

Artículo especial

Optimización del aporte energético en nutrición artificial: Segunda lección Jesús Culebras

M. León Sanz

Unidad de Nutrición Clínica y Dietética y Servicio de Endocrinología. Hospital Universitario Doce de Octubre. Departamento de Medicina. Facultad de Medicina. Universidad Complutense. Madrid. España.

Resumen

Un objetivo fundamental del soporte nutricional es proporcionar los requerimientos energéticos necesarios para mantener los procesos metabólicos, mantenimiento de la temperatura corporal y reparación tisular. Los comienzos de la Nutrición Artificial se caracterizaron por un elevado aporte calórico. La asimilación de conceptos fisiológicos, datos de investigación clínica y de experiencia práctica condujeron a una progresiva reducción de este aporte. Durante la década de los 90 en el siglo XX se propuso el concepto de desnutrición permitida. Desde entonces se ha originado una polémica entre partidarios de reducir inicialmente la energía al enfermo crítico y defensores de administrar completamente las necesidades calóricas estimadas. Esta controversia se ha extendido a guías de práctica clínica, observándose un claro disenso transatlántico entre las recomendaciones de ASPEN y ESPEN. En el futuro vemos la publicación de nuevos estudios que puedan definir mejor la evidencia en la que basar la recomendación del aporte calórico. También habrá que aumentar los conocimientos sobre el aporte calórico óptimo en el paciente no crítico que precisa nutrición artificial. Será deseable que los nuevos conceptos que surjan se empleen con rapidez en el diseño de las fórmulas nutricionales producidas por la industria farmacéutica. Por último, es importante animar a mantener una activa participación en actividades de formación continuada en Nutrición para conseguir una rápida incorporación de los nuevos conceptos que vayan surgiendo en la práctica clínica diaria.

(*Nutr Hosp.* 2011;26:1201-1209)

DOI:10.3305/nh.2011.26.6.5455

Palabras clave: *Adulto. Humanos. Ingesta energética. Nutrición enteral. Nutrición parenteral. Exigencias nutricionales. Soporte/métodos nutricional/es. Soporte/estándares nutricional/es. Sobrenutrición/complicaciones. Metabolismo energético.*

Correspondencia: Miguel León Sanz.
Unidad de Nutrición Clínica y Dietética y Servicio de Endocrinología.
Hospital Universitario Doce de Octubre.
Avda. de Córdoba, s/n.
28041 Madrid. España.
E-mail: mleon@h12o.es

Recibido: 18-VIII-2011.
Aceptado: 22-VIII-2011.

OPTIMIZATION OF ENERGY INTAKE IN ARTIFICIAL NUTRITION: SECOND LECTURE JESÚS CULEBRAS

Abstract

A primary goal of nutritional support is to provide the energy requirements needed to sustain metabolic processes, maintain body temperature and tissue repair. The beginnings of artificial nutrition were characterized by high calorie nutritional formulae. The assimilation of physiological concepts, accumulating research data and clinical experience led to a progressive reduction of this intake. During the decade of the 90s of the past century, the concept of permissive underfeeding was proposed. Since then, there has been a controversy between supporters of an initial reduction of energy intake for the critical patient and advocates of a full administration of the estimated calorie needs since the very first days of admission to the Intensive Care Unit. This controversy has extended into clinical practice guidelines, showing a clear disagreement between recent recommendations of ASPEN and ESPEN. In the future we will see the publication of new studies that might better define the evidence on which to base the recommendations of caloric intake. There is also a clear need to deepen the knowledge about the optimal caloric intake in the non-critically ill patient requiring artificial nutrition. It is of great importance that these new concepts, which will arise undoubtedly, are incorporated quickly in the design of nutritional formulae produced by the pharmaceutical industry. Finally, it is important to encourage active participation in continuous educational activities in the field of Nutrition for achieving a rapid incorporation in daily practice of these new concepts of optimal caloric intake.

(*Nutr Hosp.* 2011;26:1201-1209)

DOI:10.3305/nh.2011.26.6.5455

Key words: *Adult. Humans. Energy intake. Enteral nutrition. Parenteral nutrition. Nutritional requirements. Nutritional support/methods. Nutritional support/standards. Overnutrition/complications. Energy metabolism.*

Después de escuchar las palabras de presentación grabadas por el ilustre Profesor Culebras, tan emotivas, deseo en primer lugar hacer público mi agradecimiento. Está claro que a través de sus generosas palabras ha mostrado una vez más su noble condición intelectual y el afecto que profesa a sus colegas. El Doctor Jesús Culebras ha sido un pionero de la Nutrición Artificial en España. Prolongó su formación quirúrgica en el Laboratorio de Francis Moore, en el Hospital "Peter Bent Brigham" de la Universidad de Harvard, interesándose en las investigaciones sobre composición corporal y flujo metabólico de nutrientes. Este bagaje intelectual le permitió captar inmediatamente la importancia del soporte nutricional para todos aquellos enfermos que no podían satisfacer sus necesidades nutricionales mediante la alimentación oral con alimentos de consumo ordinario.

Por esto el Dr. Culebras estuvo presente en la primera reunión de la European Society for Parenteral and Enteral Nutrition (ESPEN) y fue el Fundador de la Sociedad Española de Nutrición Parenteral y Enteral (SENPE), colaborando con otros muchos pioneros de la Nutrición Artificial en España. La Primera Reunión de la SENPE tuvo lugar en Bilbao en 1979. Tras una activa participación constante en las Reuniones iniciales, el Dr. Culebras fue el Presidente de Segundo Congreso de SENPE que se organizó en León en 1985. Este fue el primer Congreso de esta Sociedad al que tuve oportunidad de asistir. Han transcurrido 26 años y es un gran honor para mí haber sido designado por la Junta Directiva y el Comité Científico Educativo de SENPE para dictar la II Lección Jesús Culebras en 2011 durante el XXVI Congreso de la Sociedad. Por este motivo, les estoy muy agradecido.

En esta Lección nos vamos a centrar en el aporte óptimo de energía en Nutrición Artificial. Como en tantas áreas de nuestra actividad es importante conocer de dónde venimos, dónde estamos y a dónde nos dirigimos.

Pasado

Los primeros tiempos de la Nutrición Parenteral (NP) fueron apasionantes. Por primera vez en la historia de la Medicina se podía dar tratamiento de soporte a los enfermos con insuficiencia intestinal o con cirugía mayor que no podían comer por periodos prolongados de tiempo^{1,2}. Son muy expresivas las comparaciones de morbilidad y mortalidad antes y después del empleo de Nutrición Parenteral Total (tabla I y tabla II) recogidas en un Manual de Nutrición Quirúrgica publicado hace casi 30 años³. No es de extrañar que el éxito de esta terapéutica llevara a algunos clínicos a la prescripción entusiasta bajo el principio: Para mi enfermo ¡cuánto más mejor! Así se llegaban a prescribir 4.000 kcal/día⁴. De hecho en los comienzos del soporte nutricional, la alimentación parenteral se denominaba como "hiperalimentación" y las unidades o servicios que la manejaban se conocían como Unidades de Hiperalimenta-

Tabla I
Datos de morbilidad y mortalidad con o sin nutrición parenteral en pacientes con cirugía mayor programada

Riesgo nutricional	Tratamiento	Morbilidad (%)	Mortalidad (%)
Bajo (PNI < 40)	NPT	11	0
	No NPT	13	6
Moderado (PNI (40-49))	NPT	20	0
	No NPT	44	0
Alto (PNI > 50)	NPT	23	9
	No NPT	56	47

PNI es Índice Pronóstico Nutricional que se calcula como 158% - 16,6 (albúmina en g/dl) - 0,78 (pliegue tricípital en mm) - 0,2 (transferrina en mg/dl) - 5,8 (test cutáneo de inmunidad cutánea, 0: no reacción; 1: induración < 5 mm; 2: induración > 5 mm). Modificado de Cerra FB¹.

Tabla II
Efecto de la nutrición parenteral en perforaciones de esófago tratadas quirúrgicamente y en fístula enterocutánea postoperatoria

Perforación esofágica			
	N	Mortalidad (%)	
TPN	13	8	
No NPT	12	50	
Fístula enterocutánea postoperatoria			
	Días cierre	Cierre espontáneo (%)	Mortalidad (%)
Antes NPT	70	35	40
Después NPT	35	75	10

Modificado de Cerra FB¹.

ción⁵. Cuando no existían formalmente estas unidades de soporte, los clínicos podían solicitar bolsas de NP a los Servicios de Farmacia rellenando un formulario que ofrecía un gran rango de aporte calórico, por ejemplo de 1.600 a 3.000 kcal, incluyendo o no grasa, variando los aportes de proteínas y el volumen final. Una fórmula parenteral de 3.000 kcal podía tener 2.500 kcal en forma de glucosa ó 625 g de este monosacárido. La administración de estas cantidades sobrepasaba la capacidad de oxidación y almacenamiento de glucosa en pacientes con peso no elevado que además podían estar experimentando una elevada respuesta inflamatoria sistémica. Estos tratamientos podían dar lugar a complicaciones metabólicas importantes.

Con la perspectiva actual estas prácticas pueden parecer desacertadas, pero conviene juzgarlas con la información disponible en aquel momento. Resulta interesante consultar los textos de los precursores de esta técnica terapéutica en los Manuales de Cirugía de finales de la década de los 70 y primeros años 80 del siglo XX. David Sabiston es el editor de un famoso Tratado de Cirugía, que lleva el subtítulo de Las Bases

Tabla III
Requerimientos de sustratos estimados según el nivel de stress metabólico en 1980s

	<i>Nivel de stress metabólico</i>			
	<i>Ayuno</i>	<i>2 (bajo)</i>	<i>3 (inicial)</i>	<i>4 (tardío)</i>
Necesidades calóricas estimadas	GEB	1.3*GEB	1.5*GEB	2.0*GEB
Cociente caloría no proteica/N (kcal/g N)	150/1	100/1	100/1	80/1
Aminoácidos (g/kg/d)	1	1,5	2	2,0-2,5
Calorías no protéicas (kcal/kg/d)	25	25	30	35
Calorías totales (kcal/kg/d)	28	32	40	50
<i>Requerimientos fraccionados del valor calórico total diario</i>				
Aminoácidos (%)	15	20	25	30
Glucosa (%)	60	50	40	70
Grasa (%)	25	30	35	-

GEB = Gasto Energético Basal.
Modificado de Cerra FB⁹.

Biológicas de la Práctica Quirúrgica Moderna, cuya 12ª edición apareció en 1981. Dos ilustres pioneros de la Nutrición Parenteral, Stanley D. Dudrick y Jonathan E. Rhoads, eran los autores del capítulo sobre “Metabolismo en el paciente quirúrgico: utilización de proteína, hidratos de carbono y grasa, por vía oral y parenteral”⁶. Las recomendaciones de estos autores para el paciente hipermetabólico (Trauma, Sepsis) eran por kg de peso, energía 40 a 70 kcal, proteínas 1,5 a 3, 5 g, hidratos de carbono 4 a 6 g, grasa 3 a 5 g. Estas cifras no dejan de sorprender al lector actual.

Tres años más tarde su publicó la 4ª Edición de los Principios de Cirugía, editado por S.I. Schwartz, que incluía un capítulo titulado “Fluidos, Electrolitos y Manejo Nutricional del Paciente Quirúrgico”. Curiosamente la afiliación de los autores es una de las mencionadas Unidades de Hiperalimentación. Este capítulo ya recoge los factores de CL Long y cols que representan el incremento del gasto energético por la enfermedad⁷. Como muestra, el porcentaje del aumento de gasto energético era de 24% para cirugía mayor programada, 61% para neurotrauma, 79% para sepsis y 132% para quemaduras del 40% de superficie corporal. Lowry y cols reconocen en este capítulo que un objetivo fundamental del soporte nutricional es proporcionar los requerimientos nutricionales para mantener los procesos metabólicos, mantenimiento de la temperatura corporal y reparación tisular. Proponen usar la ecuación de Harris-Benedict para estimar el Gasto Energético Basal (GEB). Pero a continuación expresan su opinión de que deben darse calorías no proteicas en exceso del gasto energético porque la utilización de los nutrientes estaría disminuida y porque la demanda de sustratos estaría elevada en el paciente séptico y politraumatizado. Por eso, para calcular el aporte energético no proteico aconsejan multiplicar el gasto energético estimado por un factor de 1,2 a 1,5 si se emplea NE o entre 1,5 a 2 si se utiliza NP. La razón por la que se

hace esta distinción entre ambas vías de administración no es aclarada. El caso es que si se utiliza un factor de 2, muchos pacientes recibirían un aporte calórico total de 4.000 kcal/día o más⁸.

Finalmente, en este breve recorrido histórico, podemos mencionar las recomendaciones realizadas por Frank Cerra. Este autor clasifica a los pacientes subsidiarios de soporte nutricional en 4 estadios (tabla III) dependiendo del nivel de stress metabólico, que se establece según las concentraciones circulantes de glucosa, insulina, glucagón, lactato, algunos aminoácidos, y la excreción urinaria de Nitrógeno y metil-3-histidina. La recomendación de aporte calórico tenía un rango entre 28 y 50 kcal/kg, con una distribución de macronutrientes variable según el nivel de stress metabólico⁹. En 1985 tuve la ocasión de hacer una rotación clínica en la Unidad de Soporte Nutricional dirigida por el Dr. Cerra. En ese momento era frecuente utilizar un factor de 1,75 para multiplicar el GEB estimado para el enfermo en postoperatorio de cirugía mayor. Como puede verse empezaba el descenso del aporte calórico. En 1990 el procedimiento habitual de esa Unidad era utilizar un factor de 1,5 para la misma situación patológica. Se pueden mencionar diversas razones que explican esta evolución conceptual de la provisión de calorías en Nutrición Artificial.

La estimación del GEB se había hecho generalmente con la ecuación de Harris Benedict. Para el enfermo obeso esta ecuación sobrestimaba el valor real con el peso real y lo minusvaloraba con el peso ajustado. En el paciente crítico, podía estar en un rango razonable si se multiplicaba por un factor de 1,3. Sin embargo, al final del siglo XX surgieron otras ecuaciones que podían dar una información más precisa que la de Harris-Benedict, tales como la ecuación de Mifflin-St Jeor¹⁰, Ireton-Jones¹¹ o, más adelante, Penn State¹², etc. Los resultados de estas nuevas ecuaciones apuntaban a unas menores necesidades energéticas^{13,14,15}.

Junto con las ecuaciones que permitían una mayor precisión de la estimación del gasto, la determinación real con pacientes se llevó a cabo nuevas determinaciones de calorimetría indirecta. Se observó que, contrariamente al concepto aceptado hasta entonces, los pacientes sedados y con ventilación mecánica no presentaban un hipermetabolismo significativo. Para muchos de ellos el gasto energético basal rondaba las 1.500 kcal/día. Estas cifras no apoyaban que estos pacientes críticos requirieran elevadas cantidades de energía¹⁶.

La respuesta metabólica al aporte de nutrientes en pacientes gravemente enfermos es diferente de la que se observa en personas sanas en ayunas¹⁷. La administración de nutrientes en pacientes operados o sépticos no inhibe la gluconeogénesis ni el catabolismo proteico. El soporte nutricional sí puede apoyar el anabolismo proteico, lo que ayuda a disminuir las pérdidas nitrogenadas. El objetivo del soporte nutricional sería minimizar las pérdidas, asumiendo que no pueden ser evitadas totalmente. En cambio, cuando el paciente supera la enfermedad y entra en una fase de convalecencia y recuperación, el soporte nutricional consigue disminuir la gluconeogénesis y el catabolismo proteico, por lo que el anabolismo proteico inclina el balance hacia el balance positivo¹⁸. Teniendo en cuenta este concepto, no tiene sentido un aporte elevado de energía, que no conseguiría revertir las alteraciones metabólicas de estos pacientes graves, pero podría causar complicaciones metabólicas, como hiperglucemia, hipercapnia, esteatosis hepática y alteraciones hidroelectrolíticas.

También cobró relevancia el efecto del tipo de soporte nutricional sobre la composición corporal. De manera esquemática, un régimen hipercalórico e hipoproteico daría lugar a una pérdida de proteínas y un exceso de grasa. Al contrario, un régimen hipocalórico e hiperproteico causaría una ganancia de proteínas y una pérdida de grasa corporal. No obstante, conviene recordar que el aporte proteico tiene un límite superior por encima del cual el beneficio es menos evidente. En un estudio dirigido a evaluar las necesidades de nitrógeno parenteral en pacientes graves durante la primera semana después de un traumatismo, el balance nitrogenado mejoraba claramente con aportes de N de hasta 0,2 g/kg/día, comparado con no recibir N. Sin embargo, la retención de N disminuía con el aumento del aporte de N y con el tiempo tras el accidente¹⁹.

En los comienzos de la Nutrición Artificial, la vía parenteral adquirió una clara preeminencia respecto a la vía enteral. Sin embargo, a medida que se fue acumulando experiencia, se apreció que los pacientes tratados con Nutrición Enteral (NE) tenían mejor evolución clínica que los que recibían NP²⁰. Una explicación de este hallazgo podría estar en que habitualmente el volumen de la fórmula parenteral prescrita se administra en un mayor porcentaje que el volumen de la fórmula enteral. La NE puede estar limitada por ausencia de protocolos de alimentación, retraso en el comienzo y en la cantidad

de nutrición artificial, alteraciones de la motilidad gástrica, diarrea y periodos de ayuno por la realización de pruebas. Sea cual sea la razón, el aporte medio en NE puede oscilar entre el 50 y el 80 % de lo pautado²¹. El resultado final es que el paciente recibe menos calorías con NE que con NP, apuntando de nuevo a la ventaja de evitar la sobrealimentación con Nutrición Artificial²².

Otro aspecto interesante es la interacción entre aporte calórico en la NP y control glucémico. Se había pensado que el aumento de infecciones en pacientes con NP podría deberse a hipoglucemia y a resistencia insulínica por una sobrecarga de hidratos de carbono. Sin embargo, en un estudio observacional de 200 pacientes críticos con NP y control estricto de la glucemia, el riesgo de bacteriemia era 4 veces superior si los pacientes recibían > 40 kcal/kg/día que si recibían < 25 kcal/kg/día²³.

Por consiguiente, tras 20 años de experiencia con técnicas de soporte nutricional se fueron acumulando argumentos para evitar un aporte elevado de energía, incluso para pacientes graves muy desnutridos. Las nociones de respuesta bioquímica y de composición corporal al aporte nutricional, medición de gasto energético y efectos clínicos del tratamiento nutricional, conducían a este cambio.

En este contexto Zaloga y Roberts propusieron el concepto de desnutrición permitida (“permissive underfeeding”) en 1994. Lo definían como “una estrategia que se basa en la premisa que la restricción dietética a corto-plazo (pero no eliminación) limitaría los procesos patológicos asociados con la sobrealimentación, mientras que alteraría mínimamente la función de los órganos y sistemas del organismo”²⁴.

Es importante definir bien los términos a la hora de examinar los trabajos que han estudiado las ventajas de diferentes niveles de energía. Por alimentación isocalórica se suele entender el aporte de 110 a 130% del GEB, por hipocalórica, aportes entre 50 y 90%, mientras que por hipercalórica serían aportes mayores de 150% del GEB¹³. Los diferentes niveles de alimentación tienen consecuencias en la respuesta metabólica y en las funciones de distintos órganos (tabla IV).

Habría también que distinguir 3 situaciones: 1) Desnutrición permitida, con una ingesta reducida de calo-

Tabla IV
Consecuencias de diferentes tipos de alimentación en el metabolismo y en la función corporal

	Tipo de alimentación		
	Hipercalórica	Isocalórica	Hipocalórica
Balance energético	+	0	-
Balance proteico	+	0	-
Fuerza Muscular			
Alteración Función hepática	↑		formación ATP
Riesgo de infecciones	↑↑		↑

rías y proteínas; 2) Nutrición para el paciente obeso, con una ingesta reducida de calorías, pero elevada de proteínas, y 3) Incapacidad para conseguir administrar los objetivos prescritos. A la hora de analizar las publicaciones hechas en este campo, es muy conveniente diferenciar en qué tipo de situaciones se encuentran los pacientes incluidos en esos trabajos.

Desde la propuesta de Zaloga de 1994 ha habido una pugna entre partidarios y adversarios del concepto de desnutrición permitida. Para adquirir una idea sobre los estudios publicados sobre esta forma de alimentación, es útil consultar la revisión de McFie y cols¹⁸. En ella los autores concluyen que la desnutrición permitida puede asociarse a una mejor evolución clínica y menor morbilidad en pacientes que requieren soporte nutricional durante corto plazo de tiempo. Los grupos contrarios a la desnutrición permitida se apoyan en trabajos, algunos de los cuales está incluido en la revisión de McFie, en los que se observa cómo los pacientes con un déficit calórico durante su estancia en la UCI desarrollan más complicaciones. Conviene resaltar que no son ensayos clínicos en los que se haya estudiado específicamente la desnutrición permitida, sino que la causa principal del déficit calórico se debía al retraso de comienzo de la NE que no se administraba según lo pautado para cubrir los requerimientos. En uno de los trabajos citados, cuando el déficit acumulado era mayor de 10.000 kcal durante la primera semana, los pacientes tenían más infecciones, recibían más antibióticos, tenían ventilación mecánica y estancia en la UCI durante más días²⁵. Esto supone un déficit diario medio de 1.450 kcal, lo que implica que los pacientes apenas recibían algo más que glucosa al 5%.

La relación entre complicaciones y balance energético acumulado fue confirmada por otro estudio observacional, que encontró una asociación entre balance energético negativo y síndrome de distress respiratorio del adulto, sepsis, insuficiencia renal, úlceras de decúbito, necesidad de cirugía, y cifra total de complicaciones²⁶.

Sin embargo, estos trabajos incluyen un número pequeño de pacientes y presentan una amplia variabilidad en los datos, de modo que indican la necesidad de ensayos clínicos específicos²⁷. También se ha señalado un problema común en pacientes críticos: los enfermos más graves tienden a estar más tiempo en la UCI, con mayores probabilidades de desarrollar complicaciones y dificultades para recibir NE. Si muchos estudios encuentran mejores resultados con NE que con NP, a pesar de que los pacientes reciben menos calorías con NE que con NP, ¿mejorarían los resultados si se consiguiera aumentar el aporte de NE o si se suplementara la NE con NP?²⁸

Presente

Con este marco de discusión sobre el aporte calórico óptimo llegamos al estado del arte actual, que puede estar representado por las guías de práctica clínica. En

Tabla V
Recomendaciones de aporte calórico para diversas patologías de acuerdo con las Guías Clínicas de la European Society of Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN) de 2009

Proceso	Kcal/kg/d	Grado evidencia
Enfermo crítico	25	C
Enfermo crítico + IRA	30-40	C
Cirugía	25-30	B
Pancreatitis aguda	25-30 no proteicas	B
Pancreatitis aguda con SIRS o SFMO	15-20 no proteicas	B
Oncología encamado	20-25	C
Oncología ambulante	25-30	C
Pacientes crónicos dializados	30-40	C

la tabla V pueden observarse las recomendaciones efectuadas por European Society of Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN) en 2009²⁹. Para muchas de las patologías se recomienda entre 25 y 30 kcal/kg/día. En el caso de patología renal esta cifra puede llegar hasta 40 kcal/kg/día, pero es posible que esta cantidad sea reducida en el futuro.

Las Guías de Práctica Clínica de ASPEN para el paciente crítico incluyen una mención para la desnutrición permitida si el paciente recibe NP. Afirman que en pacientes en la UCI debe pensarse en una desnutrición permitida si reciben NP, al menos inicialmente. Recomiendan determinar los requerimientos calóricos y calcular en un 80% de estos requerimientos el objetivo o dosis de NP. Una vez que el paciente está más estabilizado, la NP puede aumentarse para satisfacer sus requerimientos. Según los autores de la guía, este proceder disminuiría la resistencia insulínica, la morbilidad infecciosa, los días en ventilación mecánica o la estancia hospitalaria³⁰.

En el caso de las Guías de Práctica Clínica de ASPEN es interesante también fijarse en sus recomendaciones para el soporte nutricional del paciente obeso, definido como aquel con un Índice de Masa Corporal (IMC) superior a 30 kg/m² o por encima del 150% de su peso ideal. Los objetivos del tratamiento son: 22-25 kcal/kg Peso Ideal (PI) ó 11-14 kcal/kg de Peso real; 2 g proteína/kg de PI si IMC < 40 ó 2,5 g proteína/kg de PI si IMC > 40. Entre las contraindicaciones de una fórmula nutricional hipocalórica rica en proteínas estarían la enfermedad renal avanzada sin tratamiento con diálisis o la hepatopatía crónica con encefalopatía hepática. También habría que utilizarla con precaución en pacientes con antecedentes de cetoacidosis o de hipoglucemias graves³⁰.

Estas recomendaciones incluidas en las guías clínicas sobre el aporte calórico están lejos de ser estables e inmodificables incluso en un futuro próximo. La polémica sobre el nivel calórico, mayor o menor, del soporte nutricional sigue vivo. A finales de 2010

retomó fuerza con una publicación de unos de los pioneros del soporte nutricional, Bruce Bistrian, titulado *Soporte Metabólico vs Soporte Nutricional; Una Hipótesis*³¹. En la misma publicación publicaba un editorial de signo contrario Pierre Singer, con el título *Nutrición es Metabolismo*³².

Bistrian y cols., distinguen dos grupos pacientes críticos, aquellos con sepsis, pancreatitis o post-cirugía, que pueden tener desnutrición calórico-proteica preexistente, y aquellos con politraumatismos, que suelen ser más jóvenes y con estado nutricional previo normal. En el primer grupo el soporte nutricional puede corregir la desnutrición y ser beneficioso. En el segundo grupo el soporte nutricional temprano puede mejorar los resultados más allá de una mera reducción de los déficits nutricionales. Es decir, la alimentación adecuada en el paciente politraumatizado grave podría disminuir la intensidad y la duración de la respuesta inflamatoria sistémica, y de este modo mejorar los resultados. Pero, ¿qué se entiende por una alimentación adecuada? Tiene que tener necesariamente dos características, de modo que si falta una de ellas, no se consiguen los resultados positivos mencionados: a) Alimentación temprana y adecuada en el paciente politraumatizado grave; b) Tratamiento intensivo con insulina para conseguir normoglucemia. A su vez, la alimentación adecuada se basa en dos fundamentos: 1) La energía de la dieta reduce fundamentalmente catabolismo proteico en músculo esquelético; 2) La proteína de la dieta mejora sobre todo la síntesis de proteína en tejidos con recambio rápido. La alimentación óptima debería alcanzarse durante las primeras 72 h del ingreso, con una ingesta óptima de energía, proteínas, hidratos de carbono y grasa para conseguir la homeostasis de la glucosa, la síntesis de proteínas de fase aguda y la modulación de la respuesta inflamatoria sistémica. En términos prácticos durante los primeros 10 días habría que alcanzar un objetivo de 9 a 18 kcal/kg/día, 1.000 kcal/día, 200 g/día de glucosa y más de 1 g/kg/día de proteína. De ese modo se podría utilizar un volumen reducido de la fórmula nutricional y se facilitaría la consecución de un control glucémico óptimo. Pasados los primeros 10 días, posiblemente la evolución del paciente permita la administración de mayores volúmenes de fórmula nutricional y también de aportes de energía, a 20-30 kcal/kg, y de proteína, a 1,5 g/kg, para conseguir una repuesta anabólica eficaz con balances energético y proteico positivos. No cabe duda que es una hipótesis atractiva, que necesita ser probada con ensayos clínicos correspondientes como proponen los mismos autores.

Frente a esta propuesta, Singer insiste en la necesidad de administrar todos los requerimientos calóricos, medidos por calorimetría indirecta o estimados por fórmulas matemáticas, en cuanto el paciente está estabilizado y puede recibir soporte nutricional. Por eso afirma que la *Nutrición es Metabolismo*³².

En el fondo late una polémica que divide ambos lados del Atlántico. Las Guías de A.S.P.E.N. abogan

por el soporte nutricional del paciente crítico con NE únicamente sin NP complementaria, incluso cuando no se alcanzan los requerimientos calóricos. Si al cabo de 7 días este tratamiento estos no se alcanzan, se puede considerar el tratamiento simultáneo de NP y NE³⁰. Esto puede suponer que muchos de estos pacientes están recibiendo de hecho una alimentación hipocalórica. En cambio, los líderes de ESPEN son partidarios de evitar esta situación de déficit calórico y recomiendan combinar NP a la NE si ésta no puede proporcionar la energía prescrita en 48 horas. Esta opinión, recogida en las Guías de Práctica Clínica de ESPEN y en otras revisiones, se apoya en los artículos observacionales referidos más arriba que muestran que el déficit calórico es perjudicial y acumulativo^{33,34}. Ambos lados de la polémica abogan por nuevos estudios que ayuden a definir mejor los méritos del aporte energético completo desde el principio o la alimentación hipocalórica inicial.

Coincidiendo con este deseo, no cesan de hacerse públicos estudios en este campo. Casaer y cols., han publicado recientemente los resultados del estudio EPaNIC, dirigido por G. Van den Berghe. Se trata de un ensayo aleatorio, multicéntrico (7 UCIs), en una población de pacientes adultos críticos, tanto médicos como quirúrgicos, que comparaba el inicio temprano de NP (48 h del ingreso en UCI, 2.312 pacientes) con el inicio posterior de NP para suplementar la NE (a los 8 días, 2.328 pacientes). En ambos grupos se utilizó un protocolo para control intensivo de la glucemia (80 a 110 mg/dl). El aporte calórico se calculó según peso ideal corregido con 24 kcal/kg para mujeres > 60 años, 30 kcal/kg para mujeres < 60 años, 30 kcal/kg para hombres > 60 años y 36 kcal/kg para hombres < 60 años. Los pacientes en ambos grupos recibieron oligoelementos y vitaminas por vía IV. El protocolo de NE en ambos grupos prevenía la posibilidad de usar fármacos procinéticos y administración postpílorica cuando fuera necesario. El grupo con inicio tardío de la NP tuvo menor estancia en UCI, en el hospital, menor número de infecciones, menos días de ventilación mecánica o diálisis e incurrió en menores gastos, pero tuvo más hipoglucemias y valores más elevados de Proteína C Reactiva. No hubo diferencias de mortalidad en UCI, en hospital o a 90 días, ni tampoco en capacidad funcional (andar 6 minutos) al alta hospitalaria. Incluso en aquellos pacientes en los que la NE estaba contraindicada durante los primeros días, los que recibieron NP tardía, esto es, apenas recibieron aporte nutricional, también tuvieron menos infecciones³⁵. Este estudio compara las estrategias de las Sociedades Europea y Americana sobre la NP complementaria de una NE insuficiente. No pretende estudiar directamente la desnutrición permitida frente al aporte completo de calorías, aunque es evidente que de forma indirecta sí contribuye con datos importantes a este debate.

En un editorial acompañante se elogian los méritos de este trabajo, pero también se señalan algunas de sus limitaciones, como el diseño necesariamente abierto

(no ciego), las dosis de amino ácidos, más bajas que las recomendadas, las pequeñas diferencias observadas entre los dos grupos, similar mortalidad en ambos grupos, desnutrición importante solamente en alrededor del 20% de los pacientes, población muy específica, pues 60% de los pacientes habían sido sometidos a cirugía cardíaca, con exclusión de pacientes que recibían NE o NP al ingreso en la UCI³⁶. Esto conduce necesariamente a la cautela a la hora de aplicar indiscriminadamente los resultados de este estudio.

Unos meses antes se había publicado otro estudio aleatorio factorial 2 x 2, que directamente comparaba la desnutrición permitida (objetivo calórico 60-70% vs 90-100% de los requerimientos calculados) y el tratamiento intensivo con insulina (objetivo glucémico: 4,4-6,1 comparado con 10-11,1 mmol/L, respectivamente) en un grupo de 480 pacientes, ó 120 pacientes en cada grupo factorial. Alrededor del 40% tenían diabetes y menos de un 20% estaban en situación postoperatoria, con un APACHE II score de aproximadamente 25. Los aportes de proteínas se calcularon entre 0,8 y 1,5 g/kg/día, según la enfermedad del paciente. Todos recibían NE, sin NP complementaria.

Los principales hallazgos fueron una menor mortalidad a los 28 días en el grupo con desnutrición permitida (18,3% vs 23,3%, riesgo relativo: 0,79; 95% CI: 0,48, 1,29; P = 0,34), sin alcanzar significación estadística, aunque sí la hubo a los 180 días (P = 0,07). La mortalidad hospitalaria fue también menor en el grupo con menor aporte calórico (30,0% vs 42,5%, riesgo relativo: 0,71; 95% CI: 0,50, 0,99; P = 0,04). No hubo diferencias de evolución clínica entre el tratamiento convencional e intensivo de insulina. Tampoco se encontraron diferencias en el número de infecciones en la UCI o en la necesidad de diálisis por fracaso renal³⁷. Es interesante destacar que el aporte real de NE que recibieron los enfermos fue menor que el indicado en el protocolo en ambos grupos, con un aporte calórico medio de 1.066,6 ± 306,1 vs 1.251,7 ± 432,5 kcal, equivalente a 59,0 ± 16,1 vs 71,4 ± 22,8%, y de proteínas de 47,5 ± 21,2 frente a 43,6 ± 18,9 g/d, o en porcentaje 65,2 ± 25,7 vs 63,7 ± 25,0%. Es decir, que los pacientes tuvieron una evolución significativamente diferente, incluso sin que las diferencias de aporte calórico no fueran tan desiguales como pretendía el diseño del estudio (185 kcal/día entre ambos grupos). En cierta medida, las dificultades del tratamiento con NE en pacientes críticos ya limitan el aporte calórico per se. Otras limitaciones de este estudio son haber sido realizado en un solo centro, la dificultad para que tuviera un diseño ciego, el tamaño relativamente pequeño de la muestra, muy heterogénea (médicos, quirúrgicos, politrauma, neurocirugía,...), con un índice de masa corporal de 28,5 ± 8, con el posible beneficio de la restricción calórica en obesos, y el posible efecto de distorsión del diseño factorial 2 x 2 con el tratamiento intensivo de la glucemia, aunque no hubiera interacción estadística entre los grupos.

Pese a estas limitaciones, ambos estudios favorecen la hipótesis de Bistrian y cols., de un aporte calórico

restringido. Sin embargo, los partidarios de administrar todo el aporte calórico estimado a los pacientes críticos han buscado también el apoyo de varios estudios. Se caracterizan porque basan la estimación de los requerimientos energéticos en determinación de caloría indirecta repetida y porque las UCIs donde se llevan a cabo han incorporado tecnología que permite hacer un recuento estricto de todas las fuentes de energía realmente recibidas por cada paciente. Así, Strack van Schijndel y cols., hicieron un estudio observacional de 243 pacientes de una UCI mixta, programando un objetivo calórico según gasto energético medido por calorimetría (x 1,1), ó Harris-Benedict (x 1,3), hasta que se pudiera realizar la calorimetría, y un objetivo proteico de 1,2 a 1,5 g/kg/día según el peso previo al ingreso. Las mujeres, pero no los hombres, que recibían sus objetivos calóricos, comparadas con las que no lo hacían, tenían un menor riesgo de mortalidad en la UCI, a los 28 días y en el hospital. Si sólo se alcanzaban los objetivos calóricos, pero no los proteicos, el tratamiento nutricional no se traducía en una mejora de la mortalidad³⁸.

Por último, en favor del aporte completo de energía, se posiciona también el estudio TICACOS³⁹, que incluyó 130 pacientes con ventilación mecánica ingresados durante al menos 3 días en una única UCI (sólo 112 pacientes completaron el estudio). Los enfermos fueron aleatorizados a recibir NE en un grupo de estudio con un objetivo calórico determinado por calorimetría indirecta repetida en días alternos o en un grupo control según su peso, 25 kcal/kg. La NE fue suplementada con NP si era necesario. La glucemia se mantuvo por debajo de 150 mg/dl con infusión continua de insulina. Los pacientes del grupo de la calorimetría diaria recibieron más energía que el grupo con el ajuste constante al peso (2,086 ± 460 vs 1,480 ± 356 kcal/día, p = 0,01) e ingesta proteica (76 ± 16 vs 53 ± 16 g/día, p = 0,01), con un balance energético acumulado positivo y negativo en ambos grupos, respectivamente, durante 14 días (+2008 ± 2177 comparado con balance de -3.550 ± 4.591, p = 0,01). No existieron diferencias entre grupos de aporte de NE (p = 0,09), pero sí se utilizó más NP (p = 0,001) en el grupo de estudio.

Hubo una tendencia a una mejor mortalidad hospitalaria por intención de tratar (32,3 vs 47,7%, p = 0,058) en el grupo de calorimetría indirecta repetida, que era significativamente menor en el análisis por protocolo (28,5 vs 48,2%, p = 0,023), pero la duración de ventilación, duración de la estancia en la UCI y número de infecciones era mayor en ese grupo.

Así pues, aunque el estudio TICACOS se ha utilizado para defender el aporte completo de energía a pacientes críticos, los resultados de este ensayo clínico muestran peores resultados en algunas variables en el grupo de estudio. Otras limitaciones de este ensayo son la imposibilidad de incluir pacientes muy graves por dificultades técnicas para realizar la calorimetría, el aporte de proteínas menor de lo recomendado en las guías, y la elevada mortalidad en el grupo control

(47,7%, 21,5% en la planta tras salir de UCI). Existe en marcha una nueva versión de este ensayo clínico realizado en varias UCIs en el mundo con un tamaño muestral más grande.

Futuro

Han pasado más de 30 años desde que el Dr. Jesús Culebras liderara el inicio de las técnicas de soporte nutricional en España. La actividad científica en este campo sigue muy activa, pues se intenta aportar evidencia que permita sustentar las recomendaciones para la práctica clínica. Todavía quedan muchas áreas de incertidumbre en la NE y NP. Las Guías Clínicas de Nutrición Parenteral de ESPEN de 2009 tienen un 16% de las recomendaciones con Grado A, 28% con grado B y un 56% con Grado C. Esto supone que en el futuro veremos los resultados de numerosos estudios que proporcionarán elementos para establecer recomendaciones con mayor seguridad.

Hemos visto que el aporte energético de la Nutrición Artificial constituye un tema ampliamente discutido. Es preciso identificar el efecto de la gravedad, de las complicaciones y de la duración de la enfermedad sobre la administración total de energía. Es bien conocido que cuando aumenta la duración de la estancia en UCI, pueden aparecer más complicaciones. También que con mayor estancia en UCI, los pacientes pueden recibir más volumen de NE y/o NP por el mero hecho de estar en la UCI.

Otro aspecto a analizar es la cantidad mínima de energía requerida para conseguir un beneficio terapéutico, el límite superior por encima del cual mayores aportes no producirán beneficios terapéuticos. También, es preciso saber cuándo es el mejor momento para empezar con nutrición artificial (cuanto antes, más tarde).

Como hemos podido ver en este trabajo, la mayoría de los estudios sobre el aporte óptimo de energía en nutrición artificial se ha realizado en pacientes ingresados en UCI. Sin embargo, muchos pacientes que están en otras áreas de hospitalización también reciben NP o NE y en ellos la base de la prescripción de energía tiene que realizarse más bien aplicando la analogía a partir de los trabajos realizados en pacientes de UCI. Existe por tanto una clara necesidad de obtener datos que faciliten la evidencia para realizar una correcta prescripción a pacientes médicos o quirúrgicos no críticos. Indudablemente, los ensayos clínicos en este tipo de pacientes son más difíciles de llevar a cabo en plantas de hospitalización menos controladas y con mucha menor dotación de enfermería que en una unidad de enfermos críticos. Quizá esto explique la menor disponibilidad de datos en este área, pero precisamente por esto debería ser un objetivo prioritario de investigación.

Una de las posibles evoluciones de la prestación de la NP es el crecimiento del uso de fórmulas de NP lista para usar frente a las preparadas para cada paciente.

Pero hay que resolver ciertos problemas con este tipo de fórmulas. En el pasado ha existido una cierta disociación entre las recomendaciones de las guías clínicas o principales libros de texto y la composición de estas fórmulas industriales. La sustitución juiciosa de la preparación individual de las bolsas de NP por los Servicios de Farmacia Hospitalaria por fórmulas listas para usar requiere al menos dos condiciones: 1) ajustar los componentes de las fórmulas al estado de arte en cada momento, con flexibilidad industrial para la adaptación rápida de su composición a criterios que se modifican en el tiempo; 2) disponer en cada hospital de un inventario de fórmulas suficientemente amplio que pueda cubrir las necesidades individuales de los pacientes. Si después de décadas de prescripción individualizada acabáramos en una misma bolsa de NP que sirve para cualquier enfermo del hospital, el retroceso sería lamentable. Se pasaría de la atención al detalle en la prescripción de nutrientes a un enfoque más grosero en el que, por expresarlo de forma coloquial, la misma talla sirve para cualquiera. Si esto nadie lo hace cuando se trata de adquirir ropa o calzado, ¿lo aceptaríamos cuando hay que prescribir una nutrición artificial?

En el futuro hemos de ver una mayor difusión de los conocimientos de Nutrición Clínica entre los profesionales de la salud. Numerosas Facultades de Ciencias de la Salud están en un proceso de renovación de su currícula. Hay que huir de la conocida actitud de que es necesario que todo cambie para que todo siga igual. En todas aquellas Facultades en las que la reforma y la innovación son auténticas, el interés por extender los conocimientos de Nutrición Clínica a su alumnado está claramente definido. Tras los estudios de pre-grado, la educación continuada desarrollada por SENPE, ESPEN y otras muchas sociedades afines facilitan una práctica clínica de acuerdo con la evidencia disponible en cada momento.

Como hemos visto en el terreno del aporte óptimo de energía existe una especie de disenso transatlántico, con los líderes europeos en favor del aporte completo de energía en Nutrición Artificial, con la combinación de NE y NP si es necesario, y los líderes de Norte América más partidarios de restringir el aporte calórico al menos en los primeros 7 a 10 días del inicio del tratamiento. En los próximos años concluirán nuevos ensayos que ayuden a establecer la mejor pauta de tratamiento. Los programas de formación continuada organizados por las Sociedades Científicas son clave para difundir los nuevos conocimientos que van surgiendo. La participación en estos programas debe extenderse más allá de los ya convencidos de la importancia del tratamiento nutricional, alcanzando a una mayoría lo más amplia posible de clínicos.

A todos los que han asistido a esta Lección en el magnífico marco de la ciudad de Girona quiero invitarles a mantener y transmitir su ilusión e interés por la Nutrición Clínica, participando activamente en las actividades de esta Sociedad y contribuyendo al avance de esta disciplina académica. Me entusiasma pensar que, como me ocurrió a mí hace 25 años en el Congreso de

León, esta mañana está aquí presente quién pronunciará la XXVII Lección Jesús Culebras en el congreso de SENPE.

Para finalizar, quisiera resaltar el trascendental papel interpretado por el Dr. Jesús Culebras como Director de Nutrición Hospitalaria durante varias décadas, la mejor revista de Nutrición Clínica en lengua castellana, que ha contribuido a enriquecer los conocimientos de esta disciplina académica a tantos profesionales de esta comunidad lingüística. Al mismo tiempo, deseo también ofrecerle el testimonio de mi admiración y homenaje por los valiosos trabajos realizados y quiero reiterarle, así como a todos los componentes de la Junta Directiva y Comité Científico Educativo de SENPE, mi profunda gratitud por el premio que con tanta generosidad me han concedido.

Bibliografía

- Shils ME. Recalling a 63-Year Nutrition Odyssey. *Nutrition* 2000; 16: 582-628.
- Vinnars E, Wilmore DW. History of Parenteral Nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2003; 27: 225-232.
- Cerra FB. Pocket Manual of Surgical Nutrition. The C.V. Mosby Company, St Louis, U.S.A., 1984, 52-53.
- Robin A, Askanazi J, Cooperman A, Carpentier Y, Elwyn D, Kinney J. Influence of hypercaloric glucose infusions on fuel economy in surgical patients: a review. *Crit Care Med* 1981; 9: 680-6.
- Pérez de la Cruz AJ. Historia de la alimentación parenteral; primera lección Jesús Culebras. *Nutr Hosp* 2010; 25 (5): 695-699.
- Dudrick SJ, Rhoads JE. Metabolism in Surgical Patients: Protein, Carbohydrate, and Fat utilization by oral and parenteral routes. En Sabiston DC (ed): Textbook of Surgery. The Biologic Basis of Modern Surgical Practice. W.B. Saunders Co. Philadelphia, U.S.A., 12th Edition, 1981, 144-171.
- Long CL, Schaffel N, Geiger JW, Schiller WR, Blakemore WS. Metabolic response to injury and illness: Estimation of energy and protein needs from indirect calorimetry and nitrogen balance. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1979; 3: 452-456.
- Shires GT, Canizaro PC, Lowry SF. Fluid, electrolyte, and Nutritional Management of the Surgical Patient. In Schwartz SL (ed): Principles of Surgery. McGraw-Hill Book Company, New York, U.S.A., 4th Edition, 1984, 45-80.
- Cerra FB. Pocket Manual of Surgical Nutrition. The C.V. Mosby Company, St Louis, U.S.A., 1984, 43 y 60.
- Mifflin MD, St Jeor ST, Hill LA et al. A new predictive equation for resting energy expenditure in healthy individuals. *Am J Clin Nutr* 1990; 51: 241-7.
- Iretton-Jones CS, Turner WW, Liepa GU, Baxter CR. Equations for estimation of energy expenditures of patients with burns with special reference to ventilatory status. *J Burn Care Rehabil* 1992; 13: 330-333.
- Frankenfield DC, Smith JS, Cooney RN. Validation of two approaches to predicting resting metabolic rate in critically ill patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2004; 28: 259-264.
- Berger MM, Chioloro RL. Hypocaloric feeding: pros and cons. *Current Opinion in Critical Care* 2007; 13: 180-186.
- Frankenfield D. Energy Expenditure and Protein Requirements After Traumatic Injury. *Nutr Clin Pract* 2006; 21: 430-437.
- Frankenfield D, Hise M, Malone A, Russell M, Gradwell E, Compher C. Prediction of resting metabolic rate in critically ill adult patients: results of a systematic review of the evidence. *J Am Diet Assoc* 2007; 107: 1552-1561.
- Jeejeebhoy KN. Permissive Underfeeding of the Critically Ill Patient. *Nutr Clin Pract* 2004; 19: 477-480.
- Uehara M, Plank LD, Hill GL. Components of energy expenditure in patients with severe sepsis and major trauma: a basis for clinical care. *Crit Care Med* 1999; 27: 1295-302.
- Owais AE, Bumbly RF, MacFie J. Permissive underfeeding in short-term nutritional support. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 32: 628-636.
- Larsson J, Lennmarken C, Martensson J, Sandstedt S, Vinnars E. Nitrogen requirements in severely injured patients. *Br J Surg* 1990; 77: 413-6.
- Braunschweig CL, Levy P, Sheean PM, Wang X. Enteral compared to parenteral nutrition: a meta analysis. *Am J Clin Nutr* 2001; 74: 534-542.
- Casadei E, Scolletta S, Franchi F, Mongelli P, Giomarelli P. Effects of hypocaloric feeding on clinical outcome in ICU patients. *Critical Care* 2006; 10 (Suppl. 1): P217.
- Gramlich L, Kichian K, Pinilla J et al. Does enteral nutrition compared to parenteral nutrition result in better outcomes in critically ill adult patients? A systematic review of the literature. *Nutrition* 2004; 20: 843-848.
- Dissanaike S, Shelton M, Warner K et al. The risk for bloodstream infections is associated with increased parenteral caloric intake in patients receiving parenteral nutrition. *Crit Care* 2007; 11: R114.
- Zaloga GP, Roberts P. Permissive underfeeding. *New Horiz* 1994; 2: 257-63.
- 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.
- Dvir D, Cohen J, Singer P. Computerized energy balance and complications in critically ill patients: An observational study. *Clin Nutr* 2006; 25: 37-44.
- Dickerson RN. Optimal caloric intake for critically ill patients: first, do no harm. *Nutr Clin Pract* 2011; 26: 48-54.
- Stapleton RD, Jones N, Heyland DH. Feeding critically ill patients: What is the optimal amount of energy? *Crit Care Med* 2007; 35 (Suppl.): S535-S540.
- Cano NJM, Aparicio M, Brunori G et al. ESPEN Guidelines for adult parenteral nutrition. *Clinical Nutrition* 2009; 28: 359-479.
- McClave SA, Martindale RG, Vanek VW et al. Guidelines for the Provision and Assessment of Nutrition Support Therapy in the Adult Critically Ill Patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (ASPEN). *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2009; 33: 277-316.
- Burke PA, Young LS, Bistrian BR. Metabolic vs Nutrition Support: A Hypothesis. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2010; 34: 546-548.
- Singer P, Cohen J. Nutrition Is Metabolism. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2010; 34 (5): 471-472.
- Singer P, Berger MM, Van den Berghe G et al. Guidelines for parenteral nutrition: intensive care. *Clin Nutr* 2009; 28: 387-400.
- Singer P, Pichard C, Heidegger CP, Wernerman J. Considering energy deficit in the intensive care unit. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2010; 13: 170-176.
- Casaer MP, Mesotten D, Hermans G et al. Early versus Late Parenteral Nutrition in Critically Ill Adults. *NEJM* 2011; 365: 506-517.
- Ziegler TH. Nutrition Support in Critical Illness - Bridging the Evidence Gap. *NEJM* 2011; 365: 562-4.
- Arabi YM, Tamiz HM, Dhar GS, Al-Dawood A, Al-Sultan M, Sakkijha MH, Kahoul SH, Brits R. Permissive underfeeding and intensive insulin therapy in critically ill patients: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2011; 93: 569-77.
- Strack van Schijndel RJM, Peter JM Wejls PJM, Rixt H Koopmans RH, Hans P Sauerwein HP, Beishuizen A, RJ Girbes ARJ. Optimal nutrition during the period of mechanical ventilation decreases mortality in critically ill, long-term acute female patients: a prospective observational cohort study. *Critical Care* 2009; 13: R132. (doi:10.1186/cc7993).
- Singer P, Anbar R, Cohen J, Shapiro H et al. The tight calorie control study (TICACOS): a prospective, randomized, controlled pilot study of nutritional support in critically ill patients. *Intensive Care Med* 2011; 37: 601-609.