



Micronutrientes en pacientes críticos adultos: revisión de alcance sobre la suplementación parenteral

Micronutrients in adult critically ill patients: scoping review on parenteral supplementation

Micronutrientes em doentes adultos em estado crítico: uma análise de escopo da suplementação parentérica

Judit Perales Pascual^{1*}, Ana López Pérez², María López Pérez³.

Recibido: 25 de marzo de 2024. Aceptado: 8 de agosto de 2024.

Publicado en línea: 12 de agosto de 2024.

<https://doi.org/10.35454/rncm.v7n3.637>

Resumen

Introducción: se estima que la prevalencia de desnutrición entre los pacientes hospitalizados es de un 30,00 %-50,00 %.

Objetivo: analizar la evidencia publicada sobre el aporte necesario de micronutrientes y calcio en pacientes críticos adultos.

Métodos: entre enero y noviembre del 2023 se realizó una búsqueda en las distintas bases de datos de la literatura científica sin imponer limitaciones estrictas. Se revisaron mayoritariamente metaanálisis, ensayos clínicos aleatorizados y revisiones sistemáticas.

Resultados: la administración de selenio se correlacionó con la gravedad de la sepsis, pero no se puede establecer una recomendación. Se sugiere que las dosis de zinc de las soluciones de oligoelementos son deficientes y su aporte se relaciona con una menor mortalidad hospitalaria. El suministro de calcio puede mejorar la supervivencia a 28 días, y su déficit se asoció a una mayor mortalidad; sin embargo, si la hipocalcemia es leve o asintomática, no se recomienda la suplementación. Del mismo modo, los resultados obtenidos con respecto a las vitaminas analizadas (C, D, E) indican que no se puede recomendar la suplementación.

Conclusiones: el aporte de bajas dosis de oligoelementos y vitaminas es seguro y está justificado. Con respecto a las vitaminas E y D, y al selenio y el zinc, existen estudios contradictorios, no se establecen recomendaciones precisas en pacientes

Summary

Introduction: it is estimated that the prevalence of malnutrition among hospitalized patients is between 30.00 % and 50.00 %.

Objective: to examine the published evidence regarding the necessary intake of micronutrients and calcium in adult critically ill patients.

Methods: between January and November 2023, a search was conducted in various databases of scientific literature without imposing strict limitations. The search primarily focused on meta-analyses, randomized clinical trials, and systematic reviews.

Results: selenium administration correlates with the severity of sepsis; however, a recommendation cannot be established. Zinc doses in trace element solutions are suggested to be deficient, with their provision associated with lower hospital mortality. Calcium supplementation may improve 28-day survival, with its deficiency linked to higher mortality. However, if hypocalcemia is mild or asymptomatic, supplementation is not recommended. Similarly, results obtained regarding the various analyzed vitamins (C, D, E) indicate that supplementation cannot be recommended.

Conclusions: the provision of low doses of trace elements and vitamins is safe and justified. Regarding vitamins E, D, selenium, and zinc, there are contradictory studies, and no precise recommendation is established for patients with increased

Resumo

Introdução: estima-se que a prevalência de desnutrição entre os pacientes hospitalizados seja de 30,00-50,00%.

Objetivo: examinar a evidência publicada sobre a ingestão necessária de micronutrientes e cálcio em doentes adultos em estado crítico.

Métodos: entre janeiro e novembro de 2023, uma busca foi realizada em várias bases de dados da literatura científica sem impor limitações estritas. A maioria dos estudos revisados foram meta-análises, ensaios clínicos randomizados e revisões sistemáticas.

Resultados: a administração de selênio correlaciona-se com a gravidade da sepse, porém, não é possível estabelecer uma recomendação. Sugere-se que as doses de zinco nas soluções de oligoelementos sejam deficientes, sendo sua administração associada a uma menor mortalidade hospitalar. O aporte de cálcio pode melhorar a sobrevivência em 28 dias, com seu déficit associado a uma maior mortalidade; no entanto, se a hipocalcemia for leve ou assintomática, não se recomenda suplementação. Da mesma forma, os resultados obtidos em relação às diferentes vitaminas analisadas (C, D, E) indicam que a suplementação não pode ser recomendada.

Conclusões: o fornecimento de baixas doses de oligoelementos e vitaminas é seguro e justificado. Em relação às vitaminas E, D, selênio e zinco, existem estudos contraditórios, não sendo estabelecida



con requerimientos aumentados. La administración de vitamina C a altas dosis no parece presentar ningún efecto clínico significativo en pacientes sépticos. Ninguna guía recomienda suplementar una hipocalcemia leve.

Palabras clave: cuidados críticos; micronutrientes; oligoelementos; vitaminas; electrolitos; revisión.

requirements. High-dose vitamin C administration does not appear to present any significant clinical effect in septic patients. No guideline recommends supplementing mild hypocalcemia.

Keywords: critical care; micronutrients; trace elements; vitamins; electrolytes; review.

uma recomendação precisa para pacientes com necessidades aumentadas. A administração de vitamina C em altas doses não parece apresentar nenhum efeito clínico significativo em pacientes sépticos. Nenhuma orientação recomenda a suplementação de hipocalcemia leve.

Palavras-chave: cuidados críticos; micronutrientes; oligoelementos; vitaminas; eletrolitos; revisão.

¹ Servicio de Farmacia Hospitalaria, Hospital Nuestra Señora de Gracia, Zaragoza, España.

² Servicio de Farmacia Hospitalaria, Hospital Ernest Lluch Martin, Calatayud, España.

³ Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario de Burgos, Burgos, España.

*Correspondencia: Judit Perales Pascual. judit.perales.pascual@gmail.com

INTRODUCCIÓN

Un estado nutricional correcto es aquel que permite un funcionamiento óptimo de las funciones celulares y refleja el grado en el que se cubren las necesidades fisiológicas de energía y nutrientes⁽¹⁾. Actualmente, la desnutrición continúa siendo uno de los principales problemas de salud en el mundo, y además es la causa más frecuente de morbilidad⁽²⁾. En concreto, afecta de forma destacable al conjunto de pacientes hospitalizados en los cuales la dificultad/incapacidad para la ingesta y la enfermedad son comunes, adquiriendo una denominación propia: *desnutrición hospitalaria*⁽³⁾. Se estima que la prevalencia de desnutrición entre los pacientes hospitalizados es de un 30- 50,00 %⁽⁴⁾, prevalencia que se incrementa conforme se alarga la estancia hospitalaria y se asocia con resultados clínicos deficientes, mayor morbilidad, estancias hospitalarias más prolongadas y mayor costo hospitalario.

En un reciente estudio, un “45,00 % de los pacientes ingresados en la unidad de cuidados intensivos (UCI) cumplía criterios de desnutrición”⁽⁵⁾. De acuerdo con las recomendaciones elaboradas por el Grupo de Trabajo de Metabolismo y Nutrición de la Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias (SEMICYUC), la prevalencia oscila entre el 30,00 % y el 55,00 % de los pacientes ingresados en la UCI⁽⁶⁾.

El paciente crítico se encuentra en una situación hipercatabólica, en la que su estado nutricional determinará su evolución^(7,8). Las guías clínicas de nutrición clínica en cuidados intensivos, publicadas en 2019 por

la Sociedad Europea de Nutrición Enteral y Parenteral (ESPEN), recomiendan considerar la terapia nutricional en todos los pacientes ingresados en la UCI, principalmente durante las primeras 48 horas de ingreso⁽⁹⁾. De este modo, en el ámbito hospitalario, en ocasiones se debe recurrir a la nutrición parenteral (NP). La NP es de elección cuando no se pueden satisfacer los requerimientos nutricionales por vía enteral u oral, o mediante el uso de sondas enterales debido a la existencia de disfunción del tubo gastrointestinal. Es fundamental tener un sistema inmunitario competente para mantener un adecuado estado nutricional y para mejorar el pronóstico de la enfermedad⁽¹⁰⁾.

Las necesidades de micronutrientes (vitaminas y oligoelementos) y electrolitos en situaciones patológicas pueden verse alteradas, lo que da lugar a distintas deficiencias, que pueden tener consecuencias clínicas diferentes en función del micronutriente o electrolito⁽¹¹⁾ que se trate, y esto puede desencadenar o agravar una situación patológica^(12,13); por tanto, es necesario adicionarlos de forma individual en función de los requerimientos del paciente. Se deben valorar la naturaleza y la gravedad del paciente en función de su patología, pronóstico, expectativas terapéuticas y estado nutricional⁽¹⁴⁾, lo que es especialmente relevante en pacientes con grandes quemaduras debido al alto nivel de estrés al que se encuentran sometidos.

Al hablar de macronutrientes, se encuentran distintos estudios publicados, pero al centrarse en la suplementación por vía parenteral de micronutrientes y electrolitos se observa que para algunos de ellos existen menos estu-

dios, de poca evidencia y con resultados contradictorios (muchos de ellos no están comercializados de forma individual, lo que dificulta los estudios que se centran en los niveles plasmáticos y no en la suplementación individual de los mismos). Así, el objetivo de esta revisión es analizar la evidencia publicada sobre el aporte necesario de micronutrientes y calcio que generan mayor duda en la comunidad científica para conseguir un adecuado funcionamiento fisiológico en los pacientes críticos cuando no se pueden satisfacer los requerimientos nutricionales por distintas circunstancias.

PUNTOS CLAVE

- La prevalencia de desnutrición de los pacientes ingresados en la Unidad de Cuidado Intensivo (UCI) oscila entre el 30,00 % y el 55,00 %.
- La desnutrición se asocia con malos resultados clínicos, estancias hospitalarias prolongadas, mayor morbimortalidad y mayor costo hospitalario.
- Las necesidades de micronutrientes y electrolitos en situaciones patológicas pueden alterarse, lo que da lugar a distintas deficiencias que podrán desencadenar o agravar una situación patológica.
- Los estudios publicados sobre el aporte de micronutrientes y electrolitos en el paciente crítico son escasos y con baja evidencia.
- En los últimos años se han llevado a cabo distintas revisiones sistemáticas, metaanálisis y ensayos clínicos aleatorizados (ECA) sobre el aporte de selenio, zinc, calcio, vitamina C, E y D, y aún existe controversia en los resultados, lo que dificulta la realización de recomendaciones.

METODOLOGÍA DE BÚSQUEDA

La búsqueda de información se realizó en bases de datos de la literatura científica (PubMed, SciELO, Google Académico y Cochrane Database of Systemic Reviews) en inglés y español entre enero y noviembre del 2023. Los términos de búsqueda iniciales fueron: “micronutrientes/micronutrients”, “oligoelementos/oligoelements”, “electrólitos/electrolytes”, “vitaminas/vitamins” y “cuidados críticos/critical care”. Se buscó la relación entre los mencionados términos de búsqueda y cuidados críticos, como micronutrients [AND] critical care. La literatura encontrada era compleja y heterogénea, por lo que no se impusieron limitaciones estrictas en la selección de estudios desde el principio, pero se realizaron búsquedas más sensibles en las que la pobla-

ción de estudio se encontraba en estado crítico y recibía suplementación con micronutrientes o electrolitos.

Debido a la gran cantidad de artículos encontrados, la búsqueda se centró en aquellos de evidencia más reciente, publicados entre 2013 y 2023 con acceso a texto completo. Sin embargo, en algunos casos, debido a la relevancia de la evidencia generada anteriormente, citada en muchas revisiones y metaanálisis se decidió incluir estudios anteriores al 2013; del mismo modo se actuaba si se encontraba muy citado algún artículo original, incluso aunque fuese de población pediátrica. Se abarcaron revisiones, revisiones sistemáticas, metaanálisis y ensayos clínicos controlados (ECA), y se eliminaron aquellos artículos que no presentaban evidencias (para aquellos micronutrientes que no son administrados por vía parenteral de forma individual, no están comercializados, se incluyeron estudios que estudiaran la vía enteral).

Posteriormente, de cada asociación se seleccionaron los artículos más relevantes, se confirmó la presencia de los términos indicados en el título y adecuación. Se obtuvieron 108 registros luego de eliminar duplicados; de estos, luego analizar y reconfirmar el contenido del artículo por su título se seleccionaron 74 para revisar el resumen, y de estos, 39 para evaluar el texto completo; finalmente se incluyeron 28 estudios. El diagrama de identificación y selección de estudios se encuentra en la Figura 1.

RESULTADOS

La influencia del papel de los micronutrientes en la respuesta inmunitaria de los pacientes críticos es una realidad constatada⁽¹⁵⁾. De acuerdo con las guías clínicas de Asociación Médica Estadounidense (AMA), Sociedad Estadounidense de Nutrición Parenteral y Enteral (ASPEN) y Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA), el aporte de oligoelementos y vitaminas recomendados en una NP en un paciente sin requerimientos aumentados se encuentran en la Tabla 1⁽¹⁰⁾.

No obstante, los pacientes en estado crítico presentan estas necesidades aumentadas. En las Tablas 2 y 3 se encuentran las fuentes, los objetivos y los resultados de los estudios incluidos en esta revisión con selenio, zinc y calcio y vitaminas C, D y E, respectivamente.

ANÁLISIS Y DISCUSIÓN

En los últimos años se ha descrito el grado de estrés oxidativo que sufren los pacientes en estado crítico en situaciones como choque cardiogénico, síndrome de

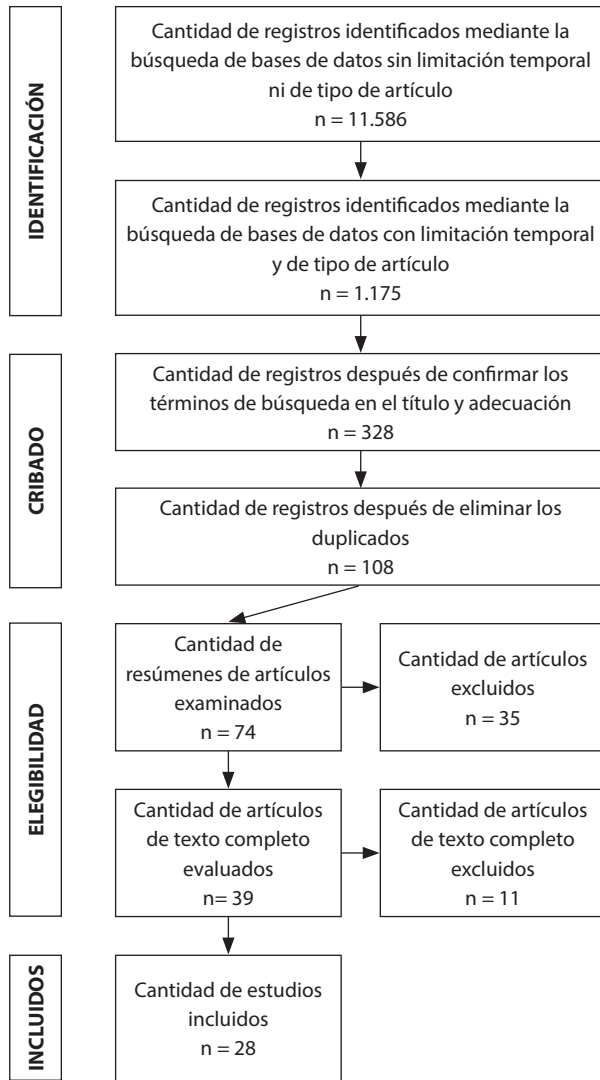


Figura 1. Diagrama de identificación y selección de estudios. Figura propiedad de las autoras.

dificultad respiratoria aguda, sepsis o pacientes con grandes quemaduras.

Los oligoelementos selenio y zinc se clasifican como cofactores enzimáticos antioxidantes, ya que participan en distintos procesos de la red antioxidante. Además, las vitaminas E y C, entre otras, actúan como captadores de radicales libres.

Administración de oligoelementos

Selenio

El selenio es cofactor enzimático de más de 30 selenoproteínas⁽⁴³⁻⁴⁵⁾ con propiedades antioxidantes,

Tabla 1. Requerimientos de vitaminas y oligoelementos en nutrición parenteral

Vitaminas/oligoelementos		AMA	FDA/ ASPEN
Vitaminas liposolubles	A (retinol)	3300 UI	3300 UI
	D (ergocalciferol)	200 UI	200 UI
	E (tocoferol α)	10 mg	10 mg
	K (filoquinona)	100 µg	150 µg
Vitaminas hidrosolubles	B ₁ (tiamina)	3 mg	6 mg
	B ₂ (riboflavina)	3,6 mg	3,6 mg
	B ₆ (piridoxina)	4 mg	6 mg
	B ₁₂ (cianocobalamina)	5 µg	5 µg
	C (ácido ascórbico)	100 µg	200 µg
	Ácido fólico	400 µg	600 µg
	Nicotinamida	40 mg	40 mg
Oligoelementos	Ácido pantoténico	15 mg	15 mg
	Biotina	60 µg	60 µg
	Cobre	0,5-1,5 mg	0,3-0,5 mg
	Cromo	10-15 µg	
	Manganeso	150-800 µg	60-100 µg
	Selenio		20-60 µg
Zinc	2,5-5 mg	3-5 mg	

AMA, Asociación Médica Estadounidense; ASPEN, Sociedad Estadounidense de Nutrición Parenteral y Enteral; FDA, Administración de Alimentos y Medicamentos. Tomada de:⁽¹²⁾.

antiinflamatorias e inmunomoduladoras⁽¹³⁾. Su monitorización plasmática es frecuente en pacientes críticos. La revisión de Koekkoek y colaboradores, publicada en 2016⁽¹³⁾, recoge la evaluación de los niveles de selenio medio en la primera semana de ingreso de 175 pacientes y se obtuvieron valores inferiores a los observados en individuos sanos en todos los pacientes del estudio. Esto fue corroborado por Forceville y colaboradores, que evaluaron el selenio en plasma en 134 pacientes ingresados en la UCI y también obtuvieron bajos niveles en todos los pacientes^(13,46). Jang y colaboradores (162 pacientes) no encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los niveles de selenio de su

Tabla 2. Principales características de los estudios con selenio, zinc y calcio incluidos en la revisión

Autor, año de publicación, micronutriente o electrolito	Tipo de estudio y tamaño de la muestra	Objetivo	Resultados relacionados con la suplementación
Koekkoek WA y colaboradores, 2016 ⁽¹³⁾ Selenio, zinc, vitaminas A, C y E	Revisión narrativa	Resumir los mecanismos y el estado antioxidante, así como los efectos de la suplementación en pacientes críticos de las vitaminas antioxidantes A, C y E y los cofactores enzimáticos selenio y zinc.	Los estudios revisados en pacientes críticos muestran resultados discordantes. En la actualidad, sigue sin estar claro si la suplementación de micronutrientes antioxidantes tiene algún beneficio clínico en pacientes en estado crítico, ya que algunos estudios muestran claros beneficios, mientras que otros demuestran resultados neutros e incluso perjudiciales.
Li S y colaboradores, 2019 ⁽¹⁴⁾ Selenio	Metaanálisis	Comprender los resultados clínicos del tratamiento con selenio en pacientes con sepsis.	El tratamiento con selenio no se asoció con una disminución de la mortalidad. Se obtuvo un RR (IC 95%) del 0,94 (0,82-1,06) al día 28; 0,73 (0,36-1,47) el día 90 y 1,16 (0,78-1,71) a los seis meses. La administración de selenio no mostró una eficacia favorable en la incidencia de insuficiencia renal (0,65 [0,41-1,03]), infección secundaria o duración de la ventilación mecánica (0,96 [0,87-1,06]). Sí redujo la duración del tratamiento vasopresor en pacientes con sepsis (diferencia de medias estándar [IC 95%]) en -0,75 (-1,37 a -0,13), el tiempo de estancia en la unidad de cuidados intensivos y en el hospital en -0,15 (IC: -0,25 a -0,04) y la incidencia de neumonía asociada a la ventilación mecánica en -1,22 (-2,44 a -0,01).
Alhazzani y colaboradores, 2013 ⁽¹⁶⁾ Selenio	Metaanálisis	Determinar la eficacia y seguridad de la suplementación con altas dosis de selenio en comparación con placebo para la reducción de la mortalidad en pacientes críticos con sepsis.	La administración de selenio en comparación con placebo se asoció con una menor mortalidad (OR: 0,73 [0,54- 0,98]; $p = 0,03$). Sin embargo, entre ambos grupos no hubo diferencias en la duración de la estancia en la UCI (diferencia de medias: 2,03 [-0,51 - 4,56]; $p = 0,12$) ni en la neumonía nosocomial (OR: 0,83 [0,28-2,49]; $p = 0,74$).
Landuci y colaboradores, 2014 ⁽¹⁷⁾ Selenio	Metaanálisis	Demostrar que la suplementación intravenosa con selenio podría promover el estado antioxidante y ayudar a proteger contra la infección y el fallo orgánico, mejorando el resultado en pacientes críticos.	La suplementación con selenio se asoció con una reducción de la mortalidad a los 28 días con significación estadística límite (cociente de riesgos = 0,84; IC 95 %: 0,71-0,99; $p = 0,04$). El análisis de subgrupos predefinidos no detectó efectos significativos en relación con la suplementación con dosis de selenio ≤ 500 $\mu\text{g}/\text{día}$, la administración de una dosis de carga con un bolo y la duración del tratamiento. Solo dos estudios analizaron la mortalidad a los seis meses y no pudieron mostrar diferencias. No se pudieron demostrar efectos sobre la duración de la estancia hospitalaria, las infecciones pulmonares o la insuficiencia renal.
Huang TS y colaboradores, 2013 ^(18,19) Selenio	Revisión sistemática y metaanálisis	Evaluar la eficacia de la suplementación parenteral con selenio en los resultados clínicos.	El tratamiento con selenio parenteral redujo significativamente la mortalidad en los pacientes críticos con sepsis (RR: 0,83; IC 95%: 0,70-0,99; $p = 0,04$). Los análisis de subgrupos demostraron que el esquema de administración que empleaba una duración más prolongada (RR: 0,77; IC 95 %: 0,63-0,94; $p = 0,01$), bolos de carga (RR: 0,73; IC 95 %: 0,58-0,94; $p = 0,01$) o tratamiento con dosis altas de selenio (RR: 0,77; IC 95%: 0,61-0,99; $p = 0,04$) podría asociarse con un menor riesgo de mortalidad.

Tabla 2. Principales características de los estudios con selenio, zinc y calcio incluidos en la revisión
(continuación)

Autor, año de publicación, micronutriente o electrolito	Tipo de estudio y tamaño de la muestra	Objetivo	Resultados relacionados con la suplementación
Mousavi MA y colaboradores, 2020 ⁽²⁰⁾ Selenio	Revisión sistemática y metaanálisis	Presentar estudios y revisiones en el campo de la administración de selenio como antioxidante en pacientes críticos.	El análisis conjunto de los 24 ensayos no mostró resultados estadísticos en la administración parenteral diaria de selenio sobre la duración de la estancia hospitalaria y en la UCI, la duración de la ventilación mecánica, las complicaciones infecciosas, la IRA, la supervivencia y los niveles de creatinina sérica ($p > 0,05$). El análisis de subgrupos mostró que la administración parenteral diaria de selenio (en dosis superiores a 1000 µg/día) aumentó la duración de la estancia en la UCI en 4,48 veces (IC 95%: -0,5 a -9,46, $p = 0,07$). La suplementación en la primera y siguiente dosis de $\leq 1000,00$ µg redujo la cantidad de IRA en los pacientes hospitalizados en un 76,00% y un 45,00%, respectivamente ($p = 0,02$ y $p = 0,05$).
Cander B y colaboradores, 2011 ⁽²¹⁾ Zinc	Estudio prospectivo de 36 pacientes	Relacionar una disminución en las concentraciones séricas de zinc entre pacientes críticamente enfermos con la mortalidad, la duración de la estancia en la UCI y las puntuaciones de la evaluación de fisiología aguda y salud crónica II y la SOFA.	Se obtuvieron unos niveles séricos de zinc inversamente correlacionados con las puntuaciones SOFA ($r = -0,41$, $p < 0,01$). Los pacientes con puntuaciones SOFA de 8 o más tenían niveles séricos de zinc significativamente más bajos en comparación con los pacientes con puntuaciones SOFA inferiores a 8 ($6,74 \pm 1,63$ y $9,17 \pm 2,76$ µmol/L, respectivamente; $p < 0,01$). El resultado de este estudio respalda el hecho de que la insuficiencia orgánica y las enfermedades críticas conducen a una disminución de las concentraciones séricas de zinc y que la administración puede ser benéfica para los pacientes críticamente enfermos.
Crespo C y colaboradores, 2017 ⁽²²⁾ Zinc	Estudio descriptivo de 69 hospitales	Conocer la utilización de las ampollas de sulfato de zinc en condiciones de práctica reales en los pacientes con NP en los hospitales españoles.	El 60,90 % de los hospitales incorporó sulfato de zinc en la nutrición parenteral de adultos, y el 76,20 % lo empleó en pacientes pediátricos. La pauta de administración mayoritaria fue la de 10,00 mg/día (55,60 %). En adultos, el 31,10 % lo utilizó para completar la dosis aportada por la solución de oligoelementos, el 46,70 % suplementó en pacientes con pérdidas intestinales elevadas y el 28,60 % en pacientes críticos con alto grado de estrés metabólico. En la población pediátrica, las ampollas de zinc se emplearon principalmente en los neonatos pretérmino, y las dosis más utilizadas son las de 200,00 µg/kg/día y 400,00 µg/kg/día (42,60 % y 23,40 %, respectivamente). La suplementación con sulfato de zinc en la nutrición parenteral de adultos para completar las dosis sugiere que las soluciones de oligoelementos podrían ser deficitarias en zinc.
Xia W y colaboradores, 2022 ⁽²³⁾ Zinc	Estudio de análisis de coincidencia	Investigar la eficacia de la suplementación con zinc en pacientes con lesión renal aguda en estado crítico ingresados en UCI.	La suplementación con zinc se asoció con una reducción de la mortalidad hospitalaria (HR = 0,48 [IC 95 %: 0,28, 0,83]; $p = 0,009$) y la mortalidad a los 30 días (HR = 0,51 [IC 95 %: 0,30, 0,86]; $p = 0,012$). En el análisis de subgrupos destaca la mejora observada en los pacientes con sepsis que recibieron suplementación (HR = 0,25 [IC 95 %: 0,11-0,57]; $p = 0,001$) y aquellos que estaban en IRA estadio 1 (HR = 0,39 [IC 95 %: 0,24-0,64], $p > 0,001$), pero no en aquellos que estaban en estadios II o III (HR = 0,75 [IC 95 %: 0,34-1,65]; $p > 0,795$).

Tabla 2. Principales características de los estudios con selenio, zinc y calcio incluidos en la revisión (continuación)

Autor, año de publicación, micronutriente o electrolito	Tipo de estudio y tamaño de la muestra	Objetivo	Resultados relacionados con la suplementación
Forysthe RM y colaboradores, 2008 ⁽²⁴⁾ Calcio	Revisión narrativa	Evaluar los efectos de la administración parenteral de calcio en pacientes críticos.	Se incluyeron cinco ECA; sin embargo, ningún ensayo evaluó la asociación entre la administración de suplementos de calcio parenteral en pacientes en estado crítico de la UCI y los siguientes resultados: mortalidad, disfunción orgánica múltiple, duración de la estancia hospitalaria y en la unidad de cuidados intensivos, costos y complicaciones de la administración de calcio. Se extrajeron datos bioquímicos. Se concluye que la pregunta más importante: "¿La corrección de la hipocalcemia en pacientes críticos proporciona algún beneficio en la reducción de la mortalidad, el desarrollo de disfunción orgánica o la asignación de recursos?" queda por responder.
Steele y colaboradores, 2013 ⁽²⁵⁾ Calcio	Estudio observacional, retrospectivo y unicéntrico con 1038 pacientes	Establecer el curso de la hipocalcemia durante los primeros días de la enfermedad crítica en relación con la mortalidad y evaluar el impacto de la suplementación con calcio en la normalización del calcio y la mortalidad.	El 55,20 % de los pacientes se encontraban hipocalcémicos al ingreso; 6,20 % con hipocalcemia grave. Los pacientes con hipocalcemia grave requirieron cuidados intensivos durante más tiempo ($p = 0,001$) en comparación con los pacientes normocalcémicos o con hipocalcemia leve, pero no hubo diferencias en la mortalidad entre los grupos ($p = 0,48$). Los niveles de iCa se normalizaron en cuatro días en la mayoría, sin diferencias en la normalización entre los que murieron y los que sobrevivieron ($p = 0,35$). Los pacientes con hipocalcemia grave que no lograron normalizar su iCa en el día 4 tuvieron el doble de mortalidad (38,00 % frente a 19 %, $p = 0,15$).
Zhang Z y colaboradores, 2015 ⁽²⁶⁾ Calcio	Estudio observacional con 30.000 pacientes	Investigar la relación causal entre la administración de calcio y la mortalidad.	Las diferencias estadísticamente significativas encontradas entre supervivientes y no supervivientes fueron: SOFA ($5,10 \pm 3,80$ frente a $8,10 \pm 4,60$, $p < 0,001$), hipertensión (31,79 frente a 29,18 %, $p = 0,001$), insuficiencia cardíaca congestiva (19,88 frente a 31,98 %, $p < 0,001$), enfermedad pulmonar crónica (16,89 % frente a 19,11 %, $p < 0,001$), insuficiencia renal (6,13 frente a 9,71 %, $p < 0,001$), enfermedad hepática (5,06 frente a 7,19 %, $p < 0,001$), abuso de alcohol (5,41 frente a 3,80 %, $p < 0,001$), iCa sérico al ingreso a la UCI ($1,133 \pm 0,103$ frente a $1,113 \pm 0,146$ mmol/L, $p < 0,001$), creatinina sérica ($1,32 \pm 1,48$ frente a $1,76 \pm 1,52$ mg/dL, $p < 0,001$) y suplementación con calcio (33,56 frente a 31,03 %, $p = 0,001$). Con las variables $p < 0,10$ se realizó el modelo de regresión de Cox, que mostró que la suplementación con calcio se asoció con un riesgo reducido de muerte (índice de riesgo: 0,51; IC 95 %: 0,47-0,56). Las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier muestran la mortalidad a los 28 y 90 días por grupos de calcio. La suplementación con calcio se asoció con una mejor mortalidad a los 28 y 90 días ($p < 0,05$ para ambas pruebas de rango logarítmico).

Tabla 2. Principales características de los estudios con selenio, zinc y calcio incluidos en la revisión (continuación)

Autor, año de publicación, micronutriente o electrolito	Tipo de estudio y tamaño de la muestra	Objetivo	Resultados relacionados con la suplementación
Berger MM y colaboradores, 2006 ⁽²⁷⁾ Selenio, zinc y cobre	Estudio prospectivo, aleatorizado con 82 pacientes	Determinar el efecto de la suplementación con oligoelementos en la neumonía adquirida en la UCI o nosocomiales.	Se observó una reducción significativa en la cantidad de infecciones en los pacientes suplementados, que disminuyeron de $3,50 \pm 1,20$ a $2,00 \pm 1,00$ episodios por paciente en el grupo de placebo ($p < 0,001$). Esto se relacionó con una reducción de la neumonía nosocomial, que ocurrió en 16 (80,00 %) pacientes frente a siete (33,00 %) pacientes, respectivamente ($p < 0,001$), y de la neumonía asociada a ventilador de 13 a seis episodios, respectivamente ($p = 0,023$). La suplementación se asoció con una disminución de la neumonía nosocomial.
Jafari P y colaboradores, 2018 ⁽²⁸⁾ Selenio, zinc y cobre	Estudio observacional prospectivo con 15 pacientes	Analizar las pérdidas de 12 elementos traza y magnesio a través de la exudación de la herida por quemadura y las concentraciones plasmáticas correspondientes durante la primera semana después de la lesión por quemadura.	Las cantidades de elementos trazas perdidas en el exudado ascendieron a solo 18,00 % de cobre, 28,00 % de selenio y 7,00 % de zinc de la ingesta total de elementos traza durante los primeros cuatro días después de la lesión por quemadura. Aunque el patrón de disminución a lo largo del tiempo fue similar, los pacientes que recibieron ET intravenosa tuvieron menores pérdidas después del día 1 que los que no la recibieron. Las concentraciones séricas de selenio se mantuvieron en el valor de referencia superior y aumentaron a partir del día cinco al mismo tiempo que disminuían las pérdidas exudativas, y eran más elevadas en los pacientes tratados con ET intravenosa (sin diferencias para cobre y zinc).
Chen LR, 2018 ⁽²⁹⁾ Calcio, magnesio y vitaminas	Estudio de cohorte retrospectivo longitudinal con 61 pacientes	Investigar los efectos del apoyo adicional de vitaminas y minerales para pacientes críticos con quemaduras graves.	Se obtuvieron diferencias significativas entre los grupos que recibieron suplementos y los que no recibieron en la incidencia de infección de la herida (30,00 % frente a 77,40 %, $p < 0,001$), sepsis (13,30 % frente a 41,90 %, $p = 0,021$) y días de hospitalización (51,80 frente a 76,81, $p = 0,025$). Después del ajuste, el análisis de regresión logística reveló que, en comparación con los del grupo de control, los pacientes del grupo de suplementos tenían un menor riesgo de infección de la herida (OR: 0,11; IC 95 %: 0,03-0,43; $p = 0,002$) y sepsis (OR: 0,09; IC 95 %: 0,01-0,61; $p = 0,014$).

IC, intervalo de confianza; OR, *odds ratio*; RIC, rango intercuartílico; RR, riesgo relativo; ET, elementos trazas. Tabla elaborada por las autoras.

Tabla 3. Principales características de los estudios con vitamina C, D y E incluidos en la revisión

Autor, año de publicación, micronutriente o electrolito	Tipo de estudio y tamaño de la muestra	Objetivo	Resultados relacionados con la suplementación
Fowler AA y colaboradores, 2014 ⁽³⁰⁾ Vitamina C	Ensayo de fase I aleatorizado con 24 pacientes	Determinar la seguridad del ácido ascórbico infundido por vía intravenosa en pacientes críticos con sepsis grave.	Los niveles de ácido ascórbico en el grupo de placebo disminuyeron de 20,20 (11-45) μ M al inicio a 15,6 (7-27) μ M el día cuatro del estudio. Los niveles de ácido ascórbico aumentaron 20 veces en el grupo de tratamiento de dosis baja de 16,70 (14-28) μ M al inicio del estudio a 331 (110-806) μ M en el día cuatro. Mortalidad a los 28 días: grupo a recibir dosis de 50,00 mg/kg/24 h de vitamina C (38,10 %), grupo de dosis de 200,00 mg/kg/24 h de vitamina C (50,60 %) y grupo placebo (65,10 %).
Sadeghpour A y colaboradores, 2015 ⁽³¹⁾ Vitamina C	Ensayo clínico aleatorizado con 290 pacientes	Evaluar si la suplementación con vitamina C podría reducir la duración de la estancia en la UCI y en el hospital en pacientes posquirúrgicos.	La duración de la estancia hospitalaria fue significativamente diferente entre los dos grupos (10,17 \pm 4,63 días en el grupo de intervención frente a 12 \pm 4,51 días en el grupo de placebo; $p = 0,01$), mientras que no hubo diferencias significativas en la estancia en la UCI entre los grupos (3,42 \pm 1,06 días en el grupo de intervención frente a 3,43 \pm 1,09 días en el grupo de placebo; $p = 0,88$). Hubo diferencias significativas en el tiempo de intubación y el volumen de drenaje en la UCI y las primeras 24 horas posoperatorias entre los dos grupos ($p = 0,003$ para ambos).
Sevransky JE y colaboradores, 2021 ⁽³²⁾ Vitamina C y tiamina	Ensayo clínico aleatorizado con 501 pacientes	Determinar si una combinación de vitamina C, tiamina e hidrocortisona cada 6 horas aumenta los días sin ventilador ni vasopresor en comparación con placebo en pacientes con sepsis.	Los días sin ventilador ni vasopresores tuvieron una mediana de 25 días (rango intercuartílico: 0-29 días) en el grupo de intervención y 26 días (rango intercuartílico: 0-28 días) en el grupo de placebo, con una diferencia de mediana de -1 día (IC 95 %: -4 a 2 días; $p = 0,85$). La mortalidad a los treinta días fue del 22 % en el grupo de intervención y del 24 % en el grupo de placebo.
Lamontagne y colaboradores, 2022 ⁽³³⁾ Vitamina C	Ensayo clínico aleatorizado con 872 pacientes	Determinar si la vitamina C intravenosa, en comparación con el placebo, reduce la mortalidad y la morbilidad en la sepsis.	Se obtuvo disfunción orgánica persistente o muerte en 191 de 429 pacientes críticos (44,50 %) en el grupo de pacientes que recibieron vitamina C y en 167 de 434 pacientes (38,50 %) en el grupo de control (RR: 1,21; IC 95 %: 1,04-1,40; $p = 0,01$). A los 28 días se había producido la muerte en 152/429 pacientes (35,4 %) en el grupo de pacientes con vitamina C y 137/434 pacientes (31,60 %) en el grupo del placebo (cociente de riesgos: 1,17; IC 95 %: 0,98-1,40) y disfunción orgánica persistente en 39 de 429 pacientes (9,10 %) y 30 de 434 pacientes (6,90 %), respectivamente (cociente de riesgo: 1,30; IC 95 %: 0,83-2,05).
Dang H y colaboradores, 2021 ⁽³⁴⁾ Vitamina E	Estudio de cohorte observacional prospectivo con 296 pacientes	Investigar la prevalencia de la deficiencia de vitamina E en niños críticamente enfermos con sepsis y choque séptico y su asociación con las características y resultados clínicos.	La incidencia de deficiencia de vitamina E fue del 30,2 % en el grupo de infección y del 61,90 % en el subgrupo de choque séptico ($p < 0,001$). La mortalidad a los treinta días en los pacientes críticamente enfermos con deficiencia de vitamina E fue significativamente mayor que en pacientes sin deficiencia de vitamina E (27,3 frente a 14,20 %, $p < 0,05$). Los niveles de vitamina E se asociaron inversamente con un mayor riesgo de mortalidad ($r = -0,238$, $p = 0,001$) y puntuaciones de evaluación de insuficiencia orgánica secuencial cardiovascular ($r = -0,249$, $p < 0,001$). En la regresión logística multivariable, la deficiencia de vitamina E mostró un efecto independiente sobre el choque séptico (OR ajustado: 6,749; IC 95 %: 2,449-18,60; $p < 0,001$).

Tabla 3. Principales características de los estudios con vitamina C, D y E incluidos en la revisión (continuación)

Autor, año de publicación, micronutriente o electrolito	Tipo de estudio y tamaño de la muestra	Objetivo	Resultados relacionados con la suplementación
Shen H y colaboradores, 2020 ⁽³⁵⁾ Vitamina E	Estudio prospectivo con 183 pacientes	Estudiar el papel de la vitamina E en la neumonía grave asociada al ictus.	Los pacientes se dividieron en tres grupos: grupo de buena nutrición (grupo A), grupo de riesgo nutricional (grupo B) y grupo de distrofia (grupo C). Los tres grupos se dividieron en subgrupos A1, B1 o C1 (grupo control); A2, B2 y C2 (50 mg/día de vitamina E), y A3, B3 y C3 (100 mg/día de vitamina E). La duración de la hospitalización fue más corta en el subgrupo A2 que en el subgrupo A1 ($p < 0,05$), más corta en B2 que en B1 ($p < 0,05$) y más corta en C2 que en C1 ($p < 0,05$). La duración de la hospitalización no difirió entre los subgrupos A2 y A3 ni entre B2 y B3. En el grupo de pacientes suplementados con vitamina E, los niveles de CD55 y CD47 fueron mejores que el de los pacientes que no recibieron vitamina E.
Lassnigg y colaboradores, 2003 ⁽³⁶⁾ Vitamina E	Estudio prospectivo con 40 pacientes	Evaluar la administración parenteral de vitamina E mediante medidas bioquímicas de lesión por isquemia-reperfusión y otras medidas de resultado clínico.	Las concentraciones de vitamina E no fueron diferentes al inicio del estudio entre los dos grupos (grupo de placebo: 10,60 [2,50] mg/L; grupo de vitamina E: 9,70 mg/L). En el grupo de placebo, la concentración plasmática de vitamina E disminuyó significativamente 30 min después de la reperusión (5,30 [1,30] mg/L; $p < 0,001$) y permaneció en esta baja concentración hasta el día dos después de la cirugía; en el día seis del posoperatorio, la concentración plasmática de vitamina E volvió a 7,50 (1,60) mg/L. Por el contrario, la infusión perioperatoria de vitamina E mantuvo la vitamina E plasmática en las concentraciones iniciales durante todo el periodo de investigación a pesar de una disminución similar del 30,00 % al 40,00 % 30 minutos después de la reperusión. Treinta minutos, un día y dos días después de la reperusión, las concentraciones de vitamina E fueron dos veces mayores en los pacientes que recibieron suplementos que en el grupo de placebo ($p < 0,001$). No se obtuvo ningún efecto sobre la puntuación simplificada de fisiología aguda II, la duración de la estancia en la UCI, la duración de la estancia en el hospital o la mortalidad a los 30 días.
Amrein H y colaboradores, 2011 ⁽³⁷⁾ Vitamina D	Estudio piloto aleatorizado con 25 pacientes	Evaluar la seguridad y eficacia de una única suplementación de vitamina D ₃ en dosis altas en un entorno de cuidados intensivos durante un periodo de observación de una semana.	El aumento medio de vitamina D sérica en el grupo de intervención fue de 25,00 ng/mL (rango 1-47 ng/mL). El nivel más alto de 25-hidroxivitamina D (25(OH)D) alcanzado fue de 64,00 ng/mL, mientras que dos pacientes mostraron una respuesta pequeña (7,00 ng/mL) o ninguna respuesta (1,00 ng/mL). No se produjo hipercalcemia o hipercalcemia en ningún paciente. Desde el día cero al día siete, los niveles de calcio sérico total aumentaron en 0,10 (grupo de placebo) y 0,15 mmol/L (vitamina D; $p < 0,05$ para ambos grupos), mientras que los niveles de calcio ionizado aumentaron en 0,11 (grupo de placebo) y 0,05 mmol/L (vitamina D; $p < 0,05$ para ambos grupos).
Bjelakovic G y colaboradores, 2014 ⁽³⁸⁾ Vitamina D	Revisión sistemática	Evaluar los efectos benéficos y perjudiciales de la suplementación con vitamina D.	La vitamina D disminuyó la mortalidad en los 56 ensayos analizados en conjunto (5920/47.472 [12,50 %] frente a 6077/47.814 [12,70 %]; RR: 0,97 [IC 95 %: 0,94-0,99]; $p = 0,02$). Disminuyó de manera estadísticamente significativa la mortalidad por cáncer (RR: 0,88 [IC 95 %: 0,78 a 0,98]; $p = 0,02$; 44.492 participantes; cuatro ensayos). La vitamina D ₃ combinada con calcio aumentó el riesgo de nefrolitiasis (RR: 1,17 [IC 95 %: 1,02 a 1,34]; $p = 0,02$; 42.876 participantes; cuatro ensayos). Cuando se evaluaron diferentes formas de vitamina D en análisis separados, solo la vitamina D ₃ disminuyó la mortalidad (4153/37.817 [11,00 %] frente a 4340/38.110 [11,40 %]; RR: 0,94 [IC 95,00 %: 0,91 a 0,98]; $p = 0,002$; 75.927 participantes; 38 ensayos). El alfacalcidol y el calcitriol aumentaron el riesgo de hipercalcemia (RR: 3,18 [IC 95 %: 1,17 a 8,68]; $p = 0,02$; 710 participantes; tres ensayos).

Tabla 3. Principales características de los estudios con vitamina C, D y E incluidos en la revisión
(continuación)

Autor, año de publicación, micronutriente o electrolito	Tipo de estudio y tamaño de la muestra	Objetivo	Resultados relacionados con la suplementación
Amrein H y colaboradores, 2014 ⁽³⁹⁾ Vitamina D	Ensayo clínico aleatorizado con 492 pacientes	Investigar si un régimen de tratamiento con vitamina D ₃ destinado a restaurar y mantener el nivel normal de vitamina D durante 6 meses es benéfico para la salud de los pacientes en UCI.	La mediana (RIC) de la duración de la estancia hospitalaria no fue significativamente diferente entre los grupos (20,10 días [RIC: 11,10-33,30] para la vitamina D ₃ frente a 19,3 días [RIC: 11,10-34,90] para el placebo; $p = 0,98$). La mortalidad hospitalaria y la mortalidad a los 6 meses tampoco fueron significativamente diferentes (mortalidad hospitalaria: 28,3% [IC 95 %: 22,60 %-34,50 %] para la vitamina D ₃ frente a 35,3% [IC 95 %: 29,20 %-41,70 %] para el placebo; razón de riesgos [HR]: 0,81 (IC 95 %: 0,58-1,11), $p = 0,18$; mortalidad a los 6 meses: 35,00 % [IC 95 %: 29,00 %-41,50 %] para la vitamina D ₃ frente a 42,90 % [IC 95 %: 0,58-1,11]; 36,5%-49,40%] para placebo; HR: 0,78 [IC 95 %: 0,58-1,04], $p = 0,09$).
Blay B y colaboradores, 2017 ⁽⁴⁰⁾ Vitamina D	Estudio de cohorte observacional y retrospectivo con 318 pacientes	Identificar la incidencia de la deficiencia e insuficiencia de vitamina D en una población adulta quemada y determinar el impacto de la deficiencia e insuficiencia de vitamina D en los resultados clínicos en la atención de quemaduras críticas.	El nivel de vitamina D al ingreso se correlacionó con deficiencia en 46 pacientes (14,50 %), insuficiencia en 207 (65,10 %) y normal en 65 (20,40 %). Los pacientes con deficiencia o insuficiencia de vitamina D experimentaron tasas más altas de complicaciones y estancias hospitalarias y en UCI más prolongadas en comparación con aquellos con niveles normales de vitamina D.
Langlois PL, 2018 ⁽⁴¹⁾ Vitamina D	Revisión sistemática	Evaluar los beneficios clínicos de la administración de vitamina D en pacientes críticos.	No se encontró ninguna reducción de la mortalidad ($p = 0,14$). No existieron diferencias en la estancia en la UCI y en el hospital, en la tasa de infección ni en los días de ventilación. En el análisis de subgrupos, el grupo oral-enteral no mostró mejoría en la mortalidad ($p = 0,12$) ni en la estancia hospitalaria ($p = 0,16$). Las dosis diarias > 300.000 UI no mejoraron la mortalidad ($p = 0,12$) ni la estancia en la UCI ($p = 0,12$).
Estudio VITDALIZE ⁽⁴²⁾ Fecha de inicio del estudio: 2017 Vitamina D	Ensayo clínico aleatorizado	Determinar si el tratamiento del déficit de vitamina D grave con dosis altas de reemplazo oral de vitamina D ₃ en pacientes adultos en estado crítico disminuye la mortalidad a los 28 días.	Los resultados no han sido publicados. Fecha estimada de finalización del estudio: marzo de 2025.

HR, razón de riesgos; IC, intervalo de confianza; OR, *odds ratio*; RIC, rango intercuartílico; RR, riesgo relativo; UCI, unidad de cuidados intensivos. Tabla elaborada por las autoras.

grupo de pacientes supervivientes y no supervivientes. Sin embargo, sí correlacionaron las concentraciones de selenio con la gravedad de la sepsis⁽¹³⁾.

En 1991, se realizó el primer ECA que estudió la suplementación con selenio frente a placebo en pacientes con enfermedades críticas. Desde entonces se han realizado múltiples ECA; sin embargo, la heterogeneidad encontrada en los estudios dificulta la realización de un metaanálisis fiable y válido. Así, un metaanálisis publicado en 2019 que incluye 13 ECA en pacientes sépticos no demuestra que se obtengan diferencias estadísticamente significativas en referencia a una disminución de la mortalidad⁽¹⁴⁾. No obstante, la suplementación sí se relacionó con un menor desarrollo de neumonías asociadas a ventilación mecánica y a una recuperación más rápida, aunque no disminuyó la incidencia de infecciones secundarias, insuficiencia renal o duración de la ventilación mecánica⁽¹⁵⁾.

Tres metaanálisis previos realizados entre 2013 y 2014⁽¹⁶⁻¹⁸⁾ habían demostrado un efecto benéfico sobre la mortalidad en pacientes con sepsis. Alhazanni y colaboradores, y Huang y colaboradores encontraron una reducción estadísticamente significativa de la mortalidad; no obstante, únicamente con altas dosis de selenio^(16,19). Posteriormente, en 2020 se realizó una revisión sistemática sobre la administración de selenio parenteral en pacientes críticos y un nuevo metaanálisis. De los resultados del análisis agrupado de 24 ensayos no se obtuvo un efecto significativo de la administración parenteral diaria de selenio sobre la estancia hospitalaria y en la UCI, la duración de la ventilación mecánica, las complicaciones infecciosas, la insuficiencia renal aguda (IRA), la supervivencia y los niveles de creatinina sérica⁽²⁰⁾. Se concluyó que las dosis altas de selenio aumentan los días de estancia (1000 µg/día aumentó la duración en la UCI en 4,48 veces [$p = 0,07$], pero las dosis bajas disminuyeron la cantidad de casos de IRA en la UCI [luego de la primera y segunda dosis ≤ 1000 µg, la cantidad de casos de IRA se redujo en un 76,00 % y 45,00 %, respectivamente [$p = 0,02$ y $p = 0,05$]). Además, las Guías de Soporte Metabólico y Nutricional ASPEN 2016 determinaron que no se puede establecer una recomendación sobre la administración de selenio en sepsis⁽⁴⁷⁾.

Zinc

El zinc es cofactor de más de 300 enzimas⁽¹³⁾. En pacientes críticos es frecuente encontrar niveles bajos de zinc en plasma⁽²¹⁾, esto puede ser una forma de responder frente una infección; no obstante, esta carencia

disminuye la maduración de las células T y B, deteriora la función de las células T, NK y fagocíticas, genera linfopenia y altera la respuesta de las citocinas^(13,48,49).

En 2011, Cander B y colaboradores llevaron a cabo un estudio⁽²¹⁾ en el que se evaluaron los niveles de zinc en plasma en pacientes críticos luego de 24 horas de ingreso. Se obtuvo que los niveles de zinc eran más bajos en aquellos pacientes que presentaban puntuaciones de Evaluación de Insuficiencia Orgánica Secuencial (SOFA) igual o por encima de 8 µmol/L; sin embargo, no se observaron diferencias estadísticamente significativas al analizar los niveles de zinc entre el grupo de pacientes supervivientes y no supervivientes. En 2016, Koekkoek y colaboradores llevaron a cabo un ECA en 68 pacientes con ventilación mecánica y traumatismo craneal cerrado. En el grupo de intervención se administró zinc en la NP durante 15 días. Después de ese lapso se administró por vía oral durante tres meses. Se obtuvo una mejor tasa de recuperación neurológica en el grupo de pacientes que recibieron zinc⁽¹³⁾.

Para conocer su uso en la práctica clínica habitual, en 2017, por una parte, Crespo C y colaboradores realizaron una encuesta sobre el uso de sulfato de zinc en las NP en los hospitales españoles⁽²²⁾. Se obtuvo que el 31,10 % suplementó con zinc para completar la dosis proporcionada por la solución de oligoelementos, el 46,70 % suplementó en pacientes con altas pérdidas intestinales y el 28,60 % lo hizo en pacientes críticos con un alto grado de estrés metabólico. El régimen de suplementación mayoritario fue de 10 mg/día (55,66 %)⁽²²⁾. Su uso como suplemento no es una práctica extendida en los protocolos especializados de soporte nutricional en hospitales españoles, y se destaca su bajo empleo en pacientes con catabolismo significativo⁽²²⁾. Por otra parte, de acuerdo con Fessler y colaboradores, los casos documentados de toxicidad por zinc en la NP son debidos a errores en su dosificación⁽⁵⁰⁾.

Xia y colaboradores en 2022 incluyeron en su estudio un total de 9811 pacientes con IRA. La suplementación con zinc se asoció con una reducción de la mortalidad hospitalaria y la mortalidad a los 30 días. En el análisis de subgrupos, esta suplementación se asoció con una reducción de la mortalidad hospitalaria en pacientes con IRA en estadio 1 y en aquellos con sepsis. Se concluyó que, sin bien los resultados obtenidos se deben corroborar con las ECA, la suplementación con zinc se asociaba con una mayor supervivencia en pacientes críticos con IRA⁽²³⁾.

La suplementación en un paciente sin requerimientos aumentados se encuentra entre 3 y 5 mg de acuerdo con

las guías ASPEN; sin embargo, no se encuentra establecida si los pacientes presentan requerimientos aumentados. La administración de sulfato de zinc para completar las dosis de las soluciones de oligoelementos sugiere que dichas soluciones podrían ser deficientes en zinc.

Administración de electrolitos

Calcio

Es común el desarrollo de hipocalcemia en el paciente crítico⁽⁵¹⁾. Debido a las limitaciones en la interpretación de la concentración de calcio, su diagnóstico no es sencillo. Estas limitaciones son principalmente el resultado de los efectos de la hipoalbuminemia y los trastornos del equilibrio ácido-básico sobre la concentración total. Por tanto, la medición del calcio ionizado puede ser crítica para determinar el verdadero estado del calcio sérico de un individuo⁽⁵²⁾. Forysthe y colaboradores evaluaron cinco ECA en los que se comparaba la administración parenteral de cloruro o gluconato de calcio frente a placebo en pacientes en la UCI. Sin embargo, se concluyó que no existía evidencia clara de que la suplementación parenteral afectara el estado de los pacientes críticos⁽²⁴⁾. Posteriormente, Steele T y colaboradores analizaron 1038 ingresos en la UCI a los que se les administró gluconato de calcio una vez al día a pacientes con calcio ajustado < 2,20 mmol/L. Se compararon los resultados de pacientes normocalcémicos (calcio ionizado [iCa] 1,10-1,30 mmol/L) con los de pacientes con hipocalcemia leve (0,90-1,10 mmol/L) y grave (< 0,90 mmol/L). Se observó que los pacientes con hipocalcemia grave requirieron cuidados intensivos durante más tiempo ($p = 0,001$) que aquellos normocalcémicos o con hipocalcemia leve, aunque no hubo diferencias entre la mortalidad de los grupos ($p = 0,480$). Sin embargo, los pacientes con hipocalcemia grave que no lograron normalizar su iCa en el día cuatro tuvieron el doble de mortalidad (38,00 frente a 19,43 %; $p = 0,150$). Se concluyó que la falta de normalización de los niveles de calcio en pacientes con hipocalcemia grave podía asociarse con una mayor mortalidad⁽²⁵⁾.

Zhang y colaboradores investigaron si la suplementación con calcio puede mejorar la supervivencia a 28 días en pacientes críticos⁽²⁶⁾. Se incluyó un total de 32.551 pacientes, 28.062 supervivientes y 4489 no supervivientes (tasa de mortalidad a 28 días: 13,80 %). Los resultados mostraron que la suplementación se asoció con una menor mortalidad a los 28 días, pero mayor a los 90 días si el paciente presentaba iCa entre

1,01 y 1,20 mmol/L. Este estudio respalda el uso de suplementos de calcio en pacientes críticamente enfermos; sin embargo, no informa de la proporción de pacientes que presentan sepsis ni la dosis o el método de administración de calcio. Melchers y colaboradores obtuvieron en su estudio observacional en pacientes sépticos con iCa entre 1,06 y 1,14 mmol/L peores tasas de supervivencia a largo plazo. Así, ninguna guía recomienda suplementar una hipocalcemia de un paciente en UCI si esta es leve y asintomática⁽⁵³⁾.

Administración de oligoelementos y electrolitos en combinación

En la unidad de quemados, Berger M y colaboradores realizaron dos estudios prospectivos, aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo. Su objetivo fue determinar el efecto de la suplementación con cobre, selenio y zinc en pacientes con neumonía adquirida en la UCI o luego de quemaduras graves⁽⁵³⁾. Las características combinadas de los pacientes ($n = 41$) no difirieron entre los grupos, presentaban quemaduras en el 46,00 % \pm 19,12 % de la superficie corporal. Las concentraciones plasmáticas y la capacidad antioxidante mejoraron significativamente con la normalización del selenio, zinc y glutatión peroxidasa en el plasma y la piel en el grupo suplementado con oligoelementos. Se concluyó que la mejora del estado de los oligoelementos y las defensas antioxidantes mediante la suplementación con selenio, zinc y cobre se asocian con una disminución de la neumonía nosocomial en pacientes críticamente enfermos y con quemaduras graves⁽²⁷⁾.

Jafari y colaboradores analizaron las pérdidas de 12 elementos traza y magnesio a través de la exudación de la herida por quemadura y las concentraciones plasmáticas correspondientes durante la primera semana después de la lesión, y evaluaron el impacto de los protocolos actuales de depleción⁽²⁸⁾. Las pérdidas más altas de selenio, cobre, zinc, boro, bromo, hierro y yodo se observaron el primer día y disminuyeron a partir de entonces. A pesar de la suplementación con cobre (4,23 mg/día), los niveles séricos se mantuvieron por debajo de los valores de referencia. Los suplementos de selenio (745,00 μ g/día) normalizaron e incluso aumentaron los niveles séricos hasta el valor normal superior. A pesar de los grandes suplementos (zinc 67,50 mg/día), los valores de zinc en suero se mantuvieron por debajo del rango de referencia. Se encontraron grandes pérdidas exudativas de boro, bromo y magnesio, así como de hierro y yodo, probablemente debido a la contamina-

ción este último. Se concluyó que era necesario revisar los protocolos nutricionales de depleción de cobre, selenio y zinc en pacientes con quemaduras mayores, y es necesario incluir dosis más altas de cobre y bajas de selenio, así como contemplar la administración planificada de magnesio. Sin embargo, en quemaduras cuya extensión es inferior al 20,23 % de la superficie corporal, las dosis de elementos traza recomendadas para NP parecen suficientes⁽²⁸⁾.

López y colaboradores indicaron que es fundamental el aporte de magnesio, pues su déficit produce una importante disminución de la capacidad de la musculatura respiratoria y favorece la hiperreactividad bronquial. Por una parte, en caso de esteatorrea, la suplementación de magnesio puede prevenir la formación de piedras de oxalato cálcico en el riñón. Por otra parte, si el paciente presenta deterioro de la función renal, el aporte de aminoglucósidos aumentará su excreción, por lo que se recomienda valorar su suplementación⁽¹²⁾. Por su parte, Li-Ru y colaboradores investigaron la suplementación de vitaminas y calcio en 61 pacientes con quemaduras graves. Como resultados se obtuvieron diferencias significativas entre los grupos de suplemento y de control en la incidencia de infección de la herida, sepsis y días de hospitalización. Después del ajuste, el análisis de regresión logística reveló que, en comparación con los del grupo de control, los pacientes del grupo de suplemento tenían un riesgo menor de infección de la herida y sepsis. La conclusión, por tanto, fue que la suplementación de múltiples vitaminas, calcio y magnesio redujo el riesgo de infección de la herida y sepsis, acortó el tiempo de hospitalización y puede considerarse su uso en quemaduras graves⁽²⁹⁾.

Administración de vitaminas

Vitamina C

La vitamina C es fundamental para la síntesis de colágeno, hormonas adrenales, carnitina y neurotransmisores^(13,54,55). Su deficiencia puede deberse a un consumo agudo debido al estrés oxidativo, a una ingesta insuficiente o a un incremento de las pérdidas. Distintos estudios describen concentraciones inferiores a 10 $\mu\text{mol/L}$ (asociados con inflamación, fallo orgánico y mortalidad) en pacientes críticos a pesar de administrar vitamina C diariamente. En un estudio publicado en 2003⁽⁵⁶⁾ y consultado por Koekkoek y colaboradores, se concluyó que únicamente las dosis de al menos 3000

mg/día aumentaban las concentraciones séricas en los pacientes críticos⁽¹³⁾.

En 2014⁽³⁰⁾ se realizó un ensayo en fase I de seguridad en pacientes con sepsis grave. Se compararon dos dosis diferentes de ácido ascórbico (50,00 mg/kg/24 h y 200,00 mg/kg/24 h) por vía intravenosa frente a placebo. Los niveles de ácido ascórbico aumentaron 20 veces en el grupo de tratamiento con dosis de 50,00 mg/kg/24 h, de 16,70 (14-28) μM al inicio del estudio a 331 (110-806) μM el día cuatro. Aumentaron drásticamente en los pacientes con tratamiento con dosis de 200,00 mg/kg/24 h de 17,00 (11-50) μM al inicio del estudio a 3082 (1592-5722) μM en el día cuatro. Los pacientes con suplementación obtuvieron reducciones significativas en las puntuaciones SOFA (en el grupo placebo no se observó ninguna reducción). La mortalidad a los 28 días fue menor en los pacientes aleatorizados al grupo a recibir dosis de 50,00 mg/kg/24 h de vitamina C (38,10 %) frente al grupo de dosis de 200,00 mg/kg/24 h de vitamina C (50,60 %) y el grupo placebo (65,10 %). No hubo diferencias en la duración de la estancia en la UCI ni en los días sin respirador entre los tres grupos.

Posteriormente, Sadeghpour A y colaboradores realizaron⁽³¹⁾ un ECA controlado con placebo en el que el grupo de intervención recibió por vía intravenosa dos gramos de ácido ascórbico inmediatamente antes de la cirugía seguido de un gramo por vía oral o sonda enteral durante cuatro días. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas atendiendo a la duración de la estancia en la UCI; sin embargo, en la duración de la estancia hospitalaria sí se encontraron diferencias estadísticamente significativas (10,17 \pm 4,63 días en el grupo de intervención frente a 12,43 \pm 4,51 días en el de placebo, $p = 0,010$).

En 2021 se realizó el ECA VICTAS⁽³²⁾, un ensayo multicéntrico y doble ciego; los participantes fueron asignados al azar para recibir vitamina C intravenosa (1,50 g), tiamina (100,00 mg) e hidrocortisona (50,00 mg) cada seis horas ($n = 252$) o placebo ($n = 249$) durante 96 horas o hasta el alta de la UCI o el fallecimiento. Se concluyó que, entre los pacientes críticamente enfermos con sepsis, el tratamiento con vitamina C, tiamina e hidrocortisona frente a placebo no disminuyó significativamente los días sin ventilador y vasopresor en 30 días. Sin embargo, el ensayo se terminó antes de tiempo por razones administrativas y puede haber tenido poco poder estadístico para detectar una diferencia clínicamente importante⁽³²⁾.

En 2022 se publicó un nuevo ECA *LOVIT*⁽³³⁾ con los pacientes que habían estado en la UCI durante < 24 horas, que habían demostrado o tenían sospecha de infección como diagnóstico principal, y que estaban recibiendo un vasopresor para recibir una infusión de vitamina C (50,00 mg/kg) o placebo administrado cada seis horas durante 96 horas. Se concluyó que los pacientes sépticos con tratamiento vasopresor y vitamina C tuvieron un mayor riesgo de muerte o disfunción orgánica persistente a los 28 días que los que recibieron placebo.

La recomendación recogida en la guía de práctica clínica japonesa para el manejo de la sepsis y el choque séptico de 2020 es “sugerimos no administrar vitamina C a pacientes sépticos (certeza muy baja)”⁽⁵⁷⁾. Supone una modificación de la anterior guía debido a la publicación de varios ECA con resultado negativo en referencia a una disfunción orgánica persistente o mortalidad.

En cuanto a la administración de vitamina C en la NP, los requerimientos son mayores en pacientes críticos⁽⁵⁴⁾; sobre los datos farmacocinéticos disponibles, la dosis de 100,00 mg/día para los pacientes que reciben NP domiciliaria y 200,00 mg/día para pacientes estables son adecuadas. ASPEN indica la suplementación si el paciente presenta requerimientos especiales⁽⁵⁸⁾, mientras que la guía ESPEN indica, de acuerdo con distintos ECA publicados de alta calidad, que no existe ningún efecto clínico contundente de la administración de vitamina C en altas dosis⁽⁵⁹⁾.

Vitamina E

La vitamina E presenta actividad antioxidante y otras funciones como estabilizar la membrana (el tocoferol α es considerado el antioxidante liposoluble más importante de las membranas celulares) o mantener una respuesta inmunitaria correcta frente a infecciones^(36,60,61). Distintos investigadores han confirmado la disminución de los niveles de tocoferol α en pacientes críticos. Sin embargo, al estandarizar los lípidos plasmáticos no se encuentra disminución en los niveles plasmáticos de tocoferol α ⁽¹³⁾. En la revisión realizada en 2016 por Koekkoek y colaboradores⁽¹³⁾ se consultó un artículo en el que se evaluaba la asociación entre mortalidad en estado crítico y cambios en las concentraciones séricas de vitaminas. Se determinaron las concentraciones séricas de tocoferol α en el momento de ingresar a la UCI y luego diariamente hasta el fallecimiento del paciente o hasta el alta a planta de hospitalización. No encontraron ninguna correlación entre la mortalidad y los niveles séricos de tocoferol α ($p = 0,230$)⁽⁶²⁾.

En 2021, Dang H y colaboradores compararon el estado sérico de la vitamina E entre los grupos de infección confirmada, presunta y sin infección, los grupos de choque séptico y no choque séptico al ingreso a la UCI pediátrica. Los niveles de vitamina E se asociaron inversamente con mayores puntuaciones de riesgo pediátrico de mortalidad y de insuficiencia orgánica cardiovascular en niños críticamente enfermos con infección. En la regresión logística multivariable, la deficiencia de vitamina E mostró un efecto independiente sobre el choque séptico y se concluyó que esta deficiencia es altamente prevalente en niños críticamente enfermos con sepsis y contribuye al choque séptico⁽³⁴⁾.

En 2022, Thompson MA y colaboradores realizaron una revisión sobre el papel de la vitamina E en pacientes con grandes quemaduras, infecciones o sepsis⁽⁶³⁾. Por su parte, distintos estudios *in vivo* han demostrado que la vitamina E es eficaz para reducir las infecciones respiratorias y parasitarias. En 2020, Shen H y colaboradores publicaron un estudio en el que dividieron 183 pacientes con neumonía asociada a un accidente cerebrovascular en tres grupos: un grupo fue tratado con dosis bajas (50,00 mg/día), otro con dosis altas (100,00 mg/día) y el último grupo no recibió tratamiento. El tiempo de hospitalización fue más corto en los pacientes tratados y se relacionó con un mejor resultado clínico⁽³⁵⁾; además, los niveles de CD47 (marcadores de migración y activación de neutrófilos) fueron más elevados en el grupo que había recibido dosis altas de vitamina E.

La vitamina E en las NP se administra junto con el resto de vitaminas. Así, pocos estudios se encuentran publicados sobre los efectos de esta administrada en monoterapia. En la revisión publicada por Koekkoek y colaboradores⁽¹³⁾ se encuentra referenciado un artículo del 2004 en el que se administró una solución intravenosa de 1800 UI de vitamina E o placebo a 68 pacientes. Como resultado, se obtuvo que la estancia en UCI había sido considerablemente menor en el grupo que había recibido la administración de vitamina E, aunque el tiempo de estancia hospitalaria no se había reducido.

En otro estudio, Lassnigg y colaboradores administraron cuatro dosis de 270,00 mg de vitamina E o placebo de forma intravenosa. La perfusión se iniciaba de 12 a 16 horas antes de la cirugía cardíaca y se finalizaba 48 horas tras la misma; así, observaron que se prevenía el agotamiento de vitamina E. Las concentraciones plasmáticas de vitamina E se normalizaron durante y después de la cirugía; sin embargo, no se obtuvo ningún efecto sobre la puntuación simplificada de fisiología aguda II, la dura-

ción de la estancia en la UCI, la duración de la estancia en el hospital o la mortalidad a los 30 días⁽³⁶⁾.

La guía ASPEN indica que (calidad de evidencia moderada), debido a la presencia de estudios contradictorios, no se recomienda su suplementación⁽⁵⁸⁾.

Vitamina D

Hallazgos recientes sugieren que la vitamina D se puede utilizar como marcador de resultados en enfermedades críticas⁽⁶⁴⁾. En todo el mundo, la prevalencia de la deficiencia de vitamina D en pacientes de cuidados intensivos oscila entre el 40,00 % y el 70,00 %⁽⁴²⁾.

En 2011, Amrein H y colaboradores realizaron un estudio piloto aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo⁽³⁷⁾. Incluyeron 25 pacientes con deficiencia de vitamina D ($\leq 20,00$ ng/mL) y una estancia esperada en UCI superior a 48 horas, y recibieron aleatoriamente 540.000 UI (13,50 mg) de colecalciferol disuelto en 45,00 mL de aceite herbal o placebo por vía oral o sonda. Este estudio piloto demostró que una sola dosis ultra alta de colecalciferol corrige la deficiencia de vitamina D en dos días en la mayoría de los pacientes sin causar efectos adversos como hipercalcemia o hipercalciuria. No obstante, concluyen que todavía se necesitan estudios adicionales para confirmar los resultados. Posteriormente, una revisión sistemática realizada por Bjelakovic G y colaboradores con una muestra de 50.623 individuos sanos o diagnosticados con una enfermedad específica mostró que la suplementación con vitamina D₃ estaba relacionada con una supervivencia significativamente mejorada⁽³⁸⁾.

En 2014 se diseñó un ECA doble ciego y controlado con placebo en el que los pacientes recibían vitamina D₃ (n = 249, 540.000 UI seguida de dosis de mantenimiento mensuales de 90.000 UI durante cinco meses) o placebo (n = 243). Sin embargo, las conclusiones que se obtuvieron fueron que, entre los pacientes críticamente enfermos con deficiencia de vitamina D, la administración de dosis altas en comparación con placebo no redujo la duración de la estancia hospitalaria, la mortalidad hospitalaria o la mortalidad a los seis meses⁽³⁹⁾.

En 2017, Blay B y colaboradores correlacionaron el nivel de vitamina D con deficiencia en 46 pacientes (14,52 %) e insuficiencia en 207 (65,10 %) y obtuvieron valores normales en 65 (20,43 %)⁽⁴⁰⁾. Esta deficiencia e insuficiencia se asoció con malos resultados, incluida una estancia en la UCI y de hospitalización más prolongada que aquellos que presentaban niveles normales. No obstante, concluyeron que se necesitan

estudios adicionales para describir la relación entre el estado de vitamina D y los resultados clínicos.

En 2018, el metaanálisis realizado por Langlois PL y colaboradores incluyó seis ECA con un total de 695 pacientes⁽⁴¹⁾. Como resultado, no se obtuvieron diferencias significativas en la duración de la estancia en UCI, en la infección, en la duración de la misma o en la reducción de la mortalidad en el grupo de pacientes que habían estado en tratamiento con vitamina D. El estudio concluyó que, en pacientes críticamente enfermos, la administración de vitamina D no mejora los resultados clínicos. No obstante, Amrein y colaboradores cuestionan este metaanálisis señalando las limitaciones metodológicas que presenta⁽⁶⁵⁾.

Finalmente, el último ECA multicéntrico, controlado con placebo, doble ciego de fase III (estudio *VITDALIZE*) y dirigido a un tamaño de muestra de 2400 pacientes críticamente enfermos con deficiencia grave de vitamina D en más de 30 hospitales de Austria, Alemania, Bélgica, Suiza y Reino Unido aún no ha sido publicado (fecha de finalización prevista: marzo de 2025)⁽⁴²⁾. El grupo de intervención recibe un bolo de 540.000 UI de vitamina D₃ disuelta en 37,50 mL de triglicéridos de cadena media (TCM) el día cero seguido de 4000 UI diarias (diez gotas) durante 90 días, mientras que el grupo placebo recibía 37,50 mL de solución de TCM en el día cero seguido de diez gotas de TCM durante 90 días.

CONCLUSIÓN

El paciente en estado crítico se encuentra en una situación hipercatabólica en la que su estado nutricional condicionará su evolución. Pacientes con grandes quemaduras, choque cardiogénico, síndrome de dificultad respiratoria aguda o sepsis presentan un gran estrés oxidativo y les beneficia el aporte de algunos micronutrientes y electrolitos; sin embargo, la cantidad de estudios existentes bien diseñados es limitado. Estos pacientes no alcanzan los niveles objetivo sin suplementación; entonces, el aporte de bajas dosis de oligoelementos y vitaminas es seguro y está justificado. La administración de vitamina C en altas dosis no parece presentar un efecto clínico significativo, por lo que no se recomienda su administración en pacientes sépticos, pero sí se recomienda en pacientes con otros requerimientos especiales. Con respecto a las vitaminas E y D, al selenio y al zinc existen estudios contradictorios, de esta forma no se establece una recomendación precisa en pacientes con requerimientos aumentados. Ninguna

guía recomienda suplementar una hipocalcemia leve en un paciente crítico.

Lagunas de la investigación

El principal sesgo y laguna en la presente investigación fue el pequeño tamaño muestral de los estudios analizados. Además, los pacientes incluidos en los estudios presentan distintos estados de gravedad, lo que dificulta la extrapolación de resultados. Adicionalmente, en algunos de los estudios publicados no se indica la vía de administración de los suplementos ni las dosis, además de que existen resultados contradictorios que impiden extraer conclusiones con alto grado de evidencia; por tanto, es necesario realizar estudios ulteriores (uno por micronutriente y electrolito) en los que se establezca el papel de las distintas vitaminas, oligoelementos y electrolitos para mantener el equilibrio durante una enfermedad crítica y encontrar las dosis óptimas de cada uno de ellos.

Declaración de autoría

Judit Perales y Ana López participaron en la investigación, revisión y edición, y redacción del borrador original. Judit Perales y María López participaron en el tratamiento de datos, y Judit Perales realizó la supervisión y administración del proyecto. Todas las autoras participaron en la conceptualización, metodología, análisis formal, redacción y visualización, y han leído y aceptado la versión publicada del manuscrito.

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Fuente de financiación

El presente estudio no tuvo financiación.

Agradecimientos

A los servicios de Farmacia Hospitalaria del Hospital Nuestra Señora de Gracia y del Hospital Ernest Lluch Martin, y al servicio de Endocrinología y Nutrición del Hospital de Burgos.

Referencias bibliográficas

1. Calvo-Hernández MJ, Sirvent-Ochando M, Caba-Porras I, Cervera-Peris M. Valoración nutricional. Estandarización del soporte nutricional especializado. *Farm Hosp.* 2009;33(1):5-6.
2. Arias-Núñez MC. La desnutrición en el paciente hospitalizado. Principios básicos de aplicación de la nutrición artificial. *Guías clínicas de la Sociedad Gallega de Medicina Interna.* 2006:179-210.
3. Ulibarri-Pérez JI, Picón-César MJ, García-Benavent E. Detección precoz y control de la desnutrición hospitalaria. *Nutr Hosp.* 2002;17(3):139-46.
4. Hendricks KM, Duggan C, Gallagher L, Carlin AC, Richardson DS, Collier SB, et al. Malnutrition in hospitalized pediatric patients: Current prevalence. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 1995;149(10):1118-22. doi: 10.1001/archpedi.1995.02170230072010
5. Suárez de la Rica A. Nutrición en el paciente crítico. En: Sistac Baleerín JM, Aldecoa Álvarez de Santullano C (editores). *Curso online de reanimación: cuidados críticos médicos quirúrgicos.* Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2023. p. 1-12.
6. Zamora-Elson M, Martínez-Carmona JF, Ruiz-Santana S. Recomendaciones para el tratamiento nutrometabólico especializado del paciente crítico. Grupo de Trabajo de Metabolismo y Nutrición de la Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias (SEMICYUC). *Med Intensiva.* 2020;44(1):19-23. doi: 10.1016/j.medin.2020.01.007
7. Rendón-Rodríguez R, Torres-Wong AS, Uresti-González II. Nutrición enteral en el paciente crítico con inestabilidad hemodinámica. *Nutr Clin Med.* 2019;13(2):73-88. doi: 10.7400/NCM.2019.13.2.5074
8. Herranz S, Álvarez V, Frutos D, Blasco M, García C, Fernández G. Soporte nutricional con nutrición parenteral. Evolución y complicaciones asociadas. *Endocrinol Nutr.* 2013;60(6):287-93. doi: 10.1016/j.endonu.2012.12.010
9. García de Lorenzo A, Álvarez J, Bermejo T, Gomis P, Piñeiro G. Micronutrientes en nutrición parenteral. *Nutr Hosp.* 2009;24(2):152-55.
10. Martí-Bonmatí E, Pérez-Felú A, Valero-Tellería A. Adición de vitaminas y oligoelementos a la nutrición parenteral. *Farm Hosp.* 2011;35(2):96-7. doi: 10.1016/j.farma.2010.05.007
11. Ortiz-Leyba C, Gómez-Tello V, Serón-Arbeloa C. Requerimientos de macronutrientes y micronutrientes. *Nutr Hosp.* 2005;20(2):13-7.
12. Muñoz-García M, Pérez-Menéndez-Conde C, Bermejo-Vicedo T. Avances en el conocimiento del uso de micronutrientes en nutrición artificial. *Nutr Hosp.* 2011;26(1):37-47.
13. Koekkoek WA, van Zanten AR. Antioxidant Vitamins and Trace Elements in Critical Illness. *Nutr Clin Pract.* 2016;31(4):457-74. doi: 10.1177/0884533616653832
14. Li S, Tang T, Guo P, Zou Q, Ao X, Hu L, et al. A meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicina.* 2019;98(9):E14733. doi: 10.1097/MD.00000000000014733
15. De Waele E, Malbrain MLNG, Spapen H. Nutrition in Sepsis: A Bench-to-Bedside Review. *Nutrients.* 2020;12(2):395. doi: 10.3390/nu12020395

16. Alhazzani W, Jacobi J, Sindi A, Hartog C, Reinhart K, Kokkoris S, et al. The effect of selenium therapy on mortality in patients with sepsis syndrome: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit. Care Med.* 2013;41(6):1555-64. doi: 10.1097/CCM.0b013e31828a24c6
17. Landucci F, Mancinelli P, De Gaudio AR, Virgili G. Selenium supplementation in critically ill patients: A systematic review and meta-analysis. *J Crit Care.* 2014;29(1):150-6. doi: 10.1016/j.jcrc.2013.08.017
18. Ting-Shuo H, Yu-Chiau S, Huang-Yang C, Li-Mei L, Chia-Ying L, Shin-Sheng Y, et al. Effect of parenteral selenium supplementation in critically ill patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One.* 2013;8(1):e54431. doi: 10.1371/journal.pone.0054431
19. Huang TS, Shyu YC, Chen HY, Lin LM, Lo CY, Yuan SS, et al. Effect of parenteral selenium supplementation in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2013;8(1):e54431. doi: 10.1371/journal.pone.0054431
20. Mousavi MA, Saghaleini SH, Mahmoodpoor A, Ghojzadeh M, Mousavi SN. Daily parenteral selenium therapy in critically ill patients: An updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Nutr ESPEN.* 2021;41:49-58. doi: 10.1016/j.clnesp.2020.11.026
21. Cander B, Dundar ZD, Gul M, Girisgin S. Prognostic value of serum zinc levels in critically ill patients. *J Crit Care.* 2011;26(1):42-46. doi: 10.1016/j.jcrc.2010.06.002
22. Crespo-Martínez C, Sirvent-Ochando M, Vázquez-Polo A, Caba-Porras I, Romero-Jiménez RM, Tejada-González P. Encuesta sobre el uso de sulfato de zinc en nutrición parenteral en hospitales españoles. *Farm Hosp.* 2017;42(2):68-72. doi: 10.7399/FH.10855
23. Xia W, Li C, Zhao D, Xu L, Kuang M, Yao X, et al. The impact of zinc supplementation on critically ill patients with acute kidney injury: a propensity score matching analysis. *Front Nutr.* 2022;9:894572. <https://doi.org/10.3389/fnut.2022.894572>
24. Forsythe RM, Wessel CB, Billiar TR, Angus DC, Rosengart MR. Parenteral calcium for intensive care unit patients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;(4):CD006163. doi: 10.1002/14651858.CD006163.pub2
25. Steele T, Kolamunnage-Dona R, Downey C, Toh CH, Welters I. Assessment and clinical course of hypocalcemia in critical illness. *Crit Care.* 2013;17(3):R106. doi: 10.1186/cc12756
26. Zhang Z, Chen K, Ni H. Calcium supplementation improves clinical outcome in intensive care unit patients: a propensity score matched analysis of a large clinical database MIMIC-II. *SpringerPlus.* 2015;4:594. doi:10.1186/s40064-015-1387-7
27. Berger MM, Eggimann P, Heyland DK, Chioléro RL, Revelly JP, Day A, et al. Reduction of nosocomial pneumonia after major burns by trace element supplementation: aggregation of two randomised trials. *Crit Care.* 2006;10(6):153-65. doi: 10.1186/cc5084
28. Jafari P, Thomas A, Haselbach D, Watfa W, Pantet O, Michetti M, et al. Trace element intakes should be revisited in burn nutrition protocols: A cohort study. *Clin Nutr.* 2018;37(3):958-64. doi: 10.1016/j.clnu.2017.03.028
29. Chen LR, Yang BS, Chang CN, Yu CM, Chen KH. Additional Vitamin and Mineral Support for Patients with Severe Burns: A Nationwide Experience from a Catastrophic Color-Dust Explosion Event in Taiwan. *Nutrients.* 2018;10(11):1782. doi: 10.3390/nu10111782
30. Fowler AA III, Syed AA, Knowlson S, Sculthorpe R, Farthing D, DeWilde C, et al. Phase I safety trial of intravenous ascorbic acid in patients with severe sepsis. *J Transl Med.* 2014;12:32. doi: 10.1186/1479-5876-12-32
31. Sadeghpour A, Alizadehasl A, Kyavar M et al, Impact of Vitamin C Supplementation on Post-Cardiac Surgery ICU and Hospital Length of Stay. *Anesth Pain Med.* 2015;5(1):e25337. doi: 10.5812/aapm.25337
32. Sevransky JE, Rothman RE, Hager DN, Bernard GR, Brown SM, Buchman TG, et al. VICTAS Investigators. Effect of Vitamin C, Thiamine, and Hydrocortisone on Ventilator- and Vasopressor-Free Days in Patients With Sepsis: The VICTAS Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2021;325(8):742-50. doi: 10.1001/jama.2020.24505
33. Lamontagne MD, Mase MH, Menard J, Sprague S, Pinto R, Heyland DK, et al. Intravenous vitamin C in adults with sepsis in the intensive care unit. *N Engl J Med.* 2022;386(25):2387-98. doi: 10.1056/NEJMoa2200644
34. Dang H, Li J, Liu C, Xu F. The association between vitamin E deficiency and critically ill children with sepsis and septic shock. *Front Nutr.* 2021;8:648442. doi: 10.3389/fnut.2021.648442
35. Shen H, Zhan B. Effect of vitamin E on stroke-associated pneumonia. *J Int Med Res.* 2020;48(9):300060520949657. doi: 10.1177/0300060520949657
36. Lassnigg A, Punz A, Barker R, Keznickl P, Manhart N, Roth E, et al. Influence of intravenous vitamin E supplementation in cardiac surgery on oxidative stress: a doubleblinded, randomized, controlled study. *Br J Anaesth.* 2003;90(2):148-54. doi: 10.1093/bja/aeg042
37. Amrein K, Sourij H, Wagner G, Holl A, Pieber TR, Smolle KH, et al. Short-term effects of high-dose oral vitamin D3 in critically ill vitamin D deficient patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Crit Care.* 2011;15(2):R104. doi: 10.1186/cc10120
38. Bjelakovic G, Gluud LL, Nikolova D, Whitfield K, Wetterslev J, Simonetti RG, et al. Vitamin D supplementation for prevention of mortality in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;(7):CD007470. doi: 10.1002/14651858.CD007470.pub2
39. Amrein K, Schnedl C, Holl A, Riedl R, Christopher KB, Pachler C, et al. Effect of high-dose vitamin D3 on hospital length of stay in critically ill patients with vitamin D deficiency: the VITdAL-ICU randomized clinical trial. *JAMA.* 2014;312(15):1520-30. doi: 10.1001/jama.2014.13204

40. Blay B, Thomas S, Coffey R, Jones L, Murphy CV. Low vitamin D level on admission for burn injury is associated with increased length of stay. *J Burn Care Res.* 2017;38(1):8-13. doi: 10.1097/BCR.0000000000000445
41. Langlois PL, Szwec C, D'Aragon F, Heyland DK, Manzanares W. Vitamin D supplementation in the critically ill: a systematic review and meta-analysis. *Clin Nutr.* 2018;37(4):1238-46. doi: 10.1016/j.clnu.2017.05.006
42. Amrein K, Parekh D, Westphal S, Preiser JC, Berghold A, Riedl R, et al. Effect of high-dose vitamin D3 on 28-day mortality in adult critically ill patients with severe vitamin D deficiency: a study protocol of a multicentre, placebo-controlled double-blind phase III RCT (the VITDALIZE study). *BMJ Open.* 2019;9(11):e031083. doi: 10.1136/bmjopen-2019-031083
43. Hardy G, Hardy I, Manzanares W. Selenium supplementation in the critically ill. *Nutr Clin Pract.* 2013;27(1):21-33. doi: 10.1177/0884533611434116
44. Andrews PJ. Selenium and glutamine supplements: where are we heading? A critical care perspective. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2010;13(2):192-7. doi: 10.1097/MCO.0b013e32833617cd
45. Burk RF. Selenium, an antioxidant nutrient. *Nutr Clin Care.* 2002;5(2):75-9. doi: 10.1046/j.1523-5408.2002.00006.x
46. Forceville X, Mostert V, Pierantoni A, Vitoux D, Le Toumelin P, Plouvier E, et al. Selenoprotein P, rather than glutathione peroxidase, as a potential marker of septic shock and related syndromes. *Eur Surg Res.* 2009;43(4):338-47. doi: 10.1159/000239763
47. Marín Martínez AM. Guía de soporte metabólico y nutricional-UCI adultos. *Epidemiólogos asociados;* 2014. doi: 10.13140/2.1.3641.3767
48. Duncan A, Dean P, Simm M, O'Reilly D, Kinsella J. Zinc supplementation in intensive care: results of a UK Survey. *J Crit Care.* 2012;27(1):102.e1-e6. doi: 10.1016/j.jccr.2011.07.083
49. Caldis-Coutris N, Gawaziuk JP, Logsetty S. Zinc supplementation in burn patients. *J Burn Care Res.* 2012;33(5):678-82. doi: 10.1097/BCR.0b013e31824799a3
50. Fessler TA. Trace elements in parenteral nutrition: a practical guide for dosage and monitoring for adult patients. *Nutr Clin Pract.* 2013;28(6):722-9. doi: 10.1177/0884533613506596
51. Cabezas-Agrícola JM. Protocolo diagnóstico de la hipocalcemia. Programa de Formación Médica Continuada Acreditado. 2004;9(17):1080-2. doi: 10.1016/S0211-3449(04)70163-0
52. Jiménez-Yupandii HP. Comparación entre el calcio sérico total corregido para la albúmina y el calcio iónico en el diagnóstico de hipocalcemia en pacientes ancianos hospitalizados [Tesis doctoral]. Perú: USMP; 2015.
53. Melchers M, van Zanten A, Raymond H. Management of hypocalcaemia in the critically ill. *Curr Opin Crit Care.* 2023;29(4):330-8. doi: 10.1097/MCC.0000000000001059
54. Berger MM. Vitamin C requirements in parenteral nutrition. *Gastroenterology.* 2009;137(5):70-8. doi: 10.1053/j.gastro.2009.08.012
55. Oudemans-van Straaten HM, Spoelstra-de Man AM, de Waard MC. Vitamin C revisited. *Crit Care.* 2014;18(4):460. doi: 10.1186/s13054-014-0460-x
56. Long CL, Maull KI, Krishnan RS, et al. Ascorbic acid dynamics in the seriously ill and injured. *J Surg Res.* 2003;109(2):144-8. doi: 10.1016/s0022-4804(02)00083-5
57. Egi M, Ogura H, Yatabe T, Atagi K, Inoune S, Iba T, et al. The Japanese clinical practice guidelines for management of sepsis and septic shock 2020 (J-SSCG 2020). *J Intensive Care.* 2022;10(1):50. doi: 10.1186/s40560-022-00641-4
58. McClave SA, Beth ET, 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.* 2016;40(2):159-211. doi: 10.1177/0148607115621863
59. Singer P, Blaser AR, Berger MM, Calder PC, Casaer M, Hiesmayr M, et al. ESPEN practical and partially revised guideline: Clinical nutrition in the intensive care unit. *Clinic Nut.* 2023;42(9):1671-89. doi: 10.1016/j.clnu.2023.07.011
60. Bartels M, Biesalski HK, Engelhart K, Sendlhofer G, Rehak P, Nagel E. Pilot study on the effect of parenteral vitamin E on ischemia and reperfusion induced liver injury: a double blind, randomized, placebo-controlled trial. *Clin Nutr.* 2004;23(6):1360-70. doi: 10.1016/j.clnu.2004.05.003
61. Traber MG, Atkinson J. Vitamin E, antioxidant and nothing more. *Free Radic Biol Med.* 2007;43(1):4-15. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2007.03.024
62. Corcoran TB, O'Neill MP, Webb SA, Ho KM. Inflammation, vitamin deficiencies and organ failure in critically ill patients. *Anaesth Intensive Care.* 2009;37(5):740-7. doi: 10.1177/0310057X0903700510
63. Thompson MA, Zuniga K, Sousse L, Christy R, Gurney CJ. The role of vitamin E in thermal burn injuries, infection, and sepsis: a review. *J Burn Care Res.* 2022;43(6):1260-70. doi: 10.1093/jbcr/irac100
64. Christopher KB. Vitamin D supplementation in the ICU patient. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2015;18(2):187-92. doi: 10.1097/MCO.0000000000000147
65. Amrein K, Martucci G, McNally JD. When not to use meta-analysis: Analysing the meta-analyses on vitamin D in critical care. *Clin Nutr.* 2017;36(6):1729-30. doi: 10.1016/j.clnu.2017.08.009