



Revisión

Inmunonutrición, evidencias y experiencias

Immunonutrition, evidence and experiences

Cristina Tejera Pérez^{1,2}, Cristina Guillín Amarelle³, Nazareth Rodríguez Novo⁴, Gloria Lugo Rodríguez⁵, Beatriz Mantiñán Gil⁶, Regina Palmeiro Carballeira⁶, Francisco Pita Gutiérrez⁵, Rosa Argüeso Armesto⁴, Ana Cantón Blanco⁷, Manuel Antonio Botana López⁴, María Teresa Fernández López³, Virginia Muñoz Leira⁷, Santiago Enrique Rodeiro Marta⁸, Miguel Ángel Martínez Olmos^{2,7,9}

¹Servicio de Endocrinología y Nutrición. Complejo Hospitalario Universitario de Ferrol (CHUF). Ferrol, A Coruña. ²Epigenomics in Endocrinology and Nutrition Group. Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago (IDIS). Santiago de Compostela, A Coruña. ³Unidad de Nutrición. Servicio de Endocrinología y Nutrición. Complejo Hospitalario Universitario de Ourense (CHUO). Ourense. ⁴Servicio de Endocrinología y Nutrición. Complejo Hospitalario Universitario Lucus Augusti (HULA). Lugo. ⁵Unidad de Nutrición Clínica y Dietética. Servicio de Endocrinología y Nutrición. Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña (CHUAC). A Coruña. ⁶Servicio de Endocrinología y Nutrición. Complejo Hospitalario Universitario de Vigo (CHUV). Vigo, Pontevedra. ⁷Servicio de Endocrinología y Nutrición. Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela (CHUS). Santiago de Compostela, A Coruña. ⁸Servicio de Endocrinología y Nutrición. Complejo Hospitalario Universitario de Pontevedra. Pontevedra. ⁹CIBER Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (CIBERObn). Madrid

Resumen

La inmunonutrición es una ciencia que engloba aspectos relacionados con la nutrición, la inmunidad, la infección, la inflamación y el daño tisular. Las fórmulas inmunomoduladoras han demostrado beneficios en una amplia variedad de situaciones clínicas.

El objetivo de este trabajo es revisar la evidencia disponible en inmunonutrición (IN). Para ello, se ha realizado una búsqueda bibliográfica con las palabras clave: inmunonutrición, arginina, glutamina, nucleótidos, ácidos grasos omega-3, ERAS, *fast-track*. Se han incluido ensayos clínicos, revisiones y guías de práctica clínica.

Palabras clave:

Inmunonutrición. Arginina. Cáncer. Glutamina. Nucleótidos. Ácidos grasos omega-3.

La IN ha demostrado reducir las fístulas en el postoperatorio en pacientes con cáncer de cabeza y cuello. En pacientes con cáncer gástrico y cáncer de esófago, la IN se asocia a una disminución de las complicaciones infecciosas y la estancia hospitalaria. Otras situaciones clínicas que se benefician del uso de la IN son la cirugía del cáncer de páncreas, la cirugía del cáncer colorrectal y los grandes quemados. Son necesarios más estudios controlados, prospectivos y aleatorizados para confirmar los potenciales beneficios de la IN en otras situaciones clínicas como la cirugía torácica no esofágica, el cáncer vesical, la cirugía ginecológica, la fractura de cadera, la patología hepática y la COVID-19, entre otros.

Recibido: 06/05/2022 • Aceptado: 15/09/2022

Agradecimientos: damos las gracias a Nestlé HealthScience por estimular y facilitar las reuniones de nuestro grupo, que tan útiles nos están resultando desde el punto de vista científico y satisfactorias a nivel personal. Todos los autores declaran su independencia del organismo patrocinador en el análisis de resultados y la recopilación de conclusiones, y niegan cualquier conflicto de interés. Todos los autores participaron en las discusiones, el análisis y la redacción del manuscrito final. Todos los autores revisaron y aprobaron la versión final del artículo.

Conflictos de intereses: los autores declaran no tener ninguno.

Tejera Pérez C, Guillín Amarelle C, Rodríguez Novo N, Lugo Rodríguez G, Mantiñán Gil B, Palmeiro Carballeira R, Pita Gutiérrez F, Argüeso Armesto R, Cantón Blanco A, Botana López MA, Fernández López MT, Muñoz Leira V, Rodeiro Marta SE, Martínez Olmos MÁ. Inmunonutrición, evidencias y experiencias. *Nutr Hosp* 2023;40(1):186-199

DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.04226>

Correspondencia:

Cristina Tejera Pérez. Servicio de Endocrinología y Nutrición. Complejo Hospitalario Universitario de Ferrol (CHUF). Avda. de la Residencia, s/n. 15401 Ferrol, La Coruña
e-mail: cristina.tejera.perez@sergas.es

Abstract

Immunonutrition is a science that encompasses aspects related to nutrition, immunity, infection, inflammation and tissue damage. Immunomodulatory formulas have shown benefits in a wide variety of clinical situations.

The objective of this work was to review the available evidence in immunonutrition (IN). For this, a bibliographic search has been carried out with the keywords: immunonutrition, arginine, glutamine, nucleotides, omega-3 fatty acids, ERAS, fast-track. Clinical trials, reviews and clinical practice guidelines have been included.

Keywords:

Immunonutrition. Arginine. Cancer. Glutamine. Nucleotides. Omega-3 fatty acids.

IN has been shown to reduce postoperative fistulae in head and neck cancer patients and in gastric and esophageal cancer patients, infectious complications and hospital stay. Other clinical situations that benefit from the use of IN are pancreatic cancer surgery, colorectal cancer surgery and major burns. More controlled, prospective, and randomized studies are necessary to confirm the potential benefits of IN in other clinical situations such as non-esophageal thoracic surgery, bladder cancer, gynecological surgery, hip fracture, liver pathology and COVID-19, among others.

INMUNONUTRICIÓN: CONCEPTO

La inmunonutrición (IN) puede definirse como el área de la nutrición dedicada al estudio de los procesos por los cuales los nutrientes modulan las acciones del sistema inmune y su empleo para este propósito (1). Engloba factores relacionados con la nutrición, la infección, la inflamación, el daño tisular y la inmunidad, con un papel clave de los sistemas inmune, endocrino, nervioso y de la microbiota (2,3).

La IN va más allá de las fórmulas de nutrición enteral y parenteral y comprende todos los aspectos de la dieta que influyen sobre el sistema inmune, como son la calidad y cantidad de los alimentos, el índice inflamatorio de la dieta y los nutrientes aportados (4). Las dietas proinflamatorias se asocian con niveles elevados de proteína C-reactiva e interleuquina 6 y bajos niveles de adiponectina, entre otros. Las dietas proinflamatorias, con alto contenido en productos procesados, carne roja, azúcares y alimentos muy grasos, se relacionan con una mayor inflamación y contribuyen al desarrollo de enfermedades crónicas como la obesidad, la diabetes *mellitus* de tipo 2, la enfermedad cardiovascular o el cáncer, entre otros. Por el contrario, las dietas con un alto contenido en vegetales y frutas son antiinflamatorias y protectoras frente a estas enfermedades crónicas.

En esta interacción de los sistemas endocrino, inmune, nervioso y de la microbiota no existe un parámetro único a evaluar sino que existen una batería de biomarcadores a tener en cuenta en el contexto clínico. La ciencia de la IN no solo se centra entre las relaciones entre nutrición y sistema inmune, aisladamente, sino que debe ponerse en el contexto del estado nutricional de la persona y su genética, estilo de vida y otros condicionantes clínicos. Ello implica que el carácter de la IN sea multidisciplinar (3).

La IN aporta especialmente valor y certidumbre en situaciones clínicas habituales como es el manejo del paciente quirúrgico, ya de por sí complicado y en muchos casos sumado a una desnutrición previa, pero también en otras situaciones clínicas. El propio estrés de la cirugía predispone a los pacientes a un mayor riesgo de infección y alteración del sistema inmune. De hecho, los pacientes quirúrgicos desnutridos tienen mayores tasas de morbimortalidad en el postoperatorio, más reingresos y costes asociados mayores. Todo esto se suma al reto de mantener al paciente nutrido en un escenario perioperatorio que puede variar desde la planta de hospitalización hasta las unidades de reanimación o las unidades de cuidados intensivos.

En situación de desnutrición, la respuesta inmune está alterada ya que se deterioran las barreras externas, la inmunidad humoral y la inmunidad celular. A nivel humoral se altera el funcionamiento de los linfocitos T colaboradores y, a nivel celular, el cociente CD4/CD8. La activación de los linfocitos T y B provoca una cascada de citoquinas proinflamatorias, entre ellas IL-1, IL-6 y TNF- α . Esta cascada inflamatoria trata de captar combustible y ello implica la activación del catabolismo graso y proteico. Esta cascada además activa genes concretos como los del factor nuclear kappa beta (NF κ B) y de la proteína activadora 1, que también modulan la respuesta inflamatoria (1,4,5).

Los objetivos claves de la inmunomodulación son: mejorar la inmunidad celular, alterar el balance de las citoquinas pro y antiinflamatorias, prevenir la excesiva activación del factor nuclear NF κ B, facilitar la activación óptima de la proteína activadora 1 y moderar la depleción de nutrientes tisulares (1,6).

Los inmunonutrientes o farmaconutrientes mejoran particularmente la respuesta de los linfocitos a los estímulos mitogénicos y aumentan los anticuerpos circulantes. Estos beneficios inmunológicos se han reflejado en la práctica clínica en determinadas patologías, como detallaremos en los siguientes apartados. Además, en algunas situaciones se ha visto que existen déficits de algunos inmunonutrientes, lo que corrobora la necesidad de un aporte extra. Los inmunonutrientes más estudiados y sobre los que disponemos de un mayor grado de evidencia son: arginina, nucleótidos, glutamina y ácidos grasos ω -3. Su estructura bioquímica, sus fuentes y funciones se resumen en la tabla I (1,5,7-10). A nivel práctico, definimos las fórmulas inmunomoduladoras como aquellas suplementadas con glutamina, arginina, ácidos grasos ω -3 y nucleótidos, solos o en combinación (12).

Estas fórmulas han demostrado beneficios en una amplia variedad de situaciones clínicas. Los protocolos *fast track* surgen en el contexto de cirugías cada vez más complejas, una mayor disponibilidad de medios técnicos y quirófanos más seguros. Inicialmente, estos protocolos se centraban en la información preoperatoria, en disminuir las ayunas preoperatorias, en el control del dolor, en evitar la sobrecarga de líquidos, en la movilización progresiva y en el inicio de la tolerancia oral precoz, entre otros. Estos protocolos han evolucionado a los actuales protocolos ERAS (*enhanced recovery after surgery*) con un carácter multimodal y multidisciplinar del cuidado del paciente quirúrgico. En estos protocolos se va más allá del acto quirúrgico en sí y toma especial relevancia el soporte nutricional durante todo el proceso, para mejorar los resultados en salud (13,14).

Tabla I. Inmunonutrientes que presentan un mayor grado de evidencia

| Arginina | | |
|--|--|---|
| Estructura bioquímica | Origen | Principales funciones |
| Aminoácido condicionalmente esencial (crecimiento, estrés, lesión) | Síntesis endógena del 20-30 % (sobre todo a nivel renal a partir de citrulina y ácido aspártico) Fuentes externas: carne, trigo, leche, arroz, maíz, soja | Transportador de nitrógeno más ubicuo (sustrato de síntesis proteica) Secretagogo de hormonas: hormona del crecimiento, insulina, glucagón Precursor de la ortinina (sustrato para prolina, glutamato, poliaminas) Mejora la cicatrización heridas Precursor del óxido nítrico, aumenta su producción Aumenta la respuesta de las células T y retrasa las respuestas de hipersensibilidad Aumenta la concentración de citoquinas proinflamatorias circulantes Aumento de las células <i>natural killer</i> |
| Glutamina | | |
| Estructura bioquímica | Origen | Principales funciones |
| Aminoácido condicionalmente esencial | Fuentes externas: alimentos proteicos Fuentes endógenas (principal fuente si estrés): músculo > pulmón > riñón) | Proporciona energía a los enterocitos/las células de rápida división Donante de nitrógeno (síntesis de pirimidinas, purinas, nicotinamida, arginina, aminoazúcares) Síntesis de glutatión (como precursor del ácido glutámico) Aumenta la respuesta de las células T Aumenta la diferenciación de los linfocitos B y la producción de anticuerpos Aumenta la fagocitosis mediada por macrófagos y la función de los neutrófilos Aumenta la producción de citoquinas |
| Ácidos grasos ω -3 | | |
| Estructura bioquímica | Origen | Principales funciones |
| Ácidos docosahexaenoico (DHA) y eicosapentaenoico (EPA) | Fuentes externas | Estructura de membranas celulares (receptores de superficie) Síntesis de prostaglandinas y leucotrienos Regulación génica (agonizan los receptores PPAR, antiinflamatorios) Estabilizan el NFkB/ikB, supresor de genes relacionados con la inflamación |
| Nucleótidos | | |
| Estructura bioquímica | Origen | Principales funciones |
| Base nitrogenada + azúcar + ácido fosfórico | Síntesis endógena Fuentes externas: carnes, vísceras, semillas | Precusores de ADN y ARN Mejoran la función de los linfocitos T |

MATERIAL Y MÉTODOS

El objetivo de este trabajo es definir el papel de la IN en diferentes situaciones clínicas sobre la base de la mejor evidencia científica disponible.

Se ha realizado una búsqueda en Medline-PubMed en el último trimestre de 2021. Las palabras clave empleadas fueron: inmunonutrición, arginina, glutamina, nucleótidos, ácidos grasos omega-3, ERAS, *fast-track*. Se han incluido ensayos clínicos, revisiones y guías de práctica clínica publicadas en inglés o español, sin límite de tiempo. Cabe destacar que en la gran mayoría de las publicaciones se presentaron ensayos clínicos aleatorizados (ECA) sobre IN en pacientes quirúrgicos antes de la implementación de los protocolos *fast track*/ERAS, en un entorno

clínico tradicional. Recientemente se ha publicado una revisión sobre una propuesta de IN en el contexto de protocolos ERAS en pacientes quirúrgicos (15).

INMUNONUTRICIÓN EN CÁNCER DE CABEZA Y CUELLO (CCC)

La desnutrición afecta al 50 % de los pacientes en el momento de diagnóstico (16) y se estima que puede llegar al 88 % tras el tratamiento con radioterapia (RT). El CCC habitualmente precisa cirugías complejas (17) y la incidencia de complicaciones postoperatorias es alta (20-50 %) (18). Por otra parte, la RT, con la fibrosis que genera sobre los tejidos, conlleva dolor, disgeusia,

xerostomía, vómitos e inapetencia (19). La IN en el CCC se ha estudiado en diferentes escenarios quirúrgicos.

En 1999 se publicó el primer ensayo aleatorizado en periodo perioperatorio de pacientes suplementados con IN (20). Los resultados fueron beneficiosos, a favor de una reducción de la tasa de infecciones ($p = 0,02$) y una mayor concentración de albúmina ($p = 0,05$), resultados que fueron confirmados en estudios posteriores, lo que llevó a que las guías clínicas ESPEN 2006 (21), ASPEN 2009 (22) y North American Surgical Nutrition Summit (23) recomendaran con nivel A el uso de estas fórmulas en la cirugía del CCC.

Actualmente, la ESPEN (24) indica que la IN en el período perioperatorio o, al menos, postoperatorio debería valorarse en los pacientes desnutridos sometidos a una cirugía mayor oncológica (grado de recomendación B). Una revisión sistemática (25) demostró que la suplementación con arginina en dosis crecientes (6,25 a 18,7 g/L de arginina libre) redujo significativamente las fístulas (OR: 0,36; IC del 95 %: 0,14-0,95, $p = 0,039$) y la estancia hospitalaria [diferencia de medias: 6,8 días (IC: -12,6, a 0,9), $p = 0,023$] en pacientes sometidos a cirugía por CCC. A largo plazo, en una cohorte de 32 pacientes con CCC, la suplementación perioperatoria con arginina se asoció con un incremento de la supervivencia y un menor riesgo de recurrencia locorregional (26).

La revisión Cochrane específica sobre la IN para el CCC de 2018 (27) concluye que el riesgo de formación de fístulas postoperatorias puede reducirse con la IN: RR, 0,48 (IC del 95 %: 0,27-0,85, $p = 0,01$). Otros beneficios no alcanzaron la significación estadística. Los propios autores señalan que la mayoría de los trabajos incluidos en esta revisión eran pequeños y tenían múltiples sesgos.

TRACTO DIGESTIVO SUPERIOR

El cáncer gástrico (CG) es el quinto tumor más frecuente y la tercera causa de muerte por cáncer a nivel mundial (28). En los pacientes con CG, la malnutrición está causada por un descenso de la ingesta por obstrucción mecánica, anorexia y la caquexia asociada con factores tumorales como TNF- α , IL-1 e IL-6 y la desregulación de la leptina (29). Por todo ello, es esencial una apropiada valoración nutricional y una subsiguiente intervención nutricional antes de la gastrectomía en los pacientes con CG. La ESPEN recomienda la nutrición oral/enteral siempre que sea posible (24).

Okamoto y cols. (30) reportaron que la administración preoperatoria de una fórmula enteral enriquecida con arginina, ácidos grasos ω -3 y nucleótidos mejoraba el estado inmune de los pacientes, reducía la respuesta inflamatoria y disminuía la incidencia de complicaciones infecciosas. Fujitani y cols. (31) describen que la administración preoperatoria de IN oral durante 5 días no aportó beneficio a pacientes normonutridos sometidos a gastrectomía total electiva. En una comparación retrospectiva de 164 pacientes con CG, sin y con IN, esta no redujo las complicaciones postoperatorias (32) pero se asoció a una mejor supervivencia a 6 meses ($p = 0,011$), 1 año ($p = 0,006$) y 5 años ($p < 0,001$). En otro trabajo, el uso postoperatorio de una fórmula

enteral enriquecida con arginina, ácidos grasos ω -3 y nucleótidos (frente a una fórmula normocalórica normoproteica) demostró que la fórmula inmunomoduladora incrementaba las concentraciones de hidroxiprolina (59,7 vs. 28 nmol, $p = 0,0018$) y reducía los problemas en relación a la cicatrización de heridas ($p = 0,005$), los fallos de sutura y las complicaciones infecciosas globalmente (33). Un metaanálisis centrado en casos de cirugía por CG, que incluyó 9 estudios con 785 pacientes, concluyó que el uso de IN producía un aumento de los niveles de IgA, IgG, IgM, CD4, ratio CD4/CD8 y células NK mientras que disminuía los valores de IL-6 y TNF- α . Sin embargo, no se observaron cambios significativos en otros parámetros (34). Estos datos deben analizarse con cautela ya que incluyeron poblaciones heterogéneas, en diferentes momentos y con fórmulas de IN con distinta composición.

Sultan y cols. (35) aleatorizaron a 195 pacientes sometidos a cirugía por cáncer esofagogástrico en tres grupos: nutrición enteral suplementada con ω -3, nutrición enteral estándar (en ambos casos durante 7 días antes y después de la cirugía) o solo suplementación postoperatoria. Las concentraciones de ω -3 fueron superiores en el grupo que recibió IN ($p < 0,001$) y la ratio ω -6/ ω -3 fue más favorable también en estos pacientes ($p < 0,001$). No hubo diferencia entre los grupos en cuanto a morbilidad, mortalidad o estancia hospitalaria. La expresión de HLA-DR en monocitos o linfocitos T activados tampoco fue diferente. En otro ensayo, el uso perioperatorio de IN durante 3 días antes y después de la esofagectomía condujo a un aumento significativo del recuento total de linfocitos en los días 3 y 5, y a un cambio en la proliferación de células B en los días 5 y 7 (36). Otro metaanálisis que incluyó 628 pacientes sometidos a cirugía por cáncer esofagogástrico tratados con IN no demostró consistencia en los parámetros de los resultados clínicos (37), si bien este metaanálisis adolece de defectos metodológicos a tener en cuenta, dada la amplia heterogeneidad de los trabajos incluidos, que no permitió obtener el poder estadístico suficiente para los objetivos planteados.

En un metaanálisis Cochrane de seis estudios de alta calidad en pacientes sometidos a cirugía gastrointestinal, en su mayoría desnutridos, se demostraron beneficios significativos con respecto a las complicaciones postoperatorias (RR: 0,64; wIC del 95 % 0,46-0,87) (38). Wong y cols., en su metaanálisis de 19 ECA con 2016 pacientes sometidos a esofagectomía, gastrectomía y pancreatectomía (2.2:1.2:1.0), encontraron beneficios significativos para el uso postoperatorio de la IN con respecto a una disminución de las infecciones de las heridas y la duración de la estancia hospitalaria (39).

Recientemente se ha publicado otra revisión sistemática y metaanálisis centrada en la IN del paciente con cáncer de esófago (40). Incluyó 15 ensayos clínicos con 1864 pacientes. Los autores concluyen que la IN perioperatoria reduce las complicaciones infecciosas (OR: 0,51; IC: 0,26-0,98) y la estancia hospitalaria en 2,1 días (IC: -3,72 a -0,47); sin embargo, no hubo diferencias significativas en cuanto a otras complicaciones, la mortalidad o las fugas de la anastomosis.

La IN ha demostrado ser coste-efectiva en un amplio grupo de pacientes (41,42) debido fundamentalmente a la disminución de complicaciones, hallazgo respaldado también por un metaanálisis (43).

La ESPEN (grado de recomendación B) aconseja la IN postoperatoria en pacientes desnutridos que van a ser sometidos a cirugía mayor oncológica de forma inespecífica, pero indica que no existe evidencia suficiente que apoye el uso de IN preoperatoria (24). La ASPEN da un grado de recomendación fuerte para la IN en pacientes quirúrgicos, si bien estas guías no recogen las últimas evidencias disponibles (44). Las Guías Francesas de Nutrición perioperatoria, en una actualización de 2012, recomiendan la IN preoperatoria 5-7 días antes de la cirugía oncológica en todos los pacientes tanto si están malnutridos como si no (45).

INMUNONUTRICIÓN Y PÁNCREAS

La desnutrición es frecuente en la patología pancreática, especialmente en el cáncer de páncreas (CP). Gianotti y cols. (46) aleatorizaron a 212 pacientes que iban a ser sometidos a una pancreatoduodenectomía (PD) para recibir una fórmula enriquecida con IN, una fórmula isocalórica enteral o bien nutrición parenteral. El grupo de la fórmula con IN presentó una mejoría significativa en su respuesta inmunometabólica y tuvo menos complicaciones en el postoperatorio y una menor estancia hospitalaria frente a las otras dos alternativas. El mismo grupo, demostró en otro trabajo similar (47), con 100 pacientes con CP que iban a ser sometidos a PD, siguiendo el mismo esquema de aleatorización, que los pacientes que recibieron IN presentaban una menor tasa de complicaciones postoperatorias (si había infección quirúrgica, era de menor gravedad) y menor duración de la estancia hospitalaria.

En una revisión sistemática y metaanálisis sobre cirugía gastrointestinal en pacientes oncológicos (48), y dado el impacto significativo sobre las complicaciones infecciosas y la tendencia a acortar la estancia hospitalaria, se concluye que debe aconsejarse el uso de la IN preoperatoria, incluso en los pacientes con CP. Una revisión más reciente, del año 2020, arrojó las mismas conclusiones (49). En otro metaanálisis (50) centrado en pacientes que iban a ser sometidos a una PD, se aconseja también el uso de la IN y se pone de manifiesto la necesidad de más ensayos clínicos aleatorizados bien diseñados y con potencia estadística suficiente.

En las guías ESPEN (24), en relación a la cirugía pancreática, se indica que el preacondicionamiento oral con glutamina, antioxidantes y extracto de té verde frente a un placebo eleva significativamente las concentraciones plasmáticas de vitamina C y mejora la capacidad antioxidante endógena total sin reducir el estrés oxidativo y la respuesta inflamatoria. En las guías ASPEN (22) del año 2009 se sugería usar fórmulas poliméricas estándar en los pacientes con pancreatitis aguda grave y se indicaba que no hay suficiente evidencia para recomendar la IN. El Grupo de Trabajo de Metabolismo y Nutrición de la Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias (SEMICYUC) (51) recomienda, en la pancreatitis aguda grave que precisa suplementación nutricional parenteral, usar lípidos enriquecidos con ácidos grasos ω -3 (nivel de evidencia: bajo; grado de recomendación: moderado) y la administración de 0,5 g/kg/día de dipéptido de glutamina en ausencia de contraindicación (nivel de evidencia: moderado; grado de recomendación: moderado).

COLON Y RECTO

Se han demostrado los beneficios de la IN en la cirugía del cáncer colorrectal (CCR). En un ensayo clínico multicéntrico (52) en el que los participantes fueron aleatorizados a recibir una fórmula con inmunonutrientes frente a un suplemento hipercalórico hiperproteico durante 7 días antes de la cirugía y hasta 5 días después de la misma, se observó una disminución del número total de complicaciones en el grupo que recibió la IN a expensas fundamentalmente de reducir las complicaciones infecciosas (23,8 % vs. 10,7 %, $p = 0,0007$). Dentro de estas, disminuyeron especialmente las infecciones de la herida quirúrgica (16,4 % vs. 5,7 %, $p = 0,0008$). No se observaron diferencias significativas en otros parámetros.

Braga y cols. (53) aleatorizaron a 200 pacientes con CCR entre 4 grupos, en dos de los cuales se administraba una fórmula enriquecida con inmunonutrientes (arginina, ácidos grasos ω -3) preoperatoriamente o perioperatoriamente; en los otros dos grupos, o bien una fórmula equivalente pero sin IN o no se usaba suplementación. Se constató que la administración de IN en el preoperatorio mejoraba la respuesta inmunometabólica y disminuía la tasa de infección.

En el estudio SONVI (54), 264 pacientes con CCR normonutridos fueron aleatorizados a recibir IN vs. un suplemento hipercalórico e hiperproteico. Los pacientes en la rama de IN presentaron una disminución del número total de complicaciones en comparación con el grupo de control, principalmente debida a una reducción de las complicaciones infecciosas (23,8 % frente a 10,7 %, $p = 0,0007$).

Xu y cols. (55) presentaron los datos de un metaanálisis en el que se incluyeron estudios donde se comparaban pacientes con CCR sometidos a cirugía electiva de colon que recibieron IN oral/enteral vs. nutrición oral/enteral estándar (seis estudios, de los cuales en dos trabajos se aplicaba un protocolo ERAS) e IN por vía parenteral vs. un soporte nutricional parenteral estándar (3 estudios). El uso de una fórmula con inmunonutrientes tanto enteral como oral redujo la estancia hospitalaria 2,53 días (IC del 95 %: 1,29-3,41) y las complicaciones infecciosas (OR: 0,33; IC del 95 %: 0,21-0,53), tanto en el campo quirúrgico como en la herida. En el caso de la nutrición parenteral con inmunonutrientes, su uso se asoció a una menor estancia hospitalaria (2,66 días, IC del 95 %: 0,62-4,86), menores concentraciones de IL-6 y mejor capacidad de respuesta inmune medida por los niveles de CD4, CD3, CD8 y el cociente CD4/CD8.

En la tabla II se resumen las recomendaciones de ASPEN (22), ESPEN (21, 52) y vía RICA (57) sobre el uso de inmunonutrientes en pacientes oncológicos. En las guías ERAS (58), 2019, se hace referencia a la importancia del cribado nutricional y del inicio del soporte nutricional en los pacientes desnutridos o con riesgo nutricional, preferiblemente por vía oral, 7-10 días antes de la cirugía. En relación al postoperatorio, se indica que la mayoría de los pacientes son tributarios de ingesta oral y/o suplementación oral desde el mismo día de la cirugía. Se recoge, asimismo, que si existe desnutrición, la IN perioperatoria es recomendable en la cirugía del CCR con una calidad de evidencia baja pero con un grado de recomendación fuerte.

Tabla II. Recomendaciones de ESPEN, ASPEN y vía RICA sobre el uso de inmunonutrientes en pacientes oncológicos

| ESPEN (2021: Clinical Nutrition in Cancer) | Fuerza de la recomendación | Nivel de evidencia |
|--|----------------------------|------------------------|
| Sugerimos usar suplementos de ácidos grasos ω-3 o aceite de pescado para estabilizar o mejorar el apetito, la ingesta, la masa magra y el peso corporal en los pacientes con cáncer avanzado que se someten a quimioterapia y en riesgo de desnutrición o desnutridos. | Débil | Bajo |
| Recomendamos la inmunonutrición oral/enteral (arginina, ácidos grasos ω-3, nucleótidos) en los pacientes con cáncer gastrointestinal superior que se someten a cirugía en el contexto de cuidados perioperatorios tradicionales. | Fuerte | Alto |
| La evidencia clínica es insuficiente para recomendar la glutamina en la prevención de la enteritis, diarrea, estomatitis, esofagitis o toxicidad cutánea inducidas por radiación. | Ninguna | Bajo |
| La evidencia clínica es insuficiente para recomendar la glutamina durante el tratamiento con fármacos citotóxicos. | Ninguna | Bajo |
| ESPEN (2021: Clinical Nutrition in Surgery) | Grado de recomendación | Consenso |
| La administración peri o al menos posoperatoria de fórmulas específicas enriquecidas en arginina, ácidos grasos ω-3 y nucleótidos debería realizarse en los pacientes desnutridos que se someten a cirugía oncológica mayor. | B | 65 % |
| Actualmente no hay evidencia clara para el uso de estas fórmulas enriquecidas en inmunonutrientes frente a los suplementos nutricionales estándar en el período preoperatorio de forma aislada. | 0 | 89 % |
| Los suplementos nutricionales orales que incluyan arginina, ácidos grasos ω-3 y nucleótidos pueden ser preferibles (0) y administrarse durante 5-7 días preoperatoriamente (GPP, <i>good practice points</i>) a los pacientes con cáncer desnutridos o en riesgo de desnutrición que se vayan a someter a cirugía oncológica abdominal mayor. | 0/GPP | 64 % |
| ASPEN (2009) | | Grado de recomendación |
| La suplementación de ácidos grasos ω-3 puede ayudar a estabilizar el peso en los pacientes con cáncer con dieta oral que experimentan pérdida ponderal no intencionada progresiva. | B | |
| Las fórmulas inmunomoduladoras que contienen mezclas de arginina, nucleótidos y AAGG esenciales pueden ser beneficiosas en los pacientes desnutridos que se someten a cirugía oncológica mayor. | A | |
| Las dosis farmacológicas de glutamina pueden beneficiar a los pacientes que se someten a trasplante de células hematopoyéticas. | C | |
| Vía RICA (2021) | Nivel de evidencia | Grado de recomendación |
| No hay suficiente evidencia para recomendar la inmunonutrición frente al empleo de suplementos orales estándar exclusivamente en el periodo preoperatorio. | Bajo | Débil |
| La inmunonutrición parece recomendable en los pacientes desnutridos sometidos a cirugía gastrointestinal por cáncer, por la disminución de complicaciones infecciosas y un posible acortamiento de la hospitalización. | Bajo | Fuerte |
| <p><i>ESPEN: European Society of Parenteral and Enteral Nutrition; ASPEN: American Society for Parenteral and Enteral Nutrition; Vía RICA: vía clínica de Recuperación Intensificada en Cirugía del Adulto; AAGG: ácidos grasos; GPP: "good practice points", recomendaciones de buenas prácticas basadas en la experiencia clínica del grupo que desarrolla la guía clínica.</i></p> <p><i>Grado de recomendación: A: al menos un metaanálisis, revisión sistemática o ensayo clínico 1++ y directamente aplicable a la población diana, o cuerpo de evidencia a partir de trabajos 1+, directamente aplicable a la población diana y que demuestren globalmente la consistencia de los resultados; B, evidencia que incluya estudios 2++, directamente aplicable a la población diana, o evidencia que incluya resultados 2+, directamente aplicable a la población y con resultados consistentes, o demostrar consistencia global de los resultados o evidencia extrapolada de estudios clasificados como 1+++ o 1+; 0: evidencia de nivel 3 o 4 o evidencia extrapolada de estudios clasificados como 2++ o 2+.</i></p> <p><i>1+++: metaanálisis, revisión sistemática de ensayos clínicos aleatorizados o ensayos clínicos con bajo riesgo de sesgos, de alta calidad.</i></p> <p><i>1+: metaanálisis, revisión sistemática o ensayos clínicos aleatorizados con bajo riesgo de sesgos y bien ejecutados.</i></p> <p><i>2++: revisiones sistemáticas de alta calidad de estudios de casos y controles o estudios de cohortes. Estudios de casos y controles o estudios de cohortes de alta calidad con muy bajo riesgo de sesgos o confusores y alta probabilidad de que la relación sea causal.</i></p> <p><i>2+: estudios de casos y controles o de cohortes bien ejecutados, con bajo riesgo de confusores o sesgos y probabilidad moderada de que la relación sea causal.</i></p> <p><i>3: estudios no analíticos; por ejemplo, casos clínicos o series de casos.</i></p> <p><i>4: opinión de expertos.</i></p> | | |

CIRUGÍA TORÁCICA

Son escasas las publicaciones que han analizado el impacto de la IN en la cirugía torácica no esofágica. Un grupo seleccionado de pacientes de cirugía cardíaca que recibió IN con arginina, nucleótidos y ácidos grasos ω -3 presentó menores niveles de IL-6, mayor número de epítomos HLA-DR en los monocitos y menor tasa de infección que el grupo de la fórmula estándar (59). El empleo de glutamina y otros micronutrientes en el postoperatorio cardíaco de pacientes con ángulo de fase inferior a $5,5^\circ$ consiguió una elevación significativa de los linfocitos T (60). La IN perioperatoria en pacientes con timoma y miastenia gravis redujo la estancia hospitalaria y el número de crisis con menor estancia en la UCI, extubación precoz y menos neumonías frente a una fórmula estándar (61). Una triple intervención con IN prequirúrgica, bebida de carbohidratos y probiótico en cirugía torácica oncológica disminuyó las complicaciones y la estancia hospitalaria (62). En la cirugía pulmonar oncológica, la IN prequirúrgica con arginina, nucleótidos y omega-3 durante 10 días permitió desarrollar menos complicaciones, un menor tiempo de drenaje torácico y mayores concentraciones de albúmina posquirúrgica (63).

UROLOGÍA

La literatura disponible es escasa y se limita al cáncer vesical. La cistectomía radical es el tratamiento de elección y generalmente implica manipulación de asas y cirugía intestinal asociada. La presencia de desnutrición en estos pacientes oscila entre un 16 y un 55 % en función de los parámetros utilizados.

En el estudio de Bertrand (64) se incluyeron de manera prospectiva 30 pacientes que recibieron IN y se compararon con un grupo de control emparejado retrospectivamente. En el primer grupo se evidenciaron menos complicaciones postoperatorias y menor gravedad (escala Clavien-Dindo) de las mismas, disminución de las infecciones (salvo la pielonefritis) y menor incidencia de íleo paralítico. No se encontraron diferencias significativas en mortalidad, embolia pulmonar, fistulas anastomóticas y dehiscencia de la herida. En el estudio de Lyon y cols. tampoco se obtuvo una disminución de la tasa de complicaciones a los 90 días posingreso (65).

Otros estudios más recientes sobre la IN en el cáncer vesical han sido llevados a cabo por Hamilton Reeves y cols. (62,63). Se aleatorizaron 29 pacientes para recibir IN preoperatoria durante 5 días antes de la cirugía y 5 días después de la cirugía frente a una fórmula estándar con el mismo esquema temporal. En el grupo tratado con IN se observó un impacto significativo en el equilibrio Th1/Th2 que se desplazó hacia una respuesta Th1, con menor número de complicaciones, concentraciones más bajas de IL-6 posquirúrgicas y más elevadas de ornitina sérica a los 30 días de la cirugía, y una menor pérdida muscular a las dos semanas de la cistectomía. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las concentraciones de PCR.

Maffezzini y cols. (68), en un estudio en el que también se comparaban pacientes que recibían IN postoperatoria con un grupo de control emparejado retrospectivamente, se encontra-

ron un menor tiempo en la recuperación de la función intestinal, una menor tasa de íleo postoperatorio y una estancia más corta, pero estos resultados no fueron estadísticamente significativos. Tampoco se demostró en este trabajo ningún beneficio de la IN respecto a la depleción de proteínas.

Ninguno de los distintos trabajos permitió demostrar una disminución de la mortalidad con el empleo de la IN; no se evaluó el coste/beneficio ni se realizaron análisis de subconjuntos de pacientes (tratamiento quimioterápico, presencia o no de desnutrición, etc.). Por tanto, y dada la heterogeneidad de los trabajos, es posible que otros factores hayan alterado su rendimiento y constituyan factores de confusión a la hora de obtener conclusiones firmes.

Otros pacientes que podrían obtener beneficio con el empleo de la IN serían los pacientes con trasplante renal. En los estudios de Alexander y cols. (65,66) con 147 pacientes receptores de trasplante renal que recibieron suplementos diarios con inmunonutrientes, se observó un menor rechazo agudo estadísticamente significativo después del primer año en comparación con aquellos pacientes que no recibieron suplementos específicos. Aunque la frecuencia de hemocultivos positivos fue menor en los pacientes suplementados que en los pacientes control, no hubo diferencias en el número de infecciones respiratorias, urinarias o por citomegalovirus.

PACIENTES CRÍTICOS

El término paciente crítico engloba a pacientes con patologías diversas, diferentes grados de gravedad y en distintos momentos evolutivos, lo que hace que no se puedan establecer recomendaciones globales. El tratamiento nutrometabólico, cuyo objetivo es, además de proporcionar nutrientes, modular la respuesta inflamatoria, metabólica e inmunitaria, tiene numerosos puntos controvertidos (71).

En las dos últimas décadas varios estudios han examinado los efectos de la suplementación con glutamina en pacientes críticos, sugiriéndose que puede reducir la tasa de infección y mortalidad. Sin embargo, dos estudios sembraron dudas respecto a su utilidad y seguridad. En el estudio REDOX, el grupo de pacientes que recibió glutamina presentó un incremento significativo de la mortalidad durante el ingreso y a los 6 meses (72), si bien pudo deberse al uso de dosis altas por vía enteral y parenteral, al bajo aporte de calorías y proteínas, y a su utilización en pacientes con contraindicación. El estudio MetaPlus no pudo demostrar beneficio sobre las complicaciones infecciosas, la puntuación de fracaso multiorgánico, la duración de la ventilación mecánica y la duración de la estancia en críticos u hospitalaria, de una dieta enriquecida con glutamina y antioxidantes, objetivándose, por el contrario, una tasa de mortalidad ajustada a los seis meses más alta en el grupo de intervención (73).

En la última revisión de la Cochrane, los autores concluyen que existe evidencia moderada de que la suplementación con glutamina reduce la tasa de infección y los días de ventilación mecánica, evidencia baja respecto a la disminución de la es-

tancia hospitalaria y poco o ningún efecto sobre la mortalidad o la estancia en críticos (74), sin evidenciarse diferencias entre la administración parenteral o enteral. Wischmeyer y cols. (75), tras una revisión sistemática de 26 estudios (2484 pacientes), concluyen que la glutamina parenteral como parte del soporte nutricional se asocia a una reducción significativa de la estancia y la mortalidad hospitalaria, y a una tendencia a disminuir las complicaciones infecciosas. Estos resultados fueron confirmados en una posterior revisión sistemática (76) que incluyó 16 publicaciones (842 pacientes) aplicando estrictos criterios de selección: ausencia de fallo renal/hepático, estabilidad hemodi-

námica/metabólica y administración de glutamina intravenosa según las recomendaciones vigentes en combinación con un adecuado soporte nutricional. Van Zanten (77) no objetivó ninguna reducción de la mortalidad hospitalaria, la estancia en críticos o las complicaciones infecciosas en un metaanálisis que incluía 11 estudios (1079 pacientes) que evaluaban la administración de glutamina enteral. Sí observó una disminución significativa en la estancia hospitalaria.

En la tabla III pueden verse las recomendaciones de distintas sociedades científicas sobre el uso de la inmunomodulación en pacientes críticos y sus subgrupos más relevantes (47,74-76).

Tabla III. Recomendaciones de SEMICYUC, ESPEN y SCCM/ASPEN sobre el uso de la inmunomodulación en pacientes críticos y subpoblaciones específicas

| Pacientes críticos | | |
|---|--------------------------------|-------------------------------|
| SEMICYUC (2020) | Nivel de evidencia | Grado de recomendación |
| Se podría valorar el empleo de farmaconutrientes como terapia dirigida a modular la respuesta inflamatoria/inmunitaria en pacientes críticos. | Bajo | Bajo |
| Se sugiere el aporte de dipéptido de glutamina, a las dosis adecuadas (0,25-0,35 g de glutamina/kg de peso/día) y en ausencia de contraindicación, como parte del tratamiento nutricional de los pacientes críticos que reciben nutrición parenteral. | Moderado | Moderado |
| El aporte de farmaconutrientes disociados de la pauta nutricional no es una práctica habitual y no se sugiere en pacientes críticos. | Moderado | Moderado |
| ESPEN (2019) | Grado de consenso | Grado de recomendación |
| En pacientes críticos, excepto en pacientes quemados o con traumatismo, no debería administrarse glutamina enteral adicional. | Fuerte | B |
| En pacientes críticos complejos e inestables, particularmente si presentan fallo renal y hepático, no debe administrarse dipéptido de glutamina parenteral. | Fuerte | A |
| Las fórmulas de nutrición enteral enriquecidas con dosis altas de ácidos grasos ω -3 no deben administrarse en bolos. | Fuerte | B |
| Las fórmulas de nutrición enteral enriquecidas con ácidos grasos ω -3 en dosis nutricionales pueden administrarse. | Fuerte | 0 |
| Las fórmulas enterales enriquecidas con ácidos grasos ω -3 en dosis altas no deberían administrarse de forma rutinaria. | Fuerte | B |
| Pueden administrarse emulsiones lipídicas parenterales enriquecidas en EPA y DHA (dosis de aceite de pescado 0,1-0,2 g/kg/día) a los pacientes que reciben nutrición parenteral. | Fuerte | 0 |
| SCCM/ASPEN (2016) | Calidad de la evidencia | Grado de recomendación |
| Sugerimos que las fórmulas enterales inmunomoduladoras (arginina con otros agentes, incluyendo EPA, DHA, glutamina, ácidos nucleicos) no deberían usarse rutinariamente en los pacientes críticos médicos. | Muy baja | Sugerencia |
| Sugerimos no añadir glutamina enteral adicional a un régimen de nutrición enteral de forma rutinaria en pacientes críticos. | Moderada | Sugerencia |
| Recomendamos no usar de forma rutinaria la suplementación de glutamina parenteral en pacientes críticos. | Moderada | Recomendación |

(Continúa en página siguiente)

Tabla III (Cont.). Recomendaciones de SEMICyUC, ESPEN y SCCM/ASPEN sobre el uso de la inmunomodulación en pacientes críticos y subpoblaciones específicas

| Traumatismo grave | | |
|---|--------------------------------|-------------------------------|
| SEMICyUC (2020) | Nivel de evidencia | Grado de recomendación |
| Se sugiere el empleo de dietas enterales enriquecidas con mezclas de farmaconutrientes (arginina, ácidos grasos ω -3, antioxidantes) en los pacientes críticos posquirúrgicos y en los que presentan trauma grave. | Moderado | Moderado |
| Se sugiere el empleo de dietas enterales enriquecidas con mezclas de farmaconutrientes (arginina, ácidos grasos ω -3, antioxidantes) en los pacientes con trauma grave. | Bajo | Moderado |
| Se sugiere el empleo de dietas enterales enriquecidas con mezclas de farmaconutrientes (arginina, ácidos grasos ω -3, antioxidantes) en los pacientes con traumatismo craneoencefálico grave. | Bajo | Bajo |
| ESPEN (2019) | Grado de consenso | Grado de recomendación |
| En los pacientes con traumatismo críticamente enfermos pueden administrarse dosis adicionales de glutamina con la nutrición enteral (0,2-0,3 g/kg/d) durante los 5 primeros días. En caso de heridas de cicatrización complicada, pueden administrarse durante un período más largo de 10 a 15 días. | Fuerte | 0 |
| SCCM/ASPEN (2016) | Calidad de la evidencia | Grado de recomendación |
| Sugerimos que las fórmulas enterales inmunomoduladoras (arginina con otros agentes, incluyendo EPA, DHA, glutamina, ácidos nucleicos) no deberían usarse rutinariamente en los pacientes críticos médicos. Estas formulaciones deberían reservarse para pacientes con TCE y perioperatorios críticos. | Muy baja | Sugerencia |
| Sugerimos que las fórmulas inmunomoduladoras que contienen arginina y aceite de pescado se consideren en los pacientes con traumatismo severo. | Muy baja | Sugerencia |
| Basado en el consenso de expertos, sugerimos el uso de las fórmulas inmunomoduladoras que contienen arginina o suplementos de EPA/DHA con las fórmulas enterales estándar en los pacientes con TCE. | | Consenso de expertos |
| Grandes quemados | | |
| SEMICyUC (2020) | Nivel de evidencia | Grado de recomendación |
| Se recomienda la administración de glutamina enteral al paciente quemado. | Moderado | Moderado |
| En el paciente politraumatizado y quemado crítico se sugiere la suplementación con selenio y zinc, probablemente a mayor dosis de la empleada en el paciente crítico en general. | Moderado | Moderado |
| ESPEN (2019) | Grado de consenso | Grado de recomendación |
| En pacientes con quemaduras > 20 % de la superficie corporal total, deberían administrarse dosis de glutamina de 0,3-0,5 g/kg/d por vía enteral durante 10-15 días. | Fuerte | B |
| SCCM/ASPEN (2016) | Calidad de la evidencia | Grado de recomendación |
| Una combinación de vitaminas antioxidantes y minerales a dosis que se demostrasen seguras podría administrarse a los pacientes críticos, incluyendo los quemados, que requieran soporte nutricional. | Baja | Sugerencia |
| ESPEN (2013) | Grado de consenso | Grado de recomendación |
| En los grandes quemados se debe considerar la suplementación con glutamina pero no con arginina. | Débil | C |
| Síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) | | |
| SCCM/ASPEN (2016) | Calidad de la evidencia | Grado de recomendación |
| No se puede hacer una recomendación en relación al uso rutinario de fórmulas enterales caracterizadas por un perfil lipídico antiinflamatorio (ácidos grasos ω -3) y antioxidantes en pacientes con SDRA. | Baja a muy baja | - |

(Continúa en página siguiente)

Tabla III (Cont.). Recomendaciones de SEMICyUC, ESPEN y SCCM/ASPEN sobre el uso de la inmunomodulación en pacientes críticos y subpoblaciones específicas

| SEMICyUC (2020) | Nivel de evidencia | Grado de recomendación |
|--|-------------------------|------------------------|
| No se recomienda el empleo rutinario de dietas enriquecidas con ácidos grasos ω -3 en el paciente con SDRA. | Moderado | Moderado |
| En pacientes con SDRA no se deben administrar ácidos grasos ω -3 de forma disociada de la nutrición enteral. | Moderado | Moderado |
| Sepsis | | |
| SCCM/ASPEN (2016) | Calidad de la evidencia | Grado de recomendación |
| Sugerimos que las fórmulas inmunomoduladoras no se usen rutinariamente en los pacientes con sepsis severa. | Moderada | Sugerencia |
| SEMICyUC (2020) | Nivel de evidencia | Grado de recomendación |
| El empleo de dietas enterales enriquecidas en ácidos grasos ω -3 y antioxidantes se podría valorar en los pacientes con sepsis. | Bajo | Bajo |
| Se sugiere el empleo de dietas enterales enriquecidas con mezclas de farmaconutrientes, así como la administración de ácidos grasos ω -3, en el paciente séptico. | Bajo | Bajo |
| Se sugiere la administración de arginina en el paciente séptico. | Bajo | Bajo |

SEMICyUC: Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y de Unidades Coronarias; ESPEN: European Society of Parenteral and Enteral Nutrition; SCCM/ASPEN: Society of Critical Care Medicine and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition; EPA: ácido eicosapentaenoico; DHA: ácido docosahexaenoico; TCE: traumatismo craneoencefálico; SDRA: síndrome de distrés respiratorio agudo.

POLITRAUMATISMO

El politraumatismo pone en riesgo al individuo que lo sufre como consecuencia no solo del insulto inicial, sino también de los cambios que le siguen y que favorecen la aparición de complicaciones e incluso el fallecimiento. Varias líneas de evidencia apoyan teóricamente el uso de IN en pacientes con traumatismo severo. Marik (81), en un metaanálisis de 8 estudios (372 pacientes), no demostró diferencias en estancia hospitalaria, infecciones o mortalidad con el uso de estas fórmulas respecto a fórmulas estándar. Van Zanten tampoco demostró beneficio clínico con el uso de glutamina enteral en politraumatizados (77). En pacientes con traumatismo craneoencefálico, el metaanálisis de Wang objetivó una reducción significativa en las infecciones con el uso de fórmulas inmunomoduladoras (82).

GRANDES QUEMADOS

Los grandes quemados se caracterizan por un estado hipercatabólico e hiperdinámico directamente proporcional a la superficie corporal afectada, sumado a la pérdida de nutrientes a través de la piel.

En el análisis por subgrupos del metaanálisis de Van Zanten (77) se observó que la suplementación enteral con glutamina en quemados redujo significativamente la mortalidad y la morbilidad infecciosa por gramnegativos. Actualmente está en marcha un ensayo clínico multicéntrico y doble ciego internacional (RE-ENERGIZE) que analiza la administración de glutamina (0,5 g/kg/día)

enteral frente a un placebo en 2700 quemados graves (83). Evaluará como resultado primario la mortalidad a los seis meses, y, como secundarios, la estancia media y la calidad de vida.

INMUNONUTRICIÓN: MISCELÁNEA

Otros usos menos frecuentes de la IN corresponden a pacientes sometidos a cirugía hepática, cáncer ginecológico y cirugía de cadera. Recientemente se han publicado trabajos en relación a la COVID-19.

CIRUGÍA HEPÁTICA

Aunque las recomendaciones de las guías ESPEN en nutrición preoperatoria de cirugía hepática recomiendan suplementos estándar (84), se han publicado en los últimos años varios trabajos favorables al uso de la IN. En 2017, Zhang y cols. (85), en un metaanálisis de 805 pacientes (402 en grupo de IN y 403 en el grupo de control) sometidos a hepatectomía, encontraron que el uso de IN se relacionaba con un menor número de complicaciones posquirúrgicas e infecciosas y una reducción de la estancia hospitalaria en el grupo que recibió los suplementos enriquecidos en ácidos grasos ω -3. Posteriormente, Wong (86) publicó un nuevo metaanálisis que incluyó 11 ensayos clínicos con 1084 pacientes y encontró una disminución de la tasa de infección de la herida quirúrgica sin diferencias entre los grupos de suplementación pre y postoperatoria. La estancia hospitalaria

fue inferior en el grupo de IN. No se encontraron diferencias en morbilidad (fístula biliar, fallo hepático, íleo) y mortalidad entre ambos grupos.

CÁNCER GINECOLÓGICO

Se han realizado varios estudios en cáncer ginecológico con fórmulas inmunomoduladoras. En algunos se han reportado una menor incidencia de infecciones de la herida quirúrgica (83,84) y una menor estancia hospitalaria (87), mientras que en otro no se encontraron diferencias estadísticamente significativas (89).

ARTROPLASTIA DE CADERA

En la artroplastia de cadera, el uso de la IN en conjunto con el protocolo ERAS mostró una disminución de las concentraciones de PCR posquirúrgicas (90) y una reducción de la estancia hospitalaria (90,91), de las complicaciones infecciosas y de la necesidad de transfusión sanguínea (91).

COVID-19

Una de las principales consecuencias de la pandemia de COVID-19 es la desnutrición que experimentan los pacientes, especialmente aquellos que precisan ingreso en unidades de críticos (92,93). Si bien es conocido el papel que juegan algunos inmunonutrientes de forma aislada en la cascada inmune en caso de infecciones, como vitamina D, zinc, vitamina A, selenio y ácidos grasos ω -3, entre otros, en el momento actual no es posible dar una recomendación sobre el uso de la IN en estos pacientes (94). Probablemente, estos datos puedan ampliarse a medida que dispongamos de más estudios al respecto.

DISCUSIÓN

Se han revisado los datos sobre el papel de la IN en diversas situaciones clínicas. Dada la evidencia disponible, el uso de la IN en pacientes que van a ser sometidos a cirugía de CCC ha demostrado reducir las fístulas en el postoperatorio. Como inmunonutriente aislado, la arginina es el que tiene mayor evidencia en estos casos. Dada la variedad de los trabajos analizados, son necesarios estudios con más población y solidez estadística. El uso de la IN perioperatoria en el paciente con CG y cáncer de esófago se asocia a reducción de complicaciones infecciosas y menor estancia hospitalaria. Además, ha demostrado ser coste-eficiente. La evidencia sugiere superioridad en el uso de la IN por vía oral en el preoperatorio del paciente que va a ser sometido a cirugía pancreática por CP, si bien son necesarios más estudios que lo refrenden, mientras que en la pancreatitis aguda, esa evidencia es menor y va a favor del uso de inmunonutrientes específicos como la glutamina en el soporte nutricional parenteral. En el CCR, la evidencia apoya el uso de la IN perioperatoria, especialmente en caso de existir desnutrición. Si bien los datos son limitados, el uso de la IN pre y postoperatoria en la cirugía torácica ha mostrado beneficios en cuanto a reducción de la estancia hospitalaria y disminución de las complicaciones. Son necesarios más estudios controlados, prospectivos y aleatorizados para confirmar los beneficios de la IN en los pacientes con cáncer vesical. La IN en receptores de trasplante de riñón podría disminuir la frecuencia de complicaciones como el rechazo y las infecciones. Aunque el uso de farmaconutrientes y fórmulas inmunomoduladoras en los pacientes críticos es controvertido, los grandes quemados podrían ser una excepción. Otros usos menos frecuentes de la IN corresponden a los pacientes sometidos a cirugía hepática, con cáncer ginecológico, de cirugía de cadera y con COVID-19. En estas situaciones, la evidencia es limitada.

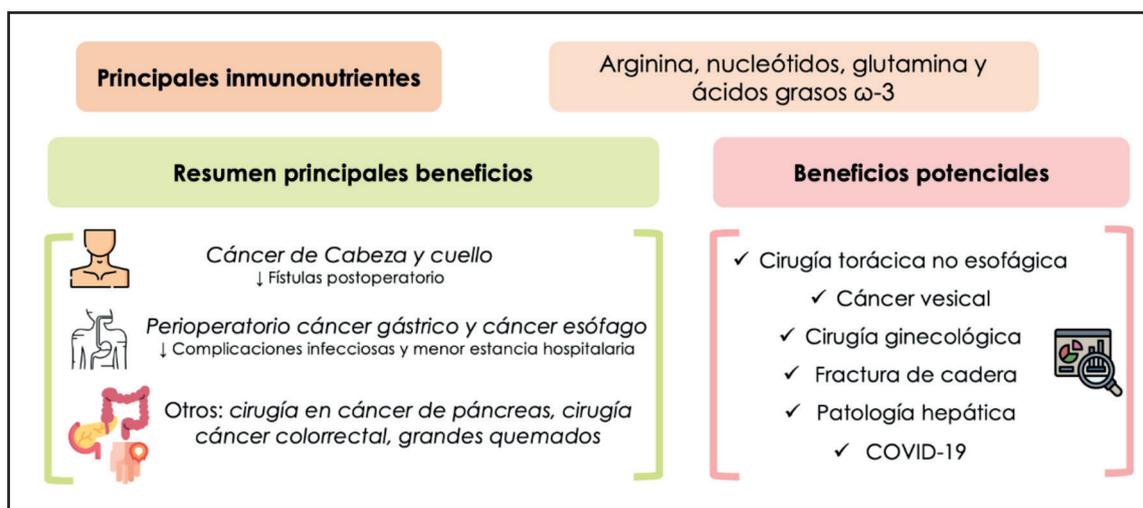


Figura 1.

Beneficios de la inmunonutrición.

CONCLUSIONES

En este trabajo se ha revisado la evidencia disponible sobre la IN. En el diseño de futuros trabajos debería prestarse especial atención a la composición concreta de inmunonutrientes de las fórmulas empleadas, a la dosis y duración del tratamiento, y al momento de la patología en que se administran, para poder disponer de una mayor calidad de la evidencia que permita ofrecer la mejor atención a nuestros pacientes. En la figura 1, se resumen los beneficios de la IN así como los potenciales beneficios clínicos en otras situaciones.

BIBLIOGRAFÍA

- de Luis D, Gómez E, López JJ, Ortolá A, Torres B. Capítulo 50. Inmunización en el soporte nutricional artificial. En: *Dietoterapia, nutrición clínica y metabolismo*. Tercera. Aula Médica; 2017.
- Wu D, Lewis ED, Pae M, Meydani SN. Nutritional Modulation of Immune Function: Analysis of Evidence, Mechanisms, and Clinical Relevance. *Front Immunol* 2018;9:3160. DOI: 10.3389/fimmu.2018.03160
- Zapatera B, Prados A, Gómez-Martínez S, Marcos A. Immunonutrition: methodology and applications. *Nutr Hosp* 2015;31(Suppl 3):145-54. DOI: 10.3305/nh.2015.31.sup3.8762
- Barbaresko J, Koch M, Schulze MB, Nöthlings U. Dietary pattern analysis and biomarkers of low-grade inflammation: a systematic literature review. *Nutr Rev* 2013;71(8):511-27. DOI: 10.1111/nure.12035
- Stotwiński R, Sarnecka A, Dąbrowska A, Kosalka K, Wachowska E, Bałan BJ, et al. Innate immunity gene expression changes in critically ill patients with sepsis and disease-related malnutrition. *Cent-Eur J Immunol* 2015;40(3):311-24. DOI: 10.5114/ceji.2015.54593
- Worthington ML, Cresci G. Immune-modulating formulas: who wins the meta-analysis race? *Nutr Clin Pract Off Publ Am Soc Parenter Enter Nutr* 2011;26(6):650-5. DOI: 10.1177/0884533611425799
- Calder PC. Feeding the immune system. *Proc Nutr Soc* 2013;72(3):299-309. DOI: 10.1017/S0029665113001286
- Chwals WJ. Regulation of the cellular and physiological effects of glutamine. *Mini Rev Med Chem* 2004;4(8):833-8. DOI: 10.2174/1389557043403396
- Tong BC, Barbul A. Cellular and physiological effects of arginine. *Mini Rev Med Chem* 2004;4(8):823-32. DOI: 10.2174/1389557043403305
- Lobo DN, Gianotti L, Adiamah A, Barazzoni R, Deutz NEP, Dhataria Y, et al. Perioperative nutrition: Recommendations from the ESPEN expert group. *Clin Nutr Edinb Scotl* 2020;39(11):3211-27. DOI: 10.1016/j.clnu.2020.03.038
- Heys SD, Schofield AC, Wahle KWJ. Immunonutrition in clinical practice: what is the current evidence? *Nutr Hosp* 2004;19(6):325-32.
- Fernández Peña J, Romero Porcel JA, García Pérez-Sevillano J. Fórmulas de nutrición enteral: revisión de la evidencia actual. *Nutr Clínica En Med* 2017;XI:171-86. DOI: 10.7400/NCM.2017.11.3.5054
- Ljungqvist O, Scott M, Fearon KC. Enhanced Recovery After Surgery: A Review. *JAMA Surg* 2017;152(3):292-8. DOI: 10.1001/jamasurg.2016.4952
- Ljungqvist O, de Boer HD, Balfour A, Fawcett WJ, Lobo DN, Nelson G, et al. Opportunities and Challenges for the Next Phase of Enhanced Recovery After Surgery: A Review. *JAMA Surg* 2021;156(8):775-84. DOI: 10.1001/jamasurg.2021.0586
- Gómez Candela C, Palma Milla S, Carrillo Lozano E, Di Martino M, González Alcolea N, Olivar Roldán J, et al. [Immunonutrition in fast-track surgical patients - Evidence review and adapted algorithm]. *Nutr Hosp* 2021;38(3):601-21. DOI: 10.20960/nh.03405
- Gupta B, Johnson NW, Kumar N. Global Epidemiology of Head and Neck Cancers: A Continuing Challenge. *Oncology* 2016;91(1):13-23. DOI: 10.1159/000446117
- Unsal D, Mentés B, Akmansu M, Uner A, Oguz M, Pak Y. Evaluation of nutritional status in cancer patients receiving radiotherapy: a prospective study. *Am J Clin Oncol* 2006;29(2):183-8. DOI: 10.1097/O1.coc.0000198745.94757.ee
- Casas Roderia P, de Luis DA, Gómez Candela C, Culebras JM. Immunoenhanced enteral nutrition formulas in head and neck cancer surgery: a systematic review. *Nutr Hosp* 2012;27(3):681-90. DOI: 10.3305/nh.2012.27.3.5773
- Mueller SA, Mayer C, Bojaxhiu B, Aeberhard C, Schuetz P, Stanga Z, et al. Effect of preoperative immunonutrition on complications after salvage surgery in head and neck cancer. *J Otolaryngol - Head Neck Surg J* 2019;48(1):25. DOI: 10.1186/s40463-019-0345-8
- Snyderman CH, Kachman K, Malseed L, Wagner R, D'Amico F, Bumpous J, et al. Reduced postoperative infections with an immune-enhancing nutritional supplement. *The Laryngoscope* 1999;109(6):915-21. DOI: 10.1097/00005537-199906000-00014
- Weimann A, Braga M, Harsanyi L, Laviano A, Ljungqvist O, Soeters P, et al. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Surgery including organ transplantation. *Clin Nutr Edinb Scotl* 2006;25(2):224-44. DOI: 10.1016/j.clnu.2006.01.015
- McClave SA, Martindale RG, Vanek VW, McCarthy M, Roberts P, Taylor B, 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 (A.S.P.E.N.). *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2009;33(3):277-316. DOI: 10.1177/0148607109335234
- McClave SA, Kozar R, Martindale RG, Heyland DK, Braga M, Carli F, et al. Summary points and consensus recommendations from the North American Surgical Nutrition Summit. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2013;37(5 Suppl):99S-105S. DOI: 10.1177/0148607113495892
- Weimann A, Braga M, Carli F, Higashiguchi T, Hübner M, Klek S, et al. ESPEN practical guideline: Clinical nutrition in surgery. *Clin Nutr Edinb Scotl* 2021;40(7):4745-61. DOI: 10.1016/j.clnu.2021.03.031
- Vidal-Casariago A, Calleja-Fernández A, Villar-Taibo R, Kyriakos G, Ballesteros-Pomar MD. Efficacy of arginine-enriched enteral formulas in the reduction of surgical complications in head and neck cancer: a systematic review and meta-analysis. *Clin Nutr Edinb Scotl* 2014;33(6):951-7. DOI: 10.1016/j.clnu.2014.04.020
- Buijs N, van Bokhorst-de van der Schueren MAE, Langius JAE, Leemans CR, Kuik DJ, Vermeulen MAR, et al. Perioperative arginine-supplemented nutrition in malnourished patients with head and neck cancer improves long-term survival. *Am J Clin Nutr* 2010;92(5):1151-6. DOI: 10.3945/ajcn.2010.29532
- Howes N, Atkinson C, Thomas S, Lewis SJ. Immunonutrition for patients undergoing surgery for head and neck cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;8:CD010954. DOI: 10.1002/14651858.CD010954.pub2
- Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Parkin DM, Piñeros M, Znaor A, et al. Cancer statistics for the year 2020: An overview. *Int J Cancer* 2021; DOI: 10.1002/ijc.33588
- Tisdale MJ. Mechanisms of cancer cachexia. *Physiol Rev* 2009;89(2):381-410. DOI: 10.1152/physrev.00016.2008
- Okamoto Y, Okano K, Izuishi K, Usuki H, Wakabayashi H, Suzuki Y. Attenuation of the systemic inflammatory response and infectious complications after gastrectomy with preoperative oral arginine and omega-3 fatty acids supplemented immunonutrition. *World J Surg* 2009;33(9):1815-21. DOI: 10.1007/s00268-009-0140-1
- Fujitani K, Tsujinaka T, Fujita J, Miyashiro I, Imamura H, Kimura Y, et al. Prospective randomized trial of preoperative enteral immunonutrition followed by elective total gastrectomy for gastric cancer. *Br J Surg* 2012;99(5):621-9. DOI: 10.1002/bjs.8706
- Claudio MM, Lopes JR, Rodrigues VD, de Pinho NB, Martucci RB. Postoperative complication rate and survival of patients with gastric cancer undergoing immunonutrition: A retrospective study. *Nutr Burbank Los Angel Cty Calif* 2020;70:110590. DOI: 10.1016/j.nut.2019.110590
- Farreras N, Artigas V, Cardona D, Rius X, Trias M, González JA. Effect of early postoperative enteral immunonutrition on wound healing in patients undergoing surgery for gastric cancer. *Clin Nutr Edinb Scotl* 2005;24(1):55-65. DOI: 10.1016/j.clnu.2004.07.002
- Song GM, Tian X, Liang H, Yi LJ, Zhou JG, Zeng Z, et al. Role of Enteral Immunonutrition in Patients Undergoing Surgery for Gastric Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Medicine (Baltimore)* 2015;94(31):e1311. DOI: 10.1097/MD.0000000000001311
- Sultan J, Griffin SM, Di Franco F, Kirby J, Shenton BK, Seal CJ, et al. Randomized clinical trial of omega-3 fatty acid-supplemented enteral nutrition versus standard enteral nutrition in patients undergoing oesophagogastric cancer surgery. *Br J Surg* 2012;99(3):346-55. DOI: 10.1002/bjs.7799
- Sakurai Y, Masui T, Yoshida I, Tonomura S, Shoji M, Nakamura Y, et al. Randomized clinical trial of the effects of perioperative use of immune-enhancing enteral formula on metabolic and immunological status in patients undergoing esophagectomy. *World J Surg* 2007;31(11):2150-7; discussion 2158-9. DOI: 10.1007/s00268-007-9170-8
- Mabvuure NT, Roman A, Roman I, Khan OA. Enteral immunonutrition versus standard enteral nutrition for patients undergoing oesophagogastric resec-

- tion for cancer. *Int J Surg Lond Engl* 2013;11(2):122-7. DOI: 10.1016/j.ijsu.2012.12.012
38. Burden S, Todd C, Hill J, Lal S. Pre-operative nutrition support in patients undergoing gastrointestinal surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;11:CD008879. DOI: 10.1002/14651858.CD008879.pub2
 39. Wong CS, Aly EH. The effects of enteral immunonutrition in upper gastrointestinal surgery: A systematic review and meta-analysis. *Int J Surg Lond Engl* 2016;29:137-50. DOI: 10.1016/j.ijsu.2016.03.043
 40. Cao Y, Han D, Zhou X, Han Y, Zhang Y, Li H. Effects of preoperative nutrition on postoperative outcomes in esophageal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Dis Esophagus Off J Int Soc Dis Esophagus* 2021;35(3):doab028. DOI: 10.1093/dote/doab028
 41. Strickland A, Brogan A, Krauss J, Martindale R, Cresci G. Is the use of specialized nutritional formulations a cost-effective strategy? A national database evaluation. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2005 Feb;29(1 Suppl):S81-91. DOI: 10.1177/01486071050290S1S81
 42. Braga M, Gianotti L. Preoperative immunonutrition: cost-benefit analysis. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2005;29(1 Suppl):S57-61. DOI: 10.1177/01486071050290S1S57
 43. Chevrou-Séverac H, Pinget C, Cerantola Y, Demartines N, Wasserfallen JB, Schäfer M. Cost-effectiveness analysis of immune-modulating nutritional support for gastrointestinal cancer patients. *Clin Nutr Edinb Scotl* 2014;33(4):649-54. DOI: 10.1016/j.clnu.2013.09.001
 44. August DA, Huhmann MB, American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.) Board of Directors. A.S.P.E.N. clinical guidelines: nutrition support therapy during adult anticancer treatment and in hematopoietic cell transplantation. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2009;33(5):472-500. DOI: 10.1177/0148607109341804
 45. Chambrier C, Sztark F, groupe de travail de la Société francophone de nutrition clinique et métabolisme (SFNEP) et de la Société française d'anesthésie et réanimation (Sfar). [French clinical guidelines on perioperative nutrition. Update of the 1994 consensus conference on 'Perioperative artificial nutrition after elective surgery in adults']. *Ann Fr Anesth Reanim* 2011;30(4):381-9. DOI: 10.1016/j.annfar.2011.01.014
 46. Gianotti L, Braga M, Gentilini O, Balzano G, Zerbi A, Di Carlo V. Artificial nutrition after pancreaticoduodenectomy. *Pancreas* 2000 Nov;21(4):344-51. DOI: 10.1097/00006676-200011000-00004
 47. Di Carlo V, Gianotti L, Balzano G, Zerbi A, Braga M. Complications of pancreatic surgery and the role of perioperative nutrition. *Dig Surg* 1999;16(4):320-6. DOI: 10.1159/000018742
 48. Adiamah A, Skořepa P, Weimann A, Lobo DN. The Impact of Preoperative Immune Modulating Nutrition on Outcomes in Patients Undergoing Surgery for Gastrointestinal Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Surg* 2019;270(2):247-56. DOI: 10.1097/SLA.0000000000003256
 49. Buzquurz F, Bojesen RD, Grube C, Madsen MT, Gøgenur I. Impact of oral preoperative and perioperative immunonutrition on postoperative infection and mortality in patients undergoing cancer surgery: systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis. *BJS Open* 2020;4(5):764-75. DOI: 10.1002/bjs.5.50314
 50. Guan H, Chen S, Huang C. Effects of Enteral Immunonutrition in Patients Undergoing Pancreaticoduodenectomy: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Ann Nutr Metab* 2019;74(1):53-61. DOI: 10.1159/000495468
 51. Vaquerizo Alonso C, Bordejé Laguna L, Fernández-Ortega JF, Panel de expertos participantes por orden alfabético, Panel de expertos participantes (por orden alfabético), Comité editorial-Panel de expertos por orden alfabético. Recommendations for specialized nutritional-metabolic management of the critical patient: introduction, methodology and list of recommendations. *Metabolism and Nutrition Working Group of the Spanish Society of Intensive and Critical Care Medicine and Coronary Units (SEMICYUC)*. *Med Intensiva* 2020;44(Suppl 1):1-14. DOI: 10.1016/j.medint.2020.02.008
 52. Moya P, Soriano-Irigaray L, Ramirez JM, Garcea A, Blasco O, Blanco FJ, et al. Perioperative Standard Oral Nutrition Supplements Versus Immunonutrition in Patients Undergoing Colorectal Resection in an Enhanced Recovery (ERAS) Protocol: A Multicenter Randomized Clinical Trial (SONVI Study). *Medicine (Baltimore)* 2016;95(21):e3704. DOI: 10.1097/MD.0000000000003704
 53. Braga M, Gianotti L, Vignali A, Carlo VD. Preoperative oral arginine and n-3 fatty acid supplementation improves the immunometabolic host response and outcome after colorectal resection for cancer. *Surgery* 2002;132(5):805-14. DOI: 10.1067/msy.2002.128350
 54. Perioperative Standard Oral Nutrition Supplements Versus Immunonutrition in Patients Undergoing Colorectal Resection in an Enhanced Recovery (ERAS) Protocol: A Multicenter Randomized Clinical Trial (SONVI Study) - PubMed [Internet]. [citado 2021 Oct 7]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27227930/>
 55. Xu J, Sun X, Xin Q, Cheng Y, Zhan Z, Zhang J, et al. Effect of immunonutrition on colorectal cancer patients undergoing surgery: a meta-analysis. *Int J Colorectal Dis* 2018;33(3):273-83. DOI: 10.1007/s00384-017-2958-6
 56. Muscaritoli M, Arends J, Bachmann P, Baracos V, Barthelemy N, Bertz H, et al. ESPEN practical guideline: Clinical Nutrition in cancer. *Clin Nutr Edinb Scotl* 2021;40(5):2898-913. DOI: 10.1016/j.clnu.2021.02.005
 57. Via clínica de recuperación intensificada en cirugía del adulto [Internet]. CPAGE. [citado 2022 Mar 2]. Disponible en: <https://cpage.mpr.gov.es/producto/via-clinica-de-recuperacion-intensificada-en-cirugia-del-adulto/>
 58. Gustafsson UO, Scott MJ, Hubner M, Nygren J, Demartines N, Francis N, et al. Guidelines for Perioperative Care in Elective Colorectal Surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Society Recommendations: 2018. *World J Surg* 2019;43(3):659-95. DOI: 10.1007/s00268-018-4844-y
 59. Tepaske R, Velthuis H, Oudemans-van Straaten HM, Heisterkamp SH, van Deventer SJ, Ince C, et al. Effect of preoperative oral immune-enhancing nutritional supplement on patients at high risk of infection after cardiac surgery: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet Lond Engl* 2001;358(9283):696-701. DOI: 10.1016/s0140-6736(01)05836-6
 60. Svetikienė M, Ringaitienė D, Vezeliene J, Isajevs V, Trybe D, Vicka V, et al. The efficacy of early postoperative enteral immunonutrition on T-lymphocyte count: A randomised control study in low-risk cardiac surgery patients. *Clin Nutr Edinb Scotl* 2021;40(2):372-9. DOI: 10.1016/j.clnu.2020.05.009
 61. Xin Y, Cai H, Wu L, Cui Y. The Effect of Immunonutrition on the Postoperative Complications in Thymoma with Myasthenia Gravis. *Mediators Inflamm* 2016;2016:8781740. DOI: 10.1155/2016/8781740
 62. Robinson LA, Tanvetyanon T, Grubbs D, Robinson NA, Pierce CM, McCarthy K, et al. Preoperative nutrition-enhanced recovery after surgery protocol for thoracic neoplasms. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2021;162(3):710-20.e1. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2020.06.016
 63. Kaya SO, Akcam TI, Ceylan KC, Samancilar O, Ozturk O, Usluer O. Is preoperative protein-rich nutrition effective on postoperative outcome in non-small cell lung cancer surgery? A prospective randomized study. *J Cardiothorac Surg* 2016;11:14. DOI: 10.1186/s13019-016-0407-1
 64. Bertrand J, Siegler N, Murez T, Poinas G, Segui B, Ayuso D, et al. Impact of preoperative immunonutrition on morbidity following cystectomy for bladder cancer: a case-control pilot study. *World J Urol* 2014;32(1):233-7. DOI: 10.1007/s00345-013-1229-6
 65. Lyon TD, Turner I I RM, McBride D, Wang L, Gingrich JR, Hrebinko RL, et al. Preoperative immunonutrition prior to radical cystectomy: a pilot study. *Can J Urol* 2017;24(4):8895-901.
 66. Hamilton-Reeves JM, Bechtel MD, Hand LK, Schlepfer A, Yankee TM, Chalise P, et al. Effects of Immunonutrition for Cystectomy on Immune Response and Infection Rates: A Pilot Randomized Controlled Clinical Trial. *Eur Urol* 2016;69(3):389-92. DOI: 10.1016/j.eururo.2015.11.019
 67. Hamilton-Reeves JM, Stanley A, Bechtel MD, Yankee TM, Chalise P, Hand LK, et al. Perioperative Immunonutrition Modulates Inflammatory Response after Radical Cystectomy: Results of a Pilot Randomized Controlled Clinical Trial. *J Urol* 2018;200(2):292-301. DOI: 10.1016/j.juro.2018.03.001
 68. Maffezzini M, Gerbi G, Campodonico F, Parodi D. A multimodal perioperative plan for radical cystectomy and urinary intestinal diversion: effects, limits and complications of early artificial nutrition. *J Urol* 2006;176(3):945-8; discussion 948-9. DOI: 10.1016/j.juro.2006.04.076
 69. Alexander JW. Immunonutrition in kidney and liver transplant recipients. *Exp Clin Transplant Off J Middle East Soc Organ Transplant* 2014;12(Suppl 1):34-7. DOI: 10.6002/ect.25liver.l24
 70. Alexander JW, Metzger TJ, McIntosh MJ, Goodman HR, First MR, Munda R, et al. The influence of immunomodulatory diets on transplant success and complications. *Transplantation* 2005;79(4):460-5. DOI: 10.1097/01.tp.0000148802.04879.27
 71. Caser MP, Van den Berghe G. Nutrition in the acute phase of critical illness. *N Engl J Med* 2014;370(13):1227-36. DOI: 10.1056/NEJMra1304623
 72. Heyland D, Muscedere J, Wischmeyer PE, Cook D, Jones G, Albert M, et al. A randomized trial of glutamine and antioxidants in critically ill patients. *N Engl J Med* 2013;368(16):1489-97. DOI: 10.1056/NEJMoa1212722
 73. van Zanten ARH, Sztark F, Kaisers UX, Zielmann S, Felbinger TW, Sablotzki AR, et al. High-protein enteral nutrition enriched with immune-modulating nutrients vs standard high-protein enteral nutrition and nosocomial infections in the ICU: a randomized clinical trial. *JAMA* 2014;312(5):514-24. DOI: 10.1001/jama.2014.7698
 74. Tao KM, Li XQ, Yang LQ, Yu WF, Lu ZJ, Sun YM, et al. Glutamine supplementation for critically ill adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;(9):CD010050. DOI: 10.1002/14651858.CD010050.pub2

75. Wischmeyer PE, Dhaliwal R, McCall M, Ziegler TR, Heyland DK. Parenteral glutamine supplementation in critical illness: a systematic review. *Crit Care Lond Engl* 2014;18(2):R76. DOI: 10.1186/cc13836
76. Stehle P, Ellger B, Kojic D, Feuersenger A, Schneid C, Stover J, et al. Glutamine dipeptide-supplemented parenteral nutrition improves the clinical outcomes of critically ill patients: A systematic evaluation of randomised controlled trials. *Clin Nutr ESPEN* 2017;17:75-85. DOI: 10.1016/j.clnesp.2016.09.007
77. van Zanten ARH, Dhaliwal R, Garrel D, Heyland DK. Enteral glutamine supplementation in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Lond Engl* 2015;19:294. DOI: 10.1186/s13054-015-1002-x
78. McClave SA, Taylor BE, Martindale RG, Warren MM, Johnson DR, Braunschweig C, 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 (A.S.P.E.N.). *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2016;40(2):159-211. DOI: 10.1177/0148607115621863
79. Singer P, Blaser AR, Berger MM, Alhazzani W, Calder PC, Casaer MP, et al. ESPEN guideline on clinical nutrition in the intensive care unit. *Clin Nutr Edinb Scotl* 2019;38(1):48-79. DOI: 10.1016/j.clnu.2018.08.037
80. Rousseau AF, Losser MR, Ichai C, Berger MM. ESPEN endorsed recommendations: nutritional therapy in major burns. *Clin Nutr Edinb Scotl* 2013;32(4):497-502. DOI: 10.1016/j.clnu.2013.02.012
81. Marik PE, Zaloga GP. Immunonutrition in critically ill patients: a systematic review and analysis of the literature. *Intensive Care Med* 2008;34(11):1980-90. DOI: 10.1007/s00134-008-1213-6
82. Wang X, Dong Y, Han X, Qi XQ, Huang CG, Hou LJ. Nutritional support for patients sustaining traumatic brain injury: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *PLoS One* 2013;8(3):e58838. DOI: 10.1371/journal.pone.0058838
83. Heyland DK, Wischmeyer P, Jeschke MG, Wibbenmeyer L, Turgeon AF, Steffox HT, et al. A Randomized trial of ENtERal Glutamine to minimize thermal injury (The RE-ENERGIZE Trial): a clinical trial protocol. *Scars Burns Heal* 2017;3:2059513117745241. DOI: 10.1177/2059513117745241
84. Plauth M, Bernal W, Dasarathy S, Merli M, Plank LD, Schütz T, et al. ESPEN guideline on clinical nutrition in liver disease. *Clin Nutr Edinb Scotl* 2019;38(2):485-521. DOI: 10.1016/j.clnu.2018.12.022
85. Zhang C, Chen B, Jiao A, Li F, Wang B, Sun N, et al. The benefit of immunonutrition in patients undergoing hepatectomy: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget* 2017;8(49):86843-52. DOI: 10.18632/oncotarget.20045
86. Wong CS, Praseedom R, Liao SS. Perioperative immunonutrition in hepatectomy: A systematic review and meta-analysis. *Ann Hepato-Biliary-Pancreat Surg* 2020;24(4):396-414. DOI: 10.14701/ahbps.2020.24.4.396
87. Celik JB, Gezginç K, Ozçelik K, Celik C. The role of immunonutrition in gynecologic oncologic surgery. *Eur J Gynaecol Oncol* 2009;30(4):418-21.
88. Chapman JS, Roddy E, Westhoff G, Simons E, Brooks R, Ueda S, et al. Post-operative enteral immunonutrition for gynecologic oncology patients undergoing laparotomy decreases wound complications. *Gynecol Oncol* 2015;137(3):523-8. DOI: 10.1016/j.ygyno.2015.04.003
89. Hertlein L, Zeder-Göb C, Fürst S, Bayer D, Trillsch F, Czogalla B, et al. Peri-operative oral immunonutrition in malnourished ovarian cancer patients assessed by the nutritional risk screening. *Arch Gynecol Obstet* 2018;297(6):1533-8. DOI: 10.1007/s00404-018-4759-8
90. Alito MA, de Aguiar-Nascimento JE. Multimodal perioperative care plus immunonutrition versus traditional care in total hip arthroplasty: a randomized pilot study. *Nutr J* 2016;15:34. DOI: 10.1186/s12937-016-0153-1
91. Gonçalves TJM, Gonçalves SEAB, Nava N, Jorge VC, Okawa AM, Rocha VA, et al. Perioperative Immunonutrition in Elderly Patients Undergoing Total Hip and Knee Arthroplasty: Impact on Postoperative Outcomes. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2021;45(7):1559-66. DOI: 10.1002/jpen.2028
92. Ballesteros Pomar MD, Bretón Lesmes I. Clinical Nutrition in times of COVID-19. *Endocrinol Diabetes Nutr* 2020;67(7):427-30. DOI: 10.1016/j.endinu.2020.05.001
93. Thomas S, Alexander C, Cassidy BA. Nutrition risk prevalence and nutrition care recommendations for hospitalized and critically-ill patients with COVID-19. *Clin Nutr ESPEN* 2021;44:38-49. DOI: 10.1016/j.clnesp.2021.06.002
94. Barazzoni R, Bischoff SC, Busetto L, Cederholm T, Chourdakis M, Cuerda C, et al. Nutritional management of individuals with obesity and COVID-19: ESPEN expert statements and practical guidance. *Clin Nutr* 2022;41(12):2869-86. DOI: 10.1016/j.clnu.2021.05.006