

Soporte nutricional en pacientes con pancreatitis aguda grave

SERGIO IVÁN HOYOS DUQUE¹, MÓNICA MARCELA PELÁEZ HERNÁNDEZ²

RESUMEN

La pancreatitis aguda, especialmente en su forma grave, está asociada con una respuesta inflamatoria sistémica que lleva a un estado de hipermetabolismo e hipercatabolismo, en el que se requiere un excelente soporte nutricional que permita mantener la integridad estructural y la función de los órganos vitales con un estímulo mínimo de la secreción pancreática.

La nutrición parenteral total era el soporte de elección, que permitía obtener todos los beneficios de la nutrición temprana sin estimular la secreción pancreática; pero la evidencia actual muestra mayores beneficios con la nutrición enteral, porque se asocia con menos complicaciones infecciosas y metabólicas y con disminución en los costos. Por ello las guías actuales de tratamiento de la pancreatitis aguda grave recomiendan como primera elección el soporte nutricional enteral.

PALABRAS CLAVE

NUTRICIÓN ENTERAL
NUTRICIÓN PARENTERAL TOTAL
PANCREATITIS AGUDA GRAVE (PAG)

¹ Cirujano de hígado, vías biliares y páncreas, Hospital Pablo Tobón Uribe. Docente del Departamento de Cirugía, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

² Estudiante de XII semestre, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia. Joven investigadora del Grupo de Gastrohepatología.

Recibido: noviembre 22 de 2006

Aceptado: mayo 23 de 2007

SUMMARY

NUTRITIONAL SUPPORT IN PATIENTS WITH SEVERE ACUTE PANCREATITIS

Severe acute pancreatitis is associated with a systemic inflammatory response leading to a hypermetabolic, hypercatabolic condition; for those reasons, patients suffering from this disease require an excellent artificial nutritional support in order to maintain the structural integrity and the function of vital organs with minimal pancreatic secretion.

Total parenteral nutrition has been the standard practice in the treatment of patients with severe acute pancreatitis because of the favorable outcomes of early nutritional support while avoiding pancreatic stimulation; however, recent evidence suggests there are potentially greater benefits with enteral as compared with parenteral nutrition, including fewer septic and metabolic complications and lesser costs. That is why present guidelines for the management of acute pancreatitis recommend that enteral instead of parenteral nutrition be used in patients with severe acute pancreatitis.

KEY WORDS

ENTERAL NUTRITION

SEVERE ACUTE PANCREATITIS

TOTAL PARENTERAL NUTRITION

INTRODUCCIÓN

Se ha definido la pancreatitis aguda como una condición inflamatoria del páncreas que compromete de manera variable los tejidos peripancreáticos, e incluso puede llegar a ser causa de falla orgánica múltiple (FOM).^{1,2} La incidencia

anual de esta entidad varía entre diferentes países, pero se encuentran entre 5,4 y 79,8 casos por 100.000 habitantes^{3,4} y la tasa de mortalidad de la pancreatitis en general se estima entre 10 y 15%.^{5,6}

La gravedad varía desde cuadros leves en un 70-80% de los casos, hasta la pancreatitis aguda grave en un 20-30%. Es en la PAG donde se presenta la mayor tasa de complicaciones y muertes asociadas a la enfermedad;^{7,8} con tasas de mortalidad entre 9- 27%.^{9,10}

En general la mortalidad tiene dos picos en el curso de la pancreatitis: uno temprano, durante la primera semana, cuando se presentan el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) y la FOM; y otro tardío, después de la tercera semana, asociado a infección y sepsis.^{11,12}

En esta entidad se requiere un tratamiento interdisciplinario en el cual es fundamental el soporte nutricional, porque se pretende minimizar el catabolismo y suministrar los nutrientes necesarios para mantener el funcionamiento de los demás órganos. La respuesta metabólica del paciente, la gravedad de la enfermedad y el estado nutricional previo a la lesión, forman un perfil completo que ayuda en el diseño de la terapia nutricional.¹³

En los protocolos de tratamiento no estaba bien definido el tipo de nutrición que se debía utilizar, pero la evidencia demostró que la nutrición enteral (NE) se asociaba con menores costos y con disminución de las complicaciones sépticas y metabólicas,¹⁴ por lo que se revaluó el uso de la nutrición parenteral total (NPT) como primera opción de soporte.

Soporte nutricional

El comienzo temprano del soporte nutricional en el organismo en estado de estrés se basa en la

premisa de que el paciente con estado nutricional óptimo conserva todas las funciones fisiológicas, mientras que el desnutrido sacrifica la estructura magra y la función de sus órganos para obtener energía.

Se ha demostrado que la NE temprana tiene las siguientes ventajas: mejora el equilibrio nitrogenado, la reparación tisular, la función inmunológica y el funcionamiento de los sistemas celulares antioxidantes; disminuye la respuesta hipermetabólica y preserva la integridad de la mucosa intestinal. La nutrición enteral temprana en pacientes críticamente enfermos se ha asociado con menor incidencia de infecciones y más corta estancia hospitalaria.¹⁵

La primera discusión que se genera en torno al soporte nutricional en pacientes críticamente enfermos es definir la vía de administración de los nutrientes. Desde hace varias décadas se evidenció que la utilización parenteral de fórmulas nutricionales permitía reducir la mortalidad y algunas complicaciones, principalmente en pacientes desnutridos, al compararlos con los que no recibían ningún tipo de nutrición.¹⁶ Posteriormente se demostraron algunos riesgos del uso inapropiado de la NPT, lo que sin duda aumentaba la probabilidad de complicaciones iatrogénicas.

Estudios llevados a cabo en modelos animales¹⁷ mostraron que la NPT se asociaba con atrofia significativa de las vellosidades intestinales, que favorecía un aumento de la traslocación bacteriana y el desarrollo de complicaciones infecciosas. Por el contrario, la vía enteral se asocia con menos complicaciones infecciosas y metabólicas y con menor estancia hospitalaria; existe consenso en que se debe utilizar la vía más "natural" posible (oral, nasogástrica, postpilórica), pero no se deben desconocer los pacientes críticamente enfermos que no toleran la vía enteral o en quienes no es posible

insertar la sonda nasoyeyunal y es necesario implementar el soporte nutricional con NPT.¹⁷⁻²¹

Nutrición en pancreatitis aguda grave

Es creciente el interés por tratar de definir un tipo de soporte nutricional en pacientes con PAG, que sea seguro y esté asociado con menos complicaciones, menos días de estancia hospitalaria y menores costos. Anteriormente la vía de elección era la NPT pero se ha observado que favorece la presencia de alteraciones en la barrera intestinal por aumento de la permeabilidad²⁰⁻²² y alteración funcional de las células del epitelio intestinal.²³

Acerca de la seguridad de la administración enteral de nutrientes, algunos trabajos demuestran que el uso de la vía enteral distal al duodeno genera un estímulo semejante al de la NPT,²⁴ el cual es mínimo en cuanto a la secreción enzimática se refiere; Investigaciones como las de Bodoky y col.²⁵ y Pisters y col.²⁶ concluyen que la administración de nutrientes en el yeyuno, mediante la NE, no incrementa el volumen exocrino del páncreas, ni el bicarbonato, comparado con controles. Dar nutrición mediante sonda a yeyuno sin estimular el páncreas es favorable para el paciente, ya que lo que se busca es básicamente dejar el páncreas en reposo mientras el organismo logra la homeostasis para equilibrar todas sus funciones luego del insulto de la autodigestión del páncreas.

El tipo de nutrición enteral que se debe administrar al paciente con PAG es una fórmula oligomérica (parcialmente digerida), tanto por su bajo contenido de grasas como por el estado de ayuno previo y para lograr una adaptación intestinal adecuada; además, este tipo de fórmula minimiza las secreciones pancreáticas y favorece la absorción por tener algunos nutrientes hidrolizados.

La NE se puede administrar a través de sonda nasoyeyunal o sonda nasogástrica, sin embargo es

importante resaltar que en algunas ocasiones no se logra iniciar la NE de manera rápida debido a intolerancia a la fórmula o algún grado de ileus. Esto obliga a usar inicialmente nutrición mixta (NE más NPT), para mantener los requerimientos nutricionales en las etapas críticas de la enfermedad.

La administración de nutrientes por sonda nasogástrica es un método mencionado en muy pocos trabajos en la literatura, por lo tanto ahora no es aceptado como el método ideal de iniciar NE en pancreatitis aguda grave.

Eatock y col.²⁷ hicieron un estudio aleatorizado con 50 pacientes, en el que compararon los resultados de la NE por sonda nasoyeyunal y por sonda nasogástrica; las diferencias clínicas en términos de mortalidad, días de hospitalización y días en unidad de cuidados intensivos (UCI) no fueron estadísticamente significativas, lo que sugiere que la administración de nutrientes por sonda nasogástrica podría convertirse en una herramienta más del tratamiento nutricional de pacientes con PAG, evitando las dificultades asociadas a la inserción de una sonda nasoyeyunal. Resultados similares fueron los de Kumar y col.²⁸ cuyos pacientes con NE por sonda nasogástrica tuvieron buena tolerancia a la fórmula, sin presentar recurrencia de la enfermedad o aumento del dolor; igualmente, no se presentaron diferencias significativas con la NE por sonda nasoyeyunal en términos de días de hospitalización, tasas de infección, necesidad de cirugía o muerte.

Eckerwall y col.²⁹ en un estudio clínico aleatorizado compararon los resultados y la seguridad de la NE temprana por sonda nasogástrica con los de la nutrición parenteral en pacientes con pancreatitis aguda; con la NE obtuvieron mejores resultados en cuanto al control de la hiperglucemia, pero mayor tasa de complicaciones tempranas y poco impacto en la permeabilidad intestinal; sin embargo, en este estudio sólo la mitad de los pacientes tenía realmente PAG.

Evidencia sobre la NE en pacientes con PAG

Los mejores resultados de la NE en el manejo de pacientes con PAG se reflejan en la disminución de la respuesta inflamatoria, reducción en la incidencia de infección, cirugías y costos de la hospitalización³⁰

McClave y col.³¹ publicaron uno de los primeros estudios aleatorizados de NPT versus NE en 30 pacientes con pancreatitis aguda leve y pancreatitis crónica. Los resultados fueron mejores en los individuos que recibieron NE en términos de complicaciones, pero la única variable estadísticamente significativa fue el costo, cuatro veces mayor con la NPT. Por haber evaluado dos grupos diferentes de pancreatitis (aguda y crónica) y por ser cuadros leves este estudio no permite obtener datos concluyentes.

Uno de los trabajos que mejores aportes ha hecho sobre el uso y los beneficios de la NE sobre la NPT en pacientes con pancreatitis aguda grave es el de Kalfarentzos y col.³² Estos autores incluyeron 38 pacientes en quienes la gravedad de la pancreatitis se definió por los criterios de IMRIE, APACHE II, Balthazar y valores de PCR. Los individuos que habían recibido NE presentaron menor número de complicaciones sépticas ($p < 0.01$) y de complicaciones generales ($p < 0.05$); no hubo diferencias significativas en el requerimiento de antibióticos ni en la duración de la estancia hospitalaria. Nuevamente se confirmó la diferencia en los costos de la NE y la NPT.

Windsor y col.³³ estudiaron 34 pacientes, 13 de ellos con criterios de PAG, definidos por la clasificación de IMRIE. Obtuvieron mejores resultados con la NE que con la NPT, no sólo en cuanto a morbilidad, sino también en lo referente a la necesidad de cirugía y de UCI.

En un metanálisis, que incluyó seis ensayos clínicos aleatorizados y un total de 263 pacientes, se

compararon la NE y la nutrición parenteral en pacientes con pancreatitis aguda; se halló que la NE estaba asociada con menor frecuencia de infección ($p = 0.004$), cirugía ($p = 0.05$) y estancia hospitalaria ($p < 0.001$). Sin embargo, no hubo diferencias significativas en la mortalidad ni en la incidencia de complicaciones diferentes a la infección.³⁴

La publicación más reciente de McClave y col.³⁵ es una revisión de los resultados del soporte nutricional en pacientes con pancreatitis aguda; se demostró nuevamente que el uso de la NE está asociado con una reducción significativa de las complicaciones infecciosas ($p = 0.001$) y con menos días de estancia hospitalaria ($p < 0.0001$) pero que no tiene efecto en la mortalidad ($p = 0.72$). Los resultados de algunos estudios allí analizados sugieren que la NE, comparada con la NPT, reduce el estrés oxidativo, favorece la resolución rápida del proceso y cuesta menos.

La hiperglucemia como complicación metabólica en pacientes críticamente enfermos se ha asociado a dos situaciones: la primera es una respuesta metabólica aguda inducida por el estrés y el desarrollo de resistencia a la acción de la insulina por el aumento de hormonas contrarreguladoras como glucagón, adrenalina y cortisol. La segunda explicación es el exceso de administración de calorías o sobrealimentación, que se presenta particularmente con la NPT.³⁶⁻³⁸ Esta es una de las complicaciones más frecuentemente asociadas a la NPT en pacientes con PAG; sin embargo, en la actualidad se argumenta que la mayoría de los estudios sobre nutrición en pacientes con PAG se hicieron antes de observar la asociación que existe entre un control estricto de la glucemia en pacientes en UCI y la reducción de las complicaciones infecciosas y renales, de la necesidad de soporte ventilatorio y de la mortalidad.³⁹⁻⁴¹ Es probable que muchas de las complicaciones asociadas a la NPT sean ocasionadas por la hiperglucemia⁴² que es frecuente en los pacientes con este tipo de soporte nutricional, y se debe pensar en la necesidad de

incluir en los protocolos esquemas con insulina que permitan mantener estados de normoglucemia.

Existen pocos estudios en Colombia que muestren los resultados locales del soporte nutricional en pacientes con PAG; un estudio observacional descriptivo realizado en el Hospital Pablo Tobón Uribe, de Medellín, ha mostrado un mayor uso de la nutrición enteral temprana en estos pacientes, al igual que un menor número de complicaciones metabólicas, menos días de estancia hospitalaria, menor necesidad de UCI y menos costos.⁴³

Con la evidencia existente hasta hoy, varios expertos recomiendan la NE como el soporte nutricional de primera elección en el tratamiento del paciente con pancreatitis aguda grave.^{30,41-48}

Inmunonutrición en el paciente con PAG

En la última década, nutrientes como la glutamina, ácidos grasos omega-3 y nucleótidos han sido combinados para enriquecer las formulas de nutrición enteral con el fin de obtener mejores resultados en pacientes críticamente enfermos.^{49,50} Este tipo de nutrición busca modular la respuesta inmunológica con el fin de revertir la inmunosupresión y el proceso inflamatorio, mediante nutrientes inmunoestimulantes o substratos energéticos especiales.

Son poco los estudios realizados en PAG^{51,52} pero en general estos nuevos nutrientes han demostrado modular la respuesta inflamatoria, mejorar la función inmunológica y disminuir la traslocación de bacterias intestinales.

Ha sido utilizada en pacientes con estado hipercatabólico causado por cirugía, cáncer o quemaduras extensas, los nutrientes más estudiados son glutamina y arginina, ácido graso omega-3, ácido eicosapentaenoico, ácido docosahexanoico, vitamina A, zinc y probióticos. Sin embargo esta nueva forma

de nutrición debe ser mirada con cautela ya que en ocasiones puede aumentar la respuesta inflamatoria y producir daño tisular^{53,54}.

BIBLIOGRAFÍA

1. Abou-Assi S, O'Keefe SJD. Nutrition in acute pancreatitis. *Am J Clin Gastroenterol* 2001; 32: 203-209.
2. Kingsnorth A. role of cytokines and their inhibitors in acute pancreatitis. *Gut* 1997; 4: 1-4.
3. Toouli J, Brooke-Smith M, Bassi C, Carri-Locke D, Telford J, Freeny P, et al. Guidelines for the management of acute pancreatitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2002; 17 (Suppl): S15-S39.
4. Sekimoto M, Takada T, Kawarada Y, Hirata K, Mayumi T, Yoshida M, et al. JPN Guidelines for the management of acute pancreatitis: epidemiology, etiology, natural history, and outcome predictors in acute pancreatitis. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2006; 13:10-24.
5. Mann DV, Hershman MJ, Hittinger R, Glazer G. Multicentre audit of death from acute pancreatitis. *Br J Surg* 1994; 81: 890-893.
6. Yousaf M, Mccallion K, Diamond T. Management of severe acute pancreatitis. *Br J Surg* 2003; 90: 407-420.
7. Lobo D, Memon M, Allison S, Rowlands BJ. Evolution of nutritional support in acute pancreatitis. *Br J Surg* 2000; 87: 695-707.
8. Whitcomb DC. Acute pancreatitis. *N Engl J Med* 2006; 354: 2142-2150.
9. Gloor B, Muller CA, Worni M, Martignoni ME, Uhl W, Burchler MW. Late mortality in patients with severe acute pancreatitis. *Br J Surg* 2001; 88: 975-979.
10. Appellos S, Lindgren S, Borgstrom A. Short and long term outcome of severe acute pancreatitis. *Eur J Surg* 2001; 167: 281-286.
11. Buter A, Imrie CW, Carter CR, Evans S, Mckay CJ. Dynamic nature of early organ dysfunction determines outcome in acute pancreatitis. *Br J Surg* 2002; 89: 298-302.
12. Blum T, Maisonneuve P, Lowenfels AB, Lankisch PG. Fatal outcome in acute pancreatitis: its occurrence and early prediction. *Pancreatology* 2001; 1: 237-241.
13. González MA, Restrepo B. Soporte nutricional y metabólico en el paciente críticamente enfermo. En: González M, Restrepo G, Sanín A. *Fundamentos de Medicina, Paciente en estado crítico*, 3a ed. Medellín: CIB; 2003. p. 56-73.
14. Abou-Assi S, Craig K, O'Keefe S. Hypocaloric jejunal feeding is better than total parenteral nutrition in acute pancreatitis: Results of a randomized comparative study. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 2255-2262.
15. Marik PE, Zaloga GP. Early enteral nutrition in acutely ill patients: a systematic review. *Crit Care Med* 2001; 29: 2264-2270.
16. Jeejeebhoy K. Total parenteral nutrition: Potion or poison? *Am J Clin Nutr* 2001; 74: 160-163.
17. Miura S, Tanaka S, Yoshioka M, Serizawa H, Tashiro H, Shiozaki H, et al. Changes in intestinal absorption of nutrients and brush border glycoproteins after total parenteral nutrition in rats. *Gut* 1992; 33: 484-489.
18. Varga P, Griffiths R, Chioloro R, Nitenberg G, Lerverve X, Pertkiewicz M, et al. Is parenteral nutrition guilty? *Intensive Care Med* 2003; 29: 1861-1864.
19. Marik PE, Pinsky M. Death by parenteral nutrition. *Intensive Care Med* 2003; 29: 867-869.
20. Buchman AL, Moukarzel AA, Bhuta S, et al. Parenteral nutrition is associated with intestinal morphologic and functional changes in humans. *J Parenterl Enteral Nutr* 1995; 19: 453-460.
21. Wicks C, Somasundaram S, Bjarnason I, et al. Comparison of enteral feeding and total parenteral nutrition after liver transplantation. *Lancet* 1994; 344: 837-840.
22. Kalfarentzos FE, Karavias DD, Karatzas TM, Alevizatos BA, Androulakis JA. Total parenteral nutrition in severe acute pancreatitis. *J Am Coll Nutr* 1991; 10: 156-162.

23. Thompson JS. The intestinal response to critical illness. *Am J Gastroenterol* 1995; 90: 190-200.
24. McClave S, Ritchie C. Artificial nutrition in pancreatic disease: ¿What lessons have we learned from the literature? *Clin Nutr* 2000; 19: 1-6.
25. Bodoky G, Harsanyi L, Pap A, Tihanyi T, Flautner L. Effect of enteral nutrition on exocrine pancreatic function. *Am J Surg* 1991;161: 144-148.
26. Pisters PW, Ranson JHC. Nutritional support for acute pancreatitis. *Surg Gynecol Obstet* 1992; 175: 275-284.
27. Eatock FC, Chong P, Menezes M, Murray L, Mckay CJ, Carter R. A randomized study of early nasogastric versus nasojejunal feeding in severe acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 432-439.
28. Kumar A, Singh M, Prakash S, Saraya A, Joshi YK. Early enteral nutrition in severe acute pancreatitis: A prospective randomized controlled trial comparing nasojejunal and nasogastric routes. *J Clin Gastroenterol* 2006; 40: 431-434.
29. Eckerwall GE, Axelsson JA, Andersson RG. Early nasogastric feeding in predicted severe acute pancreatitis. A clinical randomized study. *Ann Surg* 2006; 244: 959-967.
30. Takeda K, Takada T, Kawarada Y, Hirata K, Mayumi T, Yoshida M, et al. JPN Guidelines for the management of acute pancreatitis: medical management of acute pancreatitis. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2006; 13: 42-47.
31. McClave S, Greene L, Snider H, Makk LJ, Cheadle WG, Owens NA, et al. Comparison of the safety of early enteral vs. parenteral nutrition in mild acute pancreatitis. *J Parenter Enteral Nutr* 1997; 21:14-20.
32. Kalfarentzos F, Kehagias J, Mead N, Kokkinis K, Gogos CA. Enteral nutrition is superior to parenteral nutrition in severe acute pancreatitis: results of a randomized prospective trial. *Br J Surg* 1997; 84: 1665-1669.
33. Windsor A, Kanwar S, Li AG, Barnes E, Guthrie JA, Spark JI, et al. Compared with parenteral nutrition, enteral feeding attenuates the acute phase response and improves disease severity in acute pancreatitis. *Gut* 1998; 42: 431-435.
34. Marik P, Zaloga G. Meta-analysis of parenteral nutrition versus enteral nutrition in patients with acute pancreatitis. *BMJ* 2004; 328: 1407-1413.
35. McClave SA, Chang WK, Dhaliwal R, Heyland DK. Nutrition support in acute pancreatitis: A systematic review of the literature. *J Parenter Enteral Nutr* 2006; 30:143-156.
36. Alaedeen DI, Walsh MC, Chwals WJ. Total parenteral nutrition-associated hyperglycemia correlates with prolonged mechanical ventilation and hospital stay in septic infants. *J Pediatr Surg* 2006; 41: 239-244.
37. Bristian BR. Update on total parenteral nutrition. *Am J Clin Nutr* 2001; 74: 153-154.
38. Varga P, Griffiths R, Chioloro R, Nitenberg G, Leverve X, Pertkiewicz M, et al. Is parenteral nutrition guilty? *Intensive Care Med* 2003; 29: 1861-1864.
39. Van Den BG, Wouters P, Weekers F, et al. Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med* 2001; 345: 1359-1367.
40. Thorell A, Rooyackers O, Myrenfors P, et al. Intensive insulin treatment in critically ill trauma patients normalizes glucose by reducing endogenous glucose production. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 5382-5386.
41. Cheung NW, Napier B, Zaccaria C, et al. Hyperglycemia is associated with adverse outcomes in patients receiving total parenteral nutrition. *Diabetes Care* 2005; 28: 2367-2371.
42. Nathens A, Randall J, Beale RJ, Cook DJ, Moreno RP, Romand JA, et al. Management of the critically ill patient with severe acute pancreatitis. *Crit Care Med* 2004; 32: 2524-2536.
43. Hoyos S, Henao K, Giraldo N, Saldarriaga N, Restrepo MV, Cacante J. Evaluación del soporte nutricional en la pancreatitis aguda severa. *Lecturas sobre nutrición* 2001; 8: 65-70.
44. Swaroop VS, Chari ST, Clain JE. Severe acute pancreatitis. *JAMA* 2004; 23: 2865-2868.

45. UK Working party on acute pancreatitis. UK guidelines for the management of acute pancreatitis. *Gut* 2005; 54 (Suppl III) iii1-iii9.
46. Mitchell RM, Byrne MF, Baillie J. Pancreatitis. *Lancet* 2003; 361: 1447-1455.
47. Montero JG, García A, Ordóñez FJ. Soporte nutricional en la pancreatitis aguda. *Nutr Hosp* 2005; 20: 25-27.
48. Oláh A, Pardavi G, Belágyi T, Nagy A, Issekutz A, Mohamed G. Early nasojejunal feeding in acute pancreatitis is associated with a lower complication rate. *Nutrition* 2002; 18: 259-262.
49. Saffle JR, Wiebke G, Jennings K, Morris SE, Barton RG. Randomized trial of immune-enhancing enteral nutrition in burn patients. *J Trauma* 1997; 42: 793-800.
50. Bower RH, Cerra FB, Bershady B, Licari JJ, Hoyt DB, Jensen GL, et al. Early enteral administration of formula (Impact) supplemented with arginine, nucleotides and fish oil in intensive care unit patients: results of a multicenter, prospective, randomized, clinical trial. *Crit Care Medicine* 1995; 23: 436-449.
51. Gyula F, János M, Yvette M, László L. Surgical management and complex treatment of infected pancreatic necrosis: 18-year experience at a single center. *J Gastrointest Surg* 2006; 10: 278-285.
52. Pearce CB, Sadek SA, Walters AM, Goggin PM, Somers SS, Toh SK, et al. A double-blind, randomised, controlled trial to study the effects of an enteral feed supplemented with glutamine, arginine, and omega-3 fatty acid in predicted acute severe pancreatitis. *JOP* 2006; 10; 7: 361-371.
53. Levy J, Turkish A. Protective nutrients. *Curr Opin Gastroenterol* 2002; 18: 717-722.
54. Radrizzani D, Bertolini G, Facchini R, Simini B, Bruzzone P, Zanforlin G, et al. Early enteral immunonutrition vs. parenteral nutrition in critically ill patients without severe sepsis: a randomized clinical trial. *Intensive Care Med.* 2006; 32: 1191-1198.

