede verse comprometida en pacientes hipotensos con inadecuada presión de perfusión y, aunque la incidencia publicada de isquemia intestinal asociada a NE es baja y sobre todo relacionada con la nutrición pospilorica⁵⁻⁷ (III) (IV), y no hay evidencia que contraindique la administración de NE en fases tempranas del shock, parece prudente recomendar, dadas las consecuencias fatales de la isquemia intestinal, iniciar la NE tras la resucitación del paciente o al menos cuando se haya alcanzado una fase de shock estable con adecuada presión de perfusión (dosis de fármacos vasoactivos estabilizadas, acidosis metabólica y lactato estabilizados y/ o en descenso, presión arterial media \geq 60 mmHg).

En cualquier caso, es necesario, sobre todo en las fases iniciales del shock, un control estrecho de los signos de intolerancia intestinal (distensión abdominal, aumento de residuo gástrico, etc.) para detectar de forma temprana signos de isquemia intestinal subclínica.

¿Es perjudicial el empleo de nutrición parenteral en la sepsis?

En un estudio observacional de prevalencia de 1 día realizado en 454 unidades de cuidados intensivos (UCI) de Alemania⁸ y en 415 pacientes con sepsis grave o shock séptico, se constató que los enfermos con sepsis grave o shock séptico reciben en Alemania un soporte nutricional de forma preferencial con nutrición parenteral (NP) única o mixta. Tras el análisis

de los resultados se concluye que el empleo de NP se asoció con un incremento del riesgo de muerte⁸ (III). Sin embargo, en este estudio, por sus limitaciones, no se realizó un ajuste con otros factores del tratamiento, como por ejemplo si la antibioterapia era la apropiada o la resucitación adecuada, puntualizando⁹ los autores que no se refieren a causalidad sino a asociación, y corroboran que la NP tiene su lugar en pacientes con contraindicaciones para NE o donde las necesidades nutricionales no se alcanzan por la vía enteral.

Por el contrario, un estudio aleatorizado controlado y prospectivo de NP frente a NE enriquecida en farmaconutrientes (mezcla de arginina, ω -3 y antioxidantes) en pacientes con sepsis, mostró una mayor mortalidad intra-UCI en la rama enteral¹⁰ (Ib).

¿Están indicadas las dietas con mezclas de farmaconutrientes en la sepsis?

Sólo se ha publicado un estudio controlado sobre los efectos de dietas enriquecidas en farmaconutrientes “inmunomoduladores” (arginina, ω -3, nucleótidos, antioxidantes) en pacientes sépticos en situación crítica. Sus resultados indican que la utilización de una dieta enriquecida se asocia con menor mortalidad en comparación con el uso de una dieta control³ (Ib). En el estudio de Kieft et al¹¹, en un grupo de pacientes críticos de diversa etiología no se encontraron diferencias con respecto a mortalidad, complicaciones infecciosas, estancia en UCI y días de ventilación mecánica. Al analizar al subgrupo de pacientes con sepsis, éste era tan exiguo (30 enfermos) que no se pudo considerar un estudio de eficacia en él¹¹ (Ib).

Los metaanálisis que se han publicado sobre los estudios que comparan dietas enriquecidas en farmaconutrientes con dietas no enriquecidas, no contemplan un análisis específico del grupo de pacientes sépticos, dada la escasez de estudios existente. No obstante, es conocida la controversia en los resultados y recomendaciones procedentes de los diferentes metaanálisis. Heyland et al¹² sugieren que el empleo de dietas enriquecidas en farmaconutrientes “inmunomoduladores” (DIM) puede asociarse con incremento en la mortalidad. Montejo et al¹³, por el contrario, concluyen que hay evidencia suficiente para el empleo de DIM en pacientes críticos, considerando los efectos beneficiosos asociados a su utilización y la ausencia de efectos deletéreos. Marik y Zaloga¹⁴, en el último metaanálisis publicado, llegan a la conclusión de que solamente en el grupo de pacientes con sepsis, shock séptico o síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA), el empleo de DIM se asoció a un descenso significativo de la mortalidad, de infecciones secundarias y de la estancia en UCI, pero siempre que dicha fórmula contuviera aceite de pescado.

Otras formulaciones enriquecidas en farmaconutrientes, inicialmente diseñadas para la lesión pulmonar aguda (LPA)/SDRA, han sido investigadas en pacientes sépticos. Un estudio multicéntrico en pacientes sometidos a ventilación mecánica con sepsis grave y shock séptico⁴ (Ib) mostró una disminución del 19,4% en el riesgo absoluto de mortalidad, mejoría de la oxigenación, más días libres de ventilación mecánica, disminución de la estancia en UCI y menor desarrollo de nuevas disfunciones orgánicas en el grupo que recibió la dieta estudio. Otro estudio multicéntrico más reciente¹⁵ (Ib) permitió apreciar una reducción significativa de la estancia

media en UCI sin afectar a la mortalidad ni a las complicaciones infecciosas en el análisis por intención de tratar.

La controversia sobre el empleo de dietas enriquecidas en farmaconutrientes (en las 2 modalidades de arginina/ ω -3/antioxidantes o EPA/GLA/antioxidantes) en los pacientes sépticos persiste. No obstante, los resultados existentes no parecen ser suficientes para contraindicar el empleo de este tipo de dietas en los pacientes con sepsis grave. Por el contrario, su administración podría ir seguida de efectos beneficiosos.

¿Es perjudicial el empleo de arginina en la sepsis?

Es sabido que la sepsis es un estado donde se produce un déficit de arginina y que la arginina se ha asociado a efectos beneficiosos para la sepsis, como aumento de los reactantes de fase aguda, génesis de óxido nítrico (NO) con capacidad antibacteriana, acción como neurotransmisor intestinal y como regulador de la microcirculación, producción de ornitina que favorece el crecimiento y diferenciación celulares, y actividad en la estimulación de insulina, además de la modulación de las señales celulares a partir de su metabolito, la agmatina. Pero el empleo de la arginina en la sepsis se encuentra cuestionado en la actualidad en diferentes guías de práctica clínica, al contrario de lo que sucede en otros grupos de pacientes críticos. Ello se debe a los resultados expresados en el metaanálisis ya citado de Heyland et al¹² sobre el empleo de formulaciones farmaconutrientes donde se incluía la arginina y donde los autores concluyeron que los resultados beneficiosos eran dependientes de la cantidad de arginina (un mayor aporte estaba asociado a una menor mortalidad) pero también de la población a la que iba dirigida, y por ello sugirieron que había una tendencia a una mayor mortalidad con el aporte de arginina en los pacientes críticos, especialmente en los que presentaban shock séptico¹² (IV).

Pero para avivar la controversia, en un metaanálisis posterior¹⁴ los autores llegan a la conclusión de que la acción de DIM con arginina sobre la evolución de pacientes con sepsis o síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) no se pudo evaluar con los estudios revisados en él¹⁴ (Ia).

Por lo que respecta a los resultados con empleo de arginina sola en sepsis, el pequeño número de casos estudiados le confiere un bajo nivel de evidencia. Así, en 2 estudios del mismo grupo investigador, la suplementación con arginina intravenosa (i.v.) no presentó efecto adverso hemodinámico alguno, pero esos resultados no han pasado de comunicaciones y no han sido nunca publicados^{16,17} (III). Lorente et al¹⁸, al administrar un bolo de 200 mg/kg de l-arginina en un grupo de 7 pacientes con shock séptico, apreciaron cambios inmediatos hemodinámicos por vasodilatación pulmonar y sistémica, aunque esos cambios fueron transitorios¹⁸ (III).

El aumento de la síntesis de NO en la sepsis se basa en la constatación de la elevada concentración plasmática de sus productos de degradación, nitratos y nitritos (NOx). Pero existen discrepancias sobre las alteraciones reales in vivo en la génesis de NO y NOx. Por el momento, solamente hay un estudio que ha medido la producción in vivo de NO en pacientes con sepsis a través de su tasa de conversión en NOx, y en él se apreciaron tasas enlentecidas de síntesis fraccionadas de NOx en los pacientes sépticos (n = 6), mientras que la tasa absoluta era igual a la de los controles sanos (n = 10)¹⁹ (IIb).

Pero dado que la arginina es un aminoácido que está disminuido en la sepsis y que se considera que es necesario restaurar sus valores, se están estudiando nuevas vías para restaurar dicho déficit con el aporte de citrulina²⁰.

¿Es de elección la administración de glutamina en la sepsis?

Aunque no hay estudios en humanos que evalúen el efecto de la glutamina en los pacientes sépticos que reciben NP, sí hay evidencia suficiente para el uso rutinario de glutamina en el conjunto de pacientes críticos que reciben NP^{21,22} (Ib). Tras la agresión, la glutamina juega un importante papel en inducir mecanismos de protección celular a través, principalmente, del aumento en la producción de las *heat shock proteins*, ya que su expresión protege frente al daño celular y frente a mecanismos de isquemia/reperfusión²³ (IIa), lo que le confiere un papel potencial para evitar la progresión a fracaso multiorgánico.

Respecto a la glutamina por la ruta enteral, en el momento actual hay datos insuficientes para recomendarla en pacientes sépticos así como para recomendar su uso i.v., como suplemento, cuando el paciente está recibiendo NE. En un estudio prospectivo aleatorizado y controlado que incluyó a 55 pacientes sépticos y donde se comparaba la administración de una dieta enteral enriquecida con glutamina y antioxidantes con una dieta enteral estándar, el grupo intervención presentó mejoría en los parámetros de disfunción multiorgánica respecto al grupo control²⁴ (Ib), aunque estos resultados son, no obstante, cuestionables ya que el grupo intervención recibió de forma significativa mayor aporte proteico, lo que podría haber influido en los resultados.

¿Qué emulsiones lipídicas se deben emplear en la sepsis?

El posible beneficio de la adición de ω -3 a la NE de los pacientes críticos con sepsis muestra resultados poco concluyentes, porque se basa en estudios con dietas de distinta composición respecto a otros sustratos, diferente cuantía y proporción de ω -3 y comparadores distintos. Se han notificado efectos beneficiosos en cuanto a mortalidad, días de ventilación mecánica y días de estancia en UCI con la administración de una dieta rica en EPA, con GLA y antioxidantes⁴, mientras que en otros estudios, con la misma dieta, dichos resultados no se han podido confirmar y sólo se ha notificado una reducción de la incidencia de neumonía nosocomial y de la disfunción de órganos.

Por lo que respecta a su empleo en NP, los resultados son algo más concluyentes y están en relación con la dosis de ω -3 aportada. En un estudio prospectivo sobre una encuesta realizada en 661 pacientes de UCI con NP \geq 3 días, con una emulsión al 10% de aceite de pescado añadida a LCT frente a un control de LCT, se evaluaron los efectos dependientes de la dosis de ω -3 sobre supervivencia, días de estancia, uso de antimicrobianos y disfunción de órganos²⁵. Se comprobó que los efectos más favorables se obtuvieron a dosis de entre 0,1-0,2 g/kg/día para la supervivencia, tasas de infección y estancias. Además, la demanda de antimicrobianos descendió un 26% cuando se compararon dosis de 0,15-0,2 g/kg/día con dosis $<$ 0,05 g/kg/día²⁵ (III).

En un estudio posterior controlado, aleatorizado y doble ciego, con 166 enfermos críticos médicos sometidos a NP con MCT/LCT o con MCT/LCT suplementado con aceite de pescado, en el subgrupo de pacientes con sepsis²⁶ no se encontraron diferencias no sólo sobre IL-6 u otros marcadores inflamatorios, sino tampoco sobre la mortalidad, días de estancia en UCI, días de ventilación mecánica, complicaciones infecciosas o hemorrágicas²⁶ (Ib).

En un reciente estudio aleatorizado y simple ciego²⁷ con 25 pacientes con sepsis sometidos a NP con MCT/LCT frente a MCT/LCT/aceite de pescado tampoco se apreciaron diferencias significativas en mortalidad, días de ventilación mecánica ni en días de estancia en UCI²⁷ (IIa).

¿Juegan los antioxidantes un papel relevante en los pacientes con sepsis?

La concentración plasmática de micronutrientes con capacidad antioxidante disminuye en el paciente crítico, especialmente en el paciente séptico²⁸ (IV). Por ello debe prestarse especial atención al aporte de oligoelementos (especialmente selenio, cinc y cobre) y vitaminas en estos pacientes.

Se ha sugerido que la suplementación de selenio a dosis altas en pacientes con sepsis grave o con shock séptico puede mejorar su evolución. Sin embargo, los estudios de que disponemos hasta el momento no han encontrado diferencias significativas respecto al grupo control cuando se realiza el análisis por intención de tratar^{29,30} (Ib). Se necesitan más trabajos clínicos que evalúen la eficacia y seguridad del selenio en pacientes sépticos. Los resultados neutros de los anteriores estudios pueden estar en relación con una dosis inadecuada, una vía de administración inadecuada o bien una incipiente toxicidad del selenito sódico, que podría haber enmascarado un efecto positivo. El estudio REDOX, en fase de reclutamiento, puede arrojar luz sobre el posible efecto beneficioso del selenio en estos pacientes³¹.

Recomendaciones

– En pacientes con shock séptico e inestabilidad hemodinámica se recomienda retrasar el inicio del soporte nutricional especializado hasta que el paciente haya sido correctamente resucitado y se encuentre en situación estable (C).

– La nutrición parenteral es una vía de aporte segura en la sepsis cuando no hay otra posibilidad de nutrir a los pacientes (C) o complementaria a la nutrición enteral cuando no se pueden alcanzar los requerimientos de aporte calórico (C).

– El empleo de dietas enterales con mezclas de sustratos con diferente capacidad farmaconutriente puede aportar beneficios en la evolución del paciente séptico (C).

– La administración de dietas enriquecidas con arginina en la sepsis grave y el shock séptico, no se asocia a un perjuicio evidente en la evolución clínica (C).

– Cuando está indicada la nutrición parenteral se recomienda suplementarla con glutamina (B).

– En nutrición parenteral se recomienda el empleo de emulsiones lipídicas que no tengan alto contenido en ω -6 (B). Las emulsiones que contienen ω -3 pueden emplearse en estos pacientes (C).

–No se puede recomendar, de manera rutinaria, la suplementación aislada con selenio a dosis altas en pacientes sépticos (C).

Conflicto de intereses

Los autores declaran haber participado en actividades financiadas por la industria farmacéutica dedicada a la comercialización de productos nutricionales (estudios clínicos, programas educacionales y asistencia a eventos científicos). Ninguna industria farmacéutica ha participado en la elaboración, discusión, redacción y establecimiento de evidencias en ninguna de las fases de este artículo.

Bibliografía

- Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med.* 2008;36:296-327.
- García de Lorenzo A, Ortiz Leyba C, Planas M, Montejo JC, Núñez R, Ordóñez FJ, et al. Parenteral administration of different amounts of branch-chain amino acids in septic patients: clinical and metabolic aspects. *Crit Care Med.* 1997;25:418-24.
- Galbán C, Montejo 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.
- Pontes-Arruda A, Aragao AM, Albuquerque JD. Effects of enteral feeding with eicosapentaenoic acid, gamma-linolenic acid, and antioxidants in mechanically ventilated patients with severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med.* 2006;34:2325-33.
- Schunn CD, Daly JM. Small bowel necrosis associated with postoperative jejunal tube feeding. *J Am Coll Surg.* 1995;180:410-6.
- Frey C, Takala J, Krahenbuhl L. Non-occlusive small bowel necrosis during gastric tube feeding: A case report. *Intensive Care Med.* 2001;27:1422-5.
- McClave SA, Chang WK. Feeding the hypotensive patient: does enteral feeding precipitate or protect against ischemic bowel? *Nutr Clin Pract.* 2003;18:279-84.
- Elke G, Schädler D, Engel C, Bogatsch H, Frerichs I, Ragaller M, et al; German Competence Network Sepsis (SepNet). Current practice in nutritional support and its association with mortality in septic patients—results from a national, prospective, multicenter study. *Crit Care Med.* 2008;36:1762-7.
- Ortiz-Leyba C, Garnacho-Montero J, Domínguez AC. Sepsis, mortality, and parenteral nutrition: the risk of dualism on nutritional support. *Crit Care Med.* 2009;37:1179; author reply, 1179-80.
- Bertolini G, Lapichino G, Padriziani D, Facchini R, Smini B, Bruzone P, et al. Early enteral immunonutrition in patients with severe sepsis: results of an interim analysis of a randomized multicenter clinical trial. *Intensive Care Med.* 2003;29:834-40.
- Kieft H, Roos AN, Van Drunen JD, Bindels AJ, Bindels JG, Hofman Z. Clinical outcome of immunonutrition in a heterogeneous intensive care population. *Intensive Care Med.* 2005;31:524-32.
- Heyland DK, Novak F, Drover JW, Jain M, Su X, Suchner UL. Should immunonutrition become routine in critically ill patients: a systematic review of the evidence. *JAMA.* 2001;286:944-53.
- Montejo JC, Zarazaga A, López-Martínez J, Urrutia 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.
- Marik PE, Zaloga GP. Immunonutrition in critically ill patients: a systematic review and analysis of the literature. *Intensive Care Med.* 2008;34:1980-90.
- Grau Carmona T, Morán García V, García de Lorenzo A, Heras de la Calle G, Quesada Bellver B, López Martínez J, et al. Effect of an enteral diet enriched with eicosapentaenoic acid, gamma-linolenic acid and anti-oxidants on the outcome of mechanically ventilated, critically ill, septic patients. *Clin Nutr.* 2011. Epub 2011 Apr 5.
- Luiking YC, Poeze M, Hendriks M, Breedveld P, Dejong CHC, De Feiter PW, et al. Continuous L-arginine infusion does not deteriorate the hemodynamic condition in patients with severe sepsis [abstract]. *Clin Nutr.* 2005;24:612-3.
- Luiking YC, Poeze M, Preiser J. L-arginine infusion in severely septic patients does not enhance protein nitrosylation or haemodynamic instability. *e-SPEN.* 2006;1:14-5.
- Lorente JA, Landín L, De Pablo R, Penes E, Liste D. L-arginine pathway in the sepsis syndrome. *Crit Care Med.* 1993;21:1287-95.
- Villalpando S, Gopal J, Balasubramanyam A, Bandi VP, Guntupalli K, Jahoor F. In vivo arginine production and intravascular nitric oxide synthesis in hypotensive sepsis. *Am J Clin Nutr.* 2006;84:197-203.
- Luiking YC, Poeze M, Ramsay G, Deutz NEP. Reduced citrulline production in sepsis is related to diminished de novo arginine and nitric oxide production. *Am J Clin Nutr.* 2009;89:142-52.
- Dechelotte P, Hasselmann M, Cynober L, Allaouchiche B, Coëfrier M, Hecketsweiler B, et al. L-alanyl-L-glutamine dipeptide-supplemented total parenteral nutrition reduces infectious complications and glucose intolerance in critically ill patients: The French controlled, randomized, double-blind, multicenter study. *Crit Care Med.* 2006;24:598-604.
- Grau T, Bonet A, Miñambres E, Piñero L, Irles JA, Pobles A, et al; the Metabolism, Nutrition Working Group, SEMICYUC, Spain. The effect of L-alanyl-L-glutamine dipeptide supplemented total parenteral nutrition on infectious morbidity and insulin sensitivity in critically ill patients. *Crit Care Med.* 2011;39:1263-8.
- Ziegler TR, Ogden LG, Singleton KD, Luo M, Fernández-Estívariz C, Griffith DP, et al. Parenteral glutamine increases serum heat shock protein 70 in critically ill patients. *Intensive Care Med.* 2005;31:1079-86.
- Beale RJ, Sherry T, Lei K, Campbell-Stephen L, McCook J, Smith J, et al. Early enteral supplementation with key pharmacutrients 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.
- Heller AR, Rossler S, Litz RJ, Stehr SN, Heller SC, Koch R, et al. Omega-3 fatty acids improve the diagnosis-related clinical outcome. *Crit Care Med.* 2006;34:972-9.
- Friesecke S, Lotze C, Kohler J, Heinrich A, Felix SB, Abel P. Fish oil supplementation in the parenteral nutrition of critically ill medical patients: a randomised controlled trial. *Intensive Care Med.* 2008;34:1411-20.
- Barbosa VM, Miles EA, Calhau C, Lafuente E, Calder PC. Effects of a fish oil containing lipid emulsion on plasma phospholipid fatty acids, inflammatory markers, and clinical outcomes in septic patients: a randomized, controlled clinical trial. *Critical Care.* 2010;14:R5.
- Berger MM, Chioléro RL. Antioxidant supplementation in sepsis and systemic inflammatory response syndrome. *Crit Care Med.* 2007;35 Suppl 9:S584-90.
- Angstwurm MW, Engelmann L, Zimmermann T, Lehmann C, Spes CH, Abel P, et al. Selenium in Intensive Care (SIC): Results of a prospective randomized, placebo-controlled, multiple-center study in patients with severe systemic inflammatory response syndrome, sepsis, and septic shock. *Crit Care Med.* 2007;35:118-26.
- Forceville X, Laviolle B, Annane D, Vitoux D, Bleichner G, Korach JM, et al. Effects of high doses of selenium, as sodium selenite, in septic shock: a placebo-controlled, randomized, double-blind, phase II study. *Crit Care.* 2007;11:R73.
- Trial of Glutamine and Antioxidant Supplementation in Critically Ill Patients (REDOXS) [consultado 13-2-2011]. Disponible en: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00133978?term=REDOXS&rank=17>