

# Recomandări pentru nutriția clinică la pacientul critic

Irina Grecu, Daniela Ologoiu, Ioana Grințescu\*

387

## Introducere

Aceste recomandări ROSPEN reprezintă traducerea, adaptarea și combinarea ghidurilor de nutriție enterală și parenterală pentru pacienții critici, elaborate de Societatea Europeană de Nutriție Clinică și Metabolism (ESPEN) în 2006 (1), respectiv 2009 (2). Scopul declarat al acestor ghiduri este de a fi adoptate de către toate Societățile Naționale de profil membre ale Consiliului ESPEN, cu scopul implementării în practica nutrițională și al uniformizării acestei practici la nivel european și internațional. De altfel, ROSPEN a primit aprobarea în Consiliul ESPEN de a traduce și adopta aceste ghiduri, care au fost publicate și în jurnalul său oficial, Revista Română de Nutriție Clinică (3,4).

Populația țintă căreia i se adresează aceste recomandări este reprezentată de pacienții din Terapie Intensivă (TI) care au APACHE II > 10 la internare și durata estimată de ședere în TI de cel puțin 3 zile. Definirea populației țintă este necesară pentru elaborarea unor ghiduri specifice, deoarece termenul de "pacienți din Terapie Intensivă" nu include exclusiv pacienții cu adevărat critici, așa cum reiese din mai multe studii în care nu se face referire la severitatea bolii (1).

Tabelul 1. Grade de recomandare (5,6)

Grad de Recomandare	Nivel de evidență	Trialuri necesare
A	Ia	Meta-analiză cuprinzând doar trialuri randomizate și controlate
	Ib	Cel puțin un studiu randomizat și controlat

\* Clinica Anestezie și Terapie Intensivă, Spitalul Clinic de Urgență București

B	IIa	Cel puțin un studiu controlat și cu design bine făcut, nerandomizat
	IIb	Cel puțin un studiu cu design bine făcut, cvasiexperimental
	III	Studii descriptive non-experimentale, de ex. studii comparative, corelaționale, sau studii de caz
C		Opinia experților și/sau experiența clinică a unor autorități recunoscute

Aceste grade de recomandare au fost acordate pe baza criteriilor SIGN (7) și ale Agenției pentru Politici de Sănătate și Cercetare (8) și sunt folosite în multe dintre ghidurile și recomandările existente la ora actuală în practica medicală.

**Abrevieri:**

NS – suport nutrițional; EN – nutriție enterală; EEN – nutriție enterală precoce; PN – nutriție parenterală; TI – Terapie Intensivă; LCT – trigliceride cu lanț lung; MCT – trigliceride cu lanț mediu; PUFA – acizi grași polinesaturați; EPA – acid eicosapentanoic; DHA – acid docosahexanoic; CHO – carbohidrați.

*Tabelul 2. Sumarul al recomandărilor*

Subiect	Recomandări	Grad
Indicații	Pacienții critici trebuie să primească NS, deoarece înfometarea sau subnutriția la acești pacienți se asociază cu creșterea morbidității și a mortalității	C
Momentul începerii NS	Toți pacienții la care nu se anticipează reluarea integrală a alimentației orale în 3 zile de la internare trebuie să primească EN sau, dacă aceasta nu este posibilă sau nu este tolerată, PN. Începerea EN sau PN trebuie făcută precoce (în primele 24 de ore de la admisia în TI).	C
Calea de administrare	Nutriția enterală precoce (EEN) este calea preferată de administrare a NS la pacienții critici.	C
	Pacienții critici stabili hemodinamic și cu tract digestiv funcțional trebuie să primească EEN.	C
	La pacienții care tolerează EN în cantitate apropiată de cea necesară, nu este indicată asocierea PN.	A
	Pacienții la care nu s-a atins necesarul caloric după 2 zile de la începerea EEN trebuie să primească PN suplimentar, până la atingerea necesarului caloric.	C
	La pacienții cu subnutriție sau cu boli cronice preexistente, este indicată asocierea PN la EN încă de la început.	C

<p>Necesarul energetic</p>	<p>În timpul fazei acute a bolii critice, NS trebuie să asigure un aport caloric cât mai apropiat de consumul energetic măsurat, cu scopul de a micșora cât mai mult balanța energetică negativă caracteristică acestor pacienți.</p> <p>În absența calorimetriei indirecte, pacienții critici trebuie să primească 25 kcal/kg/zi (calorii totale, inclusiv proteice). Acest necesar trebuie atins în primele 2-3 zile de la începerea NS.</p>	<p>B</p> <p>C</p>
<p>Compoziția SN</p>	<p>Pacienții critici trebuie să primească formule enterale industriale complete, standard sau (în rare cazuri) adaptate, îmbogățite sau nu cu anumiți farmaconutrienți (vezi mai jos).</p> <p>Pacienții care au indicație pentru PN trebuie să primească o soluție completă (aminoacizi, glucoză, trigliceride) cu scopul de a acoperi complet nevoile organismului.</p>	<p>C</p>
<p>Aminoacizi</p>	<p>Pacienții critici trebuie să primească 1,3 – 1,5 g/kg corp greutate ideală/zi de aminoacizi, în combinație cu un aport energetic (lipide și carbohidrați) adecvat.</p> <p>La pacienții care primesc PN, soluția de aminoacizi trebuie să conțină 0,2 – 0,4 g/kg/zi de glutamină (corespunzător la 0,3 – 0,6 g/kg/zi de Ala-Gln</p> <p>Pe cale enterală, glutamina este recomandată la pacienții cu traumă și la cei cu arsuri.</p>	<p>B</p> <p>A</p> <p>A</p>
<p>Lipide</p>	<p>Lipidele trebuie să constituie 40 – 60% din totalul kaloriilor non-proteice și trebuie administrate ca parte integrantă a NS, pentru a preveni apariția deficitului de acizi grași esențiali la pacienții critici.</p> <p>Emulsiile lipidice (LCT, MCT sau mixte) pot fi administrate zilnic, timp de 12-24 de ore, în cantitate de 0,7 – 1,5 g/kg/zi. Se recomandă folosirea emulsiilor lipidice mixte, pentru a scădea cantitatea de LCT administrate.</p> <p>Emulsiile combinate LCT/MCT sunt bine tolerate la pacienții critici, deși studiile nu au putut demonstra un beneficiu clar față de emulsiile LCT clasice.</p> <p>Emulsiile care conțin ulei de măsline sunt bine tolerate la pacienții critici.</p> <p>Adăugarea EPA sau DHA (PUFA n-3 din uleiul de pește) la emulsiile lipidice determină efecte măsurabile asupra membranelor celulare și proceselor inflamatorii. Emulsiile care conțin ulei de pește scad probabil durata de spitalizare la pacienții critici.</p>	<p>B</p> <p>B</p> <p>C</p> <p>B</p> <p>B</p>

Carbhidrați	<p>Necesarul minim de CHO este de 2 g/kg/zi.</p> <p>Hiperglicemia (&gt; 180 g/dl) contribuie la creșterea mortalității și a complicațiilor infecțioase la pacienții critici.</p> <p>Efecte contrare asupra ratei mortalității au fost observate la pacienții la care glicemia a fost menținută strict între 80 și 110 mg/dl și de aceea nu se mai poate face o recomandare clară la ora actuală în favoarea controlului strict al glicemiei la acești pacienți.</p> <p>Există o tendință crescută de a dezvolta hipoglicemie severă la pacienții tratați între limitele stricte ale glicemiei.</p>	<p>B</p> <p>B</p> <p>C</p> <p>A</p>
Micronutrienți	<p>Formulele enterale industriale conțin echivalentul unei doze zilnice standard de micronutrienți (recomandată la adultul sănătos). La pacienții arși, este recomandată suplimentarea cu oligoelemente (Cu, Se, Zn) în doză mai mare decât cea standard.</p> <p>Toate soluțiile de PN trebuie să conțină o doză zilnică de vitamine și oligoelemente.</p>	<p>A</p> <p>C</p>
Tipul de formulă (EN)	<p>Formulele enterale polimerice sunt indicate la marea majoritate a pacienților critici, deoarece nu a putut fi demonstrat vreun avantaj al formulelor oligopeptidice la acești pacienți.</p> <p>Formulele imunomodulatoare ce conțin arginină, nucleotide și acizi grași omega 3 nu sunt indicate la pacienții critici, deoarece pot crește rata mortalității.</p> <p>La pacienții cu ARDS, este indicată o formulă îmbogățită cu PUFA n-3 și antioxidanți.</p>	<p>C</p> <p>B</p> <p>B</p>
Tipul de soluție (PN)	<p>PN trebuie administrată sub forma unei pungi tricamerale complete (3-in-1), care conține aminoacizi, lipide și carbhidrați.</p>	<p>B</p>
Calea de administrare a EN	<p>Nu s-au putut demonstra diferențe semnificative în ceea ce privește eficacitatea EN, dacă aceasta se administrează intragastric sau intrajejunal.</p> <p>La pacienții la care accesul jejunal poate fi obținut în primele 24 de ore de la internarea în TI, este indicată nutriția intrajejunală.</p> <p>La ceilalți pacienți, este recomandată nutriția intragastrică de primă intenție, cea jejunală fiind indicată doar dacă pacientul dezvoltă intoleranță gastrică dovedită.</p> <p>La pacienții cu intoleranță la EN (reziduu gastric crescut), se poate administra metoclopramid sau eritromicina i.v.</p>	<p>C</p> <p>C</p> <p>C</p> <p>C</p>

Calea de administrare a PN	La pacienții critici, PN se administrează de obicei pe cateter venos central.	C
	PN se poate administra pe cale periferică doar pentru scurt timp și utilizând soluții cu osmolaritate redusă (< 850 mOsm/l); de regulă, aceasta se face atunci când PN este suplimentată la EN, cu scopul administrării întregului necesar caloric.	C
	Dacă PN periferică nu poate asigura întregul necesar caloric al pacientului, atunci este indicată PN pe venă centrală.	C

### Indicațiile suportului nutrițional

Pacienții critici trebuie să primească NS, deoarece înfometarea sau subnutriția la acești pacienți se asociază cu creșterea morbidității și a mortalității (Grad C).

391

Nu a fost investigat vreodată timpul maxim de supraviețuire a unui pacient critic în lipsa NS (un astfel de studiu ar fi neetic și nu ar putea fi aprobat în zilele noastre), dar se estimează că acesta este mult mai scurt decât la un om sănătos aflat în greva foamei, de exemplu. Această afirmație se bazează pe faptul că metabolismul pacienților critici este caracterizat prin hipermetabolism pe toate liniile metabolice (numit și autocanibalism, la această categorie de pacienți), ceea ce este în mod esențial deosebit de metabolismul de înfometare la omul sănătos, în care procesele metabolice sunt încetinite și apare un hipometabolism de cruțare.

Un studiu randomizat mai vechi (9), în care pacienți supuși chirurgiei majore au primit nutriție parenterală totală continuă, iar cei din grupul control au primit doar glucoză i.v. (250 – 300 g/zi), a arătat că pacienții care au primit PN completă au avut o rată a mortalității de 10 ori mai mică decât cei care au primit doar glucoză postoperator.

Într-un studiu prospectiv ce a inclus 129 de pacienți, un alt autor a arătat că terapia nutrițională influențează favorabil morbiditatea și mortalitatea la pacienții critici (10). În același studiu, pacienții cu un grad mai scăzut de severitate a bolii, dar cu malnutriție preexistentă, au avut o evoluție a bolii mai nefavorabilă în comparație cu cei care nu au prezentat malnutriție la internare.

Un studiu extrem de citat, care a investigat corelația dintre deficitul de energie acumulat de-a lungul șederii în TI (deficit datorat diferenței dintre aportul și consumul de calorii) și prognosticul pacienților critici, a arătat că după 7 zile de internare în TI, se acumulează un deficit de energie de 12,600 ± 10,520 kcal). Acest deficit s-a corelat semnificativ cu rata totală a complicațiilor și cu cea a complicațiilor infecțioase, cu durata ventilației mecanice, a antibioterapiei și a internării în TI (11).

### **Momentul începerii administrării suportului nutrițional**

Toți pacienții la care nu se anticipează reluarea integrală a alimentației orale în 3 zile de la internare trebuie să primească EN sau, dacă aceasta nu este posibilă sau nu este tolerată, PN (Grad C).

Începerea EN sau PN trebuie făcută precoce (în primele 24 de ore de la admisia în TI (Grad C).

Datorită faptului că, la pacienții critici, răspunsul inflamator și catabolismul indus de acesta este accentuat și prezent încă de la început, întârzierea acordării suportului caloric necesar duce la consumarea propriilor rezerve ale organismului, ceea ce se asociază cu un prognostic nefavorabil, așa cum s-a arătat mai sus. Majoritatea studiilor care au investigat eficiența NS au comparat nutriția (enterală sau parenterală) precoce (începută în primele 24 – 48 de ore de la internare) cu cea tardivă (începută după primele 4-6 zile). Întrucât în majoritatea studiilor, nutriția precoce, fie ea enterală, fie parenterală, s-a asociat cu beneficii clinice semnificative, recomandarea ESPEN și a Societății Canadiene de Nutriție Clinică (12) este ca administrarea NS să fie începută în primele 24 (maxim 48) de ore de la internarea în TI.

### **Calea de administrare a suportului nutrițional**

Nutriția enterală precoce este calea preferată de administrare a NS la pacienții critici (Grad C).

Pacienții critici, stabili hemodinamic și cu tract digestiv funcțional trebuie să primească EEN (Grad C).

La pacienții care tolerează EN în cantitate apropiată de cea necesară, nu este indicată asocierea PN (Grad A).

Pacienții la care nu s-a atins necesarul caloric după 2 zile de la începerea EEN trebuie să primească PN suplimentar, pentru atingerea necesarului caloric (Grad C).

La pacienții cu subnutriție sau cu boli cronice preexistente, este indicată asocierea PN la EN încă de la început (Grad C).

Nutriția enterală reprezintă o cale de administrare a NS mai fiziologică și cu mai puține complicații decât cea parenterală și constituie în consecință prima indicație atunci când este necesară nutriție artificială (1,2,12). Mai exact, nutriția enterală precoce (EEN) reprezintă indicația de elecție la pacienții critici, deoarece aceasta se asociază cu scăderea complicațiilor infecțioase și a duratei de spitalizare, în comparație atât cu nutriția enterală tardivă (13), cât și cu cea parenterală precoce (14) sau tardivă (15). În cazul în

care EEN nu poate fi inițiată în primele 24-48 de ore, atunci trebuie începută PN, întrucât o metaanaliză a demonstrat că mortalitatea este mai mică la pacienții care primesc PN precoce față de cei care primesc EN tardivă (16).

Trebuie remarcat gradul maxim de recomandare, A, al neasocierii PN la EN, dacă aceasta din urmă este tolerată la valori apropiate de necesarul estimat sau calculat (1). Acest grad de recomandare se datorează riscului de supra-alimentare (atunci când se administrează un număr mai mare de calorii decât cel necesar) și a complicațiilor asociate acestora (hiperglicemie, retenție azotată, hipertrigliceridemie, steatoză hepatică, infecții, etc.). Pe de altă parte, trebuie să ținem cont de faptul că nutriția hipocalorică prelungită (> 96 de ore de la admisie) se asociază cu un prognostic nefavorabil (17) și trebuie evitată prin asocierea precoce a PN suplimentar la EN, mai ales la pacienții cu subnutriție preexistentă(1).

### **Necesarul energetic la pacientul critic**

*În timpul fazei acute a bolii critice, NS trebuie să asigure un aport caloric cât mai apropiat de consumul energetic măsurat, cu scopul de a micșora cât mai mult balanța energetică negativă caracteristică acestor pacienți (Grad B).*

*În absența calorimetriei indirecte, pacienții critici trebuie să primească 25 kcal/kg/zi (calorii totale, inclusiv proteice). Acest necesar trebuie atins în primele 2-3 zile de la începerea NS (Grad C).*

Deși EEN este recomandată de rutină la pacienții critici, mulți autori au descris dificultățile existente în practică pentru aplicarea EEN, datorită instabilității hemodinamice și a dozelor crescute de vasopresoare, procedurilor diagnostice și terapeutice la distanță, gastroparezei postoperatorii sau celei asociate catecolaminelor sau opioidelor, absenței protocoalelor și reticenței prescripției medicale (18-21). Aceste impedimente duc de cele mai multe ori la nutriție hipocalorică și creșterea deficitului energetic în prima săptămână de la internarea în TI (11).

La ora actuală, cea mai bună metodă de determinare a necesarului energetic este calorimetria indirectă, dar aceasta nu este disponibilă în multe secții de TI (22). Ecuațiile recomandate în practică, cum ar fi clasică Harris-Benedict, nu sunt relevante la pacientul critic, acestea putând supra- sau subestima semnificativ necesarul caloric (23,24).

"Cifra magică" de 25 kcal/kg/zi a fost dedusă din măsurători repetate cu ajutorul calorimetriei indirecte și reprezintă o metodă simplă și rapidă de utilizat în practică. Recent, această valoare a fost contestată într-un studiu pilot care a comparat măsurarea necesarului caloric prin calorimetrie

indirectă cu estimarea pe baza cifrei de 25 kcal/kg/zi. Rezultatele acestui studiu au arătat că pacienții tratați pe baza măsurării necesarului energetic (control strict zilnic al aportului caloric) au avut o mortalitate și o durată de spitalizare de două ori mai mică decât pacienții care au primit necesarul estimat pe baza cifrei magice (25). Totodată, pacienții din grupul cu 25 kcal/kg/zi au primit semnificativ mai puține calorii decât cei din grupul cu calorimetrie indirectă zilnică, ceea ce explică influența asupra mortalității și duratei de spitalizare. Aceste rezultate pledează în favoarea suplimentării precoce cu PN la EEN, pentru atingerea întregului necesar caloric cât mai repede posibil după internarea în TI (26).

Totuși, trebuie subliniat încă odată faptul că hiperalimentația are efecte nefavorabile asupra prognosticului pacienților critici și trebuie evitată prin orice mijloace (27,28).

### Compoziția suportului nutrițional

#### Aminoacizii

Pacienții critici trebuie să primească 1,3 – 1,5 g/kg corp greutate ideală/zi de aminoacizi, în combinație cu un aport energetic (lipide și carbohidrați) adecvat (Grad B).

*La pacienții care primesc PN, soluția de aminoacizi trebuie să conțină 0,2 – 0,4 g/kg/zi de glutamină (corespunzător la 0,3 – 0,6 g/kg/zi de Ala-Gln Grad A).*

Pe cale enterală, glutamina este recomandată la pacienții cu traumă și la cei cu arsuri (Grad A).

Scopul principal al administrării de proteine sau aminoacizi este de a asigura precursori pentru sinteza proteică la nivelul sistemului imun și al mucoasei digestive, economisind astfel rezervele de proteine ale organismului (de la nivelul mușchilor scheletici). În timp ce necesarul caloric poate fi măsurat prin calorimetrie indirectă, necesarul de proteine nu poate fi decât estimat, întrucât balanța de azot nu este o măsură fidelă a acestui necesar, ci mai degrabă o măsură a catabolismului proteic, adică a severității bolii acute (2). Estimarea necesarului se face pe *kg corp greutate ideală*, întrucât greutatea actuală la pacienții critici poate fi fals crescută, datorită edemelor.

Infuzia de aminoacizi pe cale intravenoasă are cel mai bun efect anabolic atunci când se face în combinație cu glucoză și insulină (29). În condiții de boală critică, sinteza crescută de hormoni de stress și mediatori ai inflamației inhibă efectul anabolic al insulinei și aminoacizilor, ceea ce conduce inevitabil, împreună cu repausul la pat (lipsa activității fizice), la pierderea importantă a masei musculare la pacienți cu traumă severă sau



sepsis, în ciuda suportului nutrițional agresiv (30). S-a observat că efectul anabolic maxim este atins la o rată de infuzie a aminoacizilor de 1,3 – 1,5 g/kg/zi. Un aport peste această valoare nu stimulează în plus sinteza proteică, dar poate crește gradul de retenție azotată și chiar precipita o insuficiență renală incipientă. Același necesar este recomandat și pentru nutriția enterală (2). Necesarul este crescut la pacienții cu insuficiență renală și epurare extrarenală continuă, la cei care primesc nutriție hipocalorică (de ex. la obezi), sau la cei cu subnutriție preexistentă, dar nu se cunoaște exact care este acesta.

*Glutamina* este cel mai abundent aminoacid din organismul uman, fiind predominant stocată în mușchii scheletici și în mai mică măsură în plămâni și rinichi. Funcțiile sale sunt multiple: substrat energetic principal în țesuturi cu replicare rapidă, cum ar fi mucoasa intestinală și celulele imune, crescând astfel capacitatea de apărare imună a organismului, donor de atomi de carbon în ciclul Krebs, precursor de glutation (crescând astfel capacitatea de apărare la stresul oxidativ), inhibitor al sintezei de citokine (prin stimularea proteinelor de șoc caloric, HSP), scade incidența hiperglicemiei și necesarul de insulină la pacienții critici, etc (32–34).

La pacientul critic, există un deficit între necesarul de glutamină la nivelul ficatului și celulelor imune și capacitatea de sinteză a acesteia la nivelul musculaturii scheletice. În astfel de condiții, glutamina devine în consecință un aminoacid "condiționat esențial" și este necesară suplimentarea sa exogenă (35,36). Într-adevăr, concentrația plasmatică a glutaminei este scăzută precoce, încă de la internarea în TI și aceasta se asociază cu creșterea mortalității în TI (37). De aceea, glutamina poate fi considerată, alături de albumina sau colesterol, un biomarker.

Deși rolul glutaminei începea să fie cunoscut încă din anii '60 ai secolului trecut, administrarea sa a fost împiedicată de lipsa de stabilitate în soluție a glutaminei pure. Această problemă a fost depășită odată cu utilizarea glutaminei sub formă de dipeptid, legată de alanină sau de glicină (38). Forma comercială care există pe piață la ora actuală este Ala-Gln.

În ultimii ani, au fost publicate mai multe studii care demonstrează beneficiile clinice ale administrării de glutamină și chiar metaanalize. Pe baza acestora, toate ghidurile de nutriție clinică la pacientul critic (2,12) recomandă administrarea de rutină a glutaminei, pe cale parenterală, la toți pacienții critici care primesc nutriție parenterală (totală sau parțială), datorită beneficiilor sale clinice în sensul scăderii mortalității, a complicațiilor și a duratei de spitalizare la acești pacienți.

În ceea ce privește glutamina administrată pe cale enterală, recomandările

actuale sunt doar pentru pacienții cu traumă și cei cu arsuri (1), pe baza studiilor care au demonstrat scăderea infecțiilor severe la pacienții traumatici (40), iar la pacienții arși scăderea mortalității (41), a duratei de spitalizare și de vindecare a plagilor (42,43).

### Lipidele

Lipidele trebuie să constituie 40 – 60% din totalul caloriilor non-proteice și trebuie administrate ca parte integrantă a NS, pentru a preveni apariția deficitului de acizi grași esențiali la pacienții critici (Grad B).

Pacienții cu ARDS trebuie să primească EN îmbogățită cu acizi grași polinesaturați omega 3 și antioxidanți (Grad B).

Emulsiile lipidice (LCT, MCT sau mixte) pot fi administrate zilnic, timp de 12-24 de ore, în cantitate de 0,7 – 1,5 g/kg/zi (Grad B).

Se recomandă folosirea emulsiilor lipidice mixte, pentru a scădea cantitatea de LCT administrate.

Emulsiile combinate LCT/MCT sunt bine tolerate la pacienții critici, deși studiile nu au putut demonstra un beneficiu clar față de emulsiile LCT clasice (Grad C).

Emulsiile care conțin ulei de masline sunt bine tolerate la pacienții critici (Grad B).

Adăugarea EPA sau DHA (PUFA n-3 din uleiul de pește) la emulsiile lipidice determină efecte măsurabile asupra membranelor celulare și proceselor inflamatorii. Emulsiile care conțin ulei de pește scad probabil durata de spitalizare la pacienții critici (Grad B).

Lipidele sunt parte integrantă a NS, enteral sau parenteral, constituind sursă de energie și de acizi grași esențiali. Administrarea de lipide permite scăderea aportului de carbohidrați și un mai bun control al glicemiei la pacienții critici (2). În plus, anumite tipuri de lipide sunt utilizate în scop imunomodulator. Într-adevăr, acizii grași pot influența procesele inflamatorii și imunitatea prin efectele asupra structurii și funcției membranelor celulare, modificări ale profilului mediatorilor inflamației și alterări de expresie a genelor (44-46).

Așadar, tipul și cantitatea de lipide administrate la pacienții critici pot juca un rol important asupra prognosticului clinic (46).

Efectele administrării unei formule enterale cu conținut crescut de lipide de tipul EPA, acid  $\gamma$ -linolenic (precursor de EPA și DHA) și antioxidanți au fost investigate într-un singur studiu prospectiv, randomizat, controlat, dublu-orb (47). În acest studiu au fost evaluați 98 de pacienți; cei din grupul de studiu au avut un număr semnificativ mai mic de neutrofile în lichidul de

lavaj bronhoalveolar și o reducere semnificativă a incidenței insuficiențelor de organ, a duratei de ventilație mecanică și de internare în TI (47).

În ceea ce privește administrarea pe cale parenterală, emulsiile lipidice comerciale utilizate în PN conțin trigliceride și fosfolipide (ca emulsificator). Există mai multe astfel de emulsii:

- din ulei de soia: acestea se mai numesc și LCT (trigliceride cu lanț lung);
- mixturi farmaceutice (de obicei 50/50) de LCT din ulei de soia și MCT din ulei de cocos;
- mixturi farmacologice: acestea sunt mixturi de trigliceride în care fiecare moleculă de glicerol are o distribuție fixă sau aleatorie de acizi grași cu lanț de lungime variabilă;
- mixturi (20:80) de ulei de soia și de măsline;
- mixturi de lipide "balansate", de ex. mixtura 30:30:25:15 ulei de soia, MCT, ulei de măsline și ulei de pește.
- uleiul de pește este, de asemenea, disponibil și separat, ca emulsie 10 sau 20 % ; acesta se folosește ca supliment intravenos, indiferent dacă pacientul primește EN sau PN.

Administrarea de lipide la pacientul critic, cel puțin în fazele inițiale ale bolii, a fost la un moment dat prohibită, după ce o metaanaliză mai veche, ce a inclus la un loc studii la pacienți chirurgicali și pacienți critici, a sugerat că emulsiile lipidice cresc rata complicațiilor (45). Din păcate, în această metaanaliză, numărul total de calorii și de carbohidrați administrați nu a fost bine controlat, în multe cazuri fiind vorba de hiperalimentație, ceea ce ar putea explica rezultatele. Alte două revizii sistematice ulterioare (46,48) nu au putut demonstra vreun beneficiu semnificativ al unei emulsii lipidice față de celelalte asupra parametrilor imuni.

Cu toate că nu există o diferență clară în aceste metaanalize și revizii sistematice în ceea ce privește tipul de emulsii lipidice, ținând cont de faptul că lipidele de tip LCT sunt precursori de acid arachidonic și deci de mediatori ai inflamației, Societatea Americană de Nutriție Clinică (ASPEN) recomandă ca în prima săptămână de spitalizare în TI, la pacienții care primesc PN să se administreze o emulsie lipidică ce nu conține doar LCT (grad D – opinia experților).

Primele emulsii lipidice utilizate în practică ce nu conțin exclusiv LCT au fost mixturile MCT/LCT. MCT sunt mai ușor metabolizabile și încorporate în membranele celulare decât LCT. Aceste mixturi au fost intens studiate în ultimele 2 decenii, demonstrându-se suficientă toleranța lor în utilizarea de scurtă sau lungă durată la diverse categorii de pacienți, inclusiv la cei critici

(46). Deși unele studii au aratat în plus efecte benefice, cu ameliorarea funcției respiratorii la pacienții critici ventilați mecanic (50-52), numărul mic de pacienți inclus în aceste studii împiedică o recomandare fermă în ceea ce privește utilizarea de rutină a emulsiilor mixte MCT/LCT (2).

Oleii de măsline, cunoscut component al dietei mediteraneene, a fost de curând inclus în emulsiile lipidice folosite la pacienții critici, dovedind efecte benefice asupra funcției hepatice (prin scăderea nivelului de TNF- $\alpha$ ) (53) și toleranță bună în utilizare atât de scurtă (54), cât și de lungă durată (55).

Oleii de pește, ce conține precursori de EPA și DHA a fost intens studiat în ultimii ani, datorită proprietăților sale imunomodulatoare dovedite. Mecanismele sale de acțiune în cazul bolii critice sunt multiple și incomplet elucidate, deși majoritatea acestora au fost descrise recent (56). În principal, acestea sunt reprezentate de scăderea sintezei de prostaglandine și leucotriene proinflamatorii (prin competiție metabolică, PUFA n-3 având afinitate enzimatică mai mare decât PUFA n-6, ceea ce conduce la o proporție mai mare de EPA și DHA în membranele celulare și o reducere consecutivă a proporției de acid arachidonic), scăderea sintezei de citokine, cum ar fi TNF- $\alpha$ , IL-6 și IL-8 și scăderea amplitudinii reacției proinflamatorii de stress (57).

În ceea ce privește parametrii clinici, câteva studii au demonstrat scăderea complicațiilor infecțioase, a necesarului de antibiotice, a duratei de spitalizare și chiar scăderea ratei mortalității la pacienții la care s-a administrat ulei de pește în doză de 0,1 – 0,2 g/kg/zi (58). Cele mai importante beneficii s-au obținut la pacienții cu sepsis abdominal (58-60).

O revizie recentă a literaturii privind suplimentarea cu ulei de pește la pacienții critici a concluzionat scăderea semnificativă a duratei de spitalizare la acești pacienți (61).

Emulsiile lipidice balansate, conținând LCT, MCT, ulei de pește  $\pm$  ulei de măsline au început recent a fi utilizate în practică. O astfel de emulsie, conținând LCT:MCT:ulei de măsline:ulei de pește 30:30:25:15, este mai bine tolerată din punct de vedere hepatic și oferă un status antioxidant mai bun la pacienții critici decât o emulsie care conține exclusiv LCT (62,63).

### **Carbohidrații**

Necesarul minim de CHO este de 2 g/kg/zi (Grad B).

Hiperglicemia (> 180 g/dl) contribuie la creșterea mortalității și a complicațiilor infecțioase la pacienții critici (Grad B).

Efecte contrare asupra ratei mortalității au fost observate la pacienții la care glicemia a fost menținută strict între 80 și 110 mg/dl și de aceea nu se mai poate face o recomandare clară la ora actuală în favoarea controlului strict al glicemiei la acești pacienți (Grad C).

Există o tendință crescută de a dezvolta hipoglicemie severă la pacienții tratați între limitele stricte ale glicemiei (Grad A).

Carbhidrații nu sunt nutrienți esențiali pentru organismul uman, așa cum sunt anumiți aminoacizi, acizi grași sau micronutrienți (64). Capacitatea metabolică de gluconeogeneză din lactat, glicerol și aminoacizi la nivelul ficatului (65), dar și în alte organe, cum ar fi mușchiul și intestinul (66) este suficientă pentru a asigura necesarul de glucoză. Cu toate acestea, glucoza este o sursă de energie sigură și convenabilă în cadrul NS. În plus, intervine și în homeostazia stresului oxidativ, prin sinteza NADPH în cadrul șuntului pentozofosfaților și stimulează sinteza de aminoacizi prin furnizarea de intermediari în ciclul Krebs. O cantitate minimă de 2 g/kg/zi de glucoză exogenă este necesară pentru a împiedica gluconeogeneza din aminoacizi, pentru țesuturile dependente de glucoză (de ex. creierul) (2).

Hiperglicemia este un semnal proinflamator și prooxidant și se datorează rezistenței la insulină caracteristică reacției de stress (2). Aceste efecte se traduc clinic prin creșterea incidenței infecțiilor severe, a disfuncțiilor de organe și a mortalității. Prevenirea hiperglicemiei prin administrarea de insulină s-a dovedit a scădea incidența complicațiilor infecțioase și durata de spitalizare la pacienții supuși chirurgiei cardiace (67) și la cei cu boli critice medicale (68), dar ulterior mai multe studii care au investigat controlul strict al glicemiei la pacienții critici au fost oprite prematur, datorită incidenței mari a hipoglicemiei severe. Ultimul studiu multicentric publicat, NICE SUGAR, a inclus 6104 pacienți critici medicali și chirurgicali, la care glicemia a fost menținută strict între 80 și 110 mg/dl, sau între limite mai largi, de până la 180 mg/dl. Mortalitatea a fost semnificativ mai mare la grupul cu control strict al glicemiei, ca și episoadele de hipoglicemie severă (69).

### Micronutrienții

Formulele enterale industriale conțin echivalentul unei doze zilnice standard de micronutrienți (recomandate la adultul sănătos). La pacienții arși, este recomandată suplimentarea cu oligoelemente (Cu, Se, Zn) în doză mai mare decât cea standard (Grad A).

Toate soluțiile de PN trebuie să conțină o doză zilnică de vitamine și oligoelemente (Grad C).

Micronutrienții (vitamine și oligoelemente) constituie parte integrantă a NS. În plus, multe vitamine și oligoelemente joacă un rol important antioxidant, acesta fiind esențial la pacientul critic, la care stresul oxidativ este crescut (70). Formulele enterale industriale conțin echivalentul unei doze

zilnice de micronutrienți recomandată la adultul sănătos, dar la pacientul critic acest necesar este crescut. Soluțiile parenterale industriale nu conțin micronutrienți, datorită problemelor de degradare a vitaminelor fotosensibile și de stabilitate a soluției cu adaos de oligoelemente. Aceștia trebuie adăugați zilnic, chiar înainte de începerea perfuziei intravenoase a soluției de PN. Din păcate, acest lucru nu este respectat cu strictețe nici chiar în spitalele universitare, astfel încât aproape 50% dintre pacienții care primesc PN nu primesc și micronutrienți (71). În plus, dacă necesarul de calorii și macronutrienți poate fi determinat cu ajutorul calorimetriei indirecte, necesarul de oligoelemente și vitamine nu poate fi măsurat la majoritatea pacienților critici, de aceea se recomandă în general "o doză zilnică", indiferent de statusul catabolic sau greutatea corporală a pacientului (2).

Dintre oligoelemente, deficitul de seleniu este cel mai puternic corelat cu stresul oxidativ crescut la pacienții critici (72). La pacienții arși, suplimentarea timp de 30 de zile pe cale enterală cu 2,9  $\mu\text{mol}$  Se, 40,4  $\mu\text{mol}$  Cu și 406  $\mu\text{mol}$  Zn, a dus la scăderea infecțiilor pulmonare și a duratei totale de spitalizare (73). Aceleași beneficii au fost obținute la pacienții arși și dacă Se, Cu și Zn au fost administrate pe cale parenterală (74).

De-a lungul ultimului deceniu, mai multe studii au căutat să demonstreze beneficiile suplimentării parenterale cu Se, în doze variabile. Rezultatele acestor studii, prezentate într-o meta-analiză (75) și o revizie sistematică (76), au fost însă contradictorii, arătând chiar dezavantajele suplimentării cu Se în doză crescută, de 4000 $\mu\text{g}$ /zi (77).

Pe baza acestor evidențe, la ora actuală nu se poate face o recomandare separată în ceea ce privește suplimentarea seleniului la pacienții critici, în afara celei de a suplimenta PN cu o doză zilnică de vitamine și oligoelemente (2, 12).

O mențiune aparte trebuie făcută pentru pacienții cu dializă renală continuă, la care pierderile de micronutrienți hidrosolubili pot fi importante. Acești pacienți au nevoie de 1, până la 2 doze zilnice de Se, Zn și vitamina B1 (78), iar acestea trebuie suplimentate în consecință.

Problema majoră a suplimentării cu oligoelemente este că acestea nu se găsesc în fiole separate, ci ca un amestec, iar administrarea repetată de doze crescute poate produce toxicitatea unora dintre aceste oligoelemente, cum ar fi manganul (79). În viitor, se caută soluții pentru condiționarea separată a oligoelementelor.

Vitaminele trebuie suplimentate la pacienții critici care primesc PN sau care prezintă deficiențe la internare în TI. O atenție specială trebuie acordată vitaminei B1 (tiamina), care este frecvent deficitară la pacienții internați în urgență. Acești pacienți, ca și cei consumatori cronici de etanol, trebuie să

primească în primele 3 zile de la internare tiamină în doză de 100-300 mg/zi, cu scopul de a preveni eventualele efecte adverse neurologice asociate cu administrarea de glucoză din PN (Grad B).

Vitamina E, în particular izoforma sa,  $\alpha$ -tocoferol, este conținută în toate emulsiile lipidice comerciale, de aceea, suplimentarea sa nu este în general necesară.

Ca și pentru oligoelemente, anumite categorii de pacienți, cum ar fi cei cu arsuri majore, sau cei aflați în dializă continuă sunt la risc crescut de deficit sever de vitamine hidrosolubile (mai ales C și B1) (78), de aceea acestea trebuie suplimentate în doze mai mari de 2-3 ori decât cele recomandate în general la pacienții critici (Grad C).

### Tipul de formulă enterală

Formulele enterale polimerice sunt indicate la marea majoritate a pacienților critici, deoarece nu a putut fi demonstrat vreun avantaj al formulelor oligopeptidice la acești pacienți (Grad C).

Formulele imunomodulatoare ce conțin arginină, nucleotide și acizi grași omega 3 nu sunt indicate la pacienții critici, deoarece pot crește rata mortalității (Grad B).

La pacienții cu ARDS, este indicată o formulă îmbogățită cu PUFA n-3 și antioxidanți (Grad B).

Formulele oligopeptidice sau chiar elementale au fost investigate la pacienții critici în 4 studii prospective randomizate și controlate (80-83), pe baza prezumției că insuficiența intestinală frecvent prezentă la acești pacienți se asociază și cu o insuficiență enzimatică, ceea ce ar îngreuna digestia proteinelor integrale (prezente în formulele polimerice standard). Niciunul dintre aceste studii nu a putut demonstra vreun beneficiu asupra prognosticului clinic, două studii au demonstrat scăderea incidenței diareei (81,83), în timp ce unul a demonstrat efectul contrar asupra diareei (84), iar al patrulea niciun efect (80). Deoarece aceste formule oligopeptidice sunt semnificativ mai scumpe decât cele polimerice standard și niciun beneficiu clinic nu a putut fi susținut până acum, folosirea lor la pacienții critici nu este recomandată (Grad C).

Formulele imunomodulatoare au apărut după demonstrarea efectelor asupra răspunsului imun, cel puțin la nivel experimental, al unor nutrienți (denumiți imunonutrienți), cum ar fi arginina, acizii grași polinesaturați omega-3, nucleotidele ARN, glutamina, etc. Din păcate, cele mai investigate în practică au fost formulele ce conțin un anumit amestec de imunonutrienți: arginină, nucleotide ARN și PUFA n-3. Acest lucru nu a permis distinge-

rea între efectele clinice ale unuia sau altuia dintre imunonutrienți, și, deși o astfel de formulă s-a dovedit a scădea incidența complicațiilor infecțioase și a duratei de spitalizare la pacienții neoplazici chirurgicali (84), la pacienții critici (APACHE > 15), utilizarea acestei formule poate crește rata mortalității și este de aceea contraindicată (Grad B) (84-86).

Pentru pacienții cu ARDS, evidențele pentru recomandarea de a folosi o formulă enterală îmbogățită în ulei de pește și antioxidanți (46) au fost prezentate mai sus, în subcapitolul "Lipide" (Grad B).

### Tipul de soluție parenterală

PN trebuie administrată sub forma unei pungi tricamerale complete (3-în-1), care conține aminoacizi, lipide și carbohidrați (Grad B).

Soluțiile de macro- și micronutrienți pot fi administrate separat, sau împreună, sub formă de "all in one", sau "3 în 1". Punga sau recipientul care conține "3 in 1" se prepară fie în farmacia spitalului (fiind necesare condiții de sterilitate absolută – soba cu flux laminar, etc.), fie industrial, ca pungi tricamerale, ce conțin separat aminoacizii și electrolitii, glucoza și emulsia lipidică. Aceste pungi tricamerale se amestecă exact înainte de administrare, la patul bolnavului, când se adaugă și soluțiile de vitamine și oligoelemente.

Administrarea separată a soluțiilor de aminoacizi, glucoză lipide și electroliti este necesară în foarte rare cazuri, atunci când pacientul prezintă alterări metabolice și electrolitice particulare. De asemenea, acest mod de administrare necesită manipulări multiple ale liniilor venoase și se asociază cu creșterea riscului de erori de administrare, complicații septice sau metabolice (87).

S-a demonstrat faptul că utilizarea soluțiilor industriale de tipul "3 în 1" are costul cel mai redus față de administrarea separată sau prepararea în farmacia spitalului a pungii de "3 în 1" și este cel mai agreat mod de administrare de către personalul mediu (88). Un consens ASPEN recent (89) recomandă un proces standardizat pentru administrarea PN, cu scopul de a crește siguranța și beneficiile pacientului și în același timp, de a eficientiza utilizarea resurselor.

### Calea de administrare a nutriției enterale

Nu s-au putut demonstra diferențe semnificative în ceea ce privește eficacitatea EN, dacă aceasta se administrează intragastric sau intrajejunal (Grad C).

La pacienții la care accesul jejunal este obținut în primele 24 de ore de la internarea în TI, este indicată nutriția intrajejunală (Grad C).



La ceilalți pacienți este recomandată nutriția intragastrică de primă intenție, cea jejunală fiind indicată doar dacă pacientul dezvoltă intoleranță gastrică dovedită (Grad C).

La pacienții cu intoleranță la EN (reziduu gastric crescut), se poate administra metoclopramid sau eritromicina i.v. (Grad C).

Nutriția intrajejunală a fost calea preferată de administrare a EEN în majoritatea studiilor care au arătat beneficiile acesteia din urmă. Cu toate acestea, s-a arătat în 11 studii randomizate că nu există diferențe semnificative între cele două metode în ceea ce privește cantitatea de NS administrată (90), mortalitatea sau durata de spitalizare, deși în unele studii incidența pneumoniei a fost mai mică la pacienții care au primit nutriție jejunală (91-93). Pacienții chirurgicali (laparotomizați recent) prezintă de obicei intoleranță gastrică în primele 48-72 de ore postoperator. De aceea, la aceștia este recomandată inserția unei sonde nazojejunale sau a unei jejunostomii minime pe cateter pentru EEN (Grad C). De asemenea, pacienții critici la care inserția unei sonde nazojejunale, cu sau fără control endoscopic este fezabilă în primele 24 de ore de la internare, au indicație de EEN intrajejunală (Grad C). La restul pacienților critici, nu este indicată nutriția intrajejunală, atât timp cât nu au intoleranță gastrică dovedită (Grad C).

Prokineticele au fost mult timp folosite la pacienții critici, dar o metaanaliză care a inclus 18 studii randomizate publicate înainte de 2002 nu a avut rezultate concludente (94). Studiile ulterioare nu au putut, de asemenea, demonstra beneficii semnificative (95-97). Acest lucru recomandă ca *prokineticele să nu fie administrate de rutină la pacienții critici* (Grad A). În condițiile în care cisapridul a fost scos de pe piață, doar metoclopramidul sau eritromicina pot fi folosite, dar numai pe *cale intravenoasă*, la acești pacienți (Grad C).

### **Calea de administrare a nutriției parenterale**

La pacienții critici, PN se administrează de obicei pe cateter venos central (Grad C).

PN se poate administra pe cale periferică doar pentru scurt timp și utilizând soluții cu osmolaritate redusă (< 850 mOsm/l); de regulă, aceasta se face atunci când PN este suplimentată la EN, cu scopul administrării întregului necesar caloric (Grad C)

Dacă PN periferică nu poate asigura întregul necesar caloric al pacientului, atunci este indicată PN centrală (de regulă, atunci când se administrează nutriție parenterală totală) (Grad C).

În general, osmolaritatea soluției de PN complete depășește 850 mOsm/l, ceea ce face necesară administrarea sa pe cateter venos central, de regulă multiluminal, cu un lumen dedicat pentru PN, separat față de cel pentru soluții de repleție volemică, medicație sau pentru monitorizare. PN poate fi administrată și pe venă periferică, de regulă una dintre venele antebrăului, dar volumul și cantitatea de nutrienți administrate sunt limitate de calibrul mai mic al venei (față de al venei centrale) și de osmolaritatea redusă (< 850mOsm/l). De aceea, PN periferică nu poate de cele mai multe ori acoperi întregul necesar caloric la pacienții critici. Ea se folosește, de exemplu, în primele zile de la începerea EEN, pentru a suplimenta restul caloriilor ce nu sunt tolerate pe cale enterală, deși această practică nu a fost testată în vreun trial randomizat.

O altă abordare a unei vene centrale, de regula vena subclaviculară, este cu ajutorul cateterului central cu inserție periferică (PICC), la nivelul venei cefalice a brațului. Și în acest caz, fluxul de administrare este limitat de lungimea cateterului, dar este posibilă utilizarea soluțiilor de PN cu osmolaritate crescută și deci permite nutriție parenterală totală, atunci când este indicată. O revizie sistematică a literaturii care compară PICC cu cateterele venoase clasice pentru PN la pacienții chirurgicali (98) concluzionează că PICC se asociază mai frecvent și mai rapid cu episoade trombotice, flebita de cateter fiind mai frecventă, iar aproximativ 40% dintre PICC au trebuit suprimate de aceea, înainte de terminarea terapiei nutriționale.

Un studiu prospectiv care a analizat factorii de risc pentru infecții de cateter la pacienții care primesc PN a arătat că incidența acestora poate fi scăzută cu 66% prin utilizarea de catetere impregnate cu antibiotic, iar riscul de infecție este mai mic la PICC decât la cateterul venos central clasic (99).

#### BIBLIOGRAFIE

1. Kreymann KG, Berger MM, Deutz NEP, et al. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Intensive Care. Clin Nutr 2006; 25:210-23.
2. Singer P, Berger MM, Van den Berghe G, et al. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: Intensive Care. Clin Nutr 2009; 28:387-400.
3. Kreymann KG, Berger MM, Deutz NEP, et al. Recomandări privind nutriția clinică la pacienții critici. Rom J Clin Nutr 2006; 1:295-304.
4. Singer P, Berger MM, Van den Berghe G, et al. Recomandări pentru nutriția parenterală la pacienții critici. Rom J Clin Nutr 2009; vol 4, in press.
5. Schütz T, Herbst B, Koller M. Methodology for the development of the ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition. Clin Nutr 2006; 25:203-9.
6. Bozzetti F, Forbes A. The ESPEN clinical practice guidelines on Parenteral Nutrition: Present status and perspectives for future research. Clin Nutr 2009; 28:359-64.
7. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. SIGN guidelines – an introduction to SIGN methodology for the development of evidence-based clinical guidelines, Edinburgh, SIGN Publication No. 39, SIGN Secretariat, Royal College of Physicians of Edinburgh, 1999.
8. Agency for Health Care Policy and Research. Clinical Practice Guideline No. 1. AHCPR Publication No.

- 92-0023, 1993.
9. Sandström R, Drott C, Hyltander A, et al. The effect of postoperative intravenous feeding (TPN) on outcome following major surgery evaluated in a randomized study. *Ann Surg* 1993;217:185-95.
  10. Giner M, Laviano A, Mequid MM, Gleason JR. In 1995 a correlation between malnutrition and poor outcome in critically ill patients still exists. *Nutrition* 1996;12:23-9.
  11. Villet S, Chioloro RL, Bollmann MD, et al. Negative impact of hypocaloric feeding and energy balance on clinical outcome in ICU patients. *Clin Nutr* 2005;24:502-9.
  12. Canadian clinical practice guidelines for nutrition support in mechanically ventilated, critically ill adult patients. Updated recommendations, January 2009. [www.criticalcarenutrition.com/docs/cpg/srrev.pdf](http://www.criticalcarenutrition.com/docs/cpg/srrev.pdf)
  13. Marik PE, Zaloga GP. Early enteral nutrition in acutely ill patients: a systematic review. *Crit Care Med* 2001; 29:2264-2270.
  14. Peter JV, Moran JL, Phillips-Hughes J. A metaanalysis of treatment outcomes of early enteral versus early parenteral nutrition in hospitalized patients. *Crit Care Med* 2005; 33:213-220.
  15. Braunschweig CL, Levy P, Sheean PM, Wang X. Enteral compared with parenteral nutrition: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2001; 74:534-542.
  16. Simpson F, Doig GS. Parenteral vs enteral nutrition in the critically ill patient: a meta-analysis of trials using the intention to treat principle. *Intensive Care Med* 2005; 31:12-23.
  17. Berger MM, Chioloro RL. Hypocaloric feeding: pros and cons. *Curr Opin Crit Care* 2007; 13:180-186.
  18. Jolliet P, Pichard C, Biolo G, et al. Enteral nutrition in intensive care patients: a practical approach. *Intensive Care Med* 1998;24:848-59.
  19. McClave SA, Sexton LK, Spain DA, et al. Enteral tube feeding in the intensive care unit: factors impeding adequate delivery. *Crit Care Med* 1999;27:1252-6.
  20. Barr J, Hecht M, Flavin KE, et al. Outcomes in critically ill patients before and after the implementation of an evidence-based nutritional management protocol. *Chest* 2004;125:1446-57.
  21. Montejo JC. Enteral nutrition-related gastrointestinal complications in critically ill patients: a multicenter study. The nutritional working group of the Spanish society of intensive care medicine and coronary units. *Crit Care Med* 1999;27:1447-53.
  22. Singer P, Cohen JD. Clinical indications of indirect calorimetry in the intensive care setting. Year book of intensive care and emergency medicine. In: Vincent JL, editor. Berlin: Springer; 2003. p. 912-22.
  23. White MS, Shepherd RW, McEnery JA. Energy expenditure in 100 ventilated, critically ill children: improving the accuracy of predictive equations. *Crit Care Med* 2000;28:2307-12.
  24. MacDonald A, Hildebrandt L. Comparison of formulaic equations to determine energy expenditure in the critically ill patient. *Nutrition* 2003;19:233-9.
  25. Anbar R, Theilla M, Fisher H, Lev S, Madar Z, Singer P. Decrease in hospital mortality in tight caloric balance control study: the preliminary results of the TICACOS study. *Clin Nutr Suppl* 2008;27:S11.
  26. Heidegger CP, Romand JA, Treggiari MM, Pichard C. Is it now time to promote mixed enteral and parenteral nutrition for the critically ill patient? *Intensive Care Med* 2007;33:963-5.
  27. Kirshman JA, Parce PB, Martinez A, Diette GB, Brower RG. Caloric intake in medical ICU patients. Consistency of care with guidelines and relationship to clinical outcomes. *Chest* 2003;124:297-305.
  28. Elke G, Schadler D, Engel L, et al. 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.
  29. Biolo G, Tipton KD, Klein S, Wolfe RR. An abundant supply of amino acids enhances the metabolic effect of exercise on muscle protein. *Am J Phys* 1997;273:E122-9.
  30. Streat SJ, Beddoe AH, Hill GL. Aggressive nutritional support does not prevent protein loss despite fat gain in septic intensive care patients. *J Trauma* 1987;27:262-6.
  31. Ishibashi N, Plank LD, Sando K, Hill GL. Optimal protein requirements during the first 2 weeks after the onset of critical illness. *Crit Care Med* 1998;26:1529-35.
  32. Griffiths RD. Evidence for glutamine use in the critically ill. *Proc Nutr Soc* 2001;60:403-10.
  33. Dechelotte P, Grecu I. Intravenous glutamine in ICU patients: clinical evidence and mechanisms of action. *Rom J Clin Nutr* 2008;3:175-9.
  34. Wernerman J. Role of glutamine supplementation in critically ill patients. *Curr Opin Anaesthesiol* 2008;21:155-9.
  35. Soeters PB, Hulsewe K. Scientific basis for glutamine shortage. A clinician's view. *Rom J Clin Nutr* 2007;2:34-41.
  36. Tjader I, Berg A, Wernerman J. Exogenous glutamine: compensating a shortage? *Crit Care Med* 2007;35: S553-6.
  37. Oudemans-van Straaten HM, Bosman RJ, Treskes M, et al. Plasma glutamine depletion and patient outcome in acute ICU admissions. *Intensive Care Med* 2001;27:84-90.
  38. Furst P, Pogan K, Stehle P. Glutamine dipeptides in clinical nutrition. *Nutrition* 1997;13:731-7.

39. Berg A, Bellander BM, Wanecek M, et al. Intravenous glutamine supplementation to head trauma patients leaves cerebral glutamate concentration unaffected. *Intensive Care Med* 2006;32:1741-4.
40. Houdijk AP, Rijnsburger ER, Jansen J, et al. Randomised trial of glutamine-enriched enteral nutrition on infectious morbidity in patients with multiple trauma. *Lancet* 1998;352:772-6.
41. Garrel D, Patenaude J, Nedelec B, et al. Decreased mortality and infectious morbidity in adult burn patients given enteral glutamine supplements: a prospective, controlled, randomized clinical trial. *Crit Care Med* 2003;31: 2444- 9.
42. Peng X, Yan H, You Z, Wang P, Wang S. Effects of enteral supplementation with glutamine granules on intestinal mucosal barrier function in severe burned patients. *Burns* 2004;30:135-9.
43. Zhou YP, Jiang ZM, Sun YH, Wang XR, Ma EL, Wilmore D. The effect of supplemental enteral glutamine on plasma levels, gut function, and outcome in severe burns: a randomized, double-blind, controlled clinical trial. *J Parenter Enteral Nutr* 2003;27:241-5.
44. Calder PC. N-3 polyunsaturated fatty acids and inflammation: from molecular biology to the clinic. *Lipids* 2003;38:343-52.
45. Calder PC. n-3 polyunsaturated fatty acids, inflammation, and inflammatory diseases. *Am J Clin Nutr* 2006;83:1505S-19S.
46. Wanten GJA, Calder PC. Immune modulation by parenteral lipid emulsions. *Am J Clin Nutr* 2007;85:1171-84.
47. Gadek JE, DeMichele SJ, Karlstad MD, et al. Effect of enteral feeding with eicosapentaenoic acid, gamma-linolenic acid, and antioxidants in patients with acute respiratory distress syndrome. *Enteral Nutrition in ARDS Study Group. Crit Care Med* 1999;27:1409-20.
48. Wirtitsch M, Wessner B, Spittler A, et al. Effect of different lipid emulsions on the immunological function in humans: a systematic review with metaanalysis. *Clin Nutr* 2007;26:302-13.
49. McClave SA, Martindale RG, Vanek VW et al. the ASPEN Board of Directors and the American College of Critical Care Medicine. Guidelines for the provision and assessment of nutrition support therapy in the adult critically ill patient. *J Parenter Enteral Nutr* 2009;33:277.
50. Mascians JR, Iglesias R, Bermejo B, Pico M, Rodriguez-Roisin R, Planas M. Gas exchange and pulmonary haemodynamic responses to fat emulsions in acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med* 1998;24:918-23.
51. Smyrniotis VE, Kostopanagioutou GG, Arkadopoulou NF, et al. Long-chain versus medium-chain lipids in acute pancreatitis complicated by acute respiratory distress syndrome: effects on pulmonary hemodynamics and gas exchange. *Clin Nutr* 2001;20:139-43.
52. Faucher M, Bregeon F, Gainnier M, Thirion X, Auffray JP, Papazian L. Cardiopulmonary effects of lipid emulsions in patients with ARDS. *Chest* 2003;124:285-91.
53. Garcia-de-Lorenzo A, Denia R, Atlan P, et al. Parenteral nutrition providing a restricted amount of linoleic acid in severely burned patients: a randomised double-blind study of an olive oil-based lipid emulsion vs. medium/longchain triacylglycerols. *Br J Nutr* 2005;94:221-30.
54. Sala-Vila A, Barbosa VM, Calder PC. Olive oil in parenteral nutrition. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2007;10:165-74.
55. Thomas-Gibson S, Jawhari A, Atlan P, Brun AL, Farthing M, Forbes A. Safe and efficacious prolonged of olive oil based lipid emulsion (ClinOleic) in chronic intestinal failure. *Clin Nutr* 2004;23:697-703.
56. Singer P, Shapiro H, Theilla M, Anbar R, Singer J, Cohen J. Anti inflammatory properties of omega-3 fatty acids in critical illness: novel mechanisms and an integrative perspective. *Intensive Care Med* 2008;34:1580-9.
57. Wachtler P, Konig W, Senkal M, Kemen M, Koller 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.
58. Heller AR, Rossler S, Litz RJ, et al. Omega-3 fatty acids improve the diagnosis-related clinical outcome. *Critical Care Med* 2006;34:972-9.
59. Tappy L, Berger MM, Schwarz JM, et al. Metabolic effects of parenteral nutrition enriched with n-3 polyunsaturated fatty acids in critically ill patients. *Clin Nutr* 2006;25:588-95.
60. Grecu I, Mirea L, Grintescu I. Parenteral fish oil in patients with abdominal sepsis. *Clin Nutr* 2003;22: S23.
61. Mayer K, Seeger W. Fish oil in critical illness. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2008;11:121-7.
62. Schlotzer E, Kanning U. Elimination and tolerance of a new parenteral lipid emulsion (SMOF) a double cross-over study in healthy male volunteers. *Ann Nutr Metab* 2004;48:263-8.
63. Antebi H, Mansoor O, Ferrier C, et al. Liver function and plasma antioxidant status in intensive care unit patients requiring total parenteral nutrition: comparison of 2 fat emulsions. *J Parenter Enteral Nutr* 2004;28:142-8.
64. Westman EC. Is dietary carbohydrate essential for human nutrition? *Am J Clin Nutr* 2002;75:951-3.

65. Joseph SE, Heaton N, Potter D, Pernet A, Umpleby MA, Amiel SA. Renal glucose production compensates for the liver during the anhepatic phase of liver transplantation. *Diabetes* 2000;49:450-6.
66. Mithieux G. New data and concepts on glutamine and glucose metabolism in the gut. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2001;4:267-71.
67. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 2001;345:1359-67.
68. Van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G, et al. Intensive insulin therapy of medical intensive care patients. *N Engl J Med* 2006;354:449-61.
69. Finfer S, Chittock DR, Su SY, et al. NICE-SUGAR study investigators, intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med* 2009;360:1283-97.
70. Alonso de Vega JM, Diaz J, Serrano E, Carbonell LF. Plasma redox status relates to the severity in critically ill patients. *Crit Care Med* 2000;28:1812-4.
71. Kyle U, Jetzer G, Schwarz G, Pichard C. Utilization of total parenteral nutrition (TPN) in a university hospital: a prospective quality control study in 180 patients. *Clin Nutr* 1997;17(Suppl. 1):48.
72. Forceville X, Vitoux D, Gauzit R, Combes A, Lahilaire P, Chappuis P. Selenium, systemic immune response syndrome, sepsis, and outcome in critically ill patients. *Crit Care Med* 1998;26:1536-44.
73. Berger MM, Spertini F, Shenkin A, et al. Trace element supplementation modulates pulmonary infection rates after major burns: a double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Clin Nutr* 1998;68:365-71.
74. Berger MM, Baines M, Raffouf W, et al. Trace element supplements after major burns modulate antioxidant status and clinical course by way of increased tissue trace element concentration. *Am J Clin Nutr* 2007;85:1293-300.
75. Heyland DK. Selenium supplementation in critically ill patients: can too much of a good thing be a bad thing? *Crit Care*. 2007;11:153.
76. Berger MM, Shenkin A. Selenium in intensive care: probably not a magic bullet but an important adjuvant therapy. *Crit Care Med* 2007;35:306-7.
77. Berger MM, Shenkin A, Revelly JP, et al. Copper, selenium, zinc and thiamine balances during continuous venovenous hemodiafiltration in critically ill patients. *Am J Clin Nutr* 2004;80:410-6.
78. Howard L, Ashley C, Lyon D, Shenkin A. Autopsy tissue trace elements in 8 long-term parenteral nutrition patients who received the current U.S. Food and drug administration formulation. *J Parenter Enteral Nutr* 2007;31:388-96.
79. Berger MM, Eggimann P, Heyland DK, et al. Reduction of nosocomial pneumonia after major burns by trace element supplementation: aggregation of two randomised trials. *Crit Care* 2006;10:R153.
80. Mowatt-Larssen CA, Brown RO, Wojtysiak SL, Kudsk KA. Comparison of tolerance and nutritional outcome between a peptide and a standard enteral formula in critically ill, hypoalbuminemic patients. *J Parenter Enteral Nutr* 1992; 16:20-4.
81. Brinson RR, Kolts BE. Diarrhea associated with severe hypoalbuminemia: a comparison of a peptide-based chemically defined diet and standard enteral alimentation. *Crit Care Med* 1988;16:130-6.
82. Heimburger DC, Geels VJ, Bilibrey J, Redden DT, Keeney C. Effects of small-peptide and whole-protein enteral feedings on serum proteins and diarrhea in critically ill patients: a randomized trial. *J Parenter Enteral Nutr* 1997; 21:162-7.
83. Meredith JW, Ditesheim JA, Zaloga GP. Visceral protein levels in trauma patients are greater with peptide diet than with intact protein diet. *J Trauma* 1990;30:825-8.
84. Heyland DK, Novak F, Drover JW, Jain M, Su X, Suchner U. Should immunonutrition become routine in critically ill patients? A systematic review of the evidence. *J Am Med Assoc* 2001;286:944-53.
85. Montejo JC, Zarazaga A, Lopez-Martinez J, et al. Immunonutrition in the intensive care unit. A systematic review and consensus statement. *Clin Nutr* 2003;22:221-33.
86. Nitenberg G. Nutritional support in sepsis: still sceptical? *Curr Opin Crit Care* 2000;6:253-66.
87. Durand-Zaleski I, Delaunay L, Langeron O, Belda E, Astier A, Brun-Bruissson C. Infection risk and cost-effectiveness of commercial bags or glass bottles for total parenteral nutrition. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1997;18:183-8.
88. Pichard C, Schwarz G, Frei A, et al. Economic investigation of the use of three compartment total parenteral nutrition bag: a prospective randomized unblinded controlled study. *Clin Nutr* 2000;19:245-51.
89. Kochevar M, Guenter P, Holcombe B, et al. ASPEN statement on parenteral nutrition standardization. *J Parenter Enteral Nutr* 2007;31:441-8.
90. Boivin MA, Levy H. Gastric feeding with erythromycin is equivalent to transpyloric feeding in the critically ill. *Crit Care Med* 2001;29:1916-9.
91. Kortbeek JB, Haigh PI, Doig C. Duodenal versus gastric feeding in ventilated blunt trauma patients: a randomized controlled trial. *J Trauma* 1999;46:992-6.
92. Montecalvo MA, Steger KA, Farber HW, et al. Nutritional outcome and pneumonia in critical care

- patients randomized to gastric versus jejunal tube feedings. The Critical Care Research Team. *Crit Care Med* 1992;20:1377-87.
93. Taylor SJ, Fettes SB, Jewkes C, Nelson RJ. Prospective, randomized, controlled trial to determine the effect of early enhanced enteral nutrition on clinical outcome in mechanically ventilated patients suffering head injury. *Crit Care Med* 1999;27:2525-31.
  94. Booth CM, Heyland DK, Paterson WG. Gastrointestinal promotility drugs in the critical care setting: a systematic review of the evidence. *Crit Care Med* 2002;30:1429-35.
  95. Berne JD, Norwood SH, McAuley CE, et al. Erythromycin reduces delayed gastric emptying in critically ill trauma patients: a randomized, controlled trial. *J Trauma* 2002;53:422-5.
  96. Curry JJ, Lander AD, Stringer MD. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the prokinetic agent erythromycin in the postoperative recovery of infants with gastroschisis. *J Pediatr Surg* 2004;39:565-9.
  97. Marino LV, Kiratu EM, French S, Nathoo N. To determine the effect of metoclopramide on gastric emptying in severe head injuries: a prospective, randomized, controlled clinical trial. *Br J Neurosurg* 2003;17:24-8.
  98. Turcotte S, Dube' S, Beauchamp G. Peripherally inserted central venous catheters are not superior to central venous catheters in the acute care of surgical patients on the ward. *World J Surg* 2006;30:1605-19.
  99. Alonso-Echanove J, Edwards JR, Richards MJ, et al. Effect of nurse staffing and antimicrobial-impregnated central venous catheters on the risk for bloodstream infections in intensive care units. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2003;24:916-25.