

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Historia de la nutrición parenteral

History of parenteral nutrition

Mette M. Berger, MD., PhD.¹

1. Prof. Hon. University of Lausanne, Lausanne Switzerland

Resumen

La nutrición parenteral (NP) es una técnica de nutrición inventada en la década de 1960, que ha salvado la vida de pacientes que presentaban formas graves de insuficiencia o falla gastrointestinal. El desarrollo de esta técnica requirió creatividad, multidisciplinariedad y tecnología. La NP inicialmente se denominó hiperalimentación, ya que sus primeros objetivos eran proporcionar grandes cantidades de energía por encima de las necesidades fisiológicas en un intento de combatir la desnutrición, una estrategia que resultó ser deletérea. La medida del gasto energético con calorimetría indirecta confirmó necesidades menores y está reemplazando progresivamente el uso de ecuaciones predictivas que resultaron en sobrealimentación y múltiples complicaciones.

Los componentes de la NP se desarrollaron paso a paso, siendo los aminoácidos los primeros en progresar en la década de 1960, pero permanecen incompletos en ausencia de algunos aminoácidos condicionalmente esenciales como la glutamina. Las emulsiones de lípidos intravenosos (ELI) estuvieron disponibles por primera vez en Europa como emulsiones puras derivadas de la soya n-6: los triglicéridos de cadena media (MCT) aparecieron primero, seguidos por los ácidos grasos monoinsaturados n-9 y, a partir de la década de 1990, las emulsiones derivadas del aceite de pescado. Estos últimos han mejorado significativamente los resultados y reducido el riesgo de infecciones y complicaciones hepáticas. Si bien la glucosa concentrada estuvo disponible desde el principio, el impacto nocivo de las dosis que excedieron su capacidad oxidante máxima resultó en hiperglucemia nociva en pacientes enfermos resistentes a la insulina. Este problema se abordó desde 2001 con infusión continua de insulina. Las indicaciones para la estrategia de PN han sido definidas con precisión.

Palabras clave: Nutrición parenteral; Hiperalimentación; Desnutrición; Acceso vascular Macro y micronutrientes; Sobrealimentación; Falla intestinal.

Recibido:
Noviembre 21, 2022

Aceptado:
Febrero 23, 2023

Correspondencia:
mette.berger@unil.ch

DOI: 10.56050/01205498.2228

Abstract

Parenteral nutrition (PN) is a nutrition technique invented in the 1960s, that has saved the lives of patients presenting severe forms of gastrointestinal failure. The development of this technique required creativity, multidisciplinary collaboration and technology. PN was first called hyperalimentation, as its early aims were to provide large amounts of energy in excess of physiological needs in an attempt to fight malnutrition, a strategy that proved to be wrong. The measure of energy expenditure with indirect calorimetry confirmed lower needs and is progressively replacing the use of predictive equations that have been shown to result in overfeeding and its multiple complications.

The PN components were developed stepwise, the amino acids being the first to progress in the 1960s, but they remain incomplete in absence of some conditionally essential amino acids such as glutamine. The intravenous lipid emulsions (ILE) became available first in Europe, as pure n-6 soybean derived emulsions: the medium chain triglycerides (MCT) appeared first followed by the n-9 monounsaturated FA, and from the 1990s of fish oil derived emulsions. The latter have significantly improved outcome and reduced the risk of both infections and liver complications. While concentrated glucose was available from the start, the deleterious impact of doses exceeding its maximal oxidizing capacity resulted in deleterious hyperglycemia in insulin-resistant sick patients: this problem was addressed since 2001 with continuous insulin infusion. Indications to the PN strategy have been precisely defined.

Keywords: Parenteral nutrition; Hyperalimentation; Malnutrition; Vascular Access; Macro and micronutrients; Overfeeding; Intestinal failure.

Introducción

No poder comer o alimentarse por vía intestinal durante varios días, significaba una rápida sentencia de muerte para un número importante de pacientes (1), hasta el desarrollo de la nutrición parenteral (NP) la cual facilitó suplir nutrientes directamente en el cuerpo por vía intravenosa (IV), utilizando una vía alterna para no pasar por el proceso habitual de alimentación, digestión y absorción. Mientras que Sir Christopher Wren experimentó con la alimentación IV en perros en el siglo XVII, la forma moderna de nutrición parenteral se desarrolló en la década de 1960. Hasta entonces, la alimentación de un paciente en forma exclusiva por vía intravenosa se consideraba imposible, inasequible y poco práctica (2). Este avance ocurrió simultáneamente en las dos fronteras del Atlántico (3,4). Los primeros éxitos de la NP a largo plazo

fueron tales que la prensa internacional informó sobre estas supervivencias “milagrosas” (5).

En la década de 1930, el Dr. Jonathan Rhoads y sus colegas comenzaron a infundir hidrolizados de proteínas y glucosa en las venas periféricas. En 1960, el Dr. Stanley J. Dudrick, en ese momento residente de cirugía, trabajaba en el laboratorio del Dr. Jonathan Rhoads, fue el primero en alimentar con éxito a los cachorros beagle (4). Y en 1964 asombró a la comunidad médica con la noticia de que había criado seis cachorros beagle con solo NPT durante 287 días (5). En 1966 lo experimentó por primera vez en seis personas con enfermedad aparentemente terminal; todos los pacientes se recuperaron con supervivencia prolongada. Posteriormente, en colaboración con el Dr. Willmore, la NP se utilizó en recién nacidos que padecían

afecciones gastrointestinales catastróficas (6). A partir de entonces, la NP se empleó en miles de pacientes.

Sin embargo, el componente lipídico de la alimentación aún no estaba disponible en los EE. UU., debido al fracaso del desarrollo de emulsiones lipídicas con base en aceite de semilla de algodón (Lipomul®) entre 1945 y 1960 (7). Hacia 1962, el Dr. Arvid Wretling y su equipo desarrollaron emulsiones de lípidos a base de soya y yema de huevo como emulsionantes en Suecia (3).

Los pioneros de la NP fueron en su mayoría cirujanos que se enfrentaban a la muerte postoperatoria de sus pacientes a pesar de practicar una cirugía “exitosa”, pero fisiólogos, internistas, farmacéuticos y químicos se involucraron desde el principio en esta estrategia multidisciplinaria.

La evaluación sistemática del estado nutricional fue necesaria para definir indicaciones y evoluciones clínicas: el Dr. Bistran contribuyó de manera importante (8). Consciente del vínculo entre la desnutrición y la inmunidad deficiente, desarrolló un sistema de medición de la hipersensibilidad cutánea retardada para documentar la anergia cutánea (8), que fue cual fue abandonado a mediados de los 80 (9). La estandarización del diagnóstico de desnutrición con el desarrollo de la Evaluación Global Subjetiva (SGA) en los EE. UU., la puntuación de detección de riesgo nutricional (*NRS*, *nutrition risk score*, por sus siglas en inglés) en Europa y ahora el empleo global del GLIM (*Global leadership initiative on malnutrition*, por sus siglas en inglés), han sido esenciales para identificar a los pacientes con desnutrición o en riesgo de padecerla. (10): esto es de suma importancia para definir la indicación de NP.

De hecho, en las décadas de 1980 y 1990, la prescripción de NP se generalizó particularmente en los países escandinavos, debido a su relativa facilidad de empleo, con indicaciones múltiples, incluida una amplia prescripción postoperatoria, pero su uso fue mucho menor en los EE. UU. Un “estudio pequeño” publicado por Fong y colaboradores casi

anula el empleo de la NP. Estos investigadores sometieron a 12 profesionales de la salud voluntarios a 7 días de alimentación enteral o alimentación parenteral (es decir, reposo intestinal), con una prueba de endotoxinas al final de este período (11): la hormona contrarreguladora y las respuestas de citoquinas esplácnicas a las lipopolisacaridasas endotóxicas (LPS por sus siglas en inglés) aumentaron después de NPT y reposo intestinal. Este estudio llevó a reconsiderar la estrategia de la NP, llevando incluso a que algunos autores la calificaran como veneno, generando un debate intenso (12), que aún no se resuelve.

Algunos de los desafíos técnicos y metabólicos de la NP encontrados por los pioneros aún persisten y se abordarán a continuación: 1) asepsia y acceso vascular, 2) la estabilidad de las soluciones muy concentradas, 3) la inclusión de todos los nutrientes, 4) la optimización del metabolismo (2). Este escrito se centra en los pasos de la historia de la NP, la comprensión progresiva de las complicaciones que se observaron durante los primeros 30 años de la NP, y la forma como se han ido corrigiendo sus causas para hacer de la NP una técnica segura.

Líneas venosas centrales

Entre los desafíos técnicos más importantes, el acceso venoso ocupaba un lugar destacado. Enfrentado con los problemas prácticos de las soluciones muy densas, hipertónicas e hiperosmóticas que obstruyen y que no se pueden infundir a través de una vena periférica, el Dr. Dudrick vislumbró infundirlas en venas más grandes, en las que el flujo de sangre sería lo suficientemente alto como para diluir las sustancias nutritivas (5). De hecho, las soluciones eran altamente concentradas e hiperosmóticas, tal como sigue siendo hoy en día.

Rápidamente los catéteres venosos centrales (CVC) se hicieron comunes, siendo la vena subclavia el sitio preferido, con una opción tunelizada para ser utilizada en caso de NP prolongada: el acceso yugular y braquial fueron opciones secundarias, seguidas por el femoral.

El empleo generalizado causó una alta incidencia de complicaciones tanto mecánicas como infecciosas. Se crearon equipos de nutrición y se demostró la capacidad de dichos grupos para reducir drásticamente el riesgo de sepsis relacionada con el catéter. El entrenamiento a través de la simulación mejoró la competencia del médico y logró reducir las complicaciones, mientras que en la década de 2020 la colocación guiada por ultrasonido se convirtió en el estándar de oro. Las competencias de enfermería y las estrictas políticas de manejo de catéteres han contribuido a limitar las complicaciones infecciosas (13), reduciéndolas a casi cero en los hospitales con buen control y personal de enfermería entrenado (14). A pesar del progreso, la infección del torrente sanguíneo relacionada con el catéter sigue siendo una de las principales causas de infecciones nosocomiales en las unidades de cuidados intensivos (UCI) y en los pacientes domiciliarios, aumentando la duración de la hospitalización, los costos médicos adicionales y una morbilidad significativa (15).

El avance tecnológico de los polímeros ha facilitado los procedimientos. El material del catéter se ha vuelto biocompatible, bioestable, flexible, resistente, químicamente neutro, sin interactuar con los fármacos que se administran, no se deforman y toleran la esterilización. Se han desarrollado estrategias preventivas, como el recubrimiento con antibióticos o

la impregnación con iones de plata, con el objetivo de reducir la formación de *biofilms* sobre y dentro de los catéteres (15). En 2020 se actualizaron las pautas de la Asociación Americana de Anestesiología (ASA) (16) las cuales brindan una guía sobre la colocación y el manejo seguro del CVC.

Desde botellas de vidrio hasta bolsas de cámaras múltiples

En la alimentación intravenosa que ensayó el Dr. SJ. Dudrick, las mezclas eran únicas para cada paciente y compuestas por unas 40 sustancias, incluyendo aminoácidos, glucosa, vitaminas y minerales (Figura 1 (17)). Hasta la década de 1990 todos los componentes requerían prescripción separada y venían en frascos y ampollas.

Gracias al desarrollo de los polímeros, en la década de 1990 aparecieron las bolsas multi-compartimentales que combinaban en una sola bolsa aminoácidos, glucosa concentrada y emulsión lipídica, que se mezclaban solo al iniciar la infusión: existían opciones con y sin electrolitos. Con la disponibilidad de las bolsas de NP premezcladas, la prescripción y administración de la NP se hizo más fácil y segura. Reducir la manipulación de la NP contribuyó a reducir el riesgo infeccioso y los costos (18, 19).

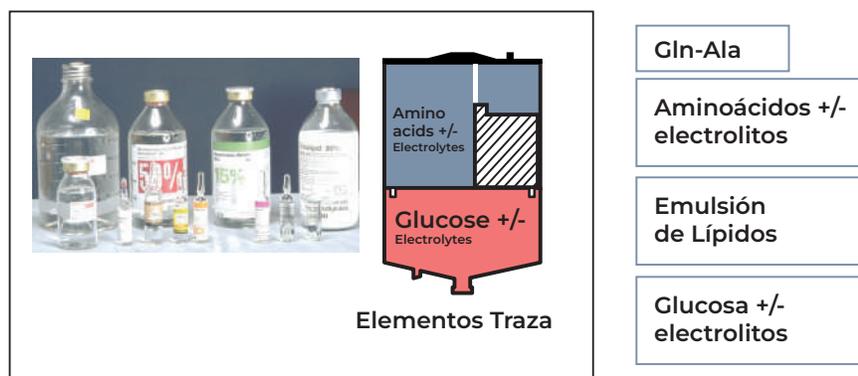


Figura 1. Simplificación de la NP. Evolución de la presentación de la NP con los múltiples viales requeridos para una misma prescripción en los años 80, y las bolsas multicompartmentales simplificadas disponibles desde finales de los 90, con la opción del dipéptido Gln-Ala. Elaboración propia.

Evolución de las metas energéticas

La cantidad de energía prescrita ha evolucionado de manera significativa. La nutrición parenteral se denominó inicialmente “hiperalimentación”, ya que los profesionales de la salud que manejaban pacientes con desnutrición severa estaban convencidos de que la alimentación con aportes energéticos elevados (40 - 60 kcal/kg/día o 2 - 3 veces la predicción de la Ecuación de Harris y Benedict) permitiría que se recuperaran de la desnutrición. Sin embargo, esta suposición fue incorrecta y dio lugar a numerosas complicaciones como infección, insuficiencia hepática y atrofia de la mucosa intestinal. Estos graves problemas, cuya fisiopatología no era bien conocida, contribuyeron al descrédito de la NPT, incluso a su rechazo hasta que se comprobó que las complicaciones eran causadas por la sobrealimentación (17).

En 1985 ya se habían publicado informes de casos empleando calorimetría indirecta para medir el gasto energético (GE) que mostraban que las metas de energía y la ingesta de glucosa eran excesivas en muchos pacientes, lo que resultaba en un incremento de la producción de CO₂ (detectado por calorimetría) y lipogénesis (20). El uso de la calorimetría indirecta no era muy conocido ya que los dispositivos eran bastante costosos, siendo reconocido el Delta-trac Datex® como el estándar de oro para medición de calorimetría indirecta y contra el que se han probado todos los dispositivos nuevos (21).

En la década de 1990, el Dr. José F. Patiño, cirujano colombiano, fue uno de los primeros en advertir en forma directa que algo andaba mal con el concepto de hiperalimentar a los pacientes en estado crítico. Observó que al recibir las cantidades, entonces recomendadas de energía y altas cargas de glucosa, los pacientes presentaban un aumento del estrés metabólico, manifestado por hiperglucemia y signos clínicos como taquicardia, hepatomegalia (hígado graso) y aumento del GE, sin reducción del catabolismo proteico (22). El Dr. Patiño y su grupo publicaron en 1999 los resultados del soporte hipocalórico durante la primera semana de enferme-

dad crítica (23). Demostraron cómo la estrategia hipocalórica e hiperproteica durante los primeros días podría tener efectos beneficiosos sobre la respuesta metabólica y probablemente también en los costos asistenciales.

La determinación precisa del GE es de suma importancia en pacientes que requieren nutrición intravenosa total o parcial. De hecho, múltiples estudios han demostrado que la facilidad para infundir la solución a través de una vía venosa central, permite que la energía prescrita a través de la vía intravenosa pueda administrarse por encima del objetivo nutricional (24). Por el contrario, la alimentación por vía enteral es difícil, lo que resulta en una entrega casi sistemática por debajo del valor prescrito, protegiendo de manera involuntaria a los pacientes de la sobrealimentación secundaria a la utilización de las ecuaciones predictivas (25,26).

En las décadas de 1980 y 1990, la prescripción de la NP se generalizó, en especial, en países escandinavos debido a su disponibilidad y facilidad de uso, con indicaciones muy amplias que incluyen la prescripción pre y postoperatoria (27). Como resultado, se le atribuyeron diversas complicaciones, en su mayoría sepsis e infecciones relacionadas con el catéter. Su utilidad se convirtió en un acalorado tema de debate (12) con fuertes defensores anti-NP. Los argumentos fueron apoyados por el mencionado estudio de Fong y cols. (11). Después de este estudio, la NE se convirtió en un “mantra”: necesitar NP se consideraba una falla del equipo a cargo del paciente o una falta de conocimiento. Esta perogrullada persistió hasta que se hizo evidente que, a pesar de los múltiples beneficios potenciales del uso del intestino, con frecuencia la alimentación enteral resultaba en un suministro insuficiente de nutrientes por numerosas razones (28), lo que implicaba el resurgimiento de la desnutrición (25,29).

Dos grandes investigaciones que mostraron la equivalencia entre la vía enteral y parenteral ayudaron a cambiar esta opinión: las dosis de nutrición soportadas por ecuaciones predictivas fueron similares y se logró una alimentación temprana com-

pleta (30,31). La importancia de medir GE para determinar los objetivos está ahora respaldada por una serie de metaanálisis sobre nutrición guiada por calorimetría indirecta (31,32).

Evolución de los sustratos

La composición de las soluciones de NP ha evolucionado hasta volverse más fisiológica, más parecida a la combinación de sustratos presentes en la alimentación enteral, lo que contribuye a los resultados equivalentes de NE y NP (33).

• Aminoácidos

El desarrollo de soluciones de aminoácidos (AA) fue el primer desafío (18). En la década de 1930, William Rose determinó los AA esenciales en humanos y propuso la mezcla ideal que podría ayudar a la síntesis de proteínas en sujetos sanos; el artículo original se publicó en 1949 (3). Robert Elman, cirujano, fue el primero en reportar la administración intravenosa exitosa de una mezcla de AA obtenida de la hidrólisis de la caseína, utilizando ácidos fuertes para la hidrólisis. La degradación incompleta de las proteínas resultó en la persistencia de dipéptidos y tripéptidos que fueron responsables de la baja utilización de nitrógeno y de la hiperamonemia. En Suecia, Arvid Wretling perfeccionó la técnica empleando una hidrólisis enzimática, dializando aún más la solución para deshacerse de los péptidos más grandes. Pero esta forma de producción de AA tenía la desventaja de replicar la composición de la “proteína madre”. Las soluciones estaban contaminadas con pequeños péptidos y, paradójicamente, contenían glutamina, lo que contribuía a su eficiencia metabólica. No fue sino hasta 1960 que se pudieron sintetizar los aminoácidos cristalinos (34) que reemplazaron a los hidrolizados, durante los inicios de la década de 1970.

Aunque con efectos globales positivos, estas soluciones cristalinas de AA llevaron a fórmulas incompletas de la NP, y ya no contenían glutamina ni oligoelementos, lo que provocó una serie de de-

ficiencias nutricionales. De hecho, por razones de estabilidad, la tirosina, la cisteína-cistina y la glutamina no se pudieron producir. El profesor Peter Fürst cuestionó la composición de aminoácidos con la ausencia de los condicionalmente esenciales, histidina, serina, arginina, taurina, cisteína, tirosina y glutamina; estaba convencido de que mientras faltaran, la NP estaría desequilibrada (33). Finalmente, a principios de la década de 1980, junto con Peter Stehle, pudieron resolver el problema de la glutamina con el desarrollo del dipéptido ALA-GLN (35). La adición de glutamina en los pacientes en estado más crítico, y con NP, han mejorado los resultados clínicos (29). En la década de 2020, aún no se dispone de una composición de AA óptima, ya que las soluciones industriales siguen siendo incompletas; todavía hay espacio para avanzar y para elaborar perfiles de AA adaptados a los diferentes periodos de la vida y momentos metabólicos. Los aminoácidos condicionalmente esenciales glutamina, tirosina, cistina y taurina no se encuentran en las soluciones estándar (Figura 2). La cisteína-cistina aún permanece inestable, incluso como dipéptido. Por el contrario, la glicina, la fenilalanina, la leucina y la treonina, en general se aportan por encima de las necesidades y no se integran en ausencia de los anteriores.

Gran parte de la comprensión del metabolismo de las proteínas proviene de la medicina veterinaria y, en particular del concepto de la tasa limitante de aminoácidos requerida para un metabolismo proteico eficiente (33,36): el aminoácido (AA) con menor disponibilidad limitará el metabolismo. La evaluación de la efectividad de los AA se basa en el balance de nitrógeno (37) y en técnicas de trazado que muestran su utilización exacta; los últimos avances contienen el uso de técnicas de pulso de bolo que incluyen una mezcla de isótopos de AA marcados (38).

Glutamina: AA abundante, condicionalmente esencial, se almacena de manera primordial en los músculos (39). En estados altamente catabólicos, la glutamina adquiere gran importancia debido a su papel como transportador de nitrógeno para las

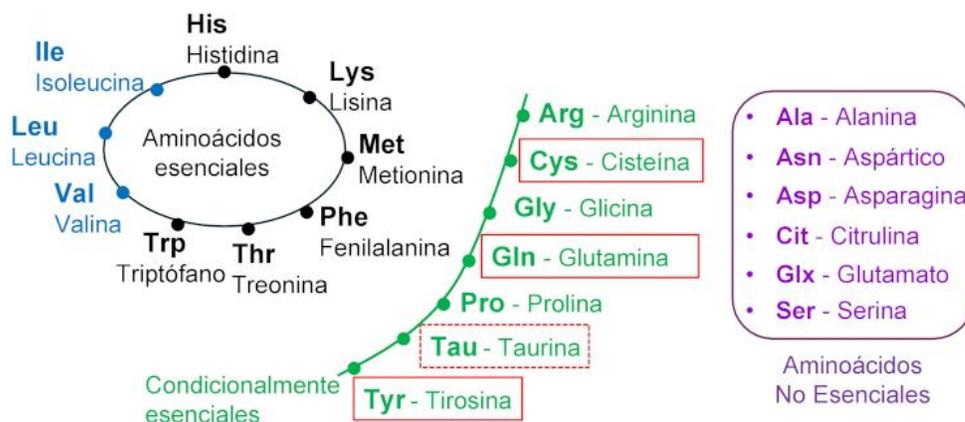


Figura 2. Los aminoácidos esenciales están disponibles en las soluciones industriales de la NP, pero cuatro de ellos, son condicionalmente esenciales (en rojo) y todavía están ausentes para la NP de adultos (se agrega taurina en la NP pediátrica. Elaboración propia.

células de rápida multiplicación. Todavía ausente en las soluciones parenterales multicámara, se puede añadir como dipéptido Ala-Gln. Se ha demostrado que su adición en los pacientes catabólicos más enfermos en dosis nutricionales de 0,2 g/kg/día mejora de manera significativa los resultados (29) y también mejora el control de la glucosa (40). Los metaanálisis muestran que su inclusión se asocia con una reducción significativa de la hiperglucemia, de las complicaciones infecciosas ($p < 0,0001$), del tiempo en la UCI ($p = 0,04$), de la duración de la ventilación mecánica ($p = 0,02$), de estancia hospitalaria ($p = 0,01$), y de la tasa de mortalidad hospitalaria en 45 % ($p = 0,03$) (29).

• Carbohidratos

La homeostasis de la glucosa es vital ya que un nivel constante en la sangre es esencial para los órganos dependientes de la glucosa, como las células sanguíneas y el cerebro. Las reservas de glucosa son limitadas y el glucógeno hepático y muscular solo aseguran unas pocas horas de glucosa. El hígado, y en menor medida el riñón, toman el relevo cuando se agotan las reservas de glucógeno e inician la gluconeogénesis, principalmente a partir de aminoácidos. Además de ser fuentes de energía, los carbohi-

dratos son sustratos metabólicos importantes que proporcionan componentes estructurales para las células y la matriz extracelular (41).

La administración de glucosa se consideró una fuente sencilla y segura durante mucho tiempo, y se administraron grandes cantidades de soluciones hiperosmolares para reducir el catabolismo de las proteínas, la llamada “estrategia ahorradora de proteínas”. La ausencia de lípidos en los EE. UU., que no estaban permitidos por la FDA, condujo al suministro de la mayor parte de la energía en forma de glucosa. Se suponía que la gran carga de glucosa suprimía su producción endógena y evitaba la oxidación de aminoácidos; desde entonces se ha demostrado que ambas hipótesis son incorrectas (42). El descubrimiento de la capacidad máxima de oxidación de glucosa -de 4 - 5 mg/kg/min tanto en adultos como en niños- cuestionó la dosis máxima que podría administrarse (41). La oxidación de glucosa está asociada a la producción de CO_2 , lo que da como resultado una elevación del cociente respiratorio ($\text{RQ} = \text{VCO}_2 / \text{VO}_2$) $\geq 1,0$ medido por calorimetría indirecta. El exceso de glucosa puede resultar en una falla para retirar al paciente de la ventilación mecánica (20): los valores elevados persistentes de PaCO_2 deben despertar sospechas y solicitar una medición de GE.

En la práctica, los carbohidratos deberían cubrir 50 - 60 % de la energía total durante la terapia nutricional (41); exceder este nivel resulta en una lipogénesis de novo (43). Se debe proporcionar un mínimo de 2 - 3 g/kg/día (120 - 210 g/d en una persona de 70 kg), aproximadamente 5 mg/kg/1min⁻¹, es decir, 500 g/d en una persona de 70 kg (44).

Los intentos de reemplazar la glucosa por fructosa con el fin de atenuar la hiperglucemia, fracasaron debido a que no existen ventajas (45), y generaban complicaciones tales como producción de oxalato y ácido úrico, acidosis láctica, diuresis osmótica y daño hepático (46). Por razones similares, los polioles no se usan, incluso en pacientes diabéticos.

• Lípidos

El desarrollo de emulsiones de lípidos intravenosos (ELI) fue el más exigente. La NP estuvo compuesta solo de AA y glucosa hasta cuando los ELI estuvieron disponibles. Las principales ventajas fueron su alta densidad energética y el suministro de ácidos grasos esenciales (AGE) (47). En los EE. UU., los primeros intentos se hicieron con base en el aceite de semillas de algodón. La emulsión de semilla de algodón a 15 % (Lipomul®) causó complicaciones graves como escalofríos, fiebre, náuseas, vómitos, hipoxia, hipotensión, anemia hemolítica, y muerte en animales. La solución se retiró después de unos años. Las complicaciones observadas con estas emulsiones condujeron en ese país a continuar con el empleo de NP incompleta (es decir, sin lípidos), por temor a las reacciones adversas. En 1960, Wretlind y Håkanson trabajaron en modelos animales reconociendo las diferencias metabólicas entre humanos y animales; desarrollaron en perros el “método de 9 gramos/kg” que proporcionó una mejor herramienta de comparación, utilizando dosis de grasa biológicamente equivalentes en comparación con los humanos (48,49). En 1961, Arwid Wretlind y Oscar Schuberth desarrollaron la primera emulsión a partir del grano de soja, no tóxica, empleando fosfolípidos de yema de huevo como agente emulsificante (Intralipid®, Kabi-Vitrum). En muchos países europeos la NP es completa desde

1962, lo que se conoce como “NP total”, generalizándose su uso alrededor de 15 años antes que en los EE. UU que continuaron usando cantidades altas de glucosa.

En 1975, Riella y cols. publicó el primer artículo que describía la deficiencia reversible de ácidos grasos esenciales (AGE) en tres pacientes sometidos a NP prolongada, que presentaban una dermatitis exfoliativa típica (50). La ausencia de AGE, proporcionados a través de las ELI, en la NP causó múltiples complicaciones clínicas, las cuales son registradas en una revisión narrativa que analiza los signos, síntomas, diagnóstico, prevención y tratamiento de la deficiencia de AGE (51). De hecho, todavía hoy, algunos médicos insisten en no administrar ELI debido a observaciones anteriores que muestran que los lípidos pueden generar problemas de ventilación al acentuar el desajuste de ventilación/perfusión mediado por niveles elevados de prostaglandinas proinflamatorias resultantes del empleo de soluciones puras de ácidos grasos omega-6 (52,53). Los fisiólogos reportaron elevaciones de la presión de la arteria pulmonar durante la infusión rápida de dosis altas de Intralipid®.

Las primeras ELI contenían solo triglicéridos de cadena larga (TCL), que aunque salvó vidas, demostró tener limitaciones debido a su alto contenido de ácido linoleico, un ácido graso poliinsaturado n-6 (AGPI) que aumenta la respuesta inflamatoria vía la síntesis de prostaglandinas (54). Posteriormente se desarrollaron alternativas a las emulsiones lipídicas, siendo en primer lugar mezclas de TCL y triglicéridos de cadena media (MCT) (55). Les siguieron los AG monoinsaturados n-9 y, finalmente, en la década de 1990, los AGPI n-3 derivados del aceite de pescado (18, 56, 57) que proporcionaban emulsiones puras de AGPI n-3 o con mayor frecuencia en combinación con otros AG. La reducción de la proporción de AGPI n-6 proinflamatorios y el aumento de otros AG y en particular de AGPI n-3 resultó en mejorías clínicas significativas (atenuación de la inflamación y reducción de infecciones) en pacientes quirúrgicos y en pacientes críticos, debido a la reducción de

complicaciones infecciosas (58), lo que genera una menor estancia hospitalaria y reducción de costos (59,60). También hubo reducción de una complicación inminente llamada enfermedad hepática asociada a NP (PNALD) (61). Los hallazgos más recientes clínicamente relevantes son el papel de los AGPI n-3 en la prevención del catabolismo muscular en voluntarios y pacientes, evitando la disminución de la respiración mitocondrial durante los períodos de reposo muscular (62).

Actualmente, la ausencia de ELI en la NP estándar es injustificable; solamente en raras excepciones, como son las alteraciones severas del metabolismo de lípidos, cualquier NP debe proporcionar una combinación de ácidos grasos que incluya n3-PUFA y abandonar la histórica emulsión de soja (TCL).

• Micronutrientes

Durante la primera década de la NP, el conocimiento sobre la importancia de los micronutrientes (MN) era limitado. En la década de 1970, estas deficiencias se detectaron porque fueron clínicamente visibles y no por la importancia del papel que desempeñaban. Las primeras soluciones de aminoácidos carecían de estas deficiencias, ya que se preparaban por hidrólisis de proteínas y contenían micronutrientes y glutamina. En 1977, Jeejeebhoy y colaboradores al demostraron que la NPT a largo plazo causaba una deficiencia de cromo reversible (63). Esta primera demostración de deficiencia de elementos traza (ET) fue seguida por otras: cobre (64), selenio (65), hierro (66) y zinc (67,68), así como deficiencias vitamínicas.

La industria tardó varios años en producirlas hasta cuando a finales de los 70, se elaboraron en viales separados, soluciones equilibradas de vitaminas y ET, las cuales evitan las deficiencias; de hecho, por razones de estabilidad, las soluciones de PN, incluso en las bolsas multicámaras, aún no las contienen. Algunos autores contribuyeron de manera importante a su conocimiento, el Dr. Alan Shenkin con los ET (69) y el Dr. Demetre Labadarios

con las vitaminas (70) señalaron tempranamente el impacto de la respuesta de fase aguda durante la inflamación en los niveles sanguíneos (71). Si bien las soluciones de vitaminas se actualizaron y completaron varias veces durante las últimas cuatro décadas, las soluciones de oligoelementos no se han beneficiado de actualizaciones similares.

Se identificó una sobrecarga de manganeso en la NP domiciliar prolongada, con toxicidad neurológica y acumulación en el núcleo central, visible en la resonancia magnética (72, 73), por lo que se redujo el contenido de este elemento en los viales de ET. En muchos países, incluidos EE. UU. y Canadá, la mayoría de las soluciones de ET no contienen hierro esencial. Además, en la actualidad no existe una solución lista para usar adaptada a los requisitos específicos de los pacientes en estado crítico, lo cual representa un elevado riesgo de deficiencia en patologías y situaciones especiales. Con base en estudios de balance, se establece que algunas categorías de pacientes sufren pérdidas agudas de ET con los fluidos biológicos, como los pacientes con fístulas intestinales de alto gasto, aspiración gástrica masiva, diarrea masiva, quemaduras importantes (74,75) y traumatismos (76), o pacientes con terapia de reemplazo renal continua prolongada (77). Tales condiciones clínicas requieren soluciones únicas que no están disponibles en todos los países. Las recientes guías de micronutrientes de ESPEN enfatizan la importancia de abordar no solo los requisitos basales sino también necesidades mayores en pacientes dependientes de NP (78). Las necesidades de micronutrientes en la NP en el hogar se han abordado de manera específica (80).

Fue necesario que se escribieran las pautas ESPEN-ICU de 2019 para obtener una declaración oficial sobre la administración obligatoria de dosis diarias de vitaminas y oligoelementos intravenosos con NP, declaración que se reforzó con las pautas específicas de micronutrientes ESPEN que se produjeron en 2022 (78,80). Esta administración conjunta sistemática todavía no es posible en todo el mundo, como lo muestra un artículo de

revisión del profesor Renée Blaauw y cols. (81). Además, dado que los micronutrientes no tienen prioridad en condiciones de crisis, la escasez de productos intravenosos se ha producido repetidamente durante las dos últimas décadas (82-84), lo que ha llevado a ASPEN a proporcionar recomendaciones en su sitio *web* para facilitar el manejo del riesgo de déficit.

La forma práctica de administrar estos componentes obligatorios de la NP total ha sido muy discutida, en especial, debido a la variabilidad de los recursos humanos locales. Idealmente, los micronutrientes deben administrarse de manera separada de las bolsas de NP por las siguientes razones: 1) varias vitaminas, en particular el ácido ascórbico, se destruyen con la luz del día y, por lo tanto, la cantidad administrada en realidad es incierta, 2) las emulsiones lipídicas son inestables en presencia de elementos traza y, por último, pero no menos importante, 3) existe un mayor riesgo de infecciones con la manipulación de las bolsas de NP.

Entendiendo las complicaciones

• Control de glucosa en sangre - Hiperglucemia

Hasta finales del siglo XX, un valor elevado de glucosa en sangre se consideraba una respuesta adaptativa normal. Pero numerosos estudios han demostrado que los valores elevados de glucosa en sangre observados en la enfermedad aguda eran responsables de complicaciones metabólicas, infecciosas y muerte, formando una curva en forma de U con un límite superior de 180 mg/dl (10 mmol/L) y un inferior 70 mg/dl (< 4,1 mmol/L) más allá de la cual la mortalidad aumenta de manera considerable (85,86). La doctora Grethe van den Berghe, publicó un estudio líder que muestra la importancia de ejercer un control estricto de la glucosa (70 a 180 mg/dl) en pacientes quirúrgicos en la UCI (87). Posteriormente, se generó un debate intenso a partir de numerosos estudios en los que se observaron resultados contradictorios (88), lo que dio como resultado que se

recomendara un control moderado de la glucosa en sangre. La curva en forma de U se desplaza hacia la derecha en pacientes diabéticos que no toleran valores bajos tratados (89,90). No obstante, el debate no se ha cerrado.

Si bien la fisiopatología de la resistencia a la insulina en el paciente con enfermedad aguda está más allá del alcance del presente texto (91), la resistencia a la insulina tiene consecuencias para la NP. Cuando se administra la misma cantidad de glucosa por vía intravenosa y no pasa por el intestino y el páncreas, se reduce el suministro de incretina, lo que da como resultado una respuesta de insulina más baja en comparación con la respuesta generada por la glucosa enteral, lo que provoca niveles más altos de glucosa en sangre (92, 93). Se requiere alrededor de 30 % más de insulina en comparación con la NE para lograr el mismo objetivo de nivel de glucosa (93). Por lo tanto, se observó sistemáticamente hiperglucemia mientras prevaleció la estrategia de hiperalimentación.

• NP enfermedad hepática asociada a la nutrición (PNALD- IFALD):

La enfermedad hepática asociada a la nutrición (PNALD, por sus siglas en inglés, *nutrition associated liver disease*), es una complicación hepática que se observó en la NP a largo plazo en pacientes con falla intestinal crónica y que se requiere muy a menudo en pacientes pediátricos (85), incidencia que llegó a 85 % en la década de 1990 (86). Con una mayor comprensión de la fisiopatología, el nombre ha evolucionado a enfermedad hepática asociada a falla intestinal (IFALD por sus siglas en inglés, *intestinal failure associated liver disease*) (87). La evolución final de dicha enfermedad con colestasis intrahepática y barro/piedras vesiculares es fatal, progresando a fibrosis y finalizando con necesidad de trasplante. La etiopatogenia no se comprende del todo, pero la etiología es multifactorial, siendo los principales responsables la sobrecarga de glucosa y energía, el fitosterol intravenoso

(88), la sepsis, el sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado (SIBO, por sus siglas en inglés, *small-bowel bacterial overgrowth*) y la alteración de la circulación enterohepática. La sobrealimentación da como resultado una infiltración de hígado graso (esteatosis) en tan solo dos semanas y, a menudo es el primer paso. Estudios recientes apuntan hacia interrelación intestinal-sistémica, la sepsis y el papel de la prematuridad de los receptores hepatobiliares.

El desarrollo de emulsiones de lípidos de aceite de pescado cambió tanto la incidencia de PNALD como su resultado. La reducción de emulsiones derivadas de plantas y, por lo tanto, de fitoesteroles, redujo el estrés hepático (88). Además, el ILE derivado del aceite de pescado también protege a través de la reducción de la inflamación, y el α -tocoferol asociado actúa como antioxidante.

La prevención de la colestasis incluye promover la alimentación oral siempre que sea posible, limitar el riesgo de sepsis y el sobrecrecimiento bacteriano en el intestino delgado. Debido a que el uso a largo plazo de una emulsión pura de aceite de soja es un factor de riesgo para la colestasis, es necesario restringirlos, como también las emulsiones de lípidos que contienen aceite de pescado, limitando la ingesta de grasas a <1 g/kg/día.

• Bacteremias e infecciones de líneas intravenosas

La sobrealimentación causa infecciones al igual que la desnutrición, como lo demostraron Dissanaikie y cols. quienes analizaron el número de infecciones del torrente sanguíneo en pacientes según sus niveles de suministro de energía (79). Pasar de *Caribdis* (desnutrición crónica) a *Escila* (sobrealimentación) fue lo que sucedió con la entusiasta estrategia de hiperalimentación temprana. Pero también es causado por un manejo no aséptico del acceso intravenoso, para lo cual se requiere entrenamiento. Las infecciones de líneas intravenosas han contribuido a que la NP sea considerada insegura y a que la nutrición enteral sea la vía preferida.

En los países occidentales, la educación ha mermando este problema y las infecciones por catéter han disminuido drásticamente, como lo confirman grandes estudios (13), no obstante, el éxito de estas políticas depende del recurso humano.

• Evolución de las indicaciones de PN y SPN

La NP puede ser “total”, lo que significa que no es posible otra fuente de alimentación, pero puede ser “suplementaria” (SPN por sus siglas en inglés, *supplemental parenteral nutrition*) también cuando la nutrición es parcialmente entérica: alimentación oral o enteral. Además, se puede administrar mediante un acceso periférico (PPN, por sus siglas en inglés *peripheral parenteral nutrition*). Su selección no solo dependerá de la patología, sino del grado de confianza del equipo de salud en las diferentes técnicas (90).

La falla gastrointestinal completa con obstrucción o discontinuidad intestinal sigue siendo la indicación clásica de NP y es aceptada en todo el mundo por todas las sociedades de nutrición (18,91-95). La insuficiencia gastrointestinal parcial, si se prolonga, también puede convertirse en una indicación de NP o SPN. Esta insuficiencia parcial se define como “la reducción de la función intestinal por debajo del mínimo necesario para la absorción de macronutrientes, agua y electrolitos, de modo que se requiere la suplementación intravenosa para mantener la salud y el crecimiento” (96). La NP suplementaria implica un enfoque que combina la nutrición oral o la NE con la NP para satisfacer los requisitos nutricionales de los pacientes (90). Se debe considerar la introducción de SPN cuando se observe un déficit energético creciente, es decir, con balances energéticos acumulados entre -4.000 y -6000 kcal (17,97,98) o un déficit proteico acumulado superior a -300 g o que persista $<75\%$ del objetivo nutricional (99). Esta técnica se ha vuelto más frecuente desde la década de 2010 con el reconocimiento de la reparación de la desnutrición cuando solo se dispone de NE.

Educación y sociedades científicas de nutrición enteral y parenteral

Desde el principio se hizo evidente que la nutrición artificial, ahora llamada terapia de nutrición médica (TNM), y especialmente la NP, requería un entrenamiento específico. Los pioneros y expertos se reunieron para compartir sus experiencias, lo que resultó en la fundación de las asociaciones de nutrición parenteral y enteral estadounidense y europea (ASPEN y ESPEN) en 1976 y 1979 respectivamente **(100)**. Desde sus inicios, las sociedades fueron multidisciplinarias. En la década de 1990, la composición de ASPEN era de aproximadamente 15 % - 20 % médicos, 15 % enfermeras, 15 % farmacéuticos y entre 50 y 60 % dietistas. En ESPEN, la proporción de médicos siempre fue más alta que las otras profesiones con cerca de 60 %. En los Servicios de Soporte Nutricional (SSN) de los EE.UU., el uso del modelo multidisciplinario de médico, enfermera especialista, farmacéutico y dietista comenzó a principios de la década de 1970 **(1)**, demostrando que dicho equipo podía mejorar el resultado y reducir las complicaciones. Pasó mucho tiempo antes de que esto sucediera y se convirtiera en norma. La disponibilidad limitada de recursos y la falta de voluntad política en varios países han impedido el funcionamiento de los grupos de terapia nutricional. A pesar de que las complicaciones generadas por la desnutrición proteica se reconocen desde la década de 1970, no se cumple con dicha norma. Uno de los principales problemas que ha enfrentado es la limitación de los recursos financieros, cuyo origen radica en un sistema de pagos, que se extendió ampliamente. Los llamados grupos relacionados con el diagnóstico, impusieron restricciones extremas de costos en las finanzas de los hospitales, lo que a menudo limitó el apoyo financiero para los equipos de soporte nutricional **(1)**. Las presiones severas de contención de costos en el seguro médico han afectado en forma negativa la dotación de personal del equipo de soporte nutricional, que comenzó a tener su mayor impacto en la década de 1990 y fue particularmente duro con las enfermeras y los médicos involucrados en

soporte nutricional que estaban relacionados con la hiperalimentación.

Debido a su complejidad y costo, el uso de la NP permaneció limitado a pacientes con un tracto gastrointestinal comprometido, lo que también significa que la investigación de la nutrición médica se dedicó de manera preponderante a temas no relacionados con la NP. La Tabla 1 muestra algunos de los contribuyentes más importantes que recibieron conferencias honoríficas durante el siglo XX por la ASPEN y la ESPEN. Esta lista también refleja la importancia de otros dominios de investigación en la terapia de nutrición médica (TMN).

La educación médica en nutrición sigue siendo limitada **(101)** y se requieren esfuerzos continuos para su inclusión en la práctica. Los profesionales en nutrición y dietética siguen siendo los profesionales de la nutrición, y se ha demostrado repetidamente que sus intervenciones mejoran la TMN **(102)**, sin embargo aún no se reconocen lo suficiente. En América Latina, y en particular en Colombia, los esfuerzos del Dr. José F. Patiño han tenido un enorme impacto en los ámbitos político y educativo.

Conclusión

Conocer la historia de la NP permite comprender sus limitaciones y los grandes avances que ha tenido en las últimas dos décadas. La mayoría de las complicaciones de la NP que se observaron durante su desarrollo se han resuelto mediante cambios importantes en la comprensión metabólica, los objetivos energéticos, la composición de las soluciones y los dispositivos utilizados para su administración. Los cambios son tan importantes que cuando se escribieron las guías de cuidados intensivos de ESPEN, se decidió no considerar estudios publicados antes de 2000, con excepción de las observaciones fisiológicas.

Año	Congreso de ASPEN Conferencia Jonathan Rhoads	Congreso de ESPEN Conferencia Arvid Wretling	Congreso de ESPEN Conferencia de Cuthbertson
2000	Peter Fürst – Una odisea de treinta años en el metabolismo del nitrógeno: del amonio a los dipéptidos	Robert Grimble - Proteína de estrés en la enfermedad	John Wahren - Nutrición y metabolismo esplácnico
1999	Vernon R Young - Sondas metafísicas isotópicas, nutrición y los caminos a seguir	Marinos Elia - Enfermedad del hambre	Thomas Olivecrona - Transporte y metabolismo de triglicéridos - ¿Dónde está la regulación?
1996	Joseph E. Fischer - Mecanismo, mecanismo, mecanismo	John H. Cummings - El papel de las bacterias intestinales en el metabolismo de los nutrientes	M.I. Kilberg - Nutrición y expresión génica
1994	Eleanor Young – Una mirada panorámica: Medicina, nutrición y atención del paciente	Graham L. Hill - Impacto del soporte nutricional en el resultado clínico del paciente quirúrgico	D.J. Häussinger - Regulación del metabolismo por cambios en la hidratación celular
1993	Irwin H. Rosenberg - Nuevas vitaminas en botellas viejas: el papel de las vitaminas en la prevención de enfermedades	Naji N. Abumrad - El dolor del metabolismo	Kent Lundholm - Respuesta metabólica y nutricional a la nutrición intravenosa
1992		S. Moncada - Relevancia de la vía del óxido nítrico de la L-arginina en la nutrición y la enfermedad	Simon P. Allison - Los usos y limitaciones del soporte nutricional
1991	Anthony Cerami, - El papel de la caquectina/TNF en la caquexia, el shock y la inflamación	K.J. Tracey - Nutrición y citoquinas	Claude Matuchansky - La desnutrición y el intestino
1989	Douglas Wilmore - La práctica de la nutrición clínica: cómo prepararse para el futuro	J. Wesley Alexander - Nutrición en sepsis	D.J. Millward - Regulación hormonal del recambio de proteínas
1988	Khursheed Jeejeebhoy - A granel o rebote: objetivos del soporte nutricional	Alfred E. Harper - Interrelaciones de aminoácidos esenciales y no esenciales	Yvon A. Carpentier - Metabolismo de las emulsiones lipídicas intravenosas
1987	Maurice Shils – Elementos traza en soporte nutricional	D.H. Elwin – El papel único de la glucosa en la nutrición artificial	Jonas Bergström - Metabolismo de la proteína en falla renal
1986	Edward Copeland – Hiperalimentación intravenosa en cáncer	Eric Jéquier – Influencia de la administración de nutrientes en el gasto energético en el hombre	David B.A. Silk - Nutrición enteral óptima
1985	Stanley J. Dudrick - Reflexiones sobre los antecedentes básicos y clínicos y el potencial de la nutrición parenteral total	Douglas W. Wilmore - ¿Las alteraciones metabólicas asociadas con el estado crítico están relacionadas con el entorno hormonal?	Michael J. Rennie - Conocimiento metabólico a partir del uso de isótopos estables en fisiología y nutrición

Año	Congreso de ASPEN Conferencia Jonathan Rhoads	Congreso de ESPEN Conferencia Arvid Wretlind	Congreso de ESPEN Conferencia de Cuthbertson
1984	John M. Kinney- Hombre antiguo y medicina moderna-un matrimonio incierto	Frederic D. Moore - Alteraciones en la composición corporal en enfermedades agudas y crónicas	Peter Fürst - Regulación del metabolismo intracelular de aminoácidos
1983	Henry T. Randall - Nutrición enteral: alimentación por sonda en enfermedades agudas y crónicas	George F. Cahill - Resistencia a la insulina en pacientes en estado crítico	D.H. Williamson- Regulación de la utilización de sustratos
1980	Frances D. Moore - Energía y mantenimiento de la masa celular corporal	W. Philip T. James - Metabolismo de proteínas y energía después del trauma	
1979	Sir David P. Cuthbertson: Respuesta metabólica al trauma	John. M. Kinney – Flujo energético	Stanley J. Dudrick - Estado actual de la nutrición parenteral total

Tabla 1. Selección de conferencias honoríficas de ASPEN y ESPEN a los principales pioneros de la terapia nutricional médica. La lista está suscrita al periodo 1979 – 2000. Los premios completos se pueden encontrar en la página web de las dos asociaciones.

Conflictos de interés

El autor declara no tener conflicto alguno de interés.

Financiación

Ninguna declarada por el autor.

Referencias

- Bistran BR. Brief history of parenteral and enteral nutrition in the hospital in the USA. *Nestlé Nutr Workshop Ser Clin Perform Programme*. 2009; 12:127-36.
- Dudrick SJ. History of Parenteral Nutrition. *J Am Coll Nutr*. 2009; 28:243-51.
- Vinnars E. Arvid Wretlind. *Clin Nutr*. 2003; 22:1-5.
- Dudrick SJ, Wilmore DW, Vars HM, Rhoads JE. Long-term total parenteral nutrition with growth, development, and positive nitrogen balance. *Surgery*. 1968; 64:134-42.
- Demaret K. For Patients Who Can't eat, Dr. Stanley Dudrick's Intravenous Feeding System is a lifeline. (internet) People. (Consultado Enero 15, 2023) 1978; 10(14). Disponible en: <http://www.people.com/people/archive/article/0,,20071854,00.html>.
- Wilmore DW, Dudrick SJ. Growth and development of an infant receiving all nutrients exclusively by vein. *JAMA*. 1968; 203:860-64.
- Hamilton C., Austin T., Seidner DL. Essential fatty acid deficiency in human adults during parenteral nutrition. *Nutr Clin Pract*. 2006; 21:387-94.
- Bistran BR, Blackburn GL, Vitale J, Cochran D, Naylor J. Prevalence of malnutrition in general medical patients. *JAMA*. 1976; 235:1567-69.
- Crawford R, Smith ADS, Stromberg P, Sim AJW, Shenkin A. The relationship between delayed hypersensitivity response, nutritional status and clinical outcome in surgical patients referred for nutritional support. *Clin Nutr*. 1983; 1:275-82.
- Cederholm T, Jensen GL, Correia Mitd, Gonzalez MC, Fukushima R, Higashiguchi T. et al. GLIM criteria for the diagnosis of malnutrition - A consensus report from the global clinical nutrition community. *Clin Nutr*. 2019; 38:1-9.
- Fong YM, Marano MA, Braber A, He W, Moldawer LL, Bushman ED, et al. Total parenteral nutrition and bowel rest modify the metabolic response to endotoxin in humans. *Ann Surg*. 1989; 210:449-57.
- Jeejeebhoy KN. Total parenteral nutrition: potion or poison? *Am J Clin Nutr*. 2001; 74:160-63.

13. Deshpande KS, Hatem C, Ulrich HL, Currie BP, Aldrich TK, Bryan-Brown CW, et al. The incidence of infectious complications of central venous catheters at the subclavian, internal jugular, and femoral sites in an intensive care unit population. *Crit Care Med.* 2005; 33:13-20; discussion 234-5.
14. Freshwater DA, Saadeddin A, Deel-Smith P, Digger T, Jones BJ. Can home parenteral nutrition be provided by non-specialised centres? 2300 weeks of experience at a district general hospital in the United Kingdom. *Clin Nutr.* 2005; 24:229-35.
15. Sousa C, Henriques M, Oliveira R. Mini-review: Antimicrobial central venous catheters--recent advances and strategies. *Biofouling.* 2011; 27:609-20.
16. American Society of Anesthesiologists Force Task. Practice Guidelines for Central Venous Access 2020: An Updated Report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Central Venous Access. *Anesthesiology.* 2020; 132:8-43.
17. Berger MM, Pichard C. Parenteral nutrition in the ICU: Lessons learned over the past few years. *Nutrition.* 2019; 59:188-94.
18. Berger MM. The 2013 Arvid Wretling lecture: Evolving concepts in parenteral nutrition. *Clin Nutr.* 2014; 33:563-70.
19. Pichard C, Schwarz G, Frei A, Kyle U, Jolliet P, Morel P, et al. Economic investigation of the use of three-compartment total parenteral nutrition bag: prospective randomized unblinded controlled study. *Clin Nutr.* 2000; 19:245-51.
20. Carlsson M, Burgerman R. Overestimation of caloric demand in a long-term critically ill patient. *Clin Nutr.* 1985; 4:91-3.
21. Oshima T, Delsoglio M, Dupertuis YM, Singer P, De Waele E, Veraar C, et al. The clinical evaluation of the new indirect calorimeter developed by the ICALIC project. *Clin Nutr.* 2020; 39:3103-11.
22. Patino JF, de Pimiento S E, Vergara A, Savino P, Rodriguez M, Escallon J. Hypocaloric support in the critically ill. *World J Surg.* 1999; 23:553-59.
23. Waters DJ, Chiang EC. It's a U-Shaped World: A Batesonian Prescription for Promoting Public Health ET_A Review of General Semantics. 2010; 67:218.
24. Alberda C, Gramlich L, Jones N, Jeejeebhoy K, Day AG, Dhaliwal R, et al. The relationship between nutritional intake and clinical outcomes in critically ill patients: results of an international multicenter observational study. *Intensive Care Med.* 2009; 35:1728-37.
25. Harvey SE, Parrott F, Harrison DA, Bear DE, Segaran E, Beale R, et al. Trial of the route of early nutritional support in critically ill adults - Calories Trial. *N Engl J Med.* 2014; 371:1673-84.
26. Reignier J, Boisrame-Helms J, Brisard L, Lascarrou JB, Ait Hssain A, Anguel N, et al. Enteral versus parenteral early nutrition in ventilated adults with shock: a randomised, controlled, multicentre, open-label, parallel-group study (NUTRIREA-2). *Lancet.* 2018; 391:133-43.
27. Duan JY, Zheng WH, Zhou H, Xu Y, Huang HB. Energy delivery guided by indirect calorimetry in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care.* 2021; 25:88.
28. Pertzov B, Bar-Yoseph H, Menndel Y, Bendavid I, Kagan I, Glass YD, et al. The effect of indirect calorimetry guided isocaloric nutrition on mortality in critically ill patients-a systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Nutr.* 2021; 76:5-15.
29. Fürst P, Stehle P. Are intravenous amino acid solutions unbalanced? *New Horizons.* 1994; 2:215-23.
30. Carpentier YA, Sobotka L, Soeter PB, Tappy L, Sobotka O, Boirie Y. Carbohydrates. In: *Basics in clinical nutrition - ESPEN.* Edited by Sobotka L, 5th edn. Prague: Galén; 2019: 234-41.
31. Tappy L, Schwarz JM, Schneiter P, Cayeux C, Revelly JP, Fagerquist CK, et al. Effects of isoenergetic glucose-based or lipid-based parenteral nutrition on glucose metabolism, de novo lipogenesis, and respiratory gas exchanges in critically ill patients. *Crit Care Med.* 1998; 26:860-67.
32. Sheridan RL, Yu YM, Prelak K, Young VR, Burke JF, Tompkins RG. Maximal parenteral glucose oxidation in hypermetabolic young children. *JPEN.* 1998; 22:212-16.
33. Behrendt W, Raumanns J, Hanse J, Giani G. Glucose, fructose, and xylitol in postoperative hypocaloric parenteral nutrition. *Infusionstherapie.* 1988; 15:170-75.
34. Ladefoged K, Berthelsen P, Brockner-Nielsen J, Jarnum S, Larsen V. Fructose, xylitol and glucose in total parenteral nutrition. *Intensive Care Med.* 1982; 8:19-23.
35. Bansi HW, Juergens P, Mueller G, Rostin M. Metabolism in intravenous administration of nutritional solutions, with special reference to synthetically composed amino acid solutions. *Klin Wochenschr.* 1964; 42:332-52.
36. Berry TH, Becker DE, Rasmussen OG, Jensen AH, W Norton H. The Limiting Amino Acids in Soybean Protein. *J Animal Science.* 1962; 21:558-61.
37. Vinnars E, Furst P, Hallgren B, Hermansson I. L, Josephson B. The nutritive effect in man of non-essential amino acids infused intravenously (together with the essential ones). *Acta Anaesthesiol Scand.* 1970; 14:147-72.
38. Engelen Mpkj, Ten Have G. A. M., Thaden J. J., Deutz N. E. P. New advances in stable tracer methods to assess whole-body protein and amino acid metabolism. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2019; 22:337-46.

39. Kilby K, Mathias H, Boisvenue L, Heisler C, Jones JL. Micronutrient Absorption and Related Outcomes in People with Inflammatory Bowel Disease: A Review. *Nutrients*. 2019; 11:
40. Stehle P, Ellger B, Kojic D, Feuersenger A, Schneid C, Stover J, et al. Glutamine dipeptide-supplemented parenteral nutrition improves the clinical outcomes of critically ill patients: A systematic evaluation of randomised controlled trials. *Clin Nutr. ESPEN* 2017; 17:75-85.
41. Dechelotte P, Hasselmann M, Cynober L, Allaouchiche B, Coeffier M, Hecketsweiler B, et al. L-alanyl-L-glutamine dipeptide-supplemented total parenteral nutrition reduces infectious complications and glucose intolerance in critically ill patients: the French controlled, randomized, double-blind, multicenter study. *Crit Care Med*. 2006; 34:598-604.
42. Calder PC, Waitzberg DL, Klek S, Martindale R G. Lipids in Parenteral Nutrition: Biological Aspects. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2020; 44 Suppl 1:S21-S27.
43. Vinnars E, Hammarqvist F. 25th Arvid Wretling's Lecture--Silver anniversary, 25 years with ESPEN, the history of nutrition. *Clin Nutr*. 2004; 23:955-62.
44. Riella MC, Broviac JW, Wells M, Scribner BH. Essential fatty acid deficiency in human adults during total parenteral nutrition. *Ann Intern Med*. 1975; 83:786-9.
45. Gramlich L, Ireton-Jones C, Miles JM, Morrison M, Pontes-Arruda A. Essential Fatty Acid Requirements and Intravenous Lipid Emulsions. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2019; 43:697-707.
46. Teague WG Jr, Raj JU, Braun D, Berner ME, Clyman RI, Bland RD. Lung vascular effects of lipid infusion in awake lambs. *Pediatr Res*. 1987; 22:714-9.
47. Weissman C, Chioloro R, Askanazi J, Gil KM, Elwyn D, Kinney JM. Intravenous infusion of a medium-chain triglyceride-enriched lipid emulsion. *Crit Care Med*. 1988; 16:1183-90.
48. Calder PC, Jensen GL, Koletzko BV, Singer P, Wanten GJ. Lipid emulsions in parenteral nutrition of intensive care patients: current thinking and future directions. *Intensive Care Med*. 2010; 36:735-49.
49. Calder PC. Lipids for intravenous nutrition in hospitalised adult patients: a multiple choice of options. *Proc Nutr Soc*. 2013; 72:263-76.
50. Calder PC. Omega-3 polyunsaturated fatty acids and inflammatory processes: nutrition or pharmacology? *Br J Clin Pharmacol*. 2013; 75:645-62.
51. Pradelli L, Eandi M, Povero M, Mayer K, Muscaritoli M, Heller AR, et al. Cost-effectiveness of omega-3 fatty acid supplements in parenteral nutrition therapy in hospitals: a discrete event simulation model. *Clin Nutr*. 2014; 33:785-92.
52. Wu GH, Gao J, Ji CY, Pradelli L, Xi QL, Zhuang QL. Cost and effectiveness of omega-3 fatty acid supplementation in Chinese ICU patients receiving parenteral nutrition. *Clinicoecon Outcomes Res*. 2015; 7:369-75.
53. Fallon EM, Le HD, Puder M. Prevention of parenteral nutrition-associated liver disease: role of omega-3 fish oil. *Curr Opin Organ Transplant*. 2010; 15:334-40.
54. Singh BKS, Narayanan SS, Khor BH, Sahathevan S, Abdul Gafor AH, Fiaccadori E, et al. Composition and Functionality of Lipid Emulsions in Parenteral Nutrition: Examining Evidence in Clinical Applications. *Front Pharmacol*. 2020; 11:506.
55. McGlory C, Calder PC, Nunes EA. The Influence of Omega-3 Fatty Acids on Skeletal Muscle Protein Turnover in Health, Disuse, and Disease. *Front Nutr*. 2019; 6:144.
56. Jeejeebhoy KN, Chu RC, Marliss EB, Greenberg GR, Bruce-Robertson A. Chromium deficiency, glucose intolerance and neuropathy reversed by chromium supplementation, in a patient receiving long-term TPN. *Am J Clin Nutr*. 1977; 30:531-38.
57. Iltis RW, Bozian RC, Hess EV, Zellner DC, Petering HG. Manifestations of copper deficiency in a patient with systemic sclerosis on intravenous hyperalimentation. *N Engl J Med*. 1974; 290:188-91.
58. Van Rij AM, McKenzie JM, Thomson CD, Robinson MF. Selenium supplementation in total parenteral nutrition. *JPEN J Parent Enteral Nutr*. 1981; 5:120-24.
59. Burns DL, Macioli EA, Bistrrian BR. Effect of iron-supplemented total parenteral nutrition in patients with iron deficiency anemia. *Nutrition*. 1996; 12:411-15.
60. Sounozai HD. Clinical zinc deficiency in total parenteral nutrition: zinc supplementation. *JPEN J Parent Enteral Nutr*. 1983; 7:72-74.
61. Alfieri MA, Leung FY, Grace DM. Selenium and zinc levels in surgical patients receiving total parenteral nutrition. *Biological Trace Element Research*. 1998; 61(1):33-39.
62. Shenkin A, Fell GS, Halls DJ, Dunbar PM, Holbrook IB, Irving MH. Essential trace element provision to patients receiving home intravenous nutrition in the United Kingdom. *Clinical Nutrition*. 1986; 5:91-97.

63. Labadarios D, O'Keefe SJD, Dicker J, Van Stuijvenberg L, Visser L, Louw MEJ, et al. Plasma vitamin levels in patients on prolonged total parenteral nutrition. *JPEN J Parent Enteral Nutr* 1988; 12:205-11.
64. Louw JA, Werbeck A, Louw ME, Kotze TJ, Cooper R, Labadarios D. Blood vitamin concentrations during the acute-phase response. *Crit Care Med*. 1992; 20:934-41.
65. Berger MM, Cavadini C, Bart A, Blondel A, Bartholdi I, Vandervale A, et al. Selenium losses in 10 burned patients. *Clin Nutr*. 1992; 11:75-82.
66. Berger MM, Cavadini C, Bart A, Mansourian R, Guinchard S, Bartholdi I, et al. Cutaneous zinc and copper losses in burns. *Burns*. 1992; 18:373-80.
67. Berger MM, Cavadini C, Chioleró R, Dirren H. Copper, selenium, and zinc status and balances after major trauma. *J Trauma*. 1996; 40:103-09.
68. Berger MM, Shenkin A, Revelly JP, Roberts E, Cayeux MC, Baines M, et al. Copper, selenium, zinc and thiamine balances during continuous venovenous hemodiafiltration in critically ill patients. *Am J Clin Nutr*. 2004; 80:410-16.
69. Berger MM, Shenkin A, Schweinlin A, Amrein K, Augsburger M, Biesalski HK, et al. ESPEN micronutrient guideline. *Clin Nutr*. 2022; 41:1357-424.
70. Howard L, Ashley C, Lyon D, Shenkin A. Autopsy tissue trace elements in 8 long-term parenteral nutrition patients who received the current U.S. Food and Drug Administration formulation. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2007; 31:388-96.
71. Singer P, Reintam-Blaser A, Berger MM, Alhazzani W, Calder PC, Casaer M, et al. ESPEN guideline on clinical nutrition in the intensive care unit. *Clin Nutr*. 2019; 38:48-79.
72. Blaauw R, Osland E, Sriram K, Ali A, Allard JP, Ball P, et al. Parenteral provision of micronutrients to adult patients: An expert consensus paper. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2019; 43 (Suppl 1):S5-S23.
73. Plogsted S, Adams SC, Allen K, Cober MP, Greaves J, Mogensen KM, et al. Parenteral Nutrition Trace Element Product Shortage Considerations. *Nutr Clin Pract* 2016; 31:843-47.
74. Zhang B, Yeh DD, Ortiz-Reyes LA, Chang Y, Qurashi SA. Impact of nationwide essential trace element shortages: A before-after, single-center analysis of hospitalized adults receiving home parenteral nutrition therapy. *Nutr Clin Pract*. 2021; 37:442-50.
75. Plogsted S, Adams SC, Allen K, Cober MP, Greaves J, Mogensen KM, et al. Parenteral Nutrition Multivitamin Product Shortage Considerations. *Nutr Clin Pract* 2016; 31:556-9.
76. Krinsley JS. Glycemic variability in critical illness and the end of Chapter 1. *Crit Care Med*. 2010; 38:1206-8.
77. Krinsley JS. Association between hyperglycemia and increased hospital mortality in a heterogeneous population of critically ill patients. *Mayo Clin Proc*. 2003; 78:1471-78.
78. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Vervaest C, Bruynickx F, Vlasselaers D, et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients. *New Engl J Med*. 2001; 345:1359-67.
79. Preiser JC. NICE-SUGAR: the end of a sweet dream? *Crit Care*. 2009; 13:143.
80. Krinsley JS. Is It Time to Rethink Blood Glucose Targets in Critically Ill Patients? *Chest*. 2018; 154:1004-05.
81. Krinsley JS. Glycemic variability and mortality in critically ill patients: the impact of diabetes. *J Diabetes Sci Technol*. 2009; 3:1292-301.
82. Rehman K, Akash MS. Mechanisms of inflammatory responses and development of insulin resistance: how are they interlinked? *J Biomed Sci*. 2016; 23:87.
83. Lindgren O, Carr RD, Deacon CF, Holst JJ, Pacini G, Mari A, et al. Incretin hormone and insulin responses to oral versus intravenous lipid administration in humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011; 96:2519-24.
84. Holst JJ, Gasbjerg LS, Rosenkilde MM. The Role of Incretins on Insulin Function and Glucose Homeostasis. *Endocrinology*. 2021; 162:
85. Nandivada P, Chang MI, Potemkin AK, Carlson SJ, Cowan E, O'Loughlin A A, et al. The natural history of cirrhosis from parenteral nutrition-associated liver disease after resolution of cholestasis with parenteral fish oil therapy. *Ann Surg*. 2015; 261:172-9.
86. Kelly DA. Intestinal failure-associated liver disease: what do we know today? *Gastroenterology*. 2006; 130:S70-7.
87. Goulet OJ, Cai W, Seo JM. Lipid Emulsion Use in Pediatric Patients Requiring Long-Term Parenteral Nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2020; 44 Suppl 1:S55-S67.
88. El Kasmí KC, Anderson AL, Devereaux MW, Vue PM, Zhang W, Setchell KD, et al. Phytosterols promote liver injury and Kupffer cell activation in parenteral nutrition-associated liver disease. *Sci Transl Med*. 2013; 5:206ra137.
89. Dissanaike S, Shelton M, Warner K, O'Keefe GE. The risk for bloodstream infections is associated with increased parenteral caloric intake in patients receiving parenteral nutrition. *Crit Care*. 2007; 11:R114.

90. Berger MM, Burgos R, Casaer MP, E De Robertis, Lopez Delgado JC, Fraipont V, et al. *Clinical Nutrition Issues in 2022: What Is Missing to trust Supplemental Parenteral Nutrition (SPN) in ICU Patients? Critical Care*. 2022; in press:
91. Forbes A, Escher J, Hebuterne X, Klek S, Krznaric Z, Schneider S, et al. *ESPEN guideline: Clinical nutrition in inflammatory bowel disease. Clin Nutr*. 2017; 36:321-47.
92. Pironi L, Boeykens K, Bozzetti F, Joly F, Klek S, Lal S, et al. *ESPEN guideline on home parenteral nutrition. Clin Nutr*. 2020; 39:1645-66.
93. Weimann A, Braga M, Carli F, Higashiguchi T, Hubner M, Klek S, et al. *ESPEN guideline: Clinical nutrition in surgery. Clin Nutr*. 2017; 36:623-50.
94. McClave SA, Taylor BE, Martindale RG, Warren MM, Johnson DR, Braunschweig C, et al. *Guidelines for the Provision and Assessment of Nutrition Support Therapy in the Adult Critically Ill Patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.). JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2016; 40:159-211.
95. Gillanders L, Angstmann K, Ball P, Chapman-Kiddell C, Hardy G, Hope J et al. *AuSPEN clinical practice guideline for home parenteral nutrition patients in Australia and New Zealand. Nutrition*. 2008; 24:998-1012.
96. Pironi L, Arends J, Baxter J, Bozzetti F, Pelaez RB, Cuerda C, et al. *ESPEN endorsed recommendations. Definition and classification of intestinal failure in adults. Clin Nutr*. 2015; 34:171-80.
97. Yeh DD, Fuentes E, Quraishi SA, Cropano C, Kaafarani H, Lee J, et al. *Adequate Nutrition May Get You Home: Effect of Caloric/Protein Deficits on the Discharge Destination of Critically Ill Surgical Patients. JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2016; 40:37-44.
98. Heidegger CP, Berger MM, Graf S, Zingg W, Darmon P, Costanza MC, et al. *Optimisation of energy provision with supplemental parenteral nutrition in critically ill patients: a randomised controlled clinical trial. Lancet*. 2013; 381:385-93.
99. Zusman O, Theilla M, Cohen J, Kagan I, Bendavid I, Singer P. *Resting energy expenditure, calorie and protein consumption in critically ill patients: a retrospective cohort study. Crit Care*. 2016; 20:367.
100. Clark R, Vinnars E. *Early history of ESPEN. Clin Nutr*. 1994; 13:57-61.
101. Awad S, Herrod PJ, Forbes E, Lobo DN. *Knowledge and attitudes of surgical trainees towards nutritional support: food for thought. Clin Nutr*. 2010; 29:243-8.
102. Soguel L, Revelly JP, Schaller MD, Longchamp C, Berger MM. *Energy deficit and length of hospital stay can be reduced by a two-step quality improvement of nutrition therapy: The intensive care unit dietitian can make the difference. Crit Care Med*. 2012; 40:412-19.