

[r e v i s i ó n]

Fórmulas de nutrición enteral: revisión de la evidencia actual

José Ignacio Fernández Peña, José Álvaro Romero Porcel, Fernando García Pérez-Sevillano

Unidad de Gestión Clínica de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario Nuestra Señora de Valme, Sevilla. España.

Palabras clave

nutrición enteral,
fórmulas, evidencia científica

>>RESUMEN

El término fórmula de nutrición enteral abarca cualquier tipo de alimento dietético destinado a usos médicos especiales que se administra por vía digestiva. Dichas fórmulas proporcionan una variable cantidad de macro y micronutrientes que pretenden cubrir los requerimientos nutricionales de los distintos subgrupos poblacionales en función de su edad, sexo, actividad física o estado de salud. Durante las últimas décadas se han desarrollado distintas fórmulas específicas que, a diferencia de las dietas estándar, se han diseñado para cumplir funciones farmacológicas en distintas patologías y áreas médicas. Sin embargo, su uso ha sido tradicionalmente controvertido por la escasez de estudios de calidad disponibles en el campo de la nutrición clínica. Esta revisión pretende analizar la evidencia científica actual que sustenta el uso de fórmulas específicas de nutrición enteral en el paciente desnutrido.

Nutr Clin Med 2017; XI (3): 171-186

DOI: 10.7400/NCM.2017.11.3.5054

Key words

enteral nutrition,
food, formulated,
evidence-based
practice

>>ABSTRACT

The enteral nutrition formula term covers any type of dietetic food formulated for special medical purposes which are administered by digestive tract. They provide a variety of macro and micronutrients which try to meet nutritional requirements for different population groups specified by age, sex, weight, physical activity and state of health. During the last few decades have been developed various formulas that unlike standard diets are designed to perform pharmacological functions in different diseases and medical areas. However its use has traditionally been controversial due to the scarcity of quality available studies in the field of clinical nutrition. This review analyzes the current scientific evidence that supports the use of enteral nutrition disease-specific formulas in the malnourished patient.

Nutr Clin Med 2017; XI (3): 171-186

DOI: 10.7400/NCM.2017.11.3.5054

Correspondencia

José Ignacio Fernández Peña

Unidad de Gestión Clínica de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario Nuestra Señora de Valme
Avenida de Bellavista s/n, 41014. Sevilla.

E-mail: josei.fernandez.pena.sspa@juntadeandalucia.es

INTRODUCCIÓN HISTÓRICA

Los antecedentes históricos de la nutrición enteral se remontan a unos 3.500 años. Existe evidencia de que los antiguos egipcios y posteriormente los griegos utilizaban enemas para infundir nutrientes con el objeto de mantener la salud, proteger un intestino inflamado o tratar la diarrea. Las infusiones se componían de vino, leche, suero y brotes de trigo o cebada. Más adelante se añadió huevo e incluso bebidas alcohólicas.

No obstante hasta el siglo XX no se produjeron avances relevantes en las fórmulas de nutrición enteral. En la década de 1930 se inició la alimentación con hidrolizados proteicos en pacientes quirúrgicos. Stengel y Ravdin usaron por primera vez una solución de caseína hidrolizada (leche desnatada tratada con ácido, pepsina, cloruro de sodio, bicarbonato de sodio, dextrosa y algunas vitaminas). Unos años más tarde en la década de 1940 se desarrolló una fórmula compuesta de proteínas hidrolizadas, aceite de maíz, dextrinomaltosa, vitaminas y minerales, para tratar alergias, diarrea y otras alteraciones gastrointestinales en lactantes.

La carrera espacial en los 1960s aceleró la evolución de estas fórmulas; era importante disponer de dietas transportables que pudieran mantener el balance proteico sin aumentar en exceso las pérdidas fecales. Las llamadas fórmulas "elementales" tenían características favorables para el viaje espacial (alta densidad calórica, transportable en polvo, muy solubles, fácilmente reconstituibles, bajo residuo fecal, ajustables a los requerimientos individuales, completamente digeribles y estables para el almacenamiento a largo plazo). Pese a estos beneficios los astronautas las rechazaron por su sabor fuerte y amargo.

En los años siguientes y hasta la actualidad las fórmulas de nutrición enteral se han desarrollado para su aplicación en el ámbito sanitario en diversas patologías específicas incluyendo enfermedades hepáticas, renales, pulmonares o diabetes mellitus. Otras fórmulas específicas son las enriquecidas en fibra o en otros nutrientes como el hidroximetilbutirato o las llamadas inmunofórmulas ricas en aminoácidos esenciales, nucleótidos o ácidos grasos omega 3¹.

Metodología, objetivo del trabajo y limitaciones

En los últimos años ha cambiado el paradigma que motivaba el uso de las fórmulas de nutrición enteral. Se ha pasado de la simple reposición de macro y micronutrientes para alcanzar un adecuado balance calórico-proteico al uso de fórmulas específicas que pretenden modular la evolución de la enfermedad de base y que tienen por tanto un objetivo terapéutico².

Sin embargo su uso siempre ha sido controvertido. Hay que recordar que las fórmulas de nutrición enteral en contraposición con los medicamentos no necesitan completar una revisión o aprobación por la FDA (Food and Drug Administration) o la Agencia Europea del Medicamento previa a su comercialización. Además si a esto le sumamos las peculiaridades intrínsecas de la nutrición como la dificultad obvia por cuestiones éticas de realizar estudios enmascarados que comparen nutrición *vs* no nutrición (nadie duda que un paciente sometido a ayuno acabaría muriendo por inanición) hace que haya sido especialmente complicada la realización de ensayos clínicos controlados aleatorizados³.

Por nuestra parte hemos querido sintetizar la evidencia científica que sustenta actualmente el uso de fórmulas específicas de nutrición enteral. Se ha realizado una búsqueda en PUBMED-Medline con los siguientes límites: Enteral Nutrition (Mesh), texto completo, humanos, periodo de búsqueda 2005 - actualidad y tipo de artículo (ensayos clínicos, estudios observacionales, metaanálisis, guías clínicas, revisiones). Se ha utilizado el operador booleano AND para añadir búsqueda específica (renal disease, liver disease, elemental, diabetes, fiber, immunonutrition, obesity, respiratory disease, beta-hidroxy-beta-methylbutyrate). Además se han analizado por su especial relevancia diversos artículos referenciados en revisiones, guías clínicas o metaanálisis no incluidos en nuestra búsqueda inicial.

La inclusión en este artículo de numerosos metaanálisis y revisiones sistemáticas pretende aumentar el grado de evidencia científica pero al mismo tiempo introduce las debilidades intrínsecas de este tipo de estudios como es el diseño retrospectivo, la modificación de los estándares de tratamiento a lo largo del tiempo y la heterogeneidad en el objetivo primario de estudio en

cada trabajo individual. Por otro lado, no podemos asegurar que todos los estudios relevantes, publicados o no, estén incluidos en dichas revisiones sistemáticas o metaanálisis. En todo caso nuestras conclusiones son concordantes con las publicadas por las principales sociedades de nutrición clínica nacionales e internacionales.

FÓRMULAS NUTRICIONALES ESPECÍFICAS PARA DIABETES MELLITUS

Introducción

Las fórmulas enterales específicas para diabetes “clásicas” se componían en un porcentaje mayoritario (55-60%) de hidratos de carbono complejos, la mayoría de ellos almidón y en algunos casos fructosa. Las “nuevas fórmulas” han sustituido parte de los hidratos de carbono por ácidos grasos monoinsaturados (MUFA) constituyendo hasta un 35-50 % del aporte calórico total y suelen tener fibra dietética⁴. Esto ha sido muy controvertido porque el porcentaje de macronutrientes no se ajusta a las recomendaciones de las grandes sociedades que abordan la DM.

Evidencia científica

El metaanálisis de Elia (2005) concluyó que el uso a corto y largo plazo de fórmulas nutricionales específicas de diabetes mellitus se asocia a un mejor control glucémico en comparación con las fórmulas estándar⁵. Sin embargo expone limitaciones metodológicas para realizar la revisión (estudios heterogéneos incluyendo DM tipo 1 y 2, o corta duración) y bajo nivel de evidencia en los estudios incluidos, por lo que estas conclusiones pueden ser poco fiables.

También en 2005 un estudio multicéntrico alemán, aleatorizado y doble ciego compara el efecto de una fórmula baja en hidratos de carbono pero rica en MUFA *vs* una fórmula estándar en 78 pacientes diabéticos tipo 2 alimentados por sonda. Tras 12 semanas de tratamiento obtienen una reducción estadísticamente significativa en la dosis de insulina, la glucemia basal y la HbA1c. Las diferencias en los niveles de colesterol HDL/LDL fueron sólo marginales y no significativas estadísticamente⁶. Este estudio tiene la limitación de las numerosas pérdidas tras la aleatorización, aproximadamente un tercio de los pacientes, lo

cual disminuye su validez. Otros ensayos clínicos aleatorizados y controlados también han obtenido resultados similares en la reducción de la glucemia postprandial en DM tipo 2, aunque su muestra poblacional es más reducida^{7,10}. El grupo de Alish y cols. en 2010, refiere una reducción de la variabilidad glucémica en pacientes con nutrición enteral continua por sonda, con una fórmula diabética en comparación con una estándar¹¹.

En el año 2009 Vanschoonbeek y cols. en otro estudio aleatorizado, doble ciego y cruzado realizado en 15 pacientes, comparan dos fórmulas con un 47% de hidratos de carbono de absorción lenta (isomaltulosa y sucromaltosa), con una dieta específica para DM con bajo contenido en hidratos de carbono (33%) y rico en MUFA, obteniendo una similar reducción de la glucemia postprandial y una menor hipertrigliceridemia postprandial¹². De nuevo estamos ante un estudio con una muestra poblacional muy reducida, aunque esto es parcialmente compensado en cuanto a nivel de evidencia por su diseño cruzado.

La ASPEN realizó una revisión en 2013¹³ del soporte nutricional del adulto hospitalizado con hiperglucemia. La mayoría de los estudios analizados son de corta duración, con nutrición enteral en una sola comida o realizados en ámbitos no hospitalarios (geriátricos, centros de rehabilitación), por lo que tienen poca aplicabilidad en un paciente hospitalizado. En esta revisión sólo se detallan dos ensayos clínicos aleatorizados de larga duración^{14,15} pero de escasa potencia para la detección de diferencias en morbilidad y/o mortalidad, por lo que utilizan el control glucémico y lipídico como objetivo primario, con resultados poco concluyentes. En 2015 se publicó una nueva revisión específica¹⁶ que tampoco recomienda el uso rutinario de las fórmulas diabéticas e indica la posibilidad de optimizar el tratamiento farmacológico antidiabético si se utilizan fórmulas estándar. No obstante sugiere la indicación de estas fórmulas en caso de requerirse insulino terapia.

A nivel nacional destacan las conclusiones del grupo GARIN (Grupo Andaluz de Reflexión e Investigación en Nutrición). En un documento de consenso de 2012 recomiendan que en el caso de coexistir la diabetes con otra condición patológica que se pueda beneficiar de una fórmula enteral específica (por ejemplo renal o hepática), se priorizaría el uso de ésta ajustando el tratamiento antidiabético¹⁷.

Conclusiones

Las fórmulas nutricionales específicas para la diabetes mellitus han demostrado en distintos estudios y con resultados estadísticamente significativos un descenso de la glucemia postprandial, la variabilidad glucémica y los requerimientos insulínicos.

Sin embargo la mayoría de ensayos clínicos aleatorizados son de corta duración, tienen reducidos tamaños muestrales y numerosos abandonos postaleatorización, lo cual ha impedido que tengan una potencia suficiente para la detección de diferencias en morbilidad o mortalidad, ítems fundamentales en una patología crónica como la diabetes mellitus.

Por tanto y en consonancia con lo reflejado por las distintas sociedades y expertos en nutrición enteral, concluimos que las fórmulas específicas para diabetes mellitus constituyen una herramienta terapéutica eficaz en la diabetes insulinizada o de difícil control. No obstante para generalizar su uso son necesarios más estudios aleatorizados, preferiblemente con doble ciego y de mayor duración que permitan aumentar el grado de evidencia científica. (Ver tabla I Fórmulas nutricionales específicas para diabetes mellitus)

FÓRMULAS DE NUTRICIÓN ENTERAL ENRIQUECIDAS CON FIBRA

Introducción

Las fórmulas de nutrición enteral están suplementadas con fibra de distinto origen, proceden-

te de una fuente única de alimento o una mezcla de ellos, con características físico-químicas diferenciadas. Aunque tradicionalmente se han clasificado la fibra atendiendo a su solubilidad, actualmente se reconoce que otras propiedades como la viscosidad y la fermentabilidad son más relevantes por su beneficio para la salud. El carácter prebiótico de la fibra está en estudio por su posible relevancia en el tratamiento de distintas enfermedades digestivas¹⁸.

Evidencia científica en nutrición enteral

El metaanálisis de Elia y cols. de 2008 mostró una reducción significativa del porcentaje de pacientes con diarrea en el ámbito hospitalario (plantas médicas, quirúrgicas y unidades de cuidados intensivos o sólo quirúrgicas; (OR 0.68, IC 95%: 0.48-0.96, en 13 ensayos clínicos aleatorizados y controlados) y una tendencia a la reducción de días con diarrea. Se describe un mayor efecto en los estudios con una mayor incidencia de diarrea. En cuanto al estreñimiento, no se encuentran datos suficientes para realizar un análisis adecuado en el paciente ambulatorio crónico y en el hospitalario, y los resultados del metaanálisis no son estadísticamente significativos¹⁹.

Otro metaanálisis más reciente de 2015, es concordante con estos datos de reducción de la diarrea en pacientes no críticos con nutrición enteral (OR 0.47, IC 95%: 0.29-0.77, en 14 estudios experimentales). Se postula si esta variabilidad del efecto está artefactada por el uso de la antibioterapia y la mayor severidad de la enfermedad de base en los pacientes críticos. Tres estudios

TABLA I. FÓRMULAS NUTRICIONALES ESPECÍFICAS PARA DIABETES MELLITUS

Características definitorias/Composición	Indicaciones/ Evidencia científica	Limitaciones
Hidratos de carbono 31-46% kcal	Polisacáridos resistentes/ Índice glucémico bajo	Metodología inadecuada
Lípidos 25-45% kcal	Proporción elevada de Monoinsaturados	Potencia insuficiente para la detección de diferencias en morbilidad o mortalidad
Proteínas 16.5-28% kcal	76-100% soluble	
Fibra 10-23g/1000 kcal	FOS	
Otros	Inulina	
	Antioxidantes	
	Picolinato de cromo	

incluidos en el metaanálisis valoraron el efecto prebiótico de la fibra (5,3-15,4 g/l de fructooligosacáridos FOS) en la reducción de la diarrea, sin obtener dicho resultado²⁰.

En cuanto al control glucémico, el estudio del grupo de Visek y cols. concluye que la adición de fibra a la fórmula de nutrición enteral cuando se compara con una fórmula estándar no afecta a la glucemia postprandial²¹.

Conclusiones

Las fórmulas enterales suplementadas con fibra han demostrado en distintos metaanálisis una reducción de la incidencia de diarrea en el paciente no crítico, por lo que hay suficiente evidencia para recomendarlas en este ámbito.

Sin embargo hasta el momento no han podido demostrar por sí solas un beneficio estadísticamente significativo en el estreñimiento o el control glucémico, y el efecto prebiótico de la fibra en la mejoría de la diarrea no ha sido probado.

Los metaanálisis analizados destacan la heterogeneidad de los pacientes incluidos en los estudios (distintos grados de severidad) y el uso de antibióticos, limitaciones que dificultan establecer recomendaciones con un alto nivel de evidencia. Al mismo tiempo se recomienda homogeneizar la terminología (por ejemplo unificando la definición de diarrea o estreñimiento). (Ver tabla II Fórmulas nutricionales enriquecidas en fibra)

FÓRMULAS NUTRICIONALES ELEMENTALES

Introducción

Las fórmulas elementales y semielementales se han utilizado tradicionalmente en pacientes con trastornos malabsortivos y en aquellos que tienen dificultad en la absorción y digestión de fórmulas poliméricas estándar.

Los macronutrientes son hidrolizados para mejorar la absorción. Las fuentes de hidratos de carbono son maíz, maltodextrina o fructosa hidrolizada. Las proteicas son aminoácidos libres, dipeptidos o tripeptidos (caseína hidrolizada o extractos de proteína de soja) y las lipídicas son

ésteres de ácidos grasos o triglicéridos de cadena media.

Evidencia científica en nutrición enteral

El estudio de Tiengou y cols. de 2006, un ensayo clínico aleatorizado, concluyó una tolerancia similar en el grupo de pacientes con fórmula elemental (n =13) vs fórmula polimérica (n=11), aunque no demostró una reducción en la estancia hospitalaria²². Un metaanálisis reciente de 2015 revisa el uso de fórmulas enterales en pancreatitis aguda sin aportar nueva evidencia para el uso de fórmulas elementales²³.

En 2015 se publicó un metaanálisis de enfermedad de Crohn que incluye ocho estudios (tres de ellos ECAs-ensayos clínicos controlados y aleatorizados). Los ensayos clínicos aleatorizados y controlados mostraron un beneficio significativo de la nutrición elemental vs no intervención (y dieta sin restricciones), en el mantenimiento de la remisión de la enfermedad a los 24 meses (un ECA, con RR 2.06, IC 95% 1.00-4.43; muy bajo grado de evidencia) y en la prevención de recidiva (2 ECAs, RR acumulado 0.57, IC 95% 0.38 to 0.84; I² = 0%; alto grado de evidencia). La adherencia a la pauta elemental fue significativamente peor al compararla con la nutrición polimérica (RR 0.68, IC 95%,0.50-0.92) y cuando se comparó con otros tratamientos (medicación, nutrición polimérica o combinación de ambos) los resultados fueron no concluyentes (no significativos con IC 95%)²⁴.

La guía de la ESPEN de 2006 no recomienda el uso rutinario de las fórmulas elementales en enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa o síndrome de intestino corto²⁵. La revisión de la ASPEN de 2014 no modifica estas recomendaciones².

Conclusiones

No hay evidencia científica para utilizar las fórmulas elementales o semielementales de forma sistemática. La palatabilidad y la alta osmolaridad de estas dietas dificultan una tolerancia óptima.

No obstante su uso puede individualizarse en trastornos malabsortivos severos o en situaciones en las que han sido ineficaces las formulaciones poliméricas. (Ver tabla III Fórmulas nutricionales elementales)

TABLA II FÓRMULAS NUTRICIONALES ESPECÍFICAS ENRIQUECIDAS EN FIBRA.

Características definitorias/ Composición	Indicaciones basadas en evidencia científica	Limitaciones
<p>Fibra soluble</p> <ul style="list-style-type: none"> -Goma de acacia -PHGG -Inulina -FOS -Pectina -Hemicelulosa A -Fibra de avena 	<p>Reducción de la incidencia de diarrea en el paciente no crítico</p>	<p>No se ha demostrado un beneficio estadísticamente significativo en el estreñimiento o el control glucémico</p> <p>El efecto prebiótico de la fibra en la mejoría de la diarrea no ha sido probado</p> <p>Heterogeneidad de los pacientes incluidos en los estudios (distintos grados de severidad) y factores de confusión(uso de antibióticos)</p> <p>Terminología no homogénea</p>
<p>Fibra insoluble</p> <ul style="list-style-type: none"> -Celulosa -Polisacárido de soja -Almidón resistente -Hemicelulosa B 		
<p>Fibra fermentable</p> <ul style="list-style-type: none"> -Goma de acacia -PHGG -Inulina -FOS -Pectina - Polisacárido de soja -Almidón resistente 		
<p>Fibra no fermentable</p> <ul style="list-style-type: none"> -Celulosa 		
<p>Fibra viscosa</p> <ul style="list-style-type: none"> -Pectina -Algunas gomas(goma guar) 		
<p>Fibra no viscosa</p> <ul style="list-style-type: none"> -Celulosa - Polisacárido de soja -Almidón resistente -PHGG -Inulina -FOS 		

FÓRMULAS NUTRICIONALES ESPECÍFICAS PARA LA OBESIDAD

Introducción

Las fórmulas enterales específicas para el paciente con sobrepeso u obesidad, también llamadas bariátricas, se pueden clasificar como hipocalóricas e hiperproteicas. Su uso busca favorecer la pérdida moderada y progresiva de peso relacionada con una significativa reducción de las

complicaciones asociadas tanto en el paciente ambulatorio como en el paciente hospitalizado o crítico, sin deteriorar el compartimento magro o muscular.

Evidencia científica en nutrición enteral

El uso de una fórmula enteral hipocalórica e hiperproteica fue estudiada en 42 pacientes obesos críticos por Dickerson y cols. En este estudio los pacientes fueron aleatorizados para recibir una

TABLA III .FÓRMULAS NUTRICIONALES ESPECÍFICAS ELEMENTALES.

Características definitorias/ Composición	Indicaciones basadas en evidencia científica	Limitaciones
Hidratos de carbono :maíz maltodextrina o fructosa hidrolizada Proteínas: aminoácidos libres,dipeptidos o tripeptidos (caseína hidrolizada o extractos de proteína de soja) Lipídicas estéres de ácidos grasos o triglicéridos de cadena media	Uso individualizado en trastornos malabsortivos severos o ineficacia de las formulaciones poliméricas	No hay evidencia científica para utilizar las fórmulas elementales o semielementales de forma sistemática La palatabilidad y la alta osmolaridad de estas dietas dificultan una tolerancia óptima

dieta hipercalórica o una dieta hipocalórica, con una ingesta proteica media de 1.5 g/kg y 1.9 g/kg de peso ideal respectivamente. Aunque el estudio no mostró diferencias en el balance nitrogenado en las semanas 1 y 2, los pacientes con una dieta hipocalórica e hiperproteica tuvieron una reducción de los días de estancia en UCI (18 ± 9.9 vs 28.5 ± 16.1 , $p < 0.03$). Otros hallazgos clave fueron la reducción de días con ventilación mecánica y antibioterapia²⁶.

No obstante, en 2011 el consenso de la SEMICYUC-SENPE indica que ningún tipo de soporte nutricional ha conseguido disminuir la mortalidad del paciente obeso crítico, que existe poca evidencia científica para apoyar el uso de fórmulas enterales específicas en este grupo poblacional y que no se pueden aplicar recomendaciones nutricionales distintas a las establecidas para la población general de pacientes críticos²⁷.

En 2014 de nuevo Dickerson y cols. publican un artículo pivotal referente al uso de la nutrición hipocalórica e hiperproteica en pacientes críticos, en el que revisan los estudios realizados tras su ensayo de 2002 y destacan la impor-

tancia de ajustar el aporte proteico en función del grado de obesidad (al menos 2g/kg de peso ideal, en rango de IMC de 30-39.9 kg/m² y al menos 2.5 g/kg de peso ideal en IMC > 40 kg/m², si no existe deterioro renal o hepático significativo²⁸).

Conclusiones

La escasez de estudios aleatorizados, impide que se puedan recomendar las fórmulas hipocalóricas e hiperproteicas en población con obesidad.

El único subgrupo en el que han demostrado un beneficio significativo (reducción de estancia en UCI, días de ventilación mecánica y antibioterapia) es en el paciente obeso crítico, aunque esto ha sido apoyado por un solo estudio de 2002. No existen estudios aleatorizados en población obesa no crítica.

Es necesaria por tanto la realización de estudios de calidad en el futuro que ayuden a clarificar la eficacia de este tipo de fórmulas y su ámbito de aplicación. (Ver tabla IV Fórmulas nutricionales específicas para la obesidad)

TABLA IV. FÓRMULAS NUTRICIONALES ESPECÍFICAS PARA LA OBESIDAD.

Características definitorias/ Composición	Indicaciones basadas en evidencia científica	Limitaciones
Densidad calórica 0,87-1 kcal/ml Hidratos de carbono 43-46% Lípidos 16-19% Proteínas 32-33%	Obeso crítico (Reducción de estancia en UCI, días de ventilación mecánica y antibioterapia)	No existen estudios aleatorizados en población no crítica con obesidad.

FÓRMULAS NUTRICIONALES ESPECÍFICAS PARA LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

Introducción

En el paciente desnutrido con enfermedad renal crónica se recomienda en general el uso de fórmulas nutricionales estándar. Sin embargo en situaciones específicas en las que existen desequilibrios electrolíticos, se recomienda usar la fórmula específica renal²⁹, en lugar de la estándar para preservar la función glomerular; ésta será de tipo concentrada hipoproteica en los pacientes en prediálisis, y normo o hiperproteica en dializados. Dadas las pérdidas agua y vitaminas hidrosolubles durante la diálisis, los suplementos nutricionales han de contener cantidades específicas de dichos micronutrientes.

Evidencia científica en nutrición enteral

En el año 2005 el grupo de Stratton y cols. realizó un metaanálisis sobre el soporte nutricional en el paciente dializado. La suplementación con fórmula nutricional tanto estándar como específica, consiguió aumentar los niveles de albúmina respecto a la dieta y cuidados convencionales (niveles de albúmina 3.9 vs 3.4 g/dL en la estándar y 4.0 vs 3.4 en la específica), aunque los efectos observados en datos antropométricos no fueron especialmente relevantes. No encontraron diferencias estadísticamente significativas que apoyaran la utilización de fórmulas específicas respecto a las estándar, en ese grupo de pacientes. Destacan los autores en sus conclusiones la dificultad existente para realizar comparaciones adecuadas, debido a la variabilidad en la composición de las fórmulas renales específicas, la terminología poco homogénea para definir las y fallos metodológicos en la realización de los estudios³⁰.

En 2013 el grupo de Siren Sezer y cols. comparan los efectos de la suplementación oral, en los marcadores bioquímicos y nutricionales de pacientes con malnutrición (álbumina sérica <4 g/dL y/o pérdida de ≥5% peso seco en los últimos 3 meses) e insuficiencia renal crónica en hemodiálisis seguidos durante 6 meses. La muestra de 62 pacientes con ERC, compara casos (n=30, edad media de 57.2 años) y controles (n=30, edad media 57.2 años), en los que los primeros recibieron suplementación renal específica (400 kcal, 14 g de proteína, 41.3 g carbohidratos y 19.2 g de grasas y una baja concentración de sodio, potasio y fósforo) frente a dieta normal.

La suplementación renal específica logra una mejoría de los niveles de albúmina sérica de 3.5 ± 0.3 g/dL de basal a 3.7 ± 0.2 g/dL a los 6 meses ($p=0.028$), con significativamente pocos pacientes con una albúmina < 3.5 g/dL, frente al no cambio de niveles de albúmina en los controles. Hay que destacar respecto al metaanálisis de Stratton, que el peso seco mejoró en los casos frente a los controles, los cuales redujeron el peso basal ($p < .001$)³¹.

La guía de la ESPEN de 2006 recomienda con un grado C de evidencia, la utilización de fórmulas estándar en caso de fracaso renal agudo, planteando el uso individualizado de fórmula específica en insuficiencia renal crónica. Si el uso de fórmula enteral estándar se prolonga más de 5 días, proponen utilizar una fórmula renal específica con aminoácidos esenciales y cetanoálogos (grado B de recomendación). En el paciente en hemodiálisis con indicación de nutrición enteral, plantea usar una fórmula específica con control del contenido en fósforo y potasio (grado C de recomendación).

En 2010 la A.S.P.E.N. publicó una guía sobre el soporte nutricional en pacientes con fallo renal agudo y crónico, donde se recomendaba el uso prioritario de la vía enteral en caso de requerir soporte nutricional, aunque sin especificar el tipo de fórmula a utilizar.³²

Conclusiones

Los estudios publicados hasta la fecha apoyan la conveniencia de suplementación con fórmulas de nutrición enteral en el caso de enfermedad renal crónica con desnutrición o en imposibilidad de alcanzar los requerimientos con una dieta adaptada. Las fórmulas renales específicas sólo han mostrado superioridad frente a las estándar en caso de existir alteraciones hidroelectrolíticas secundarias. Una vez iniciada la hemodiálisis, el uso de fórmulas específicas no ha demostrado ventajas frente a las estándares concentradas.

Pocos trabajos sugieren utilizar fórmulas específicas en las fases iniciales de enfermedad renal crónica sin alteraciones hidroelectrolíticas, habiendo encontrado la mayoría de las publicaciones dificultades para la extrapolación de los resultados, por las limitaciones derivadas del diseño, modelos comparativos y tamaños muestrales. Es necesario realizar en el futuro nuevos estudios que clarifiquen la utilidad y los ámbitos de aplicación de las fórmulas nutricionales espe-

cíficas en el paciente con enfermedad renal. (Ver tabla V Fórmulas nutricionales específicas para enfermedad renal crónica)

FÓRMULAS NUTRICIONALES ESPECÍFICAS PARA ENFERMEDAD HEPÁTICA

Introducción

Las fórmulas para enfermedad hepática suelen ser normoproteicas y con un alto contenido en AACR, por su baja captación hepática y metabolismo a nivel muscular. Debido a los problemas de malabsorción, un alto porcentaje de las grasas se aportan en forma de MCT. Con respecto a los minerales, la concentración de sodio se encuentra reducida para evitar el desarrollo de edemas o ascitis.

Evidencia científica

Clásicamente se ha considerado que la ingesta proteica elevada puede originar encefalopatía. Sin embargo, estudios posteriores indican que el aporte normoproteico no condiciona un incremento de la encefalopatía y que por otro lado, esta restricción proteica puede tener consecuencias negativas para el metabolismo proteico³³.

Según las recomendaciones de ESPEN en 2006, se debe aportar proteína 1.2-1.5 g/kg de peso ideal. De manera rutinaria, recomienda utilizar fórmulas estándar (grado de recomendación C), reservando el uso de fórmulas enriquecidas en AACR en pacientes que presenten encefalopatía hepática

relacionado con la nutrición enteral (grado de recomendación A). Con respecto a los casos de ascitis, recomienda utilizar fórmulas hipercalóricas con el objetivo de minimizar la sobrecarga de volumen aportado (grado de recomendación C³⁴).

Igualmente la ASPEN en 2015 recomienda utilizar fórmulas estándar como primera línea de tratamiento en encefalopatía hepática, reservando las fórmulas enriquecidas en AACR para encefalopatía hepática refractaria a otros tratamientos o con intolerancia a las proteínas, aunque con cierta controversia en cuanto a su beneficio³⁵.

Con respecto a la suplementación de AACR de forma ambulatoria en pacientes con hepatopatía crónica, los últimos ensayos clínicos realizados con un tiempo de seguimiento de al menos 1-2 años, sugieren efectos positivos sobre el curso de la enfermedad (menor incidencia de complicaciones mayores en cirróticos, mejoría en la puntuación de Child y de calidad de vida, menor progresión de la insuficiencia hepática y tasa de ingresos hospitalarios)^{36,37,38} e incluso menor incidencia de hepatocarcinoma y mayor supervivencia³⁹.

Otros efectos beneficiosos de la suplementación de AACR aparte de los ya comentados, que se recogen en una revisión de 2011, son la mejoría de la síntesis proteica y de albúmina, de insulinoresistencia y del estado nutricional⁴⁰.

Por otro lado, existe evidencia a favor de realizar una colación después de la cena que acorte la duración del ayuno nocturno, disminuyendo de esta forma la degradación de proteínas del músculo esquelético mediante la gluconeogénesis hepática.

TABLA V. FÓRMULAS NUTRICIONALES ESPECÍFICAS PARA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA.

Características definitorias/ Composición	Indicaciones basadas en evidencia científica	Limitaciones
Prediálisis: Fórmulas concentradas hipoproteicas enriquecidas en aminoácidos esenciales y cetanoálogos	Superioridad frente a las fórmulas estándar en caso de existencia de alteraciones hidroelectrolíticas secundarias al fracaso renal cronificado	No existe evidencia de superioridad de las fórmulas específicas renales frente a las estándar en fracaso renal agudo y hemodiálisis
Diálisis: Fórmulas normo o hiperproteicas		No existe evidencia para usarlas en fases iniciales y sin otra repercusión analítica
Enriquecidas en ácido fólico (1 mg/día), piridoxina (10-20 mg/día) y vitamina C (30-60 mg/día)		Metodología inadecuada en los estudios

En un estudio con 103 pacientes cirróticos, aleatorizados para tomar una suplementación diurna vs nocturna consistente en 710 kcal, el grupo que realizó la suplementación nocturna presentó una mayor masa magra⁴¹. Se ha sugerido que estas colaciones tienen mayor efectividad para revertir la sarcopenia cuando contienen un alto contenido calórico y que las mismas deberían contener al menos 50 g de hidratos de carbono.

Conclusiones

Actualmente no hay datos suficientes para recomendar el empleo de fórmulas hepáticas específicas de manera rutinaria (enriquecidas en aminoácidos ramificados y pobres en aminoácidos aromáticos) en el soporte nutricional en los pacientes con enfermedades hepáticas. Estas fórmulas deben reservarse para casos con encefalopatía hepática refractaria a tratamiento y/o que no toleren cantidades estándar de proteínas. En los casos de ascitis son preferibles las fórmulas concentradas. La suplementación con AACR durante períodos de al menos 12-24 meses en hepatopatías crónicas ha demostrado disminuir las complicaciones, mejorar el estado nutricional, calidad de vida y supervivencia. (Ver tabla VI Fórmulas nutricionales específicas para enfermedad hepática)

FÓRMULAS NUTRICIONALES ESPECÍFICAS PULMONARES

Introducción

Las enfermedades respiratorias crónicas y agudas se asocian a un alto riesgo de desnutrición. En el caso de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica se ha postulado que las fórmulas para nutrición enteral con reducción del aporte de hidratos de carbono y por tanto con aumento de

lípidos, pueden mejorar el cociente respiratorio respecto a fórmulas nutricionales estándar.

Al mismo tiempo se ha estudiado el beneficio de la suplementación específica con ácidos grasos omega 3 (eicosapentanoico-EPA y docosahexanoico-DHA), ácido gamma linolénico (GLA) y antioxidantes en las situaciones de insuficiencia respiratoria aguda o distress respiratorio del adulto (IRA/SDRA) por su papel en la modulación de la respuesta inflamatoria sistémica.

Evidencia científica en nutrición enteral

Los estudios controlados y aleatorizados que han comparado el efecto de dietas ricas en hidratos de carbono (50-100% de la energía total) con dietas con menor porcentaje (30% de la energía total), únicamente observaron efectos adversos en aquellos en los que la cantidad de energía administrada excedía las necesidades calculadas⁴². Basado en estos estudios el consenso SEMICYUC-SENPE de 2011 desestima la utilización de estas fórmulas⁴³.

Respecto al uso de ácidos grasos omega 3 y antioxidantes en insuficiencia respiratoria aguda o distress respiratorio del adulto, en 2015 se publicó un metaanálisis en el que se incluyeron 6 ensayos clínicos controlados con un total 717 casos. Los resultados acumulados no mostraron una reducción significativa de la mortalidad por cualquier causa (RR 0.81% (IC 95%, 0.50-1.31); p=0.38); ni se redujeron los días de ventilación mecánica o estancia en UCI. Sin embargo, sí se observó un posible beneficio de este tipo de fórmulas en el subgrupo de pacientes, 2 ensayos con 198 casos, con alto riesgo de mortalidad (RR 0.56; IC 95%, 0.40-0.80; p =0.001)⁴⁴.

En 2016, el grupo de Roosevelt y cols. realizó una revisión sistemática acerca del uso de nutri-

TABLA VI. FÓRMULAS NUTRICIONALES ESPECÍFICAS PARA LA ENFERMEDAD HEPÁTICA

Características definitorias/ Composición	Indicaciones basadas en evidencia científica	Limitaciones
Mayor porcentaje de aminoácidos ramificados respecto a aromáticos en encefalopatía hepática	Segunda línea en encefalopatía hepática que no responde a nutrición enteral estándar, antibioterapia y lactulosa (alto grado de evidencia)	Fórmulas hepáticas enriquecidas en aminoácidos ramificados disponibles globalmente hipoproteicas Estudios disponibles con escasa muestra poblacional, sesgos y fallos metodológicos

ción específica con omega 3 y antioxidantes en SDRA/DPA, en la que se concluye que la evidencia científica para el uso de estas fórmulas enterales es controvertida y se aconseja una especial precaución en su uso en paciente críticos⁴⁵.

Conclusiones

La evidencia científica existente y la literatura revisada desaconsejan el uso de fórmulas enterales específicas con bajo contenido en hidratos de carbono en el paciente con patología respiratoria crónica.

Es necesaria la realización de nuevos estudios con una metodología mejorada que identifiquen nuevos subgrupos de pacientes que se puedan beneficiar del uso de ácidos grasos omega 3, ácido gamma linoleico y antioxidantes. Actualmente existen limitaciones para generalizar su uso incluso el contexto de SDRA/DPA. (Ver tabla VII Fórmulas nutricionales específicas pulmonares)

FÓRMULAS NUTRICIONALES ENRIQUECIDAS CON INMUNONUTRIENTES

Introducción

En las últimas dos décadas existe un creciente interés en la utilización de fórmulas inmunomoduladoras para nutrición enteral, suplementadas con sustancias biológicamente activas como arginina, glutamina, selenio, ácidos grasos omega 3 (EPA y DHA), GLA, nucleótidos y antioxidantes, con el objeto de modular la respuesta inmune en la cirugía y otras patologías.

Evidencia científica en nutrición enteral

En 2016 se publica el ensayo clínico aleatorizado multicéntrico nacional SONVI (Standard Oral Nutrition Versus Immunonutrition) con dos grupos paralelos con diagnóstico de cáncer colorectal (264 pacientes) que reciben el producto en estudio (fórmula inmunomoduladora) y el suplemento control (fórmula hipercalórica hiperproteica) durante los 7 días previos a la cirugía colorectal electiva y 5 días tras la misma con el objeto de implementar el protocolo ERAS (Enhanced Recovery After Surgery).

Aunque la estancia hospitalaria postoperatoria no se modificó en ambos grupos, en el grupo tratado con inmunonutrición se observó un descenso en el número de complicaciones, fundamentalmente de origen infeccioso (23.8% vs 10.7%, p=0.0007). Entre las complicaciones infecciosas, destacó la reducción en la infección de herida quirúrgica (16,4% vs 5,7%,p=0.0008)⁴⁶.

Estos datos son concordantes con los observados en el metaanálisis publicado en 2015 por el grupo de Song y cols. El análisis de 27 ensayos controlados y aleatorizados (pacientes intervenidos de forma electiva por cáncer gastrointestinal de cualquier origen), mostró que la inmunonutrición enteral preoperatoria (RR 0.58; IC 95% 0.43-0.78), postoperatoria (RR 0.63; IC 95% 0.52-0.76) y perioperatoria (RR 0.46; IC 95% 0.34-0.62), reducían la incidencia de complicaciones postoperatorias en comparación con fórmulas estándar. Además la inmunonutrición enteral perioperatoria logró una reducción significativa en las complicaciones postoperatorias no infecciosas (RR 0.65; IC 95% 0.44-0.95) y su

TABLA VII. FÓRMULAS NUTRICIONALES ESPECÍFICAS PULMONARES.

Características definitorias/ Composición	Indicaciones basadas en evidencia científica	Limitaciones
-Menor aporte de hidratos de carbono (30% de kcal/24h) / aumento de lípidos - Suplementación específica con ácidos grasos omega 3 (EPA y DHA), GLA) y antioxidantes en insuficiencia respiratoria aguda o distress respiratorio del adulto	No existen	-Se desaconseja el uso de fórmulas enterales específicas con bajo contenido en hidratos de carbono en el paciente con patología respiratoria crónica -Necesaria la realización de nuevos estudios con metodología mejorada. Actualmente existen limitaciones para generalizar su uso incluso el contexto de SDRA/DPA

uso postoperatorio (DM -2.38; IC 95%, -3.4 a -1.31) y perioperatorio (DM -2.64; IC 95%, -3.28 a -1.99) disminuyó la estancia hospitalaria tras la intervención en comparación con fórmulas estándar⁴⁷.

La revisión sistemática de 2016 del grupo de Reis y cols. refuerza estos hallazgos con un estudio de coste-efectividad que muestra una reducción significativa del gasto sanitario, asociada al uso de estas fórmulas⁴⁸.

En cuanto a la posición de las grandes sociedades de nutrición clínica, las guías de la ESPEN de 2006 defienden con recomendación A el uso de glutamina en fórmulas enterales en grandes quemados y pacientes traumatológicos⁴⁹. Mientras que la ASPEN recomienda con alto grado de evidencia (A en pacientes críticos quirúrgicos y B en pacientes críticos médicos) la utilización de la inmunonutrición en determinados grupos poblacionales (cirugía mayor programada, trauma, quemados, cáncer de cabeza y cuello, críticos con ventilación mecánica²⁹).

Sin embargo la literatura científica hasta el momento no ha acumulado evidencia suficiente para recomendar estas fórmulas en los pacientes críticos. Una revisión sistemática reciente, resalta el incremento del coste sanitario en determinados subgrupos de pacientes como los afectados por sepsis severa, en los que además las fórmulas con inmunonutrientes, pueden ser poco seguras o incluso perjudiciales⁵⁰.

Conclusiones

Existe suficiente evidencia científica avalada por estudios sólidos y bien diseñados para recomendar las fórmulas enterales enriquecidas con inmunonutrientes en la cirugía programada del cáncer gastrointestinal.

Sin embargo no existe evidencia para utilizarlas de forma rutinaria en el paciente séptico crítico, subgrupo poblacional en el cual además pueden suponer un riesgo. (Ver tabla VIII Fórmulas nutricionales enriquecidas en inmunonutrientes)

FÓRMULAS NUTRICIONALES ENRIQUECIDAS CON HMB

Introducción

La leucina es un aminoácido ramificado con un papel importante en el metabolismo proteico, la homeostasis glucídica y la acción de la insulina. Tiene propiedades anticatabólicas y facilita la recuperación tras el ejercicio físico. El metabolito de la leucina β-hidroxibetametilbutirato (HMB) parece tener un papel determinante en este efecto⁵¹. Se postula si la suplementación de una fórmula enteral con HMB puede tener un beneficio similar en pacientes con marcada pérdida muscular (ancianos, encamados, pacientes traumatológicos, etc).

Evidencia científica en nutrición enteral

El estudio NOURISH es un estudio multicéntrico, aleatorizado controlado con placebo y doble ciego publicado en 2015. En él participan pacientes mayores de 65 años desnutridos (valoración subjetiva global-VSG-B o C) hospitalizados por insuficiencia cardiaca congestiva, infarto agudo de miocardio, neumonía o enfermedad pulmonar obstructiva crónica. El grupo de tratamiento (n=328) recibió suplementación con dos envases diarios de fórmula hipercalórica hiperproteica enriquecida con HMB, calcio y vitamina D mientras que el grupo control (n=324) recibió placebo. Tras 90 días de seguimiento la tasa de reingreso fue similar en ambos grupos pero la mortalidad fue significati-

TABLA VIII. FÓRMULAS NUTRICIONALES ESPECÍFICAS ENRIQUECIDAS EN INMUNONUTRIENTES.

Características definitorias/ Composición	Indicaciones basadas en evidencia científica	Limitaciones
Arginina, glutamina, selenio, ácidos grasos omega 3 (EPA y DHA), GLA, nucleótidos y antioxidantes	Suficiente evidencia científica avalada por estudios sólidos y bien diseñados en la cirugía programada del cáncer gastrointestinal	No existe evidencia para utilizarlas de forma rutinaria en el paciente séptico crítico, en el cual pueden suponer un riesgo para la salud

vamente menor en el grupo suplementado con fórmula enteral enriquecida en HMB (4,8 vs 9,7%; RR 0,49, IC 95% 0,27-0,9, p=0.018). Comparado con placebo se observó una mejoría significativa del estado nutricional tras 90 días (OR 2.04, IC 95% 1,28-3,25, p=0.009) y aumento de peso tras 30 días (p=0.009)⁵². Un estudio de coste efectividad realizado de forma paralela y basada en sus resultados sugiere un aumento de la supervivencia en el grupo de tratamiento sin aumento excesivo del gasto sanitario⁵³.

En 2016 el grupo de Ekinci y cols. publicó un estudio aleatorizado y controlado en 75 mujeres mayores de 75 años, con fractura de cadera tratada mediante hemiartroplastia y con NRS (Nutrition Risk Screening) mayor o igual a 3. El grupo de estudio (n=32) recibió dos dosis de fórmula hipercalórica hiperproteica enriquecida con HMB, calcio y vitamina D añadida a una dieta de 1900 kcal, mientras que el grupo control (n=30) sólo recibió la dieta. Ambos grupos fueron valorados preoperatoriamente y postoperatoriamente en los días 15 y 30. Entre los resultados destaca la reducción estadísticamente significativa del tiempo de cicatrización de la herida quirúrgica (p<0.05), un mayor número de pacientes móviles en el día 15 y 30 (81% vs 26%, p<0.001), y un aumento significativo de la fuerza muscular del grupo de tratamiento comparado con el control⁵⁴.

Otro trabajo destacable, también de 2016, es el realizado por Oliveira y colaboradores en pacientes con bronquiectasias incluidos en programa de rehabilitación pulmonar. Se trata de un estudio aleatorizado, controlado, con dos grupos paralelos desarrollado en un único centro sanitario. El grupo de tratamiento recibió un envase diario de fórmula hipercalórica hiperproteica enrique-

cida con HMB, calcio y vitamina D consiguiendo mejoría significativa en 12 y 24 semanas respecto a la situación basal, en la densidad mineral ósea, dinamometría manual media y máxima, puntuación de calidad de vida QOLB, prealbúmina y circunferencia braquial y, en 12 semanas, de la masa magra y el índice de masa magra⁵⁵.

Conclusiones

La adición de HMB a las fórmulas de nutrición enteral ha obtenido resultados prometedores en distintos estudios aumentando fuerza muscular, masa magra, movilidad tras cirugía, calidad de vida e incluso supervivencia. El paciente con sarcopenia y pérdida de masa muscular podría beneficiarse del uso de estas fórmulas.

No obstante la calidad de la evidencia científica para recomendar su uso es baja ya sea por la ausencia de comparación con fórmulas estándar en la mayoría de estudios, como por las pérdidas en el seguimiento o la dificultad para asegurar la efectividad del HMB obviando el posible beneficio de los restantes componentes de la fórmula.

Es necesaria la realización de más estudios controlados y aleatorizados que aumenten el grado de evidencia científica para la utilización adecuada de las fórmulas enterales enriquecidas en HMB en el paciente desnutrido. (Ver tabla IX Fórmulas nutricionales específicas enriquecidas en HMB)

REFLEXIONES/CONCLUSIÓN FINAL

A lo largo de las últimas décadas el desarrollo de nuevas fórmulas específicas de nutrición enteral

TABLA IX. FÓRMULAS NUTRICIONALES ENRIQUECIDAS EN HMB.

Características definitorias/ Composición	Indicaciones basadas en evidencia científica	Limitaciones
Fórmula polimérica hipercalórica hiperproteica Proteínas 20 g, CaHMB 1,5 g y vitamina D 500 UI por 220 ml	Resultados prometedores en distintos estudios aumentando fuerza muscular, masa magra, movilidad tras cirugía, calidad de vida e incluso supervivencia Posible indicación en sarcopenia y pérdida de masa muscular	Ausencia de comparación con fórmulas estándar en la mayoría de estudios. Pérdidas en el seguimiento Dificultad para asegurar la efectividad aislada del HMB respecto a otros componentes de la fórmula enteral disponible

ha sido continuo, intentando posicionarse como agentes terapéuticos de diversas patologías médicas y quirúrgicas.

Sin embargo la mayoría de ellas no han podido demostrar evidencia científica de su eficacia respecto a las fórmulas estándar y su utilización ha sido relegada progresivamente a un segundo plano. Salvo en situaciones muy concretas como el soporte nutricional preoperatorio en cirugía oncológica o la encefalopatía hepática refractaria a tratamiento con fórmulas estándar la indicación de una fórmula nutricional específica pueden y debe ser individualizada.

Es perentorio el mejorar la metodología de la investigación en el campo de la nutrición clínica. Ya se ha comentado la dificultad intrínseca para realizar estudios enmascarados en esta área. La mayoría de los estudios son de corta duración, tienen escaso número de pacientes y además cuentan con un gran número de pérdidas en el seguimiento. Al mismo tiempo es frecuente que

adolezcan de grupo control o que en caso de tenerlo éste sea poco relevante para obtener conclusiones o extrapolar los resultados. Otro punto a mejorar es la objetividad en el diseño y en los objetivos de estudio ya que muchos ensayos están sesgados por un claro interés comercial.

Como conclusión final queremos subrayar que una fórmula específica de nutrición enteral puede obtener grandes beneficios para el paciente pero su elección ante su coste y la escasez de recursos disponibles debe ser cuidadosamente evaluada por el clínico que la prescribe, el cual debe tener en cuenta los objetivos terapéuticos y los escenarios clínicos en los que una determinada fórmula ha demostrado evidencia científica de su eficacia.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores no tienen conflicto de intereses en la elaboración de este artículo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Chernoff R. An overview of tube feeding: from ancient times to the future. *Nutr Clin Pract.* 2006; 21:408-10.
2. Brown B, Roehl K, Betz M. Enteral nutrition formula selection: current evidence and implications for practice. *Nutr Clin Pract.* 2015;30:72-85.
3. Lochs H, Pichard C, Allison SP. Evidence supports nutritional support. *Clin Nutr.* 2006 Apr;25(2):177-9
4. Lochs H, Allison SP, Meier R *et al.* Introductory to the ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Terminology, definitions and general topics. *Clin Nutr.* 2006 Apr;25(2):180-6.
5. Elia M, Ceriello A, Laube H, Sinclair AJ, Engfer M, Stratton RJ. Enteral nutritional support and use of diabetes-specific formulas for patients with diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care.* 2005 Sep;28(9):2267-79
6. Pohl M, Mayr P, Merti-Roetzer M *et al.* Glycaemic control in type II diabetic tube-fed patients with a new enteral formula low in carbohydrates and high in monounsaturated fatty acids: a randomised controlled trial. *Eur J Clin Nutr.* 2005 Nov;59(11):1221-32.
7. Yokoyama J, Someya Y, Yoshihara R, Ishii H. Effects of high-monounsaturated fatty acid enteral formula versus high-carbohydrate enteral formula on plasma glucose concentration and insulin secretion in healthy individuals and diabetic patients. *J Int Med Res.* 2008 Jan-Feb;36(1):137-46
8. Magnoni D, Rouws CH, Lansink M, van Laere KM, Campos AC. Long-term use of a diabetes-specific oral nutritional supplement results in a low-postprandial glucose response in diabetes patients. *Diabetes Res Clin Pract.* 2008 Apr;80(1):75-82
9. Ceriello A, Lansink M, Rouws CH, van Laere KM, Frost GS. Administration of a new diabetes-specific enteral formula results in an improved 24h glucose profile in type 2 diabetic patients. *Diabetes Res Clin Pract.* 2009 Jun;84(3):259-66.
10. Vaisman N, Lansink M, Rouws CH *et al.* Tube feeding with a diabetes-specific feed for 12 weeks improves glycaemic control in type 2 diabetes patients. *Clin Nutr.* 2009 Oct;28(5):549-55.
11. Alish CJ, Garvey WT, Maki KC *et al.* A diabetes-specific enteral formula improves glycemic variability in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Technol Ther.* 2010 Jun;12(6):419-25.
12. Vanschoonbeek K, Lansink M, van Laere KM, Senden JM, Verdijk LB, van Loon LJ. Slowly digestible carbohydrate sources can be used to attenuate the postprandial glycemic response to the ingestion of diabetes-specific enteral formulas. *Diabetes Educ.* 2009 Jul-Aug;35(4):631-40.

13. McMahon MM, Nystrom E, Braunschweig C, Miles J, Compher C; American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.) clinical guidelines: nutrition support of adult patients with hyperglycemia. *J Parenter Enteral Nutr.* 2013 Jan;37(1):23-36.
14. Leon-Sanz M, Garcia-Luna PP, Sanz-Paris A, et al. Glycemic and lipid control in hospitalized type 2 diabetic patients: evaluation of 2 enteral nutrition formulas (low carbohydrate–high monounsaturated fat vs high carbohydrate). *J Parenter Enteral Nutr.* 2005;29(1):21-29.
15. Mesejo A, Acosta JA, Ortega C et al. Comparison of a high-protein disease-specific enteral formula with a high-protein enteral formula in hyperglycemic critically ill patients. *Clin Nutr.* 2003;22(3):295-305.
16. Davidson P, Kwiatkowski CA, Wien M. Management of Hyperglycemia and Enteral Nutrition in the Hospitalized Patient. *Nutr Clin Pract.* 2015 Oct;30(5):652-9.
17. G. Oliveira, P. P. García-Luna, J. L. Pereira, I et al. Recommendations of the GARIN group for managing non-critically ill patients with diabetes or stress hyperglycaemia and artificial nutrition. *Nutr Hosp.* 2012;27:1837-49).
18. Klosterbuer A, Roughead ZF, Slavin J. Benefits of dietary fiber in clinical nutrition. *Nutr Clin Pract.* 2011 Oct;26(5):625-35.
19. Elia M, Engfer MB, Green CJ, Silk DB. Systematic review and meta-analysis: the clinical and physiological effects of fibre-containing enteral formulae. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008 Jan 15;27(2):120-45.
20. Kamarul Zaman M, Chin KF, Rai V, Majid HA. Fiber and prebiotic supplementation in enteral nutrition: A systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol.* 2015 May 7;21(17):5372-81.
21. Visek J, Zourek M, Lacigova S, Rusavy Z. Influence of fiber on glycemic index of enteral nutrition. *J Parenter Enteral Nutr.* 2007 Nov-Dec;31(6):491-5.
22. Tiengou LE, Gloro R, Pouzoulet J et al. Semi-elemental formula or polymeric formula: is there a better choice for enteral nutrition in acute pancreatitis? Randomized comparative study. *J Parenter Enteral Nutr.* 2006 Jan-Feb;30(1):1-5.
23. Poropat G, Giljaca V, Hauser G, Štimac D. Enteral nutrition formulations for acute pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 Mar 23;(3).
24. Tsertsvadze A, Gurung T, Court R, Clarke A, Sutcliffe P. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of elemental nutrition for the maintenance of remission in Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis. *Health Technol Assess.* 2015 Mar;19(26):1-138.
25. Lochs H, Dejong C, Hammarqvist F et al. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Gastroenterology. *Clin Nutr.* 2006 Apr;25(2):260-74.
26. Dickerson RN, Boschert KJ, Kudsk KA, Brown RO. Hypocaloric enteral tube feeding in critically ill obese patients. *Nutrition.* 2002 Mar;18(3):241-6. *Erratum in: Nutrition.* 2003 Jul-Aug;19(7-8):700.
27. Mesejo A, Sánchez Álvarez C, Arboleda Sánchez JA et al. Guidelines for specialized nutritional and metabolic support in the critically ill-patient. Update. Consensus of the Spanish Society of Intensive Care Medicine and Coronary Units-Spanish Society of Parenteral and Enteral Nutrition (SEMICYUC-SENPE): obese patient]. *Med Intensiva.* 2011 Nov;35 Suppl 1:57-62.
28. Dickerson RN. Hypocaloric, high-protein nutrition therapy for critically ill patients with obesity. *Nutr Clin Pract.* 2014 Dec;29(6):786-91.
29. McClave SA, Taylor BE, Martindale RG 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.). *J Parenter Enteral Nutr.* 2016 Feb;40(2):159-211.
30. Stratton RJ, Bircher G, Fouque D, et al. Multinutrient oral supplements and tube feeding in maintenance dialysis: a systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis.* 2005;46:387-405.
31. Sezer S, Bal Z, Tural E, Uyar ME, Acar NO. Long-term oral nutrition supplementation improves outcomes in malnourished patients with chronic kidney disease on hemodialysis. *J Parenter Enteral Nutr.* 2014 Nov;38(8):960-5.
32. Brown RO, Compher C; A.S.P.E.N. Board of Directors. A.S.P.E.N. clinical guidelines: nutrition support in adult acute and chronic renal failure. *J Parenter Enteral Nutr.* 2010;34:366-377.
33. Córdoba J, López-Hellín J, Planas M et al. Normal protein diet for episodic hepatic encephalopathy: results of a randomized study. *J Hepatol.* 2004 Jul;41(1):38-43.
34. Plauth M, Cabré E, Riggio O et al; ESPEN (European Society for Parenteral and Enteral Nutrition). ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Liver disease. *Clin Nutr.* 2006 Apr;25(2):285-94.
35. Hasse JM, DiCecco SR. American Society for Parenteral and Enteral Nutrition. Enteral Nutrition in Chronic Liver Disease: Translating Evidence Into Practice. *Nutr Clin Pract.* 2015 Aug;30(4):474-87.

36. Kawamura E, Habu D, Morikawa H *et al.* A randomized pilot trial of oral branched chain amino acids in early cirrhosis: validation using prognostic markers for pre-liver transplant status. *Liver Transpl.* 2009 Jul;15(7):790-7.
37. Muto Y, Sato S, Watanabe A *et al.* Long-Term Survival Study Group. Effects of oral branched chain amino acid granules on event free survival in patients with liver cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2005 Jul;3(7):705-13.
38. Marchesini G, Bianchi G, Merli M *et al.* Italian BCAA Study Group. Nutritional supplementation with branched-chain amino acids in advanced cirrhosis: a double-blind, randomized trial. *Gastroenterology.* 2003 Jun;124(7):1792-801.
39. Kawaguchi T, Shiraishi K, Ito T *et al.* Branched-chain amino acids prevent hepatocarcinogenesis and prolong survival of patients with cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2014 Jun;12(6):1012-8.e1.
40. Kawaguchi T, Izumi N, Charlton MR, Sata M. Branched-chain amino acids as pharmacological nutrients in chronic liver disease. *Hepatology.* 2011 Sep 2;54(3):1063-70.
41. Plank LD, Gane EJ, Peng S *et al.* Nocturnal nutritional supplementation improves total body protein status of patients with liver cirrhosis: a randomized 12-month trial. *Hepatology.* 2008 Aug;48(2):557-66.
42. Creutzberg EC, Schols AM, Weling-Scheepers CA, Buurman WA, Wouters EF. Characterization of nonresponse to high caloric oral nutritional therapy in depleted patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000 Mar;161(3 Pt 1):745-52.
43. Grau Carmona T, López Martínez J, Vila García B. Guidelines for specialized nutritional and metabolic support in the critically-ill patient. Update. Consensus of the Spanish Society of Intensive Care Medicine and Coronary Units-Spanish Society of Parenteral and Enteral Nutrition (SEMICYUC-SENPE): respiratory failure]. *Med Intensiva.* 2011 Nov;35 Suppl 1:38-41.
44. Li C, Bo L, Liu W, Lu X, Jin F. Enteral Immunomodulatory Diet (Omega-3 Fatty Acid, γ -Linolenic Acid and Antioxidant Supplementation) for Acute Lung Injury and Acute Respiratory Distress Syndrome: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients.* 2015 Jul 9;7(7):5572-85.
45. Roosevelt H. Should Immune-Enhancing Formulations Be Used for Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome? *Nutr Clin Pract.* 2016 Aug;31(4):451-6.
46. Moya P, Soriano-Irigaray L, Ramirez JM *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.* 2016 May;95(21):e3704.
47. Song GM, Tian X, Zhang L *et al.* Immunonutrition Support for Patients Undergoing Surgery for Gastrointestinal Malignancy: Preoperative, Postoperative, or Perioperative? A Bayesian Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Medicine.* 2015 Jul;94(29):e1225.
48. Reis AM, Kabke GB, Fruchtenicht AV, Barreiro TD, Moreira LF. Cost-effectiveness of perioperative immunonutrition in gastrointestinal oncologic surgery: A systematic review. *Arq Bras Cir Dig.* 2016 Apr-Jun;29(2):121-5.
49. Kreymann KG, Berger MM, Deutz NE *et al.* ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Intensive care. *Clin Nutr.* 2006 Apr;25(2):210-23.
50. Annetta MG, Pittiruti M, Vecchiarelli P, Silvestri D, Caricato A, Antonelli M. Immunonutrients in critically ill patients: an analysis of the most recent literature. *Minerva Anestesiol.* 2016 Mar;82(3):320-31.
51. Albert FJ, Morente-Sánchez J, Ortega FB, Castillo MJ, Gutiérrez Á. Usefulness of β -hydroxy- β -methylbutyrate (hmb) supplementation in different sports: an update and practical implications. *Nutr Hosp.* 2015 Jul 1;32(1):20-33.
52. Deutz NE, Matheson EM, Matarese LE *et al.*; Nourish Study Group. Readmission and mortality in malnourished, older, hospitalized adults treated with a specialized oral nutritional supplement: A randomized clinical trial. *Clin Nutr.* 2016 Feb;35(1):18-26.
53. Zhong Y, Cohen JT, Goates S, Luo M, Nelson J, Neumann PJ. The Cost-Effectiveness of Oral Nutrition Supplementation for Malnourished Older Hospital Patients. *Appl Health Econ Health Policy.* 2017 Feb;15(1):75-83.
54. Ekinci O, Yanik S, Terzioğlu Bebitoğlu B, Yılmaz Akyüz E, Dokuyucu A, Erdem Ş. Effect of Calcium β -Hydroxy- β -Methylbutyrate (CaHMB), Vitamin D, and Protein Supplementation on Postoperative Immobilization in Malnourished Older Adult Patients With Hip Fracture: A Randomized Controlled Study. *Nutr Clin Pract.* 2016 Mar 10. pii: 0884533616629628. [Epub ahead of print].
55. Oliveira G, Oliveira C, Doña E *et al.* Oral supplement enriched in HMB combined with pulmonary rehabilitation improves body composition and health related quality of life in patients with bronchiectasis (Prospective, Randomised Study). *Clin Nutr.* 2016 Oct;35(5):1015-22