

Revista de la Asociación Mexicana de
Medicina Crítica y Terapia Intensiva

Volumen **19**
Volume

Número **5-6**
Number




Septiembre-Diciembre **2005**
September-December

Artículo:




Inmunonutrición: Logros y promesas

Derechos reservados, Copyright © 2005:
Asociación Mexicana de Medicina Crítica y Terapia Intensiva, AC

**Otras secciones de
este sitio:**

-  [Índice de este número](#)
-  [Más revistas](#)
-  [Búsqueda](#)

***Others sections in
this web site:***

-  [Contents of this number](#)
-  [More journals](#)
-  [Search](#)

Inmunonutrición: Logros y promesas

Dr. Jesús Duarte Mote,* Dr. Salvador Díaz Meza,† Dra. R Berenice Vargas Gómez,‡ Dr. Jorge Rubio Gutiérrez,§ Dra. Leonila Y Fernández Policarpio,|| Dr. Víctor Enrique Lee Eng Castro¶

RESUMEN

Los problemas en la adecuada regulación del funcionamiento inmunológico observado en pacientes críticamente enfermos, nos explica el mantenimiento del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica. La falta de alimentación ya sea enteral cuando es posible, o bien parenteral pero sin los suplementos adicionales, explica el origen de bacteriemias en pacientes críticos mediante la translocación bacteriana a nivel intestinal. El uso complementario de algunos nutrientes ha demostrado que favorecen una inmunomodulación, mantienen el buen funcionamiento del epitelio intestinal, del tejido linfoide asociado al intestino y mejoran la función de las células T. Los nutrientes más estudiados a la fecha son la glutamina, arginina, ácidos grasos omega-3 y los nucleótidos. Se han llevado a cabo muchos estudios de metaanálisis con la finalidad de determinar la utilidad de este tipo de dietas. Los resultados son contradictorios. Es importante recordar que este tipo de dietas necesitan un tiempo de uso mínimo y una ingesta mínima diaria para que sean útiles y se justifique el costo de su administración. Actualmente aunque con resultados contradictorios, existe evidencia de una evolución favorable de los pacientes seleccionados que reciben este tipo de nutrición. Finalmente, la inmunonutrición tiene como base la modulación de la respuesta inmune y no mejorar el estado nutricional.

Palabras clave: Inmunonutrición, complicaciones, beneficio.

SUMMARY

The problems in the appropriate regulation of the immunologic operation observed in critically ill patients offers us an answer in the maintenance of the syndrome of systemic inflammatory response. The feeding lack either enteral when it is possible or parenteral but without the additional supplements explains the bacteriemia origin in critically ill patients by means of bacterial translocation at intestinal level. The complementary use of some nutrients has demonstrated that they favor an immunomodulation. It maintain the good operation of the intestinal epithelium, the lymphoid tissue associated to the intestine and improve the function of T cells. The nutrients studied are glutamine, arginine, omega-3 fatty acids and nucleic acids. It have been carried out many large studies with the purpose of determining the utility of this type of diets. The results are contradictory. It is important to remember that this type of diets needs a time of minimum use and a daily minimum feeding so that they are useful and be justified the cost of its administration. At present although with contradictory results, it exists evidence of a favorable evolution of the selected patients that receive this kind of nutrition. Finally, the role of immunonutrition is the modulation of the immune answer and not to improve the nutritional state.

Key words: Immunonutrition, complications, benefit.

* Jefe de la Unidad de Terapia Intensiva del Hospital General "Dr. Nicolás San Juan", ISEM, Toluca, Estado de México. Médico Internista adscrito al Departamento de Medicina Interna del Hospital General de Zona No. 220 General Vicente Villada, IMSS, Toluca, Estado de México. Miembro del Colegio Mexicano de Medicina Interna A.C. Miembro de la Sociedad Latinoamericana de Medicina Interna SOLAMI. Miembro de la Asociación de Medicina Crítica y Terapia Intensiva.

† Jefe de la División de Medicina Interna del Hospital General "Dr. Nicolás San Juan". ISEM, Toluca Estado de México. Miembro del Colegio de Medicina Interna de México A.C.

‡ Médico adscrito al Instituto de Investigaciones en Ciencias Médicas de la Universidad Autónoma del Estado de México.

§ Jefe del Servicio de Urgencias del Hospital General "Dr. Nicolás San Juan", ISEM, Toluca Estado de México. Miembro del Colegio de Medicina Interna de México A.C.

|| Médico residente de 3er año de la Especialidad de Medicina Interna. Hospital General "Dr. Nicolás San Juan", ISEM, Toluca Estado de México.

¶ Médico residente de 2do año de la Especialidad de Medicina Interna. Hospital General "Dr. Nicolás San Juan", ISEM, Toluca Estado de México.

La modificación de la respuesta inmune en pacientes críticamente enfermos, brinda una oportunidad de disminuir la morbilidad; aunque a la fecha no ha demostrado que pueda disminuir la mortalidad que existe en este tipo de pacientes.

La enfermedad crítica, la cirugía, los politraumatizados y en general todos los procesos que generan un nivel elevado de estrés orgánico incrementan los requerimientos nutricionales. Estas condiciones promueven un estado catabólico y un balance nitrogenado negativo en individuos sanos. Estos efectos se incrementan al usarse además esteroides, los cuales producen un estado hipermetabólico muy parecido al ocurrido en las enfermedades críticas, trauma y sepsis. Por otro lado, el reposo prolongado en cama ocasiona un estado de catabolismo y de consecuente desnutrición postagresión.^{1,2}

La posibilidad de administrar nutrientes de forma temprana y por vía enteral a los pacientes hospitalizados, ha demostrado beneficios indiscutibles. No obstante, la idea de modificar los procesos inflamatorios y hacerlos más benéficos mediante un abordaje dietético – específico, abre un campo promisorio de estudio.

La translocación bacteriana, principalmente a nivel intestinal (pero no exclusiva, pues se ha comprobado este mismo fenómeno a nivel bronquial en pacientes bajo asistencia ventilatoria invasiva) nos explica la aparición de sepsis en diferentes cuadros donde no es posible determinar el origen del proceso infeccioso.³⁻⁵

El principal nutriente usado como combustible por parte del enterocito es la glutamina, y este aminoácido también tiene una acción importante en el tejido linfoide asociado al intestino, modulando la respuesta inmunológica y limitando la aparición del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS).^{4,5}

Está comprobada la acción benéfica del uso de glutamina sobre estos 2 tejidos, y también en el mejoramiento de las funciones del sistema inmunológico en general.

A lo largo de estos últimos años, la ventaja que representa mejorar la respuesta inmune en pacientes críticos a un bajo costo; brinda una oportunidad muy prometedora en el importante campo de la farmacoeconomía.

Diferentes estudios con inmunonutrientes o farmaconutrientes tales como glutamina, arginina, nucleótidos y ácidos grasos omega-3 han revolucionado nuestro concepto del abordaje dietético de pacientes con enfermedades críticas.

Actualmente existe mucha investigación acerca del empleo de la inmunonutrición, con resultados contradictorios, por lo que es posible que el entusiasmo inicial haya disminuido y ahora estemos en una posición actual de constante reflexión.

Debemos mantener una férrea crítica ante las evidencias actuales para su administración y delimitar el peso real de su uso. Sobre todo que existe evidencia de su utilidad en cierto tipo de pacientes.

Las fórmulas actuales de farmaconutrientes, contienen básicamente glutamina, arginina, ácidos grasos omega-3 y nucleótidos. Los cuales en diferentes estudios han demostrado que acortan los días de estancia hospitalaria, disminuyen la incidencia de infecciones y reducen los costos hospitalarios en pacientes seleccionados. Los efectos son más consistentes en pacientes con trauma severo, incluidos los pacientes quemados, aquéllos bajo un procedimiento quirúrgico importante y de éstos, especialmente el paciente desnutrido previo al evento quirúrgico.

Finalmente, su uso también representa ventajas en los pacientes críticamente enfermos e incluso los pacientes sépticos. Aunque esta población con mucho mayor reserva.

Actualmente el consenso general confirma una evidencia B para el uso de la inmunonutrición en estos pacientes.³

LOS PROCESOS INFECCIOSOS, SU IMPORTANCIA

Los procesos infecciosos en general, pero los adquiridos dentro del hospital en particular, continúan siendo un problema significativo tanto en pacientes quirúrgicos como pacientes médicos. Según reportes recientes se estima que hasta 10% de los pacientes hospitalizados presentarán una infección adquirida dentro del hospital.⁴

El problema en las Unidades de Terapia Intensiva es aún mayor, según estadísticas europeas este problema alcanza más de 20% de pacientes ingresados. Este tipo de situaciones obviamente que repercute al incrementar los días de estancia hospitalaria, la morbimortalidad y los costos de atención.⁵

La relación existente entre la adecuada respuesta inmunológica y el estado nutricional es una situación bien establecida, desde hace 30 años conocemos los efectos adversos en la inmunidad tanto de tipo humoral como la de tipo celular provocados por la desnutrición. Así como las alteraciones que su-

fren las barreras de defensa tanto mecánicas como químicas en los desnutridos.

Los efectos adversos de la agresión y respuesta metabólica al trauma en el estado nutricional y funcionamiento del sistema inmunológico son indiscutibles. Toda esta serie de eventos interrelacionados, predisponen a la adquisición o bien al mantenimiento de los procesos infecciosos.

Otros problemas que se presentan secundarios al avance tecnológico son: por un lado, los métodos invasivos cada vez más frecuentes, más agresivos y por lo tanto más lesivos, y por el otro, el surgimiento de cepas bacterianas antibiótico-resistentes.

Por lo que la idea de mejorar (o mejor dicho modular) la respuesta inmunológica mediante el aporte de determinado nutriente, genera una idea bastante práctica.^{4,5}

La inmunonutrición se encarga pues, de modular la respuesta inmunológica mediante la administración de ciertos nutrientes o fitonutrientes, conformando las llamadas dietas organoespecíficas. Considerando que su uso va más allá de mejorar el estado nutricional del paciente.⁶⁻⁸

Sin embargo, en todos estos años de estudio en el uso de este tipo de dietas, ¿han demostrado realmente utilidad? ¿Es real el beneficio que brindan? ¿Justifican su uso?

Éstas son una serie de interrogantes que con los últimos metaanálisis empezamos a contestar.⁴⁻⁷

COMPONENTES DE LA INMUNONUTRICIÓN

Las dietas organoespecíficas que se usan con el fin de inmunomodulación, se conforman de sustratos nutricionales bien definidos y estudiados. Si bien el hecho de soportar con evidencia infalible a algunos de ellos, como son los nucleótidos es bastante difícil, en conjunto han demostrado ventajas.⁸

GLUTAMINA

Durante la evolución de una enfermedad crítica, se ha demostrado una depleción importante de los niveles séricos de glutamina. Un nivel sérico de menos de 0.42 mmol/L es un factor de mal pronóstico.⁹⁻¹¹

La glutamina es un aminoácido condicionalmente esencial. Los requerimientos del organismo durante un periodo de estrés importante, sobrepasan la cantidad de síntesis endógena. Es de llamar la atención que las diferentes fórmulas estudiadas contienen muy poca glutamina (fórmulas poliméricas derivadas de caseinato) o bien no tienen (fórmulas

parenterales estándar). La dosis eficiente de glutamina como suplemento debe ser de al menos 200 mg/kg y administradas durante al menos 5 días.^{10,11}

En los resultados de diferentes estudios, se ha observado que existe una disminución en la incidencia de bacteriemia en los pacientes que se les administra glutamina. La glutamina es el combustible preferido por enterocitos y neutrófilos.³⁻⁵

En un metaanálisis realizado por Novack et al,¹⁰ se evaluó el beneficio de su administración en pacientes quirúrgicos y médicos críticos, en cuanto a días de estancia, complicaciones infecciosas y la mortalidad. Además investigó diferencias en la respuesta según la ruta de administración y la dosis. La administración de glutamina disminuyó la mortalidad en pacientes críticos, no así en los quirúrgicos, sin embargo no hubo diferencia entre los grupos. Los procesos infecciosos disminuyeron más en el grupo de pacientes críticos. Los días de estancia fueron menos en los pacientes quirúrgicos y sin efecto en este sentido en los pacientes críticos.

En cuanto a la ruta de administración, hubo mejor respuesta en la parenteral, sin embargo la glutamina enteral se administró más frecuentemente a los pacientes más graves, lo cual sesga los resultados, además la diferencia entre grupos no fue significativa.

Las dosis altas de glutamina, demostró mejorar la evolución de los enfermos en relación a las dosis bajas, aunque tampoco hubo diferencia estadística entre ambos grupos.

Queda claro que el suplemento con glutamina en el abordaje nutricional favorece una mejor evolución.

No se ha encontrado evidencia que la administración de glutamina sea peligrosa, sino que se asocia con una tendencia a reducir la mortalidad, disminuir el índice de complicaciones y acortar los días-estancia de los enfermos.⁸⁻¹⁴

La dosis óptima de glutamina no se conoce, aunque estudios en humanos sugieren que un aporte de 0.5 g/kg/día es segura. Sin embargo, actualmente se sugieren dosis por encima de 200 mg/kg/día con mejor efecto que dosis menores.^{9,10}

Es difícil aportar un suplemento enteral tan alto de glutamina, especialmente en el curso temprano de una enfermedad grave, a menos que la dosis de glutamina se administre en el mismo producto alimenticio.^{10,12,15,16}

En prematuros críticamente enfermos, el suplemento alimenticio con glutamina ha demostrado que reduce los días de estancia hospitalaria.¹¹

La glutamina es un aminoácido multifacético, usado por el hígado para la síntesis de urea, en el

riñón es un sustrato esencial en la amoniogénesis, además participa de forma importante en la gluconeogénesis, tanto a nivel hepático como renal.

Constituye una fuente importante como combustible para la mayoría de células de crecimiento rápido, incluidas las del epitelio intestinal y el sistema inmune.

Los pacientes bajo estrés, requieren cantidades considerablemente más altas de glutamina, del orden de 20 a 40 g por día, para mantener su homeostasis, lo cual significa que puede tener acciones tanto como nutriente y como droga.^{9,10,12}

En pacientes críticos, el suplemento con glutamina se asocia con reducción en los rangos de mortalidad, observándose una mejor respuesta en los pacientes que reciben dosis altas de glutamina parenteral.¹⁰

La inmunonutrición en general y la administración de glutamina enteral en particular, han demostrado de forma consistente su papel benéfico en la población de pacientes quemados, en quienes las concentraciones de glutamina tanto musculares como plasmáticas son severamente depletadas. En esta población se ha demostrado que con la glutamina se previene la bacteriemia con *Pseudomonas aeruginosa* y disminuye el índice de mortalidad.^{13,14}

El aporte de glutamina enteral ha demostrado su efecto en la conservación y buen funcionamiento de la capa de enterocitos y del tejido linfoide asociado al intestino, incluso también cuando la administración sea parenteral. Limita la posibilidad de la translocación bacteriana a nivel intestinal.¹⁷⁻¹⁹

Las diferentes funciones de la glutamina se describen en el *cuadro I*.

Cuadro I. Diferentes funciones de la L-glutamina.

Metabólicos

- Síntesis de proteínas
- Transportador interorgánico de carbono y nitrógeno
- Precursor de la gluconeogénesis.
- Amoniogénesis renal

Inmunológico

- Favorece la replicación de células inmunogénicas
- Favorece la función y respuesta de las células T ayudadoras
- Síntesis de inmunoglobulina A

Protección Intestinal

- Replicación de enterocitos
- Mantenimiento de la función y celularidad del tejido linfoide asociado al intestino

Antioxidante

- Síntesis de glutatión
- Precursor de taurina

ARGININA

La arginina es un aminoácido condicionalmente esencial (igual que la glutamina), la síntesis endógena de este aminoácido se ve superado por el incremento en los requerimientos. Constituye la mayor fuente de urea en el organismo.³

Representa un aminoácido importante para la cicatrización de las heridas, mediante la incorporación de hidroxiprolina en el tejido de cicatrización. Mejora la función de las células T observada durante el estado crítico. La arginina modifica la inducción y desarrollo de los tumores malignos a través de sus efectos sobre el sistema inmunológico, Hyes y cols²⁰ han demostrado mejor respuesta a la quimioterapia en carcinoma mamario luego de la administración de suplementos con arginina.

Estas observaciones sugieren que la arginina tiene un efecto antitumoral, a través del sistema específico e inespecífico inmune.²¹

La arginina tiene capacidad de estimular la celularidad y la respuesta del timo, además tiene efecto secretagogo endocrino, favoreciendo la liberación de diferentes hormonas como la hormona del crecimiento, prolactina, insulina, glucagón, somatostatina, catecolaminas, aldosterona y vasopresina. La arginina constituye el único sustrato para la síntesis de óxido nítrico.^{22,23}

El óxido nítrico tiene una función fundamental en los procesos de inflamación, favorece un estado de oxidorreducción tisular adecuado, limita la aparición de aterosclerosis, favorece la respuesta citotóxica de las células inmunológicas, mantiene el flujo sanguíneo (microcirculación).²²

De esta forma, la arginina es de suma importancia en la adaptación de los pacientes críticos debido a su papel en la inmunomodulación. La alimentación suplementada con arginina mejora la respuesta de las células T y aumenta la fagocitosis. En pacientes postoperados de cáncer, suplementos con 25 g/día de arginina, aumentaron la respuesta de los linfocitos T a fitohemaglutinina y concavalina A e incrementaron el número de CD4.²²⁻²⁶

En general la arginina modula la respuesta inflamatoria e inmunológica. Aunque la mejoría clínica en pacientes quirúrgicos ha sido reportada, el beneficio de los pacientes críticos con respuesta sistémica inflamatoria, sepsis y falla orgánica son menos claros.^{26,27}

Recientes metaanálisis que han evaluado el uso de la inmunonutrición y los suplementos con arginina en pacientes críticos y pacientes quirúrgicos, revelaron problemas metodológicos serios en la ma-

yoría de los estudios, lo cual limita la posibilidad de proponer conclusiones al respecto.²⁷

Al igual que sucede con la glutamina, la dosificación de la arginina es importante. No se ha demostrado beneficio con el uso de la arginina cuando la concentración es de alrededor de 6 g/L de este aminoácido (aproximadamente 2% del aporte de energía total), pero concentraciones mayores de 12 g/L han mostrado efectos favorables.^{28,29}

Si bien con los estudios hasta ahora realizados no se puede ser concluyente, sí es recomendable su uso en pacientes seleccionados.^{8,19,28-30}

ÁCIDOS GRASOS OMEGA-3

Los ácidos grasos presentes en la dieta tienen una función sobre la inmunocompetencia a través de 3 mecanismos básicos.

1. Como sustrato y fuente energética a través de los ácidos grasos y las vitaminas liposolubles.
2. Como constituyente básico de las membranas celulares, regulando funciones importantes como su fluidez, la actividad de diferentes receptores y la especificidad de los mismos.
3. Moduladores de la síntesis de eicosanoides desde prostaglandinas, tromboxanos y leucotrienos; hasta el factor agregante plaquetario.³¹

En términos generales, las grasas tienen una función inmunosupresora, el tipo de grasa administrada mediante el apoyo nutricional específico modifica esta respuesta, provocando una respuesta inmunomoduladora. Los ácidos grasos omega 6 son el sustrato básico en la formación de ácido linoleico, que produce ácido araquidónico, favoreciendo la producción de metabolitos proinflamatorios, que finalmente afectan la respuesta inmune deteriorándola. La adición de ácidos grasos omega-3 limita este efecto proinflamatorio, éstos inhiben a las desaturasas 6 y 5. La desaturasa 6 es la que principalmente limita la conversión de ácido linoleico a ácido araquidónico.^{6,32}

Por otro lado, los efectos inflamatorios de los metabolitos resultantes del metabolismo de los ácidos grasos omega-3 son menos importantes, y por lo tanto, provocan menos inmunosupresión. Participan también de forma importante en la producción de óxido nítrico y por lo tanto en la función endotelial y de las plaquetas (*figura 1*).^{8,32,33}

Los ácidos grasos omega-3, disminuyen la producción de citosinas originadas del ácido araquidónico y suprimen la producción de interleucina 2. El

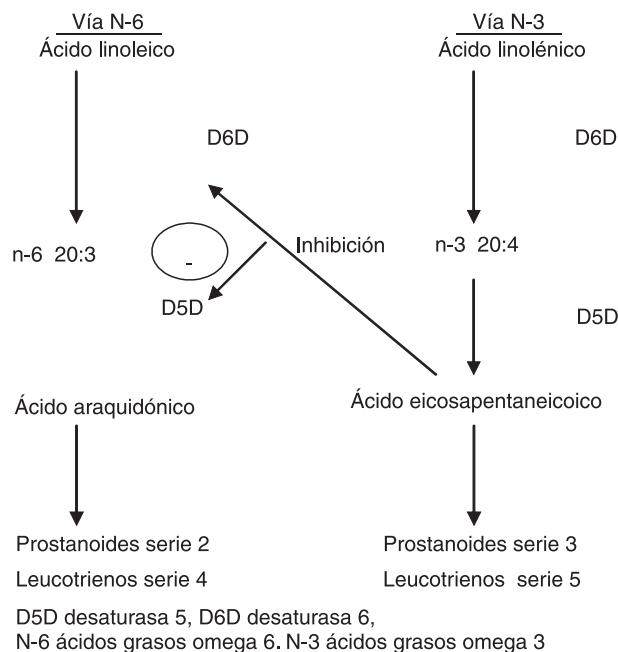


Figura 1. Vía metabólica de los ácidos grasos omega 6 y omega 3. D6D desaturasa 6, D5D desaturasa 5.

aceite de pescado suprime también la interleucina 1 y 6 además del factor de necrosis tumoral y de la prostaglandina 2. Se ha observado que la administración de ácidos grasos omega-3, disminuyen la blastogénesis, independientemente del grado de avance de la misma. Los ácidos grasos poliinsaturados suprimen la sensibilidad cutánea retardada. Los ácidos grasos omega-3 tienen efectos mixtos sobre la citotoxicidad y mejoran la sensibilidad retardada.^{8,32,33,38}

Además regulan la función inmune, aumentando por un lado la fluidez de la membrana; regulan la producción de radicales libres y proporcionan precursores para el metabolismo de eicosanoides. Mejoran la calidad de la respuesta inmune.^{3,8,19,32}

Los ácidos grasos omega-3 se asocian con la producción de prostanoides de la serie 3 y leucotrienos de la serie 5 con un potencial proinflamatorio menor (*figura 1*).⁸

En personas sanas, los omega-3 limitan los efectos en la producción de eicosanoides, por lo que la función de estos ácidos grasos es clave en la modulación de la respuesta inflamatoria.^{3,8,19,32}

ÁCIDOS NUCLEICOS

Los estudios sobre la influencia de los ácidos nucleicos en el sistema inmune, proceden básicamente de

estudios en animales. Su aporte en la dieta restaura la anergia cutánea, revierte la inmunosupresión secundaria a la transfusión, disminuye también la formación de abscesos por gramnegativos en peritonitis provocadas y mejora la actividad de macrófagos mediada por linfocitos T. La función básica de los nucleótidos es ser parte fundamental de la síntesis de RNA y de DNA para los compuestos transportadores de energía. Lo cual explica teóricamente su función en el mejoramiento de la respuesta inmune. La administración de uracilo favorecería la síntesis de metabolitos de alta energía. Investigaciones en animales han comprobado que dietas exentas de nucleótidos disminuyen o incluso hasta suprimen la respuesta inmunológica mediada por linfocitos T; incluyendo el rechazo a trasplantes. Sin embargo, por otro lado no se ha demostrado que la translocación bacteriana sea limitada por la adición de nucleótidos en la dieta. Los estudios realizados con estos compuestos se han hecho comparándolas contra dietas sin nucleótidos pero no contra dietas estándar.³⁴

Estudios en humanos realizados en lactantes, Gil et al,³⁵ han demostrado que los nucleótidos presentes en la leche materna favorecen el crecimiento de las bifidobacterias, que funcionan como probióticos, disminuyendo el crecimiento de enterobacterias, sin embargo su utilidad es difícil de concluir pues se administraron junto con arginina y ácidos grasos omega-3, lo cual evita poder discernir los diferentes efectos en la inmunomodulación. Además por otro lado, la flora intestinal en condiciones normales tiene la capacidad de suministrar a partir del recambio celular normal, la cantidad de nucleótidos que con mucho excede el aporte suministrado por las dietas inmunomoduladoras.

Se puede concluir que el aporte óptimo de nucleótidos mejora la función de las células, sobre todo las de reproducción rápida, y que su deficiencia reduce la función inmunológica en modelos experimentales. Ningún estudio ha mostrado que la adición de nucleótidos a la dieta pueda ser benéfica, aunque los nucleótidos se encuentran en gran cantidad en la leche materna y quizá tiene efectos inmunomoduladores en los lactantes (*cuadro II*).^{34,35}

TIPOS DE POBLACIÓN PARA USO DE INMUNONUTRICIÓN

POLITRAUMATIZADOS

De los grupos estudiados, los pacientes politraumatizados, son el grupo de pacientes más idóneo para

Cuadro II. Efectos de los diferentes farmaconutrientes.

Arginina	Antihipertensivo, mejora la cicatrización y espermatogénesis, incrementa la perfusión miocárdica, el flujo cerebral, las capacidades cognoscitivas, y la perfusión a áreas isquémicas
Glutamina	Mejora la resistencia a la infección, reduce los días de estancia hospitalaria, mejora la sobrevivencia a los 6 meses en los pacientes de terapia intensiva
Ácidos grasos omega 3	Reduce los índices de infarto miocárdico y la aterosclerosis, mejora la nefropatía por IgA, el lupus eritematoso sistémico, la artritis reumatoide, la enfermedad inflamatoria intestinal y diabetes
Ácidos grasos omega 6	Reducen la respuesta inmune con incremento en los procesos infecciosos, aceleran la enfermedad cardiovascular
Nucleótidos	Promueven la síntesis de RNA y DNA para los compuestos transportadores de energía, estimulan crecimiento de la flora bacteriana normal

el uso de los inmunonutrientes. Por un lado, la mayor parte de ellos son pacientes bien nutridos antes del evento, sanos casi todos, y el uso de este tipo de dietas se basaría principalmente en tratar de restringir y modular la respuesta inflamatoria que se desencadenará.

Sucede lo mismo con los pacientes quemados, demostrándose por primera vez el uso de inmunonutrientes de forma benéfica en 1990, en el Instituto de Quemados Shriners de Cincinnati. En este trabajo, la administración de suplementos dietéticos con arginina y aceite de pescado logró disminuir en 75% la infección de las áreas quemadas, acortó en 31% la estancia hospitalaria y las infecciones en general bajaron en 67-78%.^{3,36,37}

La disminución de las complicaciones, sobre todo infecciosas y la disminución de los días de estancia hospitalaria son un común denominador en la mayoría de los estudios que se han analizado, confirmando la utilidad de la inmunonutrición en pacientes politraumatizados y quemados.^{3,8,19,32,36,37}

PACIENTES CON CÁNCER DE TUBO DIGESTIVO

En este grupo de pacientes, la presencia de desnutrición por la patología neoplásica, supone un factor de riesgo para la aparición de diversas complicacio-

nes, sobre todo de tipo infeccioso. Además de los problemas bien conocidos en la cicatrización.

El poder administrar dietas, con el fin de modular la respuesta inflamatoria en estos pacientes, además de favorecer la cicatrización y sobre todo poder hacerlo antes del evento quirúrgico e incluso mantenerlo posterior a él, fundamenta el uso de la inmunonutrición.

Autores como Braga³⁸ (como se verá posteriormente) demostró mejoría en diferentes parámetros como fueron la menor liberación de IL6, mejoró la tensión de oxígeno local en el área quirúrgica y demostró mejoría en la respuesta inmunológica de tipo celular.

Pero otro estudio realizado por Riso et al,³⁹ donde los pacientes con cáncer de cabeza y cuello se dividieron en desnutridos y bien nutridos, el uso de este tipo de dieta no significó mejoría en absoluto.

Sin embargo, la mayoría de los estudios son consistentes en resaltar la disminución de días de estancia hospitalaria y complicaciones.³⁸

PACIENTES DE TERAPIA INTENSIVA

Si hay resultados controversiales en cuanto al uso de la inmunonutrición en pacientes quirúrgicos y politraumatizados, los problemas son mayores en los pacientes críticos de la Unidad de Terapia Intensiva.

Esto es así, por la heterogeneidad de la población ingresada a una unidad de cuidados intensivos, la problemática frecuente que existe para el uso de la vía oral, y sobre todo la gravedad del proceso morbo que desencadenó el ingreso. Además de los problemas nutricionales casi siempre severos de este tipo de población.

Los resultados de los diferentes estudios son en realidad tan dispares, que incluso se ha observado en algunos de ellos incremento de la mortalidad con el uso de la inmunonutrición. Sin embargo, los problemas metodológicos limitan su utilidad como se verá más adelante.^{8,40-42}

Atkinson et al⁴¹ en su trabajo tomó una tolerancia de la vía oral como adecuada si se administraba un volumen de 833 mL-día, pero sólo 26% de su población consiguió esa tolerancia, y no demostraron utilidad del uso de la inmunonutrición.

Galban⁴⁰ reporta en su estudio una tolerancia de hasta 84%, demostrando beneficio con el uso de la inmunonutrición.

Por lo que la cantidad administrada de inmunonutrientes es primordial para alcanzar beneficio clínico.

Por otro lado, algunos pacientes críticos ingresados en una Unidad de Terapia Intensiva están tan enfermos, que realmente ningún tipo de dieta es lo suficientemente poderosa como para modificar el curso de la enfermedad.

Bajo este concepto, los pacientes que se beneficiarán según el estudio realizado por Galban et al⁴⁰ serán aquellos pacientes sin una afección sistémica tan severa, sugiere que los pacientes críticos con una clasificación de APACHE II con 10-15 puntos son la población que más posibilidades tiene de beneficiarse con la dieta, reporta en su estudio una disminución en la mortalidad de aproximadamente 59%. Un re-análisis realizado de este mismo estudio por McCowen y Bistran refiere que el puntaje de APACHE II puede ser de 10 a 20 puntos para determinar la utilidad de la inmunonutrición.⁸

El estudio de Bower determinó un puntaje de 16 puntos de APACHE II como cohorte para los pacientes sépticos.⁴²

EXPERIENCIA CLÍNICA CON LA INMUNONUTRICIÓN

La importancia del papel que desempeña el intestino en la génesis de la insuficiencia multiorgánica, y las ventajas potenciales de la nutrición enteral, hacen que sea precisamente esta vía la de elección para el aporte de la inmunonutrición.

Pero la información contradictoria en varios estudios evita conclusiones definitorias.

En un estudio de metaanálisis realizado por Beale et al,⁶ donde se comparó la administración de inmunonutrición contra una fórmula enteral estándar en dos grupos de pacientes críticos; por un lado quirúrgicos y por otro no quirúrgicos, realizando un análisis de intención de tratamiento no demostró ningún efecto de la inmunonutrición en la mortalidad, pero observó disminución de la tasa de complicaciones infecciosas, disminución también de los días de ventilación mecánica y disminución en los días de estancia hospitalaria. El efecto fue mayor en el subgrupo quirúrgico. Sin embargo, fue incapaz de demostrar beneficio en los pacientes más graves.

En otro estudio realizado por Braga et al,³⁸ se estudiaron pacientes con neoplasia intestinal programados para resección, los pacientes fueron divididos en grupos para recibir sólo nutrición prequirúrgica, postquirúrgica, en ambos tiempos o bien sólo una dieta isonitrogenada e isocalórica. El estudio demostró que los pacientes que en algún

tiempo recibieron inmunonutrición, presentaron mejoría en los índices fagocíticos, disminución de los niveles de proteína C, el flujo intestinal local también mejoró, los niveles de óxido nítrico fueron mayores en el grupo de inmunonutrición, y los niveles de la isoenzima intestinal de la fosfatasa alcalina que traduce lesión intestinal fue significativamente menor.

En el estudio de Atkinson et al,⁴¹ estudiando a pacientes de Terapia Intensiva con tratamiento médico o bien quirúrgico, analizó los resultados comparativos al administrar inmunonutrición contra una dieta isocalórica e isonitrogenada, además se comparó de forma alterna los efectos de una ingesta restringida en un subgrupo de pacientes durante 72 h. Se concluyó, que el tipo de dietas inmunomoduladoras requieren de una cantidad mínima de días para observar efectos favorables. Por otro lado se observó que el inicio precoz de la inmunonutrición en el síndrome de dificultad ventilatoria del adulto reduce significativamente los días de ventilación mecánica, además de disminuir la gravedad del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica y los días de estancia hospitalaria, así como las infecciones. Finalmente demostró disminución sustancial en los costos de atención en el grupo de inmunonutrición.

De nuevo se observó que la cantidad administrada y los días de uso de la inmunonutrición son importantes para obtener beneficio.⁶

BENEFICIO DE LA INMUNONUTRICIÓN

Los beneficios de las dietas inmunomoduladoras han sido demostradas en pacientes politraumatizados y quirúrgicos, sin embargo no se ha podido demostrar completamente que los costos de su utilización justifique su uso. Hasta el momento, la mejora en la función del sistema inmunológico mediante el uso de este tipo de dietas ha demostrado que disminuye los días de estancia, las complicaciones infecciosas y la mortalidad; lo cual implicaría la disminución de los costos de atención.

Los pacientes politraumatizados y quemados tienen una mejor respuesta con la inmunonutrición, pero los estudios no son uniformes en cuanto a la relación costo/beneficio.^{3,36,37} La glutamina ha demostrado beneficio en pacientes de terapia intensiva, pero hasta ahora disponemos de fórmulas enterales que la contengan, es importante mencionar que muchos estudios realizados no incluyeron glutamina en sus dietas, por lo que sus resultados no pueden ser concluyentes.^{37,38,41-46}

Se ha observado una mejor tolerancia a los trasplantes renales tanto de donadores cadáveres, como de donantes vivos al confeccionar su dieta con un aporte de 9 g de L arginina y 30 g de aceite de canola, además existe una disminución del rechazo hasta de 50% de los pacientes, un mejor control de la presión arterial sistólica, menor desarrollo de diabetes post-trasplante y mucho menos pacientes receptores desarrollaron sepsis.^{3,36-38}

Hay pacientes que se caracterizan por estar inmunodeprimidos, tales como los que tienen infecciones potencialmente graves pero que todavía no tienen infección sistémica fulminante. Entre estos pacientes se incluyen: pacientes postoperados de tumores tras recibir quimioterapia y radioterapia, pacientes postquirúrgicos con heridas infectadas y politransfundidos, politraumatizados y quemados. Estos pacientes son perfectos candidatos para la inmunonutrición. Aquellos que ya han desarrollado un SIRS o sepsis severa deberían requerir una especial atención para poder seleccionar el inmunonutriente adecuado, porque existen sustratos que poseen propiedades antiinflamatorias, así como otros con propiedades proinflamatorias, tales como la arginina, que en estos casos deberían evitarse.^{7,37,38,41-46}

DEBATE EN EL USO DE LA INMUNONUTRICIÓN

Muchas de las críticas hacia los estudios clínicos recientes, parten de las características de los pacientes estudiados y de los controles. La metodología empleada limita la confiabilidad de los resultados, no hay un límite mínimo establecido de tolerancia relacionado con el volumen de dieta administrado. La cantidad administrada y los días de uso son importantes al momento de esperar una respuesta favorable. Por otro lado, no se estratifican los pacientes en cuanto a su gravedad o bien en cuanto al pronóstico esperado, lo cual limita un adecuado análisis. Del mismo modo, diferentes estudios usan distintas preparaciones dietéticas con una diferente proporción también de sustratos inmunomoduladores.

De los metaanálisis existentes, uno publicado por Beale y otro por Heys en 1999, no se demostró mejoría en la administración de inmunonutrición en pacientes más graves, incluso existe una tendencia a que los resultados sean pobres.^{6,47}

En el estudio multicéntrico de Bower y col,⁴² se demostró una tendencia hacia aumento de mortalidad en la mayor parte de pacientes críticos con in-

munonutrición, pero estos pacientes no fueron nutridos de forma satisfactoria. En el subgrupo de 60 pacientes quemados que fueron elegidos al azar para administrarles Impact o Replete (Clintec Deerfield, III, USA), Saffle y col, fueron incapaces de demostrar las diferencias entre los dos tipos de tratamiento. No hubo diferencia en las 2 distintas fórmulas de inmunonutrición administradas, una de ellas con glutamina.⁴⁶

En el grupo de Méndez y col, se compararon los resultados al administrar una fórmula enteral contra una nutrición experimental enriquecida con arginina y ácidos grasos omega-3. En cuanto a mortalidad no se demostró diferencia, aunque mejoraron los índices fagocíticos de los monocitos. Se observó que se desarrolló síndrome de distrés respiratorio del adulto (SDRA) en los pacientes asignados a inmunonutrición, pero es importante mencionar que esto sucedió antes del inicio de la dieta o bien en las primeras 72 h del ingreso a la unidad, lo cual limita el hallazgo.^{49,50}

Heslin y col.,⁵¹ estudiaron a pacientes con neoplasia gastrointestinal que recibieron de forma aleatoria inmunonutrición (Impact) o bien una solución cristalóide vía intravenosa. No se observaron diferencias en el análisis entre ambos grupos, y los autores concluyen que la nutrición enteral precoz con inmunonutrición no es beneficiosa, en comparación con la terapia cristalóide. Pero el grupo de pacientes con inmunonutrición, recibió una dosis baja, representando sólo un aporte entre 10-15% de sus requerimientos nutricionales previstos para el día 10, con una diferencia media de sólo 350 kcal/día con el grupo con solución cristalóide, por lo que resulta dudoso que se administrara una dosis suficiente de inmunonutrición para sacar conclusiones sobre la hipótesis del estudio.

En estos estudios se restringe el uso de inmunonutrición en pacientes graves, en éstos la dieta pudiera incrementar la respuesta inflamatoria y favorecer la presentación de una disfunción orgánica múltiple.⁷ Para pacientes inmunosuprimidos bajo cirugía mayor la estimulación inmune podía ser apropiada y benéfica, sin embargo para aquellos con sepsis grave en quienes el sistema inmune y la cascada inflamatoria están en un estado de anarquía, la mejoría inmune podría ser inapropiado, es más, es posible que se dé una respuesta depresora, y que los efectos sean más bien supresores más que estimulantes del sistema inmune.^{52,53}

CONCLUSIONES

La modulación de la respuesta inflamatoria a la lesión y a la infección, es un objetivo principal del manejo de los pacientes de la Unidad de Terapia Intensiva. El concepto de inmunonutrición ofrece una buena alternativa. El efecto inmunomodulador, es un concepto que ha introducido una nueva dimensión en la moderna nutrición clínica.^{54,55} Una revisión crítica de los estudios, prospectivos y randomizados, que comparan la nutrición enteral precoz, con fórmulas inmunoestimuladoras frente a las fórmulas estándar; indica que las primeras tienen una elevada probabilidad de mejorar la evolución clínica, y reducir los costos de hospitalización de este tipo de pacientes.

Beale en su estudio, usando un enfoque de medicina basada en evidencia, concluye la utilidad de este tipo de dieta en el manejo de pacientes críticos, aunque esta conclusión se limita a los pacientes no tan graves. Zaloga define con un nivel I de recomendación esta estrategia en pacientes de terapia intensiva.^{6,52}

En el análisis realizado en este aspecto en un Congreso Mundial (SEMICYUC 2001) se concluyó que el nivel de recomendación en el paciente crítico es "B", así como el mismo nivel "B" en pacientes quirúrgicos, traumáticos y quemados (B = suficiente evidencia para apoyar la recomendación).⁵⁵⁻⁵⁷

Se recomiendan las siguientes pautas para un adecuado uso de la inmunonutrición:

1. Administrarse en pacientes bajo cirugía abdominal por cáncer, especialmente en pacientes mal nutridos (tanto pre como postquirúrgicos).
2. Pacientes de terapia intensiva con un puntaje de APACHE II de 10 a 20 pero no mayores (pacientes con sepsis alrededor de 16 puntos).
3. Pacientes con trauma múltiple, incluidos los quemados.

Las recomendaciones en cuanto su uso.

1. La arginina debe usarse en una cantidad mínima de 12 g/L.
2. La glutamina debe usarse en dosis altas.
3. La duración de su administración debe ser al menos de 3 días, preferiblemente entre 5 y 10 días.
4. La alimentación con sonda nasogástrica debe usarse de forma agresiva, con administración de la dieta cada 4 a 6 h, aceptándose residuos gástricos de alrededor de 200 mL pero no más.

5. Las metas de alimentación deben acercarse a la administración de al menos 25 kcal/kg y con una ingesta mínima de 800 mL/día para asegurar una evolución favorable.^{6,52}

BIBLIOGRAFÍA

1. Victor PJ. A meta-analysis of treatment outcomes of early enteral versus early parenteral nutrition in hospitalized patients. *Critical Care Medicine* 2005;33:1.
2. Slone DS. Nutritional support of the critically ill and injured patient. *Crit Care Clin* 2004;20:135-157.
3. Wesley AJ. Nutritional pharmacology in surgical patients. *Am J Surgery* 2002;183:349-352.
4. Kirk HJ, Heys SD. Immunonutrition. *British J Surgery* 2003;90:1459-1460.
5. Galbán C, Montejo JC. An immune-enhancing enteral diet reduces mortality rate and episodes of bacteremia in septic intensive care unit patients. *Critical Care Med* 2000;28:643-8.
6. Beale RJ et al. Immunonutrition in the critically ill: A systematic review of clinical outcome. *Critical Care Med* 1999;27:2799-2805.
7. Suchner U, Jun KS, Furst P. The scientific basis of immunonutrition. *Clinical Nutrition and Metabolism Group Symposium on Nutrition in the severely-injured patient*. Proceeding of the Nutrition Society 2000;59:553-563.
8. McCowen KC, Bistrian BR. Immunonutrition: problematic or problem solving? *Am J Clin Nutr* 2003;77:764-70.
9. Preiser Jean-Charles. Glutamine, a life-saving nutrient, but why? *Critical Care Medicine* 2003;31(10):2555-6.
10. Novak F. Glutamine supplementation in serious illness: a systematic review of the evidence. *Crit Care Med* 30(9): 2022-9.
11. Neu J, Roig JC, Meetze WH. Enteral glutamine supplementation for very low birth weight infants decreases morbidity. *J Pediatr* 1997;131:691-9.
12. Miskovitz P. Glutamine supplementation in critically ill and elective surgical patients: does the evidence warrant its use? *Crit Care Med* 2002;30(9):2152-3.
13. Buchman AL. Glutamine: Commercially essential or conditionally essential? A critical appraisal of the human data. *Am J Clin Nutr* 2001;74:25-32.
14. Smith RJ, Willmore DW. Glutamine nutrition and requirements. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1990;14(4 Suppl): 94S-99S.
15. Heyland DK, MacDonald S, Keefe L et al. Total parenteral nutrition in the critically ill patient: A meta-analysis. *JAMA* 1998;280:2013-2019.
16. Heyland DK, Novak F, Drover J. Should immunonutrition become routine in critically ill patients? A systematic review of the evidence. *JAMA* 2001;286:944-953.
17. Garrel D. Decreased mortality and infectious morbidity in adult burn patients given enteral glutamine supplements: a prospective, controlled, randomized clinical trial. *Crit Care Med* 2003;31(10):2444-9.
18. Billings M, Evans J, Calder PC. Does glutamine contribute to immunosuppression after major burns? *Lancet* 1990;336:523-525.
19. Simon V. Baudouin, Nutritional support in critical care. *Clin Chest Med* 2003;24:633-644.
20. Heys SD. Potentiation of the response to chemotherapy in patients with breast cancer by Dietary supplementa-
tion with L-arginine: results of a randomized controlled trial. *Int J Oncol* 1998;12:221-225.
21. Culebras-Fernández JM. Nutrición en el paciente quirúrgico: Inmunonutrición. *Nutr Hosp* 2001;XVI(3):67-77.
22. Panza JA. High-Normal Blood Pressure-More "High" than "Normal". *N Engl J Med* 345:1337-1340.
23. Barbul A. Arginine: Biochemistry, physiology and therapeutic implications. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition* 1986;10:227-238.
24. Ebooy D, Lieberman MD, Fahey TJ, Daly JM. Immunonutrition: The role of arginine. *Nutrition* 1998;14:611-617.
25. Kirk SJ, Barbul A. Role of arginine in trauma, sepsis and immunity. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition* 1990;14:226S-229S.
26. Daly JM, Reynolds J, Thom A. Immune and metabolic effects of arginine in the surgical patient. *Annals of Surgery* 1988;208:512-523.
27. Stechmiller JK. Arginine immunonutrition in critically ill patients: a clinical dilemma. *Am J Crit Care* 2004;13(1):17-23.
28. Brown RO, Hunt H, Mowatt-Larsen CA, Wojtysiak SL, Henningfield MF, Kudsk KA. Comparison of specialized and standard enteral formulas in trauma patients. *Pharmacotherapy* 1994;14:314-20.
29. Mendez C, Jurkovich GJ, Garcia I, Davis D, Parker A, Maier RV. Effects of an immune-enhancing diet in critically injured patients. *J Trauma* 1997;42:933-40.
30. Caparros T, Lopez 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. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2001;25:299-308.
31. Ortiz C, Celaya S. Nutrición-Inmunidad. En: Celaya S (Ed). *Tratado de nutrición artificial*. Zaragoza. Aula Médica. 1998;6:83-93.
32. Grimble RF. *Dietary lipids and the inflammatory response*. Proceedings of the Nutrition Society. 1998;57:555-562.
33. Wachtler P, König W, Senkal M, Kemen M, Köller M. Influence of a total parenteral nutrition enriched with omega-3 fatty acids on leukotriene synthesis of peripheral leukocytes and systemic cytokine levels in patients with major surgery. *J Trauma* 1997;42:191-8.
34. Kabbash L. Nucleotides. *Intens Care Med* 1994;20(Suppl 1):s133.
35. Braga M, Gianotti L, Vignali A, Cestari A, Bisagni P, Di CV. Artificial nutrition after major abdominal surgery: impact of route of administration and composition of the diet. *Critical Care Medicine* 1998;26:24-30.
36. Gil A, Corral E, Martinez A. Effects of the addition of nucleotides to an adapted milk formula on the microbial pattern of faeces in at term newborn infants. *J Clin Nutr Gastroenterol* 1986;1:127-132.
37. Atkinson S, Sieffert E, Bihari D. A prospective, randomized, double-blind, controlled clinical trial of enteral immunonutrition in the critically ill. *Critical Care Medicine* 1998;26:1164-1172.
38. Moore EE, Jones TN. Benefits of immediate jejunostomy feeding after major abdominal trauma a prospective, randomized study. *J Trauma* 1986;26:874-81.
39. Moore FA. Issues in nutritional management of critically ill patients. *Nutrition in Clinical Practice* 1994;9:125.
40. Bower RH, Cerra FB, Bershadsky B, Licari JJ, Hoyt DB, Jensen GL, Van Buren CT, Rothkopf MM, Daly JM, Adelsberg BR. Early enteral administration of a formula (Impact) supplemented with arginine, nucleotides and

- fish oil in intensive care patients: Results of a multicenter, prospective, randomized clinical trial. *Critical Care Medicine* 1995;23:436-449.
41. Senkal M, Kemen M, Homann HH, Eickhoff U, Baier J, Zumtobel V. Modulation of postoperative immune response by enteral nutrition with a diet enriched with arginine, RNA, and omega-fatty acids in patients with upper gastrointestinal cancer. *European Journal of Surgery* 1995;161:115-122.
 42. Kudsk KA, Minard G, Croce MA, Brown RO, Lowrey TS, Prichard E, Dickerson RN, Fabian TC. A randomized trial of isonitrogenous enteral diets after severe trauma. *Annals of Surgery* 1996;224:531-543.
 43. Cerra FB. Nutrient modulation of inflammatory and immune function. *American Journal of Surgery* 1991;161:230-234.
 44. Daly JM, Lieberman MD, Goldfine J, Shou J, Weitraub F, Rosato EF, Lavin P. Enteral nutrition with supplemental arginine, RNA and omega-3 fatty acids in patients after operation: immunologic, metabolic, and clinical outcome. *Surgery* 1992;112:56-57.
 45. Heys SD, Walker LG, Smith I, Eremin O. Enteral nutritional supplementation with key nutrients in patients with critical illness and cancer: a meta-analysis of randomized, controlled clinical trials. *Annals of Surgery* 1999;229:467-477.
 46. Saffle JR, Wiebke G, Jennings K, Morris SE, Barton RG. Randomized trial of immune-enhancing enteral nutrition in burn patients. *Journal of Trauma* 1997;42:793-800.
 47. Mendez C, Jurkovich GJ, Wener MH, Garcia I, Davis D, Mais M, Maier RV. Effects of an immune-enhancing diet in critically injured patients. *Shock* 1997;6:7-12.
 48. Senkal M, Mumme A, Eickhoff U et al. Early postoperative enteral immunonutrition: Clinical outcome and cost-comparison analysis in surgical patients. *Crit Care Med* 1997;25:1489-1496.
 49. Heslin MJ, Latkany L, Leung D et al. A prospective, randomized trial of early enteral feeding after resection of upper gastrointestinal malignancy. *Ann Surg* 1997;226:567-580.
 50. Zaloga GP. Immune enhancing enteral diets: Where's the beef? *Critical Care Medicine* 1998;22:1192-1202.
 51. Kirk HJ, Heys SD. Immunonutrition. *British Journal of Surgery* 2003;90:1459-1460.
 52. Furst P. Old and new substrates in clinical nutrition. *Journal of Nutrition* 1998;48:128:789-796.
 53. Muller JM, Brenner U, Dienst C, Pichlmaier H. Preoperative parenteral feeding in patients with gastrointestinal carcinoma. *Lancet* 1982;1:68-71.
 54. Riso S, Aluffi P, Brugnani M, Farinetti F, Pia F, D'Andrea F. Postoperative enteral immunonutrition in head and neck cancer patients. *Clin Nutr* 2000;19:407-12.
 55. Gálban C, Montejo JC, Mesejo A. 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.
 56. Bower RH, Cerra FB, Bershady B 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.
 57. Saito H. Immunonutrition. *Nippon Geka Gakkai Zasshi* 2004;105(2):213-7.