

INMUNONUTRICIÓN

HUGO LAIGNELET, M.D.*

RESUMEN

Existe una interacción entre los factores que afectan adversamente el pronóstico después de un trauma, una cirugía o una infección: la edad lleva a depleción de la masa magra, y disminuye la función inmune; los estados de hiperinflamación consumen las defensas antioxidantes y suprime la función de los linfocitos, etc. La inmunonutrición involucra la administración de nutrientes vía enteral o parenteral, y ayuda a sobreponer las condiciones de desventaja derivadas de la constitución del paciente.

Palabras clave: Inmunonutrición; Niños; Nutrición enteral; Nutrición parenteral.

SUMMARY

An interaction between the factors exists that adversely affect the prognosis after a trauma, a surgery or an infection: the age takes to depletion of the thin mass, and the immune function diminishes; the hyperinflammation states consume the antioxidant defenses and suppresses the function of the lymphocytes, etc. The immunonutrition involves the administration of nutrients via enteral or parenteral, and aid to superpose the conditions of disadvantage derived from the constitution of the patient.

Key words: Immunonutrition; Children; Enteral nutrition; Parenteral nutrition.

INTRODUCCIÓN

Existe una interacción entre los factores que afectan adversamente el pronóstico después de un trauma, una cirugía o una infección: la edad lleva a depleción de la masa magra, y disminuye la función inmune; los estados de hiperinflamación consumen las defensas antioxidantes y suprime la función de los linfocitos, etc. La respuesta a la agresión por cirugía, infección u otra situación de stress depende de elementos individuales de cada paciente, lo que se conoce como constitucionales (Tabla 1).

DEFINICIÓN

La inmunonutrición involucra la administración de nutrientes vía enteral o parenteral, y ayuda a sobreponer las condiciones de desventaja derivadas de la constitución del paciente. Durante la inmunonutrición, los nutrientes son administrados en cantidades supranormales para lograr un efecto farmacológico

* MD. Pediatra. Gastroenterólogo. Bogotá, Colombia
Recibido para publicación diciembre 21, 2005
Aceptado para publicación febrero 1, 2006

en uno o más componentes de la respuesta del organismo a una situación de estrés dada. Los estudios especialmente se han centrado en la respuesta a la cirugía, trauma o la infección. Hay una serie de micronutrientes que han sido mayormente estudiados (Tabla 2).

FISIOLOGÍA

La infección o cualquier agresión activan el sistema inmune que resulta en cambios metabólicos. La res-

Tabla 1
Factores que afectan adversamente el pronóstico después de trauma, cirugía e infección

·	Género Masculino
·	Resistencia a la insulina
·	Depleción de la masa magra
·	Edad
·	Inmunosupresión
·	Estados hiperinflamatorios
·	Compromiso de las defensas antioxidantes
·	Genotipo desventajoso

Tabla 2
Modo de acción de inmunonutrientes

Inmunonutriente	Modo de acción
Ácidos grasos Omega 3 principalmente EPA y DHA	Anti-inflamatorio por supresión de la producción de citocinas inflamatorias. Reversa la inmunosupresión Reversa la inmunosupresión
Aminoácidos sulfurados, sus precursores y otros compuestos tiol (metionina, cisteína, N-acetilcisteína, ácido lipoico)	Aumenta las defensas antioxidantes por la síntesis de glutatión o "protección" del glutatión disponible mediante la provisión de otros grupos sulfhídricos que interactúan con las moléculas oxidantes
Glutamina	Nutriente para las células inmunes, mejora la función de barrera intestinal, precursor no sulfurado de la síntesis de glutatión
Arginina	Precursor del óxido nítrico, aumenta el número y mejora la función de los linfocitos T, precursor de la prolina, estimula la producción de hormona del crecimiento
Nucleótidos	Precusores del RNA y DNA, mejora la función de los linfocitos

puesta inmune tiene 2 componentes principales; la activación de los linfocitos T y B y la respuesta inflamatoria sistémica iniciada por las citocinas pro inflamatorias como la interleucina 1 (IL-1), IL-6 y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- alfa). Las citocinas incrementan el catabolismo proteico y de la grasa corporal para proveer de nutrientes al sistema inmune. Un diverso rango de otros mediadores se produce también como citocinas anti-inflamatorias, quemocinas, factores de crecimiento, óxido nítrico, eicosanoides y radicales libres. La cantidad y el tiempo de producción de estas sustancias tienen un efecto principal en la intensidad y la evolución de la respuesta inflamatoria. Paradójicamente una respuesta exagerada puede conllevar a una inmunosupresión con efectos deletéreos y letales como se ha visto en sepsis, Síndrome de Dificultad Respiratoria del Adulto, malaria, meningitis, cáncer y enfermedad inflamatoria intestinal. En la figura 1,

se observa la influencia de los omega 3 en los procesos oxidativos e inflamatorios del estrés.

La biosíntesis de los mediadores inflamatorios involucra un paso de activación de los genes. Las moléculas oxidantes que regulan las citocinas, otros mediadores inflamatorios, la adhesión de moléculas y enzimas asociadas con la defensa antioxidante a través de la activación de factores de transcripción como el factor nuclear Kappa B (NFkB) el cual juega un papel en la inflamación y el activador de la proteína-1 (AP-1) que interviene en la función inmune celular. La activación del NFkB tiene un paso sensible al potencial redox lo cual significa que las moléculas oxidantes promueven la inflamación y las antioxidantes tienen el efecto contrario. El incremento en la activación de NFkB en pacientes con sepsis se ha asociado a incremento en las tasas de mortalidad, lo cual hace de este proceso de activación un objetivo importante de la inmunomodulación. Tanto los antioxidantes como

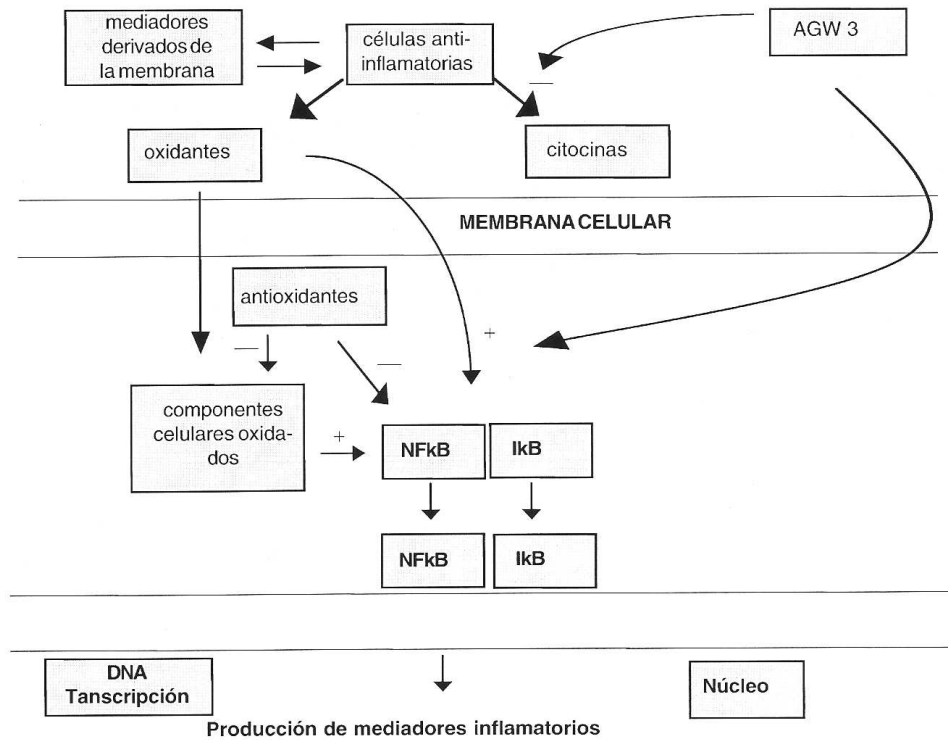


Figura 1. Omega 3 en los procesos oxidativos e inflamatorios del estrés

los Acidos grasos omega-3, EPA, previenen la activación del NFκB, las primeras al reducir el estrés oxidativo y las otras por la estabilización del complejo de factores de la transcripción¹.

EFICACIA DE LA INMUNONUTRICIÓN

Los meta-análisis recientes sugieren que las mezclas de nutrición conteniendo 1 o mas inmunonutrientes como la glutamina, arginina, nucleótidos y ácidos grasos omega-3, benefician grupos específicos de pacientes. Sin embargo, estas no funcionan en todos los pacientes debido a múltiples factores que juegan parte importante en la respuesta como son el método de alimentación, las cantidades administradas y el

tiempo de nutrición. Recientemente también se ha propuesto la posibilidad de factores genéticos que influyen la eficacia de la inmunonutrición. Montejo et al², revisó 26 estudios de inmunonutrición en pacientes críticamente enfermos. Esta se asoció con una menor incidencia de abscesos abdominales, neumonía nosocomial y bacteriemia. Los pacientes tuvieron menos tiempo de ventilación mecánica y de estadía en la Unidad de Cuidados Intensivos y hospitalaria. No se observó impacto sobre las tasas de mortalidad. Se señaló en los diferentes estudios la dificultad para alcanzar los adecuados niveles de administración de la inmunonutrición³, en promedio la ingesta energética fue del 50% de las cantidades recomendadas por el Colegio Americano de Cirujas

nos de Tórax (ACCP), sin embargo, se observó que los pacientes que recibían más del 60% de los requerimientos presentaron más complicaciones, mayor necesidad de IMV y mayores tasas de mortalidad. Se observó entonces que los aportes entre el 33% y 66% de los requerimientos sugeridos podrían ser los ideales. La severidad de la enfermedad también incide sobre la eficacia de la inmunonutrición, parece que en los pacientes leve o severamente enfermos, la respuesta es menos eficaz, parecería ser más benéfica en aquellos moderadamente afectados. Heyland et al⁴, analizaron los riesgos/beneficios de la inmunonutrición, concluyeron que el RR fue de 1.18, mientras fue benéfica en pacientes con cirugía electiva, en algunas subpoblaciones de pacientes críticamente enfermos esta fue dañina. Especialmente se señala el potencial daño por las fórmulas enriquecidas con arginina en los cuales se observó un aumento en la mortalidad en pacientes sépticos.

TIEMPO DE INMUNONUTRICIÓN

En el 2001, la Reunión para el Consenso de la Inmunonutrición⁵ concluyó, que la inmunonutrición preoperatoria debe ser de mínimo 5 días y máximo 10 días de duración y el volumen debe ser continuamente aumentado a 1200 o 1500 ml/día hasta lograr el 50 o 60% de las necesidades nutricionales totales.

Los estudios han demostrado que la inmunonutrición pre o perioperatoria es ventajosa (7 estudios con resultados concluyentes), por el contrario no se observaron efectos benéficos en la inmunonutrición y postoperatoria⁶. Los estudios que incluyen 5700 pacientes con nutrición parenteral preoperatoria, de los cuales 3600 recibieron también postoperatoria, no evidenciaron efecto benéfico sobre la mortalidad, sin embargo, se observó una reducción en las complicaciones infecciosas en los pacientes malnutridos.

En nutrición enteral los estudios incluyen 4300 pacientes recibiendo nutrición enteral preoperatoria, de los cuales 2400 recibieron también postoperatoria, se asociaron a disminución en la mortalidad postoperatoria y menores complicaciones e infecciones de la herida. Se observa mejor respuesta en la nutrición enteral preoperatoria, especialmente en los pacientes malnutridos, el efecto benéfico de la nutrición enteral postoperatoria, fue menos evidente pero con el uso de inmunonutrición: se observaron menos tasas de com-

plicaciones y de estadía hospitalaria⁷.

VÍAS DE ADMINISTRACIÓN DE LA INMUNONUTRICIÓN

El debate continúa, Griffiths⁸ concluye que la nutrición parenteral continua siendo una herramienta indispensable en aquellos pacientes con intolerancia o falla gastrointestinal, pero debemos utilizarla sabiamente. La eficacia de la inmunonutrición enteral en el tratamiento de las enfermedades inflamatorias intestinales como la enfermedad de Crohn está demostrado, y aunque a pesar de que los grandes estudios en adultos favorecen el uso de esteroides, aquellos adultos que completan el plan nutricional obtienen tasas de remisión muy similares a las obtenidas con esteroides. Un meta-análisis de todos los niños comparando estas 2 terapias sugiere un efecto similar en obtener la remisión clínica⁹, aunque aun los efectos a largo plazo en relación a la remisión inducida por nutrición enteral, no evidencian superioridad respecto al tratamiento corticoide, no hay dudas de las ventajas a corto plazo de la nutrición enteral, en términos de crecimiento, nutrición y un mejor perfil en cuanto a efectos adversos. Ninguna terapia hasta el momento ha mostrado ser efectiva como tratamiento de mantenimiento, no obstante la idea de una suplementación con nutrición enterales un punto permanente de interés. Un estudio pediátrico sobre una cohorte histórica sugirió una remisión prolongada y un mejor crecimiento cuando se dejaba una dieta oral *ad libitum* durante el día suplementada con una nutrición enteral nocturna¹⁰. La NE tiene efectos benéficos al mantener el trofismo y el tejido GALT (atrofia en NP) y aunque parece tener mejores efectos sobre las tasas de infección y la estancia hospitalaria, los resultados evidencian múltiples factores de confusión, y aunque la NE se inicia temprano no siempre se alcanzan los objetivos (subalimentación).

VARIACIÓN GENÉTICA

Los estudios de inmunonutrición están caracterizados por una gran variabilidad en las respuestas obtenidas sean favorables o no. Muchos genes presentan cambios simples en las bases en sus regiones promotoras (polimorfismo singular de los nucleótidos (PSN)), lo cual influencia la cantidad del producto del gen forma-

do durante el proceso de activación. Es particularmente relevante a la inmunonutrición este PSN en los genes que codifican para las citocinas y otras moléculas que influyen en el proceso inflamatorio, influyendo en la respuesta clínica de prácticamente todas las entidades en que se ha estudiado la inmunonutrición. Actualmente no hay estudios publicados en relación a los factores genómicos que inciden sobre la eficacia de la inmunonutrición, pero hay un reporte publicado por Grimble RF et al.¹¹ en relación a la influencia del polimorfismo de los genes del TNF-alfa y la infotoxina-á sobre la capacidad supresora del aceite de pescado en la producción del TNF-alfa en hombres sanos, lo cual indica que sería un área de investigación futura.

METABOLISMO PROTEICO Y ARGININA

La suplencia exógena o endógena de aminoácidos juega un papel esencial en la respuesta a la infección o la injuria, en relación a la síntesis proteica o la síntesis de moléculas bioactivas. Los estudios in vivo indican que el tejido esplácnico metaboliza del 20 al 96% de los aminoácidos ingeridos, 58% de la proteína ingerida es extraída por el lecho esplácnico y 39% de lo ingerido es retenido en este. Los estudios en modelos animales evidencian que la flora bacteriana sintetiza aminoácidos esenciales los cuales son absorbidos principalmente en el intestino delgado¹². También en modelos animales (cerdos), se ha observado que la alimentación por bolos resulta en una mayor proporción de oxidación de la lisina que en la alimentación continua, lo cual podría indicar que en los pacientes en alimentación continua tendrían una ventaja. Igualmente los estudios en modelos animales demuestran que las necesidades en aminoácidos como lisina, metionina, aminoácidos de cadena ramificada son menores si son administrados por vía parenteral¹².

ARGININA

La arginina estimula la función linfocitaria y mejora la cicatrización de las heridas, sin embargo, también se ha planteado la posibilidad de efectos deletéreos derivados de su posibilidad para producir superóxidos y peróxidos de nitritos, producción esta letal en los pacientes en choque séptico. Bajas concentraciones plasmáticas de arginina se han asociado a enterocolitis necrosante. Esta situación se da como resultado de la

isquemia intestinal asociada a la producción de citocinas pro-inflamatorias y a una función inmune de la mucosa inmadura; y ocurre principalmente en los prematuros. Cuando se les administra arginina inicialmente parenteral y luego enteral por los primeros 28 días de vida, la incidencia de ECN cae del 28 al 7%¹³ el mecanismo no está claro, sin embargo, se proponen la producción de óxido nítrico y los efectos inmunomoduladores de la arginina. La arginina participa en importantes vías metabólicas, las cuales incluyen la producción de óxido nítrico a través de la NOSintetasa y 2 isoformas de arginasa (I y II). Durante la inflamación las 3 enzimas son inducidas. Las arginasas compiten en el sistema inmune con la NOSintetasa por la disponibilidad de la arginina extracelular. La NOSintetasa puede limitar la actividad de las arginasas por la formación de una molécula inhibitoria hidroxil-L-arginina. Las arginasas son importantes en la degradación de la urea y la síntesis de ornitina, precursor de la prolina (importante en la cicatrización de heridas a través de su incorporación en el tejido conectivo). Cuando los niveles de arginina caen por debajo de 40µM (concentración correspondiente a la mitad de la concentración plasmática normal), la función del linfocito T disminuye. De este modo al limitar la cantidad de arginina en el medio extracelular, las arginasas pueden potencialmente regular la producción de óxido nítrico y otras funciones inmunes arginino-dependientes. El intestino y el aporte enteral de los precursores de arginina son esenciales para mantener su homeostasis. La síntesis de la arginina desde la prolina en primer paso metabólico por el intestino provee aproximadamente el 50% de los requerimientos totales.

Una síntesis adecuada de ornitina es esencial en el mantenimiento de la función inmune. Los ratones transgénicos que sobreexpresan arginasa tienen compromiso en el desarrollo de las células B e hipotrofia de las placas de Peyer. La deficiencia en arginina está ligada a la supresión en la proliferación de las células T y CD3, el receptor celular T necesario para la respuesta a los antígenos.

La sepsis es un estado de baja concentración de arginina, los estudios actuales presentan factores de confusión pues la L arginina se administra concomitantemente con otros inmunonutrientes, no hay estudios en la actualidad bien diseñados en rela-

ción a la arginina como monoterapia en los pacientes críticamente enfermos.

GLUTAMINA

La glutamina es importante para mantener la división celular inmune, para mantener la función de barrera intestinal y para la síntesis del antioxidante endógeno glutatión. Se ha observado disminución en la mortalidad en los pacientes con peritonitis que reciben NP con L-alanil-L-glutamina. La eficacia de la glutamina enteral se ha demostrado en diferentes estudios, un meta-análisis publicado en el 2002, evidenció su eficacia cuando se administraba a dosis mayores de 0.2 gr/kg/ por mas de 5 días¹⁴. Hay mejoría de la mucositis en los pacientes en quimioterapia. En los pacientes con trasplante de médula ósea se observa una tendencia a reducir la mortalidad y una reducción en la duración y la severidad de la mucositis. En el síndrome de intestino corto no se han demostrado efectos benéficos con la administración de glutamina sobre la función intestinal. En la enfermedad de Crohn se ha observado una leve mejoría en la permeabilidad intestinal. En los pacientes críticamente enfermos se observo una reducción en las infecciones y la inflamación, sin observar mejoría en el tiempo de estancia hospitalaria. Los resultados de la suplementación de glutamina enteral se ha relacionado con pronósticos favorables, indeterminados o desfavorables en adultos en UCI. La glutamina se ha relacionado con evolución desfavorable en pacientes con inflamación severa¹⁵. Un estudio en neonatos con cirugía gastrointestinal no demostró ventajas¹⁶, pero pequeñas series de suplementación de glutamina enteral en neonatos evidencia una tendencia a disminuir la infección y sepsis. Varios mecanismos se han propuesto, pero no hay claridad por los múltiples factores de confusión involucrados. El glutatión es esencial en el mantenimiento de las defensas antioxidantes. Las concentraciones son subóptimas en una gran variedad de condiciones clínicas incluyendo infección por HIV, hepatitis C, cirrosis, diabetes tipo II, colitis ulcerativa e infarto del miocardio. La síntesis de glutatión se puede incrementar supliendo los 3 aminoácidos necesarios para hacer la molécula como es glicina, ácido glutámico y cisteína. La glutamina es fácilmente convertida en ácido

glutámico y puede ser esta una de las vías en las que la glutamina produce efectos benéficos. La cisteína y la metionina no son fácilmente aceptadas por las células, pero se pueden administrar precursores como la N-acetil-cisteína (NAC) o la procisteína. Las interacciones entre estos 3 aminoácidos precursores de la síntesis de glutatión se han documentado *in vitro*¹⁷. La glutamina fue de primera importancia para la síntesis de glutatión, la NAC solo incrementó la síntesis en presencia de concentraciones subóptimas y la glicina fue solo efectiva en condiciones de agotamiento del glutatión. La administración conjunta de ácido lipoico y glutamina produjo los mayores niveles celulares de glutatión, de esta manera aunque la glutamina es muy importante en su síntesis, su capacidad esta influenciada por la presencia de aminoácidos sulfurados y glicina. Al administrar NAC tempranamente en pacientes sépticos se observó una disminución en la estancia en UCI al igual que en los requerimientos ventilatorios. La actividad del NFkB y las concentraciones de IL-8 se redujeron en pacientes críticamente enfermos con sepsis¹⁷. En pacientes con cáncer hay un evidente incremento en el estrés oxidativo e inflamatorio así como inmunosupresión. Los pacientes con tumores avanzados tienen elevadas las citocinas proinflamatorias y las concentraciones de leptina y de IL-2 están disminuidas, hay incremento en la NOS sintetasa y las enzimas antioxidantes están disminuidas. Los estudios iniciales han mostrado que la administración de ácido lipoico y NAC restauran *in vitro* las funciones celulares T, corrige las altas concentraciones de NOS y las bajas concentraciones de glutatión peroxidasa, *In vivo* reduce los niveles NOS sintetasa y la actividad de la glutatión peroxidasa. Los últimos estudios han mostrado que los antioxidantes inducen a los linfocitos a completar normalmente su ciclo celular.

ÁCIDOS GRASOS

Los ácidos grasos polinsaturados (PUFA) o monoinsaturados (MUFA) influyen la producción de citocinas y controlan la respuesta tisular. En general las grasas ricas en omega-3 y pobres en omega-6 reducen la respuesta a las citocinas y la respuesta inflamatoria sistémica. Las grasas ricas en omega-6 ejercen el efecto opuesto. Adicionalmente

las grasas ricas en omega-3 y omega-6 suprimen muchos de los componentes de la respuesta inmune, particularmente aquella directamente involucrada con los linfocitos. La ingesta de MUFA o diferentes tipos de PUFA establece la composición de los fosfolípidos de las membranas de las células inmunes y de las células tisulares blanco de las citocinas. Durante la respuesta al trauma o la infección se activan las fosfolipasas y se genera la producción de prostaglandinas (PG), leucotrienos (LT) y otros mediadores de origen lipídico. La alimentación de diferentes ácidos grasos resultaría de este modo en diferentes perfiles de formación de PG, LT y otros mediadores. La naturaleza de estos mediadores determinaría la intensidad de la respuesta inflamatoria. Los síntomas inflamatorios se mejoran con la administración de aceite de pescado en pacientes con AR, psoriasis, asma, esclerosis múltiple, Crohn y colitis ulcerativa. Actúan por al menos 3 mecanismos: primero porque influyen en la composición de los fosfolípidos de membrana resultando en la producción

de mediadores lipídicos de baja bioactividad que aquellos fosfolípidos generados por los AG omega-6, aun más entre estos efectos está la disminución de la PGE2. Segundo los AG omega-3 (EPA) actúan como agonistas de los receptores para la proliferación y activación peroxisomal, la cual tiene efectos anti-inflamatorios. Tercero los AG omega-3 estabilizan el complejo NFkB/IkB, suprimiendo la activación de los genes involucrados en los procesos inflamatorios. Heyland¹⁸ sugiere que los lípidos IV causan un incremento en la mortalidad y las complicaciones en los pacientes críticamente enfermos. Estos efectos pueden deberse a altos niveles de infusión de AG omega-6. El compromiso pulmonares una complicación de los lípidos parenterales, en un estudio de 13 pacientes bajo IMV con SDRA que recibieron SSN o una emulsión con TGC M-L; la función respiratoria sufrió un deterioro en la oxigenación, la resistencia vascular pulmonar y la distensibilidad pulmonar, junto con un incremento en el catabolismo proteico, FAP y los neutrófilos en los pacientes que recibieron lípidos. Sin embargo, la administración parenteral de aceite de pescado puede tener efectos benéficos en pacientes con sepsis. Diecinueve pacientes recibieron o aceite vegetal rico en AG omega-6 o aceite de pescado rico AG omega-3. Se observó un incremento marcado en la producción de citocinas proinflamatorias en el grupo omega-6 durante los primeros 6 días del estudio, lo cual no se observó en el grupo que recibió aceite de pescado¹⁹, el aceite de pescado no solo reduce la capacidad de producción de citocinas por las células mononucleares sino que también disminuye el grado de adhesión de los monocitos al endotelio y la migración transendotelial de los monocitos. Para evitar los probables efectos deletéreos de dosis mayores de AG omega-6, se sugiere diluirlos con una mezcla de TGM o MUFA o mejorando el balance entre omega-6/omega-3. Schulzki et al.²⁰ cambió la relación de 1.7 a 1.2 en un estudio doble ciego aleatorizado con nutriciones isocalóricas, isonitrogenadas y observó una reducción en la relación de LT4/LT5, el LT5 es mucho menos potente que el LT4, igualmente se observó una reducción en la estancia hospitalaria en 2 días en el grupo de intervención.

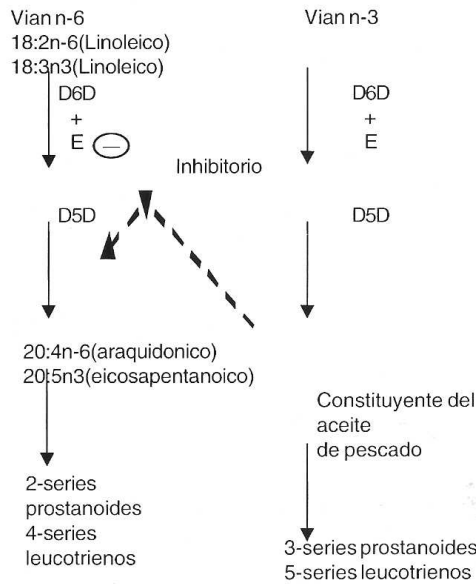


Figura 2. Estudio doble ciego aleatorizado

CONCLUSIÓN

La malnutrición y el compromiso en la función inmune

son características comunes de los pacientes hospitalizados e influyen adversamente la recuperación por la agresión o cirugía. La administración de inmunonutrientes puede contrarrestar esta situación adversa y mejorar el pronóstico del paciente. La investigación actual refuerza los efectos previamente reconocidos de la inmunonutrición e incluyen: 1) La inmunonutrición es más eficaz cuando se administra enteral que parenteralmente; 2) Los efectos son más fácilmente demostrables en pacientes malnutridos; 3) La arginina y los lípidos IV pueden tener efectos benéficos y deletéreos, 4) Dependiendo del tipo de paciente, la corrección del estrés oxidativo e inflamatorio por la administración de antioxidantes y A Omega-3 respectivamente, mejora el pronóstico en un gran número de pacientes, y 5) Se requieren estudios adicionales en diferentes poblaciones incluida la pediátrica para aclarar la situación de la inmunonutrición, y la pregunta es ¿estamos listos para iniciar la inmunonutrición en los pacientes críticamente enfermos? El primer punto es analizar la mortalidad, pero ¿cuáles serían los otros puntos de análisis?, ¿Estamos en capacidad de controlar los factores de confusión (pacientes, población, severidad de la enfermedad, estado nutricional previo, circulación sistémica, perfusión intestinal, uso de otras medicaciones, vías y formas (continuo, en bolos) de administración de la nutrición, tiempo, composición incluyendo los diferentes inmunonutrientes).

REFERENCIAS

- Bohrer H, Qiu F, Zimmermann T, et al. Role of Nf-kappaB in the mortality of sepsis. *J Clin Invest* 1997; 100: 972 - 985
- Montejo JC, Zarazaga A, Lopez-Martinez J, et al. Immunonutrition in the intensive care unit. A systematic review and consensus statement. *Clin Nutr* 2003; 22: 221-233
- McCowen KC, Bistrian BR. Immunonutrition: problematic or problem solving? *Am J Clin Nutr* 2003; 77: 764 - 770
- Heyland DK, Samis A. Does immunonutrition in patients with sepsis do more harm than good? *Intensive Care Med* 2003; 29:669 - 671
- Proceedings from Summit on Immune-Enhancing Enteral Therapy. *J Parenter Enteral Nutr* 2001; 25:S1 - S63
- Sacks GS, Genton L, Kudsk KA. Controversy of immunonutrition for surgical critical-illness patients. *Curr Opin Crit Care* 2003; 9: 300 - 305
- Grimble R. Immunonutrition. *Curr Opin Gastroenterol* 2005; 21:216 - 222
- Griffiths RD. Is parenteral nutrition really that risky in the intensive care unit? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2004; 7:175 - 181
- Heuschkel RB, Menache CC, Megarian JT, et al. Enteral nutrition and corticosteroids in the treatment of acute Crohn's disease in children. *J Pediatr Gastro Nutr* 2000; 31:8 - 15
- Wilschanski M, Sherman P, Pencharz P, et al. Supplementary enteral nutrition maintains remission in pediatric Crohn's disease. *Gut* 1996; 38:543 - 548
- Grimble RF, Howell WM, O'Reilly G, et al. The ability of fish oil to suppress tumor necrosis factor alpha production by peripheral blood mononuclear cells in healthy men is associated with polymorphisms in genes that influence tumor necrosis factor alpha production. *Am J Clin Nutr* 2002; 76:454 - 459
- Burrin DG, Davis TA. Proteins and amino acids in enteral nutrition. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2004; 7:79 -87
- Amin HJ, Zamora SA, McMillan DD, et al. Arginine supplementation prevents necrotizing enterocolitis in the premature infant. *J Pediatr* 2002; 140: 425 -431
- Novak F, Heyland DK, Avenell A, et al. Glutamine supplementation in serious illness: A systematic review of the evidence. *Crit Care Med* 2002; 30: 2022 - 2029
- Braco D. Glutamine: A double edge sword in the intensive care unit? *Crit Care Med* 2005; 33: 2692 - 2694
- Albers MJ, Steyerberg EW, Hazebroek FW, et al. Glutamine supplementation of parenteral nutrition does not improve intestinal permeability, nitrogen balance, or outcome in newborns and infants undergoing digestive-tract surgery: Results from a double-blind, randomized, controlled trial. *Ann Surg* 2005; 241:599 - 606
- Wessner B, Strasser EM, Spittler A, Roth E. Effect of single and combined supply of glutamine, glycine, N-acetylcysteine, and R,S-alpha-lipoic acid on glutathione content of myelomonocytic cells. *Clin Nutr* 2003; 22:515 - 522
- Heyland DK, MacDonald S, Keefe L, Drover JW. Total parenteral nutrition in the critically ill patient: a meta-analysis. *JAMA* 1998; 280:2013 - 2019
- Mayer K, Gokorsch S, Fegbeutel C, et al. Parenteral nutrition with fish oil modulates cytokine response in patients with sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 1321 - 1328
- Schulzki C, Mertes N, Wenn A, et al. Effects of a new type of lipid emulsion based on soybean oil, MCT, olive oil and fish oil (SMOF) in surgical patients. *Clin Nutr* 1999; 18: 27A