

[r e v i s i ó n]

Papel de los micronutrientes en el paciente crítico

A. García de Lorenzo y Mateos¹, C. Ortiz Leyba²

¹Servicio de Medicina Intensiva. Hospital Universitario La Paz-Madrid.

²Unidad Clínica de Cuidados Críticos y Urgencias. Hospital Universitario Virgen del Rocío-Sevilla.

Palabras clave

micronutrientes,
vitaminas, minerales,
elementos traza,
paciente crítico,
agresión

>> RESUMEN

Existe día a día un creciente interés en los micronutrientes como resultado de su papel esencial en los mecanismos de la defensa antioxidante endógena y de la inmunidad. La agresión aguda se caracteriza por una aumentada producción de radicales libres que se considera proporcional a la gravedad de la noxa. Además, el riesgo de depleción de elementos traza puede contribuir a la extensión de la lesión primaria vía una disminuida capacidad antioxidante endógena. Estudios realizados en humanos nos indican que el refuerzo precoz de las defensas antioxidantes es crucial dentro del manejo de estos pacientes. Inde-

pendientemente de futuras investigaciones, existe una considerable evidencia científica en la literatura más reciente que nos indica que los suplementos de micronutrientes tienen efectos beneficiosos en poblaciones definidas, en situaciones clínicas concretas y para determinados parámetros evolutivos.

Nutr Clin Med 2011; V (1): 1-8

Key words

micronutrients,
vitamins, minerals,
trace elements,
critically ill patient,
injury

>> ABSTRACT

Day by day there is an increasing interest in micronutrients given their essential role in endogenous antioxidant defense mechanisms and in immunity. Acute injury is characterized by an increased production of free radicals, which is considered to be proportional to the insult severity. Moreover, the risk of depletion of trace elements may contribute to the extension of primary injury because of a decreased endogenous antioxidant capacity. Studies carried out in humans show that early reinforcement of antioxidant defenses is paramount in

these patients' management. Independently of future investigations, there is considerable scientific evidence in the most recent literature indicating that supplements with micronutrients may have beneficial effects in defined populations, in particular clinical conditions, and for particular evolution parameters.

Nutr Clin Med 2011; V (1): 1-8

Correspondencia

A. García de Lorenzo
E-mail: agdl@telefonica.net

>>INTRODUCCIÓN

Los antioxidantes forman parte del sistema defensivo endógeno diseñado para proteger los tejidos de los efectos negativos del estrés oxidativo secundario al exceso, en el organismo, de especies reactivas de oxígeno y nitrógeno. Dicho estrés oxidativo desempeña un papel clave en la evolución de los pacientes críticos. Así, en la sepsis se encuentra incrementada la producción de especies reactivas de oxígeno por numerosas líneas celulares, superando dichas especies a las defensas antioxidantes endógenas; finalmente, este desequilibrio contribuye de forma significativa a la respuesta inflamatoria global encontrada en este tipo de pacientes.

En general, en pacientes críticos, las reservas de antioxidantes se encuentran reducidas; esta situación se asocia con un incremento en la generación de radicales libres, aumento en la respuesta inflamatoria sistémica y el consiguiente daño celular, insuficiencia multiorgánica e incluso mayor mortalidad. Con esta base, en los últimos años se han realizado varios estudios para evaluar los efectos clínicos de la suplementación con antioxidantes en pacientes críticos. Los antioxidantes administrados han sido vitamina E y C, selenio y zinc, siendo los más estudiados estos dos últimos. En todos los estudios se ha encontrado un incremento en las concentraciones séricas de antioxidantes y, en cuanto a resultados clínicos, aunque variables, dicho incremento se acompaña de efectos beneficiosos en la mayoría de ellos.

La administración de antioxidantes puede ser clínicamente beneficiosa, y no solo restablecer sus valores séricos. En la actualidad, la suplementación con estas sustancias, especialmente selenio, debe ser considerada en pacientes críticos en los cuales los metanálisis llevados a cabo demuestran una reducción en la mortalidad.

Sin embargo, debido a que la mayoría de los estudios han utilizado una combinación de varios antioxidantes, se desconoce el efecto de cada uno de ellos independientemente y faltan datos para establecer la dosis y vías de alimentación¹. En lo que respecta a las dosis debemos tener en cuenta que los requerimientos de micronutrientes para la prevención de enfermedades pueden (son) diferentes de los requeri-

mientos para la prevención de déficit, siendo esta última situación la más frecuente en el contexto de la agresión aguda grave. Por otra parte no podemos olvidar que existe la controversia entre el aporte de un solo micronutriente —habitualmente de origen mineral y a dosis elevadas— *versus* el aporte de un número indeterminado de micronutrientes que incluye minerales y vitaminas.

>>AGRESIÓN Y MICRONUTRIENTES

Los elementos traza y las vitaminas definidos como micronutrientes esenciales inorgánicos y orgánicos, respectivamente se requieren en la dieta en muy pequeñas cantidades. Los micronutrientes son componentes, que pese a ser imprescindibles y esenciales para la homeostasis, suelen pasar desapercibidos en cuanto a la importancia que se le presta en numerosos tratados de nutrición. La extensa bibliografía que soporta el empleo de los macronutrientes no va acompañada de la misma cantidad y calidad, a la hora de evaluar el soporte de vitaminas y elementos traza; y esta situación se agudiza cuando hablamos de los pacientes en situación de agresión metabólica grave.

Sus principales funciones son:

- Como co-factores en el metabolismo (ET).
- Como co-enzimas en el metabolismo (vitaminas o sus metabolitos).
- En funciones de control (Zn).
- Como componentes estructurales.
- Como antioxidantes: Vit E, Vit A, Zn, Cu, Mn y Se.
- Como generadores de energía (tabla I).

Durante el Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica o SIRS se encuentran importantes modificaciones a nivel de interacción, excreción, utilización, distribución y almacenamiento de diversos micronutrientes y por ende, los requerimientos dependerán tanto del *estado previo* y de las *pérdidas* como de la *biodisponibilidad de los aportes*. Sin embargo, no todos han sido estudiados en este contexto buscando déficit potenciales

TABLA I. MICRONUTRIENTES Y PRODUCCIÓN DE ENERGÍA

Implicación en la producción de energía	
Tiamina	Reacciones de oxidación y reducción
Riboflavina	Fosforilación oxidativa para producción de ATP
Niacina	Reacciones de transferencia de electrones para producción de energía
Vitamina B ₆	Transaminación para producción y degradación de glucosa
Folato	Transferencia de un carbono requerido para todo el metabolismo de macronutrientes
Vitamina B ₁₂	Reacciones de Coenzyma A para todos los usos nutrientes
Vitamina C	Producción de carnitina para el metabolismo de los ácidos grasos
Selenio	Cofactor para el metabolismo de las grasas
Cobre	Cofactor de la citocromo oxidasa para producción de energía
Zinc	Cofactor de DNA, RNA, y polimerasa para síntesis proteica

y/o el efecto de los suplementos en la recuperación. Los mejor estudiados han sido: Se, Zn, Cu, Mn, Cr, Fe, vit A, vit C, vit E y vit K.

La enfermedad crítica se caracteriza por un alterado status de los elementos traza, particularmente del Se y se asocia a altas pérdidas urinarias de Zn, Cu y Fe. Existe un sumatorio de causas que justifica estas pérdidas: catabolismo, disminución de las proteínas de transporte, y los tratamientos farmacológicos que hacen perder Zn y Fe. El status vitamínico también se encuentra alterado con bajas concentraciones circulantes de la mayor parte de las vitaminas y pérdidas urinarias incrementadas².

La suplementación de micronutrientes debe comenzar desde el primer momento, y a la misma vez, que se inicia la nutrición y debe mantenerse, como otros nutrientes, de forma continuada. Y de la misma forma que un déficit calórico o proteico conocido precisan un aumento del aporte, de la misma manera, cualquier situación previa asociada a déficit de alguno de ellos requiere considerar un aporte adicional³.

Los micronutrientes que deben administrarse en el soporte nutricional de los pacientes críticos son: todas las vitaminas, a excepción de la Vit K que requiere un evaluación personalizada dada la necesidad en numerosos casos de mantener un estado de hipocoagulabilidad en estos pacientes; y los elementos traza (zinc, cobre, cromo y manganeso). El hierro presenta unas peculiaridades que hacen que no se indique de forma rutinaria y

es el hecho de que, de acuerdo con algunos trabajos, su presencia incrementaría la predisposición del crecimiento bacteriano (aunque ha sido desestimado por otros), y que interviene de forma activa en las reacciones de peroxidación lipídica, fenómeno éste que se asocia a un incremento de la disfunción de órganos en el paciente con disfunción multiorgánica⁴.

Los oligoelementos y las vitaminas, no solamente comparten una función nutriente y su carencia lleva a cuadros clínicos bien caracterizados desde hace mucho tiempo, sino que tienen unas funciones muy importantes en el paciente crítico. La actividad de los micronutrientes se puede esquematizar que se produce sobre tres áreas principales: la participación en procesos de cicatrización, en mecanismos de inmunocompetencia, y en modulación y control de la génesis de radicales libres. A excepción de los pacientes críticos quirúrgicos, o en los quemados, donde la primera función tiene una gran importancia, las otras dos funciones (inmunomodulación y *scavenger* de radicales libres) son de gran trascendencia en la evolución de los enfermos ingresados en una UCI:

- Por lo que respecta a la interacción con la competencia inmune, muchas vitaminas tiene una acción favorecedora, así el ácido fólico, la piridoxina, el β-caroteno, el retinol, y las vitaminas E y C. Y es de notar que actúan tanto sobre la inmunidad celular como sobre la humoral. Y a la inversa, algunos grupos de pacientes son especialmente sensibles a las carencias vitamínicas ante una infección.

- Por lo que respecta a la capacidad antioxidante, hay que recordar el escenario del paciente crítico en general y la sepsis en particular, donde la producción de radicales libres está notablemente aumentada, mientras que por otra parte, y son consecuencia de ello, la capacidad antioxidante del plasma está disminuida⁵. Los radicales libres generados de forma exuberante tiene las siguientes acciones lesivas: lesionan el ADN, cambian el status redox del NADP, alteran enzimas thiol-dependientes, cambian actividades enzimáticas del metabolismo lípido y proteico, y alteran la estructura y función de la membrana a través de diversos mecanismos como son disminuyendo la fluidez, induciendo enlaces cruzados entre las proteínas y liberación de productos de degradación lesivos. Por ello el aporte de micronutrientes con capacidad antioxidante protege a los ácidos grasos poliinsaturados (PUFA) de las membranas contra la peroxidación lipídica, y tiene gran importancia ante reacciones de propagación. Entre la variada cantidad de sustancias con capacidad antioxidante, unas son procedentes o derivadas directamente del aporte nutritivo: como son las vitaminas E, otros tocoferoles, vitamina C, β -caroteno, y otras son de síntesis endógena como el glutatión (GSH), la ceruloplasmina, la metalotioneína o superóxidodismutasa (SOD), pero diversos elementos traza están presentes en ellas: selenio en GSH-peroxidasa, zinc en SOD y metalotioneína, cobre en SOD y ceruloplasmina. Los antioxidantes se disponen en fases diferentes, unos actúan en fase acuosa como la vitamina C, y otros en fase lipídica con la vitamina E, y unos con otros se complementan. Así, la vitamina E como la C son antagonistas de radicales libres capaces de atraparlos de forma directa y se llaman también antioxidantes rompedores de cadenas, pero mientras que la vitamina C puede bloquear radicales peróxidos en fase acuosa pero no en fase lipídica, y por ello, se limita a regenerar a la vitamina E que sí actúa en esta última fase. Otra vía de actuación de los antioxidantes, de muy reciente adquisición, es a través de la modulación del NF- κ B y la interacción con otros factores de transcripción⁶, como por ejemplo el NF-IL-6 con el que regula la expresión de dímeros de la IL-8 y la expresión de citocinas y reactantes de fase aguda. Los resultados clínicos del aporte de antioxidantes a diversas poblaciones de pa-

cientes críticos no son muy abundantes. Tras el análisis de 15 estudios por Heyland et al⁷. estos llegaron a la conclusión de que el aporte combinado de vitaminas y elementos traza disminuye la mortalidad, aunque no tiene efecto sobre las complicaciones infecciosas de los pacientes críticos, ni tampoco tiene efecto sobre la estancia en UCI aunque presenta una tendencia a la reducción de dichos pacientes durante su estancia en el hospital. No obstante, se asocia a una reducción significativa de los días de ventilación mecánica. Por tanto, el aporte de antioxidantes, fundamentalmente vitaminas, es fehacientemente beneficioso en los pacientes de UCI. Por lo que respecta a los elementos traza, especialmente el selenio, el estado del arte no es tan claro. El selenio es cofactor esencial en la función enzimática del glutatión, además de atribuírsele efectos favorables sobre la función inmune, es un componente de selenoproteínas, activa y regula a las hormonas tiroideas, reduce los nucleótidos en la síntesis de ADN, regenera los sistemas antioxidantes y contribuye a la viabilidad y proliferación celular. El Se había sido considerado en estudios previos que contribuía a una disminución de la mortalidad cuando se aportaba en la nutrición de pacientes críticos, no obstante, al ser revisitado, con la aportación de nuevos estudios, no se puede ser ya tan concluyente, aunque persiste esa tendencia beneficiosa. Y tampoco tienen efecto, en el aporte combinado con otros antioxidantes, sobre las complicaciones infecciosas de los pacientes críticos, ni sobre la estancia en UCI.

El aporte de micronutrientes en el paciente crítico suscita una serie de consideraciones:

- La vía más fiable de administración es la iv, ya que aunque la vía digestiva es la ideal para las vitaminas y minerales ya que regula la absorción según las necesidades del organismo, en el paciente crítico, dicha absorción es impredecible por posible isquemia o edema intestinal y/o íleo. Por otra parte, y aunque los elementos traza son muy estables, algunas de las vitaminas hidrosolubles no lo son. Especialmente el ácido ascórbico que al interactuar con el Cu, desaparece. Estas vitaminas es deseable administrarlas cada 12 h en lugar de cada 24. Y un aspecto que no debemos olvidar es que se debe proteger de la luz a los preparados de micronutrientes⁸.

- Otro hecho capital en el aporte es que, hasta el momento actual, son desconocidos los requerimientos precisos para vitaminas, minerales y elementos traza. El hipermetabolismo aumenta los requerimientos de antioxidantes en los pacientes críticamente enfermos, y los pacientes críticos son claramente hipermetabólicos. Las ingestas basadas en las RDA no son adecuadas para la mayor parte de los pacientes bajo agresión grave. La aplicación de las RDA a este tipo de pacientes los expone a una rápida situación de déficit en la que coexisten las altas demandas tisulares para los mecanismos de reparación junto a las elevadas pérdidas de fluidos biológicos. A la insuficiente cantidad que se aporta de forma estándar se asocia una absorción no óptima en las fases precoces de la agresión. Entre los micronutrientes, los elementos traza precisan mayor atención debido a que son generalmente pobremente absorbidos y su biodisponibilidad es errática cuando se aportan por vía enteral. Rutinariamente se considera que hay que mantener los niveles séricos normales de K, Mg, Zn y P. Pero dado que la monitorización rutinaria de vitaminas y elementos traza no tiene apenas utilidad alguna, a excepción donde se sospeche déficit clínico, y que los valores séricos normales pueden variar dependiendo del laboratorio donde se procesen, no es posible hacer un seguimiento estrecho del citado aporte, y solamente se puede hacer una estimación del mismo⁹. Una cuestión de gran importancia para el intensivista que trata pacientes en inflamación aguda es como conocer con fiabilidad la situación real de los micronutrientes de un paciente dado para poder ajustar las dosis a aportar. Un hecho singular en la administración de micronutrientes en estos pacientes es el que, mientras que se puede, y es útil monitorizar niveles de proteínas o de compuestos lipídicos (colesterol, triglicéridos, lipoproteínas) o los niveles de glucemia, la determinación de los niveles séricos de las vitaminas y oligoelementos, solo debe hacerse en situaciones con potencialidad de toxicidad, o de presumibles altas pérdidas. Los niveles de micronutrientes están influenciados por la redistribución y la gravedad de la enfermedad y deben de ser interpretados con gran precaución. En esta línea podemos intentar establecer una correlación negativa entre los altos niveles de los reactantes de fase aguda positivos y

los descensos de los micronutrientes, evaluando en conjunto esas proteínas de fase aguda, como la PCR, con las concentraciones plasmáticas de vitaminas y elementos traza. Si persisten alteraciones en las concentraciones plasmáticas de los micronutrientes, una vez que la PCR ha retornado a valores normales o cuasi normales, ello puede reflejar el verdadero estado de los elementos traza y de las vitaminas dentro del compartimento intracelular metabólicamente activo¹⁰ y es el momento de recurrir a mas altos aportes¹¹.

>>MONO VS. POLIMICRONUTRIENTES EN EL PACIENTE AGREDIDO: CONTROVERSIA

Ya en 2003 Labadarios¹² estableció una serie de preguntas sobre el aporte de micronutrientes que si bien estaban dirigidas a la problemática de la población general, no dejan de ser extrapolables al contexto del paciente críticamente enfermo. Entre ellas cabe destacar las siguientes:

- ¿Se puede hablar de aporte de micronutrientes en términos generales para todos los pacientes?
- ¿Puede un solo nutriente (la famosa bala mágica; ej: selenio), con funciones definidas a la luz de los actuales conocimientos, tener unas claras implicaciones en el evolutivo del paciente?
- ¿Es realista aportar un solo micronutriente a altas dosis y esperar modificaciones en el curso clínico?
- ¿Son los estudios prospectivos, aleatorizados y controlados por placebo (*gold standar*) la metodología adecuada a utilizar en los estudios de intervención nutricional con nutrientes aislados?

Intentando contestar a algunas, que no todas las preguntas, podemos considerar que claro está que si podemos hablar de un aporte de micronutrientes en términos generales para la situación de agresión; para ello basta con seguir las recomendaciones publicadas por AMA-1979 o ASPEN-2004, entre otras.

Ahora bien, ¿es ello correcto y/o suficiente?, ¿debemos seguir diferentes opciones basadas en altas o muy altas dosis?, ¿es mejor el aporte de mono- o de poli-micronutrientes?:

En lo que respecta al mononutriente, ¿qué debemos hacer?:

- ¿Dar dosis muy elevadas bajo la premisa de que *más es mejor*?: Diferentes estudios han referido que altas dosis de zinc, de selenio, de ácido ascórbico y de tocoferol pueden ser pro-oxidantes. Si nos centramos en el Zn observamos que diversas publicaciones refieren que altos aportes (> 50 mg/d) se han asociado a respuesta inmune disminuida. Ahora bien, no siempre queda claro si el propio micronutriente en sí mismo el que tiene propiedades pro-oxidantes dosis dependientes o son otras circunstancias; ese es el caso de la vitamina C pues se ha sugerido que la posible acción pro-oxidante de la vitamina C está más en relación con el aporte concomitante de hierro a altas concentraciones que con sus altos aportes. Tanaka et al¹³, aportando muy altas dosis (más de 100 gr) de esta vitamina en la fase de reanimación de pacientes quemados críticos no objetiva efectos pro-oxidantes mientras que se conoce que el ácido ascórbico es oxidado activamente en presencia de metales de transición, habiéndose documentado su interacción *in-vitro* con el hierro y los aminoácidos de la nutrición parenteral¹⁴. Por ello es muy importante monitorizar y anticipar la posibilidad de interacciones droga-nutriente y nutriente-nutriente antes y durante los estudios clínicos.
- ¿Dar dosis más elevadas que las recomendadas pero que no comprometan el estado del paciente aunque la resultante final no sea de gran trascendencia clínica? Este es el caso de la serie publicada por Menéndez et al¹⁵ en la que concluyen que aportes de Zn entre 2,8 y 10,8 mg/dl no exacerban la respuesta inflamatoria. En esta línea debemos recordar que también se ha publicado que los pacientes críticos presentan hipozincemia como parte de su respuesta a la agresión y que restauran sus niveles plasmáticos normales en relación con su recuperación. La conclusión es que estas asociaciones pueden ser un epifenómeno o un mecanismo de compensación apropiado o, quizás, no estar causalmente relacionadas con

la evolución¹⁶. Algo similar se ha publicado con el aporte de Se, habiéndose objetivado un aumento plasmático de Se y de la actividad de la GSH-Px pero sin reducción del daño oxidativo¹⁷.

¿Cuál es nuestra opinión sobre el aporte de poli-micronutrientes?

Consideramos que una solución más aceptable sea la de aportar combinaciones o cócteles de micronutrientes. En esta línea se ha recomendado el cuidar el aporte diario de las vitaminas tanto lipo- como hidro-solubles así como el de Cu, Cr, Fe, Mn, Se, F, Mb, Zn, I y Co¹⁸. Conocemos que Berger et al, en pacientes de elevada respuesta post-agresiva como son los quemados críticos, refiere excelentes resultados clínicos con el aporte de tres micronutrientes minerales (2,5-3,1 mg/d de Cu, 315-380 µ/d de Se y 26,2-31,4 mg/d de Zinc durante 8 a 21 días)^{19,20}. Por otra parte, esa misma autora es partidaria de asociar a lo anterior un complejo vitamínico (20-30 mg/d de vitamina B1; 100 mg/d de vitamina C; y 1 gr/d de vitamina E) tanto en los pacientes quemados como en los traumáticos. Collier et al.²¹ han estudiado, de forma retrospectiva, el efecto sobre 2.272 pacientes traumáticos de la introducción, durante 7 días, de un protocolo combinado de micronutrientes (Ácido ascórbico 1g c/8h IV + alfa-tocoferol 1000UI c/8h por vía digestiva + Selenio 200 mcg c/24h IV) frente a un grupo control histórico de 2.022 pacientes a los que no se les administraba. Los autores encontraron un descenso significativo de la estancia en UCI y en el hospital, y una menor mortalidad que fue más marcada en los pacientes más graves (menos del 50% de probabilidad de supervivencia). En un análisis posterior, este mismo grupo, ha notificado una reducción de la tasa de insuficiencia respiratoria y dependencia de ventilación mecánica, así como de la presentación de síndrome compartimental abdominal e infección de la herida quirúrgica²².

Por otra parte no creemos ni mucho menos que esté todo dicho sobre este tema, pues hay otros micronutrientes a los que no se ha dedicado especial atención como son la Vitamina B₁₂²³ y la vitamina D^{24,25}. En esta línea, y de cara al futuro, es de obligada lectura el trabajo de Nielsen en el que recomienda no solo el aporte de vitamina A, Cr y Mn sino el de boro, silicio y flúor en los

TABLA II. RECOMENDACIONES PARA EL APORTE DE MICRONUTRIENTES EN EL PACIENTE CRÍTICAMENTE ENFERMO

Micronutriente	Recomendaciones	Pacientes críticos
Vitamina A	900-700 µg	3 mg
Vitamina B ₁	1,5 mg	100 mg
Vitamina B ₁₂	2,4 µg	5-10 g
Vitamina C	90-75 mg + 35 mg en fumadores	2.000-3.000 mg
Vitamina D	5-15 µg	45-100 µg
Vitamina E	15 mg	1.000 mg
Cobre	900 µg	10 mg
Selenio	55-75 µg	300-500 µg
Zinc	8-11 mg	40 mg

pacientes sometidos a nutrición parenteral²⁶. En la tabla II se presenta una aproximación empírica a lo que consideramos un aporte racional situación-dependiente.

>>CONCLUSIÓN

Consideramos, junto con las recomendaciones de Critical Care Nutrition²⁷ y de SCCM-ASPEN²⁸, que a los pacientes críticos se les debe efectuar un

aporte de nutrientes antioxidantes basado en una combinación de vitaminas (al menos E y C) y elementos traza (al menos Se, Zn y Cu) aunque su composición definitiva no ha sido claramente determinada. En nuestra opinión, un amplio cóctel que incluya también a las vitaminas B₁₂ y D debe de ser considerado en este tipo de pacientes. Un tema que queda abierto es si estos micronutrientes deben obligatoriamente formar parte de un sistema de soporte nutricional o pueden ser dados —de forma independiente— como farmaconutrientes²⁹.

BIBLIOGRAFÍA

- García de Lorenzo A, Alvarez J, Calvo M^oV. Requerimientos nutricionales en situaciones patológicas. En: Tratado de Nutrición Clínica. Tomo IV. Gil A (ed). Editorial Panamericana. Madrid. 2010; 75-93.
- Berger MM. Antioxidant micronutrients in major trauma and burns. *NCP* 2006; 21: 438-449.
- Krishnan Sriram K, Lonchaya VA. Micronutrient supplementation in adult nutrition therapy: Practical considerations. *JPEN* 2009; 33: 548-562.
- Berger MM, Shenkin A. Vitamins and trace elements: Practical aspects of supplementation. *Nutrition* 2006; 22: 952-955.
- Cowley HC, Bacon PJ, Goode HF, et al. Plasma antioxidant potential in severe sepsis: a comparison of survivors and nonsurvivors. *Crit Care Med* 1996; 24: 1179-1183.
- Ortiz Leyba C., Cervera Peris MM. Nuevos nutrientes en nutrición enteral y parenteral. En: Tratado de Nutrición Clínica. Tomo IV. Gil A (ed). Editorial Panamericana. Madrid. 2010; 225-252.
- Crit Care Nutrition. <http://www.criticalcarenutrition.com>
- Hardy G, Menendez AM, Manzanera W. Trace element supplementation in parenteral nutrition: pharmacy, posiology, and monitoring guidance. *Nutrition* 2009; 25: 1073-1084.
- Buchman AL, Howard LJ, Guenter P et al. Micronutrients in parenteral nutrition: too little or too much? The past, present, and recommendations for the future. *Gastroenterology* 2009; 137: S1-S6.
- Sacks GS. Micronutrients: Too much or not enough. *Nutr Clin Pract* 2003; 18: 352.
- Sriram K. Should zinc status be monitored and deficiency treated in critically ill patients? *Crit Care Med* 2009; 37.

12. Labadarios D. The question of micronutrient supplements. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2003.
13. Tanaka H, Matsuda T, Miyagantani Y et al. Reduction of resuscitation fluid volumes in severely burned patients using ascorbic acid administration. *Arch Surg* 2000; 135-331.
14. Kearney MCJ, Allwood MC, Hardy G et al. The influence of amino acid sources on the stability of ascorbic acid in TPN mixtures. *Nutrition* 1998; 14: 173-178.
15. Menéndez AM, De Portele ML, Weisstaub A et al. Influencia del zinc administrado a pacientes críticos con nutrición parenteral sobre los niveles de zinc plasmático, proteína C reactiva, interleuquina-6 y receptor soluble de interleuquina-6. *Nutr Hosp* 2009; 24: 340-346.
16. Heyland DK, Jones N, Cvijanovich NZ, Wong H. Zinc supplementation in critically ill patients: A key pharmacconutrient. *JPEN* 2008; 32: 509-519.
17. Mishra V, Baines M, Perry SE et al. Effect of selenium supplementation on biochemical markers and outcome in critically ill patients. *Clin Nutr* 2007; 26: 51-50.
18. García de Lorenzo A, Alvarez J, Bermejo T et al. Micronutrientes en nutrición parenteral. *Nutr Hosp* 2009; 24: 152-155.
19. Berger MM, Eggimann P, Heyland D et al. Reduction of nosocomial pneumonia after major burns by trace element supplementation: aggregation of two randomized trials. *Crit Care* 2006; 10: R153.
20. Berger MM, Baines M, Raffoul W et al. Trace element supplementation after major burns modulates antioxidants status and clinical course by way of increased tissue trace element concentrations. *Am J Clin Nutr* 2007; 85: 1293-1300.
21. Collier BR, Giladi A, Dossett LA, Dyer L, Fleming SB, Cotton BA. Impact of high-dose antioxidants on outcomes in acutely injured patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2008 Jul-Aug; 32(4): 384-8.
22. Giladia AM, Dossett LA, Fleming SB, Abumradb NN, Cotton BA. High-dose antioxidant administration is associated with a reduction in post-injury complications in critically ill trauma patients. *Injury* 2011; 42,(1): 78-82.
23. Manzanares W, Hardy G. Vitamin B12: the forgotten micronutrient for critical care. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2010; 13: 662-668.
24. Boullata JI. Vitamin D supplementation: a pharmacologic perspective. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2010; 13: 677-684.
25. Pittas AG, Laskowski U, Kos L, Saltzman E. Role of vitamin D in adults requiring nutrition support. *JPEN* 2010; 34: 70-78.
26. Nielsen FH. Micronutrients in parenteral nutrition: born, silicon, and fluoride. *Gastroenterology* 2009; 137(S): 55-60.
27. www.critcarenutrition.com 2011
28. SCCM and ASPEN. Guidelines for the provision and assessment of nutrition support therapy in the adult. *JPEN* 2009; 33: 277-316.
29. McClave SA, Heyland DK. The physiologic response and associated clinical benefits from provision of early enteral nutrition. *NCP* 2009; 24: 305-315.