

Inmunonutrición: Enfoque en el paciente quirúrgico*

Dr. HENRY USCÁTEGUI C.¹

¹ Departamento de Cirugía General Hospital Universitario de Santander. Universidad Industrial de Santander. Santander, Colombia.

Immunonutrition: Approach on surgical patient

Introducción

Se realizó una revisión de la literatura sobre el efecto de la nutrición con inmunonutrientes en los pacientes con patología quirúrgica y las recomendaciones actuales para su utilización. Mediante búsqueda de la bibliografía en las bases de datos de Medline, Pubmed y Ovid utilizando las palabras: Immunonutrition, Glutamine, Surgery, Enteral nutrition, Trauma, y seleccionando los artículos más relevantes.

El síndrome de respuesta inflamatoria sistémica que se produce en el marco de procedimientos quirúrgicos, trauma o infección, conlleva un marcado aumento de las demandas metabólicas que finalmente produce depleción de las reservas de algunos nutrientes esenciales. La modificación de la respuesta inmune en estos pacientes, brinda una oportunidad de disminuir la morbilidad; aunque a la fecha no ha demostrado que pueda disminuir la mortalidad que existe en este grupo que además del estrés propio de su patología, deben ser llevados a algún tipo de cirugía.^{1,2} Los pacientes que por cualquier situación se encuentran en estado de estrés tienen un incremento significativo de sus requerimientos nutricionales. La posibilidad de administrar nutrientes de forma temprana ya sea por vía enteral o parenteral a los pacientes hospitalizados, ha mostrado algunos beneficios. Algunos componentes de las fórmulas de nutrición pueden afectar la función inmunológica deprimiéndola, mientras que otros pueden restablecer

dicha función, mejorando la respuesta del paciente ante una serie de agresiones. La inmunonutrición se encarga pues, de modular la respuesta inmunológica mediante la administración de ciertos nutrientes o farmaconutrientes^{2,3}. Las fórmulas actuales de farmaconutrientes, contienen básicamente glutamina, arginina, ácidos grasos omega-3 y nucleótidos, los cuales en diferentes estudios han demostrado que acortan los días de estancia hospitalaria, disminuyen la incidencia de infecciones y reducen los costos hospitalarios en pacientes seleccionados. Los efectos son más consistentes en pacientes con trauma severo, incluidos los pacientes quemados, aquellos bajo un procedimiento quirúrgico importante y de éstos, especialmente el paciente desnutrido previo al evento quirúrgico^{1,3}.

Nutrición en el paciente crítico-quirúrgico

La enfermedad crítica, la cirugía, los politraumatizados y en general todos los procesos que generan un nivel elevado de estrés orgánico incrementan los requerimientos nutricionales. Estas condiciones promueven un estado catabólico y un balance nitrogenado negativo en individuos sanos. Estos efectos son más marcados y perjudiciales en pacientes que previamente no cuentan con un estado nutricional adecuado, con un incremento en la susceptibilidad a infecciones, morbilidad y mortalidad³.

La desnutrición tiene un papel fundamental en la aparición de complicaciones, ya que entorpece los mecanismos de respuesta inmune y se modifica la

*Recibido el 23 de Junio de 2009 y aceptado para publicación el 29 de Septiembre de 2009.

Correspondencia: Dr. Henry Uscátegui C.
Calle 16 N° 28-40, Bucaramanga, Santander, Colombia.
E-mail: huscategui@hotmail.com

respuesta inflamatoria, con lo que los procesos de síntesis, de regeneración de los tejidos y la lucha contra la infección se ven alterados^{3,4}. Infección y desnutrición se encuentran íntimamente relacionadas y cada una, por separado, puede inducir o potenciar a la otra. De esta manera, nuestras intervenciones en cada uno de los factores tendrán repercusión sobre el otro. Los procesos infecciosos continúan siendo un problema significativo tanto en pacientes quirúrgicos como pacientes médicos. Se estima que de 10 a 15% de los pacientes hospitalizados presentarán una infección de tipo nosocomial. El problema en las Unidades de Cuidado Intensivo es mucho mayor^{4,5}. Este tipo de situaciones obviamente incrementa los días de estancia hospitalaria, la morbimortalidad y los costos de atención.

La morbilidad y mortalidad de los pacientes hospitalizados en unidades de cuidado intensivo ha disminuido gracias no sólo a las mejoras de reanimación y utilización de antibióticos, sino también, y especialmente, al mejor control metabólico y soporte nutricional que contrarresta de manera importante los graves deterioros nutricionales de estos pacientes. La nutrición por vía enteral, en etapas tempranas, ha logrado reducir la mortalidad en forma importante y aunque los estudios existentes no muestran resultados uniformes, el uso de inmunonutrientes podría estar recomendado^{5,6}.

Los pacientes traumatizados se encuentran en un estado de inmunosupresión con disminución en la producción de anticuerpos, la función de las células fagocíticas y los niveles de complemento. Además se afecta la respuesta mediada por linfocitos T de manera adversa con la consiguiente disminución de citoquinas y mayor susceptibilidad a las infecciones. El soporte nutricional con fórmulas especiales en estos pacientes, restaura la capacidad de la respuesta inmune adaptativa e innata facilitando la curación y recuperación después del trauma⁷.

Los pacientes sometidos a cirugía y en especial los pacientes con neoplasias del tracto gastrointestinal han sido un grupo de constante debate y se han realizado múltiples estudios sobre los beneficios de la administración de inmunonutrientes⁸⁻¹⁰. Una revisión sistemática sobre el efecto de la inmunonutrición en pacientes sometidos a cirugía por cáncer de cabeza y cuello, mostró una reducción en la estancia hospitalaria sin evidenciar una diferencia significativa en la morbimortalidad,⁸ aunque en pacientes con cáncer colorectal la combinación con otras terapias podría mejorar el balance energético, modular la respuesta al estrés quirúrgico y disminuir las complicaciones infecciosas postoperatorias⁹⁻¹³.

También se ha evaluado el uso de soporte nutricional con farmaconutrientes en pacientes con falla hepática terminal en espera de trasplante y en pa-

cientes pediátricos internados en cuidado intensivo, demostrando cierto beneficio con disminución en la morbilidad y estancia hospitalaria secundaria a la modulación de la respuesta inflamatoria y del sistema inmune y no sólo por el efecto nutricional^{14,15}.

Lo habitual es que se den varios factores a la vez y, así, encontramos situaciones como que un paciente con cáncer esté al mismo tiempo desnutrido, haya sido sometido a una o varias intervenciones quirúrgicas y se complique con algún proceso infeccioso, con grave repercusión en el organismo, haciendo de la terapia nutricional un factor aun mas importante para su recuperación.

Elementos de la inmunonutrición

Glutamina

La glutamina es el aminoácido no esencial más abundante en el organismo jugando un papel importante en diferentes procesos metabólicos. Es un precursor de sustratos para la gluconeogenesis hepática, es el combustible preferido por enterocitos y neutrófilos participando en las funciones de sistemas como el gastrointestinal, inmunológico y muscular¹⁶ (Tabla 1).

Durante la evolución de una enfermedad crítica, se ha demostrado una depleción importante de los niveles séricos de glutamina convirtiéndose en un aminoácido condicionalmente esencial, ya que los requerimientos del organismo durante un período de estrés importante, sobrepasan la cantidad de síntesis endógena¹⁷. Llama la atención que las diferentes fórmulas existentes contienen muy poca glutamina o bien no tienen. La dosis eficiente de glutamina como suplemento debe ser de al menos 0,2 gr/kg y administradas durante varios días. En los resultados de diferentes estudios, se ha observado que existe una disminución en la incidencia de bacteremia en los pacientes a quienes se les administra glutamina^{16,17}. Algunos metaanálisis han evaluado el beneficio de su administración en pacientes quirúrgicos y médicos críticos, en cuanto a días de estancia, complicaciones infecciosas y la mortalidad investigando además diferencias en la respuesta según la ruta de administración y la dosis. Se ha encontrado disminución en la incidencia de complicaciones infecciosas y reducción en los días de estancia hospitalaria¹⁷. En cuanto a la ruta de administración, se ha evidenciado en algunos reportes una mejor respuesta en la parenteral pero sin que la diferencia sea significativa. En los pacientes críticamente enfermos, hospitalizados en unidades de cuidado intensivo y que no pueden recibir nutrición por vía enteral, la glutamina se debe administrar por medio de nutrición parenteral demostrando una reducción

Tabla 1. Principales compuestos con efecto inmunomodulador

Principales inmunonutrientes	
Glutamina	Mejora la respuesta de linfocitos T, la función de linfocitos B y macrófagos Mejora la función de la mucosa intestinal Disminuye tasa de infecciones Disminuye estancia hospitalaria
Arginina	Incrementa la respuesta de linfocitos T Incrementa niveles de citoquinas en sangre Incrementa secreción de insulina, prolactina y glucagon
Ácidos Grasos	Incrementa niveles circulantes de inmunoglobulinas y de interferon gama Mejora función de neutrófilos Aumenta porcentaje de linfocitos T ayudadores
Nucleótidos	Promueve síntesis de DNA y RNA Mejora actividad de macrófagos

significativa en la morbilidad^{17,18}. Las dosis altas de glutamina, han demostrado mejorar la evolución de los enfermos en relación a las dosis bajas. Queda claro que el suplemento con glutamina en el abordaje nutricional favorece una mejor evolución. No se ha encontrado evidencia que la administración de glutamina sea peligrosa, sino que se asocia con una tendencia a reducir la mortalidad, disminuir el índice de complicaciones y acortar los días de estancia de los enfermos¹⁸. La dosis óptima de glutamina no se conoce, aunque estudios en humanos sugieren que un aporte de 0,5 g/k/día es segura. Sin embargo, actualmente se sugieren dosis por encima de 0,2 gr/k/día con mejor efecto que dosis menores¹⁷. La inmunonutrición en general y la administración de glutamina enteral en particular, han demostrado de forma consistente su papel benéfico en la población de pacientes quemados, en quienes las concentraciones de glutamina tanto musculares como plasmáticas son severamente depletadas. En esta población se ha demostrado que con la glutamina se previene la bacteremia y disminuye el índice de mortalidad.

Arginina

La arginina, de forma similar a la glutamina, es un aminoácido semiesencial que se convierte en esencial durante las situaciones hipermetabólicas y sépticas. La síntesis endógena de este aminoácido se ve superado por el incremento en los requerimientos. Representa la mayor fuente de urea en el organismo, es necesaria para la síntesis de colágeno en la cicatrización de las heridas, modifica la inducción y desarrollo de tumores malignos a través de sus efectos sobre el sistema inmunológico, tiene capacidad de estimular la respuesta del timo, además favorece la liberación de diferentes hormonas como la hormona del crecimiento, insulina, glucagón, somatostatina,

catecolaminas, aldosterona y vasopresina^{17,19}. El uso de arginina como inmunonutriente podría mejorar la respuesta de las células T y aumenta la fagocitosis. En pacientes postoperados de cáncer, suplementos de arginina, aumentan la respuesta de los linfocitos T a fitohemaglutinina y concavalina A e incrementan el número de linfocitos CD4. La arginina modula la respuesta inflamatoria e inmunológica. A pesar que se ha evidenciado una mejoría clínica en pacientes quirúrgicos, el beneficio de los pacientes en unidades de cuidado crítico con respuesta sistémica inflamatoria, sepsis y falla orgánica es menos claro. Al igual que sucede con la glutamina, la dosificación de la arginina es importante. No se ha demostrado beneficio con el uso de la arginina cuando la concentración es menor a 6 g/L de este aminoácido, pero concentraciones mayores de 12 g/L han mostrado efectos favorables¹⁹.

Lípidos

Los ácidos grasos presentes en la dieta tienen una función sobre el sistema inmune como sustrato y fuente energética a través de los ácidos grasos y las vitaminas liposolubles, además son un constituyente básico de las membranas celulares y modulan la síntesis de eicosanoides desde prostaglandinas, tromboxanos y leucotrienos hasta el factor agregante plaquetario¹⁷.

La composición lipídica de las células inmunitarias, es decir, de los monocitos, macrófagos, linfocitos y leucocitos polimorfonucleares, refleja la composición de los ácidos grasos de los lípidos recibidos en la dieta. Las células del sistema inmune son capaces de sintetizar ácidos grasos no esenciales, pero dependen de los lípidos plasmáticos circulantes para obtener sus ácidos grasos esenciales. Los ácidos

grasos poliinsaturados, el ácido linoleico (omega 6) y sus derivados, el ácido araquidónico, el ácido linolénico (omega 3) y sus productos derivados, ácido eicosapentaenoico y decaexaenoico, reflejan los niveles circulantes de los lípidos^{17,20}. Son precisamente los productos del ácido araquidónico, los eicosanoides, los que tienen un efecto muy potente sobre la función inmunológica. Los ácidos grasos omega 6 son el sustrato básico en la formación de ácido linoleico, que produce ácido araquidónico, favoreciendo la producción de metabolitos proinflamatorios, que finalmente afectan la respuesta inmune deteriorándola. La adición de ácidos grasos omega 3 limita este efecto proinflamatorio, éstos inhiben a las desaturasas 6 y 5. La desaturasa 6 es la que principalmente limita la conversión de ácido linoleico a ácido araquidónico. Los ácidos grasos omega 3, disminuyen la producción de citoquinas originadas del ácido araquidónico y suprimen la producción de interleuquina 2. Los ácidos grasos poliinsaturados suprimen la sensibilidad cutánea retardada. Los ácidos grasos omega 3 tienen efectos mixtos sobre la citotoxicidad y mejoran la sensibilidad retardada²⁰.

Vitaminas y elementos traza

Aun no se conoce con certeza la cantidad de vitaminas y elementos traza que se requieren como suplemento ante diferentes agresiones. Se ha encontrado beneficio en pacientes críticamente enfermos con administración de elementos como vitaminas A, C, E, hierro, zinc y selenio con dosis que varían entre cinco y hasta veinticinco veces los requerimientos diarios, evidenciando elevación en los niveles séricos de dichos elementos. Los estudios realizados hasta ahora no han logrado definir la cantidad óptima de vitaminas y elementos traza para el tratamiento de pacientes sometidos a elevado estrés metabólico por cirugía, trauma o sepsis, aunque algunos estudios han demostrado un importante beneficio en pacientes críticamente enfermos^{16,21}.

Ácidos nucleicos

Los nucleótidos de la dieta pueden ser necesarios para mantener la función inmunológica normal. La hipersensibilidad cutánea retardada, la proliferación linfocítica estimulada por mitógenos, el rechazo de injertos, y la enfermedad del huésped frente a un injerto, se suprimen con una dieta sin nucleótidos²². Añadir ARN a la dieta, previene la inmunosupresión. No proporcionar nucleótidos suprime de manera selectiva las células T-ayudadoras y la producción de IL-2. El suplemento de la dieta, con ARN o con bases pirimidínicas, tal vez sea necesario para mejorar la supervivencia frente a la agresividad bacteriana y para mantener una función inmunitaria normal. Su aporte en la dieta restaura la anergia

cutánea, revierte la inmunosupresión secundaria a la transfusión, disminuye también la formación de abscesos por gramnegativos en peritonitis y mejora la actividad de macrófagos mediada por linfocitos T. La función básica de los nucleótidos es ser parte fundamental de la síntesis de RNA y de DNA para los compuestos transportadores de energía. Lo cual explica teóricamente su función en el mejoramiento de la respuesta inmune^{22,23}. Se puede concluir que el aporte óptimo de nucleótidos mejora la función de las células, sobre todo las de reproducción rápida, y que su deficiencia reduce la función inmunológica, pero hasta ahora ningún estudio ha mostrado que la adición de nucleótidos a la dieta sea benéfica.

Proteínas

La cantidad de proteínas contenida en la dieta y la forma de presentación de estas, ejercen un papel importante en la respuesta inmunológica de los pacientes. En algunos estudios se ha evaluado el papel de dietas progresivamente crecientes en su contenido de proteínas en pacientes con estrés metabólico. El aumento de la ingesta de proteínas dietéticas origina mayores niveles de proteínas totales séricas de transferrina, de complementos C3, de inmunoglobina G y de índice de opsonización. Además la supervivencia aumenta en los pacientes que reciben elevadas cantidades de proteínas^{23,24}.

También se ha investigado el valor de los aminoácidos administrados por vía enteral frente a la proteína intacta, encontrando que la administración de proteína intacta produce mejoría en el peso corporal, con mejoría en el balance nitrogenado²⁴. La administración de aminoácidos de alta calidad, es parte fundamental en el manejo nutricional de estos pacientes. La evidencia actual sugiere que la administración de 1,2 a 1,5 gr/kg de proteínas al día se asocia con una mejoría del balance nitrogenado y que dosis superiores no muestran mayor beneficio²⁵.

Evidencia sobre inmunonutrición

Durante los últimos 25 años más de 30 ensayos clínicos sobre inmunonutrición incluyendo cerca de 2.000 pacientes han sido realizados con resultados variables. La mayoría de estudios han usado diferentes combinaciones de nutrientes pero la baja calidad en su metodología no ha permitido demostrar diferencias significativas entre los grupos de estudio²⁶. Algunos metaanálisis se han realizado encontrando menor tasa de complicaciones infecciosas y duración de estancia hospitalaria pero sin diferencia en cuanto a la mortalidad en pacientes quirúrgicos que reciben farmaconutrientes²⁶. En los últimos años se ha llevado a cabo una serie de ensayos clínicos con

el fin de demostrar que mediante la administración preoperatoria y postoperatoria de una dieta enriquecida con inmunonutrientes a pacientes que requieren ser intervenidos quirúrgicamente, disminuye la incidencia de complicaciones postoperatorias. Se ha podido además conocer el mecanismo de acción de cada inmunonutriente y cómo, mediante la acción conjunta de éstos, se fortalece el sistema inmune y se protege contra la actividad oxidativa y el exagerado proceso inflamatorio a pesar de lo cual no existe un consenso generalizado sobre el momento ideal para el inicio de este tipo de terapia^{26,28,29}. No existe una dosis óptima de estos farmaconutrientes ni un tiempo establecido en cuanto a su duración. Aunque la vía enteral ha demostrado algunas ventajas sobre la administración de nutrición parenteral y se debe preferir siempre que exista un tracto gastrointestinal funcionando, diferentes estudios no han demostrado diferencias significativas en cuanto a qué vía se debe usar para obtener mayores beneficios con el uso de inmunonutrición^{27,29,30}.

La evidencia actual es limitada y la terapia con este tipo de nutrientes es un tema de continuo debate, no existe consenso en cuanto a su uso ni el tipo de pacientes que recibirían el mayor beneficio por lo cual se deben realizar ensayos clínicos de buena calidad que avalen este tipo de manejo en pacientes quirúrgicos.

Conclusiones

Los beneficios de las dietas inmunomoduladoras han sido demostradas en pacientes politraumatizados y quirúrgicos, sin embargo, no se ha podido demostrar fehacientemente que los costos de su utilización justifiquen su uso. Hasta el momento, la mejora en la función del sistema inmunológico mediante el uso de este tipo de dietas, ha demostrado que disminuye los días de estancia y las complicaciones infecciosas; lo cual implicaría la disminución de los costos de atención. La regulación de la respuesta inflamatoria a las agresiones y a la infección, es uno de los objetivos principales del manejo de los pacientes con patología quirúrgica, trauma y cáncer. El concepto de inmunonutrición e inmunomodulación ofrecen una alternativa llamativa que abre una nueva dimensión en el manejo de pacientes y la nutrición moderna.

Referencias

1. Grimble R. Basics in clinical nutrition: Immunonutrition—Nutrients which influence immunity: Effect and mechanism of action. *Eur J Clin Nutr and Metabolism* 2009; 4: 10-13. Disponible en: www.sciencedirect.com (Consultado el 30 de Abril de 2009).
2. Klek S, Kulig J, Sierzega M, Szczepanek K, Szybinski P, Walewska E, et al. Standard and immunomodulating enteral nutrition in patients after extended gastrointestinal surgery—A prospective, randomized, controlled clinical trial. *Clin Nutr* 2008; 27: 504-512. Disponible en: www.sciencedirect.com (Consultado el 30 de Abril de 2009).
3. Calder P. Immunonutrition in surgical and critically ill patients. *Br J Nutr* 2007; 98 Suppl 1: S133-139.
4. Kreyman G. Early nutrition support in critical care: a European perspective. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2008; 11: 156-159.
5. Bistrain B, McCowen K. Nutritional and metabolic support in the adult intensive care unit: Key controversies. *Crit Care Med* 2006; 34: 1525-1531.
6. Montejó J, Zarazaga A, López J, Urrutia G, Roque M, Blesa A, et al. Immunonutrition in the intensive care unit. A systematic review and consensus statement. *Clin Nutr* 2003; 22: 221-233. Disponible en: www.sciencedirect.com (Consultado el 30 de Abril de 2009).
7. Stahel P, Smith W, Moore E. Role of biological modifiers regulating the immune response after trauma. *Injury Int J Care Injured* 2007; 38: 1409-1422. Disponible en: www.elsevier.com (Consultado el 10 de Abril de 2009).
8. Stableforth W, Thomas S, Lewis S. A systematic review of the role of immunonutrition in patients undergoing surgery for head and neck cancer. *Int. J Oral Maxillofac Surg* 2009; 38: 103-110. Disponible en: www.sciencedirect.com (Consultado el 10 de Abril de 2009).
9. Skipworth R, Fearon K. The scientific rationale for optimizing nutritional support in cancer. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2007; 19: 371-377.
10. Finco C, Magnanini P, Sarzo G, Vecchiato M, Luongo B, Savastano S, et al. Prospective randomized study on perioperative enteral immunonutrition in laparoscopic colorectal surgery. *Surg Endosc* 2007; 21: 1175-1179.
11. Tsujinaka T, Hirao M, Fujitani K, Mishima H, Ikenaga M, Sawamura T, et al. Effect of preoperative immunonutrition on body composition in patients undergoing abdominal cancer surgery. *Surg Today* 2007; 37: 118-121.
12. Horie H, Okada M, Kojima M, Nagai H. Favorable effects of preoperative enteral immunonutrition on a surgical site infection in patients with colorectal cancer without malnutrition. *Surg Today* 2006; 36: 1063-1068.
13. Sacks G, Genton L, Kudsk K. Controversy of immunonutrition for surgical critical illness patients. *Curr Opin Crit Care* 2003; 9: 300-305.
14. Nickkholgh A, Schneider H, Encke J, Büchler W, Schmidt J, Schemmer P. Effects of preoperative long-term immunonutrition in patients listed for liver transplantation. *Trials* 2007; 8: 1-20. Disponible en www.trialsjournal.com (Consultado el 10 de Abril de 2009).

15. Briassoulis G, Filippou O, Hatzi E, Papassotiriou I, Hatzis T. Early enteral administration of immunonutrition in critically ill children: results of a blinded randomized controlled clinical trial. *Nutrition* 2005; 21: 799-807. Disponible en www.elsevier.com (Consultado el 30 de Abril de 2009).
16. Dupertuis Y, Raguso A, Pichard C. Basics in clinical nutrition: Nutrients which influence immunity—Clinical and experimental data. *Eur J Clin Nutr and Metabolism* 2009; 4: 7-9. Disponible en: www.sciencedirect.com (Consultado el 30 de Abril de 2009).
17. Tsoras M, Jacobi J. Immunonutrition as a Part of the Nutritional Support of Critically Ill Patients. *Contemp Crit Care* 2008; 5: 1-10. Disponible en www.lwwnewsletters.com (Consultado el 10 de Abril de 2009).
18. Standen J, Bihari D. Immunonutrition: an update. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2000; 3: 149-157.
19. Stechmiller J, Porter T. Arginine immunonutrition in critically ill patients: a clinical dilemma. *Am J Crit Care* 2004; 13: 17-23.
20. Hasselmann M, Reimund J. Lipids in the nutritional support of the critically ill patients. *Curr Opin Crit Care* 2004; 10: 449-455.
21. Beale R, Sherry T, Lei K, Campbell L, McCook J, Smith J, et al. Early enteral supplementation with key pharmaconutrients improves Sequential Organ Failure Assessment score in critically ill patients with sepsis: Outcome of a randomized, controlled, double blind trial. *Crit Care Med* 2008; 36: 131-144.
22. McCowen K, Bistrrian B. Immunonutrition: problematic or problem solving? *Am J Clin Nutr* 2003; 77: 764-770. Disponible en www.ajcn.org (Consultado el 4 de Febrero de 2008).
23. Culebras J, Paz R, Jorquera F, García A. Nutrición en el paciente quirúrgico: Inmunonutrición. *Nutr Hosp* 2001; 16: 67-77. Disponible en www.nutricionhospitalaria.com (Consultado el 10 de Marzo de 2008).
24. Hasenboehler E, Williams A, Leinhase I, Morgan S, Smith W, Moore E, et al. Metabolic changes after polytrauma: an imperative for early nutritional support. *World J Emerg Surg* 2006; 1: 1-7. Disponible en www.wjes.org (Consultado el 15 de Abril de 2009).
25. Bongers T, Griffiths R. Are there any real differences between enteral feed formulations used in the critically ill? *Curr Opin Crit Care* 2006; 12: 131-135.
26. Jones N, Heyland D. Pharmaconutrition: a new emerging paradigm. *Curr Opin Gastroenterol* 2008; 24: 215-222.
27. Peter J, Moran J, Hughes J. A metaanalysis of treatment outcomes of early enteral versus early parenteral nutrition in hospitalized patients. *Crit Care Med* 2005; 33: 213-220.
28. Heys S, Schofield A, Wahle K. Immunonutrition in clinical practice: what is the current evidence? *Nutr Hosp* 2004; 19: 325-332. Disponible en www.nutricionhospitalaria.com (Consultado el 10 de Marzo de 2008).
29. Grimble R. Immunonutrition. *Curr Opin Gastroenterol* 2005; 21: 216-222.
30. Jeejeebhoy K. Enteral feeding. *Curr Opin Gastroenterol* 2005; 21: 187-191.