



RECOMENDACIONES PARA EL TRATAMIENTO NUTROMETABÓLICO ESPECIALIZADO DEL PACIENTE CRÍTICO

Recomendaciones para el tratamiento nutrometabólico especializado del paciente crítico: sepsis y shock séptico. 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: Sepsis and septic shock. Metabolism and Nutrition Working Group of the Spanish Society of Intensive and Critical Care Medicine and Coronary Units (SEMICYUC)

C. Ortiz Leyba^{a,*}, F. Valenzuela Sánchez^b y J.C. Yébenes Reyes^c

^a Hospital Quironsalud Sagrado Corazón, Sevilla, España

^b Hospital Universitario de Jerez de la Frontera, Jerez de la Frontera, Cádiz, España

^c Hospital de Mataró, Mataró, Barcelona, España

Recibido el 1 de octubre de 2019; aceptado el 31 de enero de 2020

Introducción

Los estudios existentes en la literatura sobre el tratamiento nutricional en los pacientes con sepsis son muy escasos y su calidad presenta importantes deficiencias en esferas importantes como la metodología, la aplicabilidad, la independencia editorial, la participación de las partes interesadas y el rigor de desarrollo. Otro factor importante es la situación nutricional previa. Recientes estudios en pacientes con suficiente reserva nutricional muestran resultados favorables al inicio de tratamiento nutricional a dosis bajas en la fase aguda de la enfermedad, pero en los pacientes malnutridos sépticos probablemente esta estrategia no sea conveniente. En el contexto de un estado inflamatorio

exacerbado, junto con una disregulación de la respuesta inmune, y de una probable inhibición de la autofagia, se producen alteraciones metabólicas intensas que predisponen a un incremento de la morbilidad. Además, en la sepsis se suele producir una disfunción gastrointestinal que puede limitar o impedir un aporte enteral adecuado, junto con cambios en la barrera intestinal y en el microbioma.

Preguntas

¿Difieren las necesidades energéticas y proteicas de los pacientes con sepsis y shock séptico respecto al resto de los pacientes críticos?

No existen estudios de metodología adecuada para mostrar con precisión la cantidad óptima de ingesta de macronutrientes en los pacientes críticos y menos en los pacientes

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: coleyba@gmail.com (C. Ortiz Leyba).

sépticos. Con respecto a las necesidades energéticas, Kreyman et al.¹, en un estudio sobre 30 pacientes, 15 de ellos diagnosticados de sepsis, 11 de sepsis grave y 8 de shock séptico, concluyeron que el gasto energético estaba elevado en los 2 primeros grupos pero era menor en el último. Un estudio sobre pacientes sépticos sometidos a ventilación mecánica (VM)² ha puesto de manifiesto la variabilidad de los requerimientos energéticos ante maniobras habituales en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), aumentando significativamente los requerimientos de energía en periodos de destete por aumentar el trabajo respiratorio, 2.090 ± 489 kcal/día, frente a 1.910 ± 579 kcal/día tras finalizar el mismo. Además, dicho aumento se hacía a expensas del consumo de hidratos de carbono y no de grasas. Para los pacientes normonutridos se ha demostrado que la administración hipocalórica denominada «trófica» (10 kcal/kg/día) durante los primeros días de la enfermedad, en la fase aguda, tiene ventajas y se podría retrasar el aporte total calculado, en el caso de que fuera necesario, unos 5 a 7 días^{3,4}. Sin embargo, no disponemos de evidencia para los pacientes desnutridos (índice de masa corporal < 17 kg/m²) porque han sido excluidos de los estudios.

Con respecto al aporte proteico, las limitaciones son similares al calórico y no se pueden determinar las recomendaciones específicas para la sepsis en sus diversos estadios. En un estudio observacional sobre 886 pacientes críticos, de los que 129 eran sépticos⁵, el alcanzar las necesidades calóricas y proteicas predeterminadas sobre un aporte de 1,2 g/kg/día redujo la mortalidad a los 28 días en un 50%, excepto en el grupo de pacientes sépticos.

¿Es seguro administrar nutrición enteral precoz en el paciente en shock séptico?

Los estudios sobre este tópico son muy escasos y además adolecen de 2 limitaciones importantes: en primer lugar, la mayor parte de las series son pacientes en shock en general, y en segundo lugar, la totalidad de las series sobre pacientes en shock séptico son retrospectivas, por lo que la inferencia resulta aventurada. Con respecto a la aparición de complicaciones mayores, la isquemia mesentérica no oclusiva y la necrosis intestinal no oclusiva no se describen en todos los estudios, sobre todo en los de mayor número de pacientes. Rai et al.⁶, en un estudio retrospectivo sobre 43 enfermos con sepsis, de los que 33 estaban en situación de shock séptico, no apreciaron que la presencia de shock tuviera ningún efecto sobre el tiempo de inicio del tratamiento nutricional, incluso se inició antes ($1,3 \pm 1,7$ frente a $1,7 \pm 1,3$ días). La presencia de shock no afectó significativamente a la cantidad de aporte nutricional (69 frente a 77%). La diferencia de pacientes entre ambos grupos constituyó una limitación del estudio importante. Khalid et al.⁷, en otro estudio prospectivo sobre pacientes de UCI con VM y vasopresores, estudiaron la mortalidad en la UCI y hospitalaria en 2 grupos de pacientes, uno con administración precoz (< 48 h) de nutrición enteral (NE) frente a otro con NE más tardía. La mortalidad de la UCI y hospitalaria fueron menores en el grupo con NE precoz (22,5 frente a 28,3%; $p = 0,03$; 34,0 frente a 44,0%; $p < 0,001$). Esos resultados eran más marcados cuanto más graves estaban los enfermos, pero desafortunadamente solo se recogieron

76 casos de sepsis en el grupo de NE precoz y 61 en el de tardía, y los autores no detallaron la mortalidad por subgrupos. En otro estudio retrospectivo sobre 299 pacientes, Mancl y Muzevich⁸ estudiaron la tolerancia y la seguridad de la administración concomitante de NE y vasopresores en 346 episodios. La mayor parte correspondían a shock séptico (167 episodios). Concluyeron que la tolerancia a la NE bajo terapia vasopresora se relacionaba de forma inversa con la dosis de noradrenalina máxima administrada ($12,5 \mu\text{g}/\text{min}$ en los tolerantes a NE frente a $19,4 \mu\text{g}/\text{min}$ en los no tolerantes; $p = 0,0009$). Hay que resaltar que consideraron una causa de intolerancia el residuo gástrico ≥ 300 ml. En esta serie se encontraron 3 casos de isquemia/perforación intestinal, pero no se detalla si se trataba de pacientes en shock séptico o en otro tipo de shock. Patel et al.⁹, en otro estudio retrospectivo sobre 66 pacientes en shock séptico y bajo VM, establecen 3 grupos: 15 pacientes sin NE; 37 con NE y aporte < 600 kcal/día, y 14 pacientes con NE y aporte > 600 kcal/día. El grupo con < 600 kcal/día tuvo menos días de estancia ($p < 0,001$) y menor duración de la VM ($p < 0,001$) con respecto a los otros 2 grupos. En el análisis ajustado, los días de estancia fueron 2,33 veces superiores en el grupo sin NE (IC 95% 1,36-3,97; $p < 0,003$) y 1,58 veces en el > 600 kcal/día (IC 95% 1,28-1,97; $p < 0,001$). Por lo que respecta a los días en VM, esta variable era 2,41 veces mayor (IC 95% 1,20-4,08; $p < 0,014$) en el grupo sin NE y 1,49 veces mayor en el grupo > 600 kcal (IC 95% 1,14-1,95; $p < 0,004$) al compararlo con el grupo < 600 kcal/día. La mortalidad y el número de complicaciones fueron similares entre los 3 grupos. En ningún caso se describió la aparición de isquemia mesentérica no oclusiva ni necrosis intestinal no oclusiva.

En otro estudio retrospectivo sobre 120 pacientes adultos en tratamiento con vasopresores, llevado a cabo por Merchant et al.¹⁰ para evaluar la tolerancia de la NE iniciada en las primeras 48 h del inicio de shock séptico, el 62% de los pacientes presentaron tolerancia a la NE, estando relacionada esta variable con un aporte de noradrenalina igual o inferior a $0,14 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$. No se apreció ningún caso de isquemia mesentérica no oclusiva y la estancia en la UCI y hospitalaria, así como la mortalidad en la UCI, fueron similares entre los grupos con y sin tolerancia. No obstante, la mortalidad hospitalaria fue significativamente mayor en el grupo intolerante. Hay que resaltar que los autores consideraron intolerancia a la NE si el residuo gástrico era superior a 250 ml.

¿Cuál es la vía de administración más recomendable? ¿Cuándo está indicada la nutrición parenteral?

Un reciente metaanálisis de Elke et al.¹¹ sobre 2.880 pacientes y 10 estudios desde 1983 hasta 2014, sobre pacientes críticos, llegó a la conclusión de que el empleo de NE sobre nutrición parenteral (NP) no tenía efecto sobre la mortalidad pero disminuía la estancia en la UCI y el número de complicaciones infecciosas. Este metaanálisis no contemplaba de forma explícita pacientes con sepsis, valoraba igualmente trabajos realizados 20 o 30 años atrás y se basaba en el estudio multicéntrico CALORIES¹². El estudio CALORIES¹² se realizó sobre 2.400 pacientes críticos ingresados en 33 hospitales del Reino Unido, y sus resultados no mostraron

diferencias entre la mortalidad de ambos grupos ni entre la incidencia de infecciones, aunque sí había una reducción en el grupo de NP de las tasas de hipoglucemia (3,7 frente a 6,2%; $p=0,006$) y vómitos (8,4 frente a 16,2%; $p<0,001$). Tampoco se refería cuántos pacientes con sepsis se incluyeron. Dos importantes estudios prospectivos no incluidos en el metaanálisis aportan conclusiones a valorar. Doig et al.¹³, en un estudio multicéntrico y aleatorizado sobre 1.372 pacientes que presentaban una contraindicación relativa para iniciar NE a corto plazo, estudiaron los efectos del aporte de NP precoz desde las primeras 24 h de ingreso en la UCI en comparación con el cuidado nutricional estandarizado según el protocolo de cada centro. La mortalidad a los 60 días no se modificó, ni tampoco la estancia en la UCI o en el hospital, pero sí disminuyó la duración de la VM. En el otro estudio¹⁴, también prospectivo, aleatorizado y controlado, se analizó el efecto sobre la infección nosocomial, de la NP complementaria en 305 pacientes críticos que al tercer día de ingreso habían recibido menos del 60% de sus requerimientos energéticos con NE. Los resultados mostraron una disminución del número de infecciones nosocomiales en el grupo de NP complementaria. No obstante, solo 24 del total eran pacientes sépticos.

¿Cuál es la fórmula más adecuada para el tratamiento nutricional especializado en estos pacientes? ¿Tienen algún papel las dietas enriquecidas con arginina y otros farmaconutrientes?

La glutamina ha pasado de ser un sustrato imprescindible en la nutrición del paciente séptico a estar cuestionado tras el estudio REDOX¹⁵ (aunque solo un 30% fueran sépticos), en el cual se observaba un incremento de la mortalidad tras administrar de forma precoz dosis inadecuadamente elevadas de glutamina a pacientes en shock o disfunción multiorgánica. En un estudio prospectivo, aleatorizado, controlado y doble ciego, sobre 55 pacientes con sepsis, la suplementación de glutamina y antioxidantes durante 24 h no impactó en el resultado final de los pacientes, aunque observó una más precoz reducción en el Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) score¹⁶. El estudio MetaPlus¹⁷, aleatorizado, internacional, doble ciego y de grupos paralelos, estudió los efectos de la administración de una NE hiperproteica frente a otra similar pero adicionada con glutamina, ácidos grasos omega-3 y antioxidantes sobre 301 pacientes críticos sometidos a VM, de los cuales solo 66 eran sépticos. La dieta a estudio no mejoró la incidencia de infecciones, pero sí se asoció a un incremento de la mortalidad ajustada a los 6 meses, por lo que podría considerarse a priori como perjudicial. Sin embargo, existen numerosos elementos dignos de ser incluidos en la discusión de estos resultados, como, por ejemplo, el hecho de que la mayoría de los pacientes tenían niveles basales de glutamina normales, excepto los traumáticos, o que no se alcanzaron los requerimientos calóricos y proteicos teóricos, lo que limita la interpretación de los resultados. Actualmente, no se puede hacer una recomendación específica para el uso de glutamina enteral en el paciente séptico. Existen pocos trabajos sobre el uso de suplementación parenteral con glutamina en pacientes con sepsis. Koksall et al.¹⁸ observaron

una mejora en los parámetros nutricionales y en el balance nitrogenado de los pacientes sépticos desnutridos que recibieron nutrición suplementada por vía enteral y parenteral con glutamina. Las recomendaciones sobre el uso de glutamina por vía parenteral en el paciente séptico provendrían de la extrapolación de los datos sobre población crítica en general y de la ausencia de efectos nocivos asociados a su administración.

Existen pocos estudios sobre los efectos de la arginina como sustrato aislado en pacientes sépticos. Luiking et al.¹⁹ infundieron arginina intravenosa a 8 pacientes con shock séptico y aunque se apreció un incremento de la producción de óxido nítrico, no hubo repercusión alguna sobre los parámetros hemodinámicos y se mejoró el catabolismo proteico secundariamente. En otro estudio aleatorizado, doble ciego, sobre 30 pacientes críticos médicos con suplementación de arginina a una NE²⁰, no se observaron efectos deletéreos ni aumento de infecciones ni alteraciones de la inmunidad.

Sobre pacientes sépticos y ácidos grasos omega-3 se han publicado exclusivamente 2 estudios. El primero²¹, aleatorizado y controlado, sobre 60 pacientes sépticos que recibieron ácidos grasos omega-3 vía parenteral adicionales a su tratamiento nutricional estándar, frente al grupo control con solo dicho soporte. Los autores encontraron una disminución en la incidencia de nuevas disfunciones, pero no hallaron diferencias sobre la estancia en la UCI ni sobre la mortalidad, a excepción del subgrupo de sepsis menos graves. El segundo, aleatorizado, abierto y multicéntrico²², estudió los efectos de la suplementación de ácidos grasos omega-3 sobre 132 pacientes con sepsis y síndrome de distrés respiratorio agudo, concluyendo que dicha suplementación no disminuyó los días en VM ni la incidencia de infecciones, aunque sí disminuyó la estancia en la UCI. En un reciente metaanálisis²³, la suplementación con ácidos grasos omega-3 no mostró un beneficio sobre la estancia media o la mortalidad en pacientes sépticos ni tras administrarse de forma enteral ni parenteral, aunque sí mostró una reducción sobre los días de VM.

¿Está indicada la suplementación con selenio y otros micronutrientes?

Desde un punto de vista bioquímico se ha evidenciado que el selenio u otros micronutrientes podrían jugar un papel relevante como agentes reguladores del estrés oxidativo o como moduladores de la respuesta inflamatoria.

La opinión sobre las propiedades inmunomoduladoras del selenio se vio reforzada por estudios iniciales que detectaban, en pacientes con niveles bajos de selenio, un incremento en el riesgo de infecciones nosocomiales o del perfil inflamatorio. La suplementación de selenio no ha conseguido, sin embargo, modificar de forma significativa la evolución clínica de los pacientes sépticos. Existen pocos ensayos clínicos exclusivamente en pacientes sépticos, la mayoría con un número de pacientes inferior a 100 por brazo. La interpretación de los resultados está muy limitada por su escasa potencia. Es destacable el estudio de Bloos et al.²⁴, en el que se incluyeron 1.089 pacientes con sepsis grave o shock séptico, sin que se consiguiera modificar su evolución. De hecho, la tasa de mortalidad a 28 días fue del 28,3% (IC 95% 24,5-32,3) en el grupo tratado con selenio y del

25,5% (IC 95% 21,8-29,4) en el grupo placebo. Valenta et al.²⁵ tampoco consiguieron demostrar ninguna modificación ni en el perfil inflamatorio ni en la evolución de 150 pacientes sépticos tras la administración de selenio. El metaanálisis de Manzanares et al.²⁶ ahonda en estas variables, sin encontrar datos que apoyen que la suplementación de selenio, en ninguno de estos regímenes terapéuticos, modifique la evolución de los pacientes críticos.

Respecto a los micronutrientes en general, el citado estudio REDOX¹⁵ no observó ningún beneficio en la administración de antioxidantes, ni aislados ni administrados conjuntamente con glutamina.

En cuanto a otros micronutrientes específicos con potencial efecto sobre los pacientes sépticos (principalmente las vitaminas C y D y el cinc), la experiencia es todavía anecdótica, por lo que no se puede recomendar su uso, con excepción de aquellos en que se conocen niveles bajos.

Recomendaciones

Se recomienda que el aporte calórico en fase aguda en el paciente séptico no sea superior a 20 kcal/kg/día. (Nivel de evidencia: bajo).

Se debe considerar que la administración de NE precoz, tanto trófica como completa, es segura en el paciente con shock séptico siempre que vaya acompañada de una estrecha monitorización. (Nivel de evidencia: moderado).

Se recomienda que en los pacientes sépticos se administre un aporte proteico de al menos 1,2 g/kg/día. (Nivel de evidencia: bajo).

Se debe recomendar como segura la administración de la NP en el paciente séptico. (Nivel de evidencia: moderado).

Se aconseja considerar el aporte de dietas enterales enriquecidas en mezclas de *farmaconutrientes*, así como la administración de ácidos grasos omega-3 en el paciente séptico. (Nivel de evidencia: bajo).

Se recomienda considerar el aporte de arginina en el paciente con sepsis. (Nivel de evidencia: bajo).

No se recomienda la suplementación de selenio en el paciente séptico. (Nivel de evidencia: alto).

No se aconseja la suplementación específica sistemática de micronutrientes en el paciente séptico. (Nivel de evidencia: bajo).

Conflicto de intereses

El Dr. Ortiz Leyba declara no tener ningún conflicto de intereses. El Dr. Valenzuela declara haber recibido honorarios por parte de Vegemat para participar en actividades formativas. El Dr. Yébenes Reyes declara haber recibido financiación por parte de Fresenius Kabi, Abbott y Vegemat para asistir a actividades formativas.

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. Kreymann G, Grosser S, Buggisch P, Gottschall C, Matthaei S, Greten H. Oxygen consumption and resting metabolic rate in sepsis, sepsis syndrome, and septic shock. *Crit Care Med.* 1993;21:1012-9.
2. Lee PS, Lee KL, Betts JA, Law KI. Metabolic requirement of septic shock patients before and after liberation from mechanical ventilation. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2017;41:993-9.
3. Levy MM, Artigas A, Phillips GS, Rhodes A, Beale R, Osborn T, et al. Outcomes of the Surviving Sepsis Campaign in intensive care units in the USA and Europe: A prospective cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2012;12:919-24.
4. Arabi YM, Aldawood AS, Haddad SH, Al-Dorzi HM, Tamim HM, Jones G, et al. Permissive underfeeding or standard enteral feeding in critically ill adults. *N Engl J Med.* 2015;372:2398-408.
5. Weijs PJ, Stapel SN, de Groot SD, Driessen RH, de Jong E, Girbes AR, et al. Optimal protein and energy nutrition decreases mortality in mechanically ventilated, critically ill patients: A prospective observational cohort study. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2012;36:60-8.
6. Rai SS, O'Connor SN, Lange K, Rivett J, Chapman MJ. Enteral nutrition for patients in septic shock: A retrospective cohort study. *Crit Care Resusc.* 2010;12:177-81.
7. Khalid I, Doshi P, DiGiorgio B. Early enteral nutrition and outcomes of critically ill patients treated with vasopressors and mechanical ventilation. *Am J Crit Care.* 2010;19:261-8.
8. Mancl EE, Muzevich KM. Tolerability and safety of enteral nutrition in critically ill patients receiving intravenous vasopressor therapy. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2013;37:641-51.
9. Patel JJ, Kozeniecki M, Biesboer A, Peppard W, Ray AS, Thomas S, et al. Early trophic enteral nutrition is associated with improved outcomes in mechanically ventilated patients with improved outcomes in mechanically ventilated patients with improved outcomes in mechanically ventilated, critically ill, septic patients. *Clin Nutr.* 2011;30:578-84.
10. Merchan C, Altshuler D, Aberle C, Papadopoulos J, Schwartz D. Tolerability of enteral nutrition in mechanically ventilated patients with septic shock who require vasopressors. *J Intensive Care Med.* 2017;32:540-6.
11. Elke G, van Zanten AR, Lemieux M, McCall M, Jeejeebhoy KN, Kott M, et al. Enteral versus parenteral nutrition in critically ill patients: An updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Care.* 2016;20:117.
12. Harvey SE, Parrott F, Harrison DA, Bear DE, Segaran E, Beale R, et al. Trial of the route of early nutritional support in critically ill adults. *N Engl J Med.* 2014;371:1673-84.
13. Doig GS, Simpson F, Sweetman EA, Finfer SR, Cooper DJ, Heighes PT, et al. Early parenteral nutrition in critically ill patients with short-term relative contraindications to early enteral nutrition: A randomized controlled trial. *JAMA.* 2013;309:2130-8.
14. Heidegger CP, Berger MM, Graf S, Zingg W, Darmon P, Costanza MC, et al. Optimisation of energy provision with supplemental parenteral nutrition in critically ill patients: A randomised controlled clinical trial. *Lancet.* 2013;381:385-93.
15. Heyland D, Muscedere J, Wischmeyer PE, Cook D, Jones G, Albert M, et al. A randomized trial of glutamine and antioxidants in critically ill patients. *N Engl J Med.* 2013;368:1489-97.
16. Beale RJ, Sherry T, Lei K, Campbell-Stephen L, McCook J, Smith J, et al. Early enteral supplementation with key pharmacological 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.

17. Van Zanten AR, Sztark F, Kaisers UX, Zielmann S, Felbinger TW, Sablotzki AR, et al. High-protein enteral nutrition enriched with immune-modulating nutrients vs standard high-protein enteral nutrition and nosocomial infections in the ICU: A randomized clinical trial. *JAMA*. 2014;312:514–24.
18. Koksál GM, Erbabacan E, Tunalı Y, Karaoren G, Vehid S, Oz H. The effects of intravenous, enteral and combined administration of glutamine on malnutrition in sepsis: A randomized clinical trial. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2014;23:34–40.
19. Luiking YC, Poeze M, Deutz NE. Arginine infusion in patients with septic shock increases nitric oxide production without haemodynamic instability. *Clin Sci (Lond)*. 2015;128:57–67.
20. Tadié JM, Cynober L, Peigne V, Caumont-Prim A, Neveux N, Gey A, et al. Arginine administration to critically ill patients with a low nitric oxide fraction in the airways: A pilot study. *Intensive Care Med*. 2013;39:1663–5.
21. Hall TC, Bilku DK, Al-Leswas D, Neal CP, Horst C, Cooke J, et al. A randomized controlled trial investigating the effects of parenteral fish oil on survival outcomes in critically ill patients with sepsis: A pilot study. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2015;39:301–12.
22. 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;30:578–84.
23. Tao W, Li PS, Shen Z, Shu YS, Liu S. Effects of omega-3 fatty acid nutrition on mortality in septic patients: A meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Anesthesiol*. 2016;16:39.
24. Bloos F, Trips E, Nierhaus A, Briegel J, Heyland DK, Jaschinski U, et al. Effect of sodium selenite administration and procalcitonin-guided therapy on mortality in patients with severe sepsis or septic shock: A randomized clinical trial. *JAMA Intern Med*. 2016;176:1266–76.
25. Valenta J, Brodska H, Drabek T, Hendl J, Kazda A. High-dose selenium substitution in sepsis: A prospective randomized clinical trial. *Intensive Care Med*. 2011;37:808–15.
26. Manzanares W, Lemieux M, Elke G, Langlois PL, Bloos F, Heyland DK. High-dose intravenous selenium does not improve clinical outcomes in the critically ill: A systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2016;20:356.