



ULPGC
Universidad de
Las Palmas de
Gran Canaria

FCS
FACULTAD DE
CIENCIAS DE LA SALUD

DEPARTAMENTO DE CIENCIAS MÉDICAS Y QUIRÚRGICAS
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD. ULPGC

TESIS DOCTORAL

**Nutrición Trófica en Pacientes ingresados en UMI
sometidos a Oxigenoterapia de Alto Flujo y/o
Ventilación Mecánica No Invasiva.
ESTUDIO NUTRI-TROPIC**

Olivia Reta Pérez

Las Palmas de Gran Canaria. 2024



DEPARTAMENTO DE CIENCIAS MÉDICAS Y QUIRÚRGICAS
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD. ULPGC
PROGRAMA DE DOCTORADO: INVESTIGACIÓN EN BIOMEDICINA

TESIS DOCTORAL

Nutrición Trófica en Pacientes ingresados en UMI sometidos a Oxigenoterapia de Alto Flujo y/o Ventilación Mecánica No Invasiva. ESTUDIO NUTRI-TROPHIC

Olivia Reta Pérez

Las Palmas de Gran Canaria. 2024



DEPARTAMENTO DE CIENCIAS MÉDICAS Y QUIRÚRGICAS
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD. ULPGC
PROGRAMA DE DOCTORADO: INVESTIGACIÓN EN BIOMEDICINA

TESIS DOCTORAL

Nutrición Trófica en Pacientes ingresados en UMI sometidos a Oxigenoterapia de Alto Flujo y/o Ventilación Mecánica No Invasiva. ESTUDIO NUTRI-TROPHIC

Director y tutor de Tesis: Sergio Ruiz Santana

Autora de la Tesis: Olivia Reta Pérez

El Director

La Doctoranda

Las Palmas de Gran Canaria.2024

AGRADECIMIENTOS

Quisiera expresar mi más sincero agradecimiento a todas las personas que han contribuido a la realización de esta tesis doctoral.

En primer lugar, mi agradecimiento especial al Dr. Sergio Ruiz Santana, catedrático vinculado a la ULPGC, jefe de Servicio de la Unidad de Medicina Intensiva del Hospital Universitario Dr. Negrín y director de esta tesis, por su inestimable apoyo, orientación y dedicación constante a lo largo de todo el proceso. Su sabiduría y guía han sido fundamentales para la culminación de este trabajo.

A todos los compañeros implicados en la recogida de datos de los diferentes Servicios de Medicina Intensiva repartidos por todo el país, sin los cuales este proyecto no hubiera sido posible. Gracias de corazón.

Al Dr. Pedro Saavedra Santana, quien realizó el análisis estadístico, por su dedicación y participación en el análisis exhaustivo y riguroso de los datos.

Al personal de la UMI del Hospital Universitario Dr. Negrín, por su colaboración, por su apoyo, por su inestimable ayuda y compromiso.

A todos mis amigos y colegas, que de una forma u otra han hecho posible la realización de este proyecto.

A los pacientes que han participado en esta investigación, quienes con su confianza y colaboración han permitido que este estudio se lleve a cabo. Agradezco profundamente su generosidad y paciencia.

A cada uno de ustedes, muchas gracias.

A mis padres, Juan y María.

Papá, tus valores, enseñanzas y reflexiones han sido el timón al que aferrarme a lo largo de mi vida, ayudándome a no perder el rumbo en los momentos difíciles.

Mamá, desde donde me estés viendo, tu amor y enseñanzas viven en mí cada día. Estás conmigo siempre.

Les debo todo lo que soy.

A mis hijos, Pedro y Jorge.

Ustedes son mi mayor motivación y la razón que da sentido al trabajo de cada día. Para que sigan persiguiendo sus sueños con trabajo, dedicación y pasión.

A mi esposo, Nacho.

Gracias por tu amor incondicional, tu apoyo constante y por tu paciencia. Siempre a mi lado. Te quiero.

INDICE

INDICE

1. INTRODUCCIÓN	13
1.1. Ventilación Mecánica No Invasiva (VMNI)	15
1.2. Gafas Nasales de Alto Flujo (GNAF)	19
1.3. Nutrición Enteral (NE) trófica.	22
2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	26
3. MATERIAL Y MÉTODO.	29
3.1. Diseño del estudio	30
3.2. Población y ámbito del estudio	30
3.3. Indicaciones de GNAF/VMNI	31
3.4. Criterios de inclusión	32
3.5. Criterios de exclusión	32
3.6. Nutrición trófica	33
3.7. Variables del estudio	40
3.7.1. Características generales de los pacientes	40
3.7.2. Variables generales	41

3.7.3. Variables relacionadas con la eficacia de la NE trófica	42
3.7.4. Variables relacionadas con la seguridad de la nutrición trófica por SNG/oral.	43
3.8. Análisis estadístico	44
3.8.1. Diseño	44
3.8.2. Cálculo del tamaño muestral	44
3.8.3. Análisis univariante	45
3.8.4. Regresión logística multivariante	45
4. RESULTADOS	46
4.1. Datos demográficos y generales	48
4.2. Mortalidad (Tabla 1 y 2)	55
4.3. Interrupción del tratamiento nutricional debido a la aparición de efectos adversos vinculados a ella (Tabla 3 y 4)	59
4.4. Complicaciones infecciosas (Tabla 5 y 6)	68
5. DISCUSIÓN	77
6. CONCLUSIONES	85
7. BIBLIOGRAFIA	90

8. ANEXOS	99
8.1. Abreviaturas utilizadas	100
8.2. Hoja de recogida de datos	103
8.3. Consentimientos informados	106
8.4. Consentimiento Dirección del Centro	114
8.5. Certificado aprobación Comité Ética Hospitalario	116
8.6. Artículo: Reta-Pérez O, Colmenero-Ruiz M, Hernández-Socorro CR, Saavedra P, Maichle SF, Portugal E, Cerezo-Arias M, Sánchez Alés L, Martínez-Carmona JF, Mateu-Campos L, Lorenzo-Cárdenas C, García-Miguélez A, Sosa-Durr M, San Martín-Bragado M, Ruiz-Santana S. Trophic Nutrition in ICU Patients Undergoing High-Flow Oxygen Therapy and/or Noninvasive Mechanical Ventilation: The Nutri-Trophic Study. <i>Nutrients</i> . 2024 Apr 30;16(9):1366. doi: 10.3390/nu16091366. PMID: 38732612; PMCID: PMC11085204.	121

1. INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCION

La Insuficiencia Respiratoria Aguda (IRA) es una patología bastante frecuente entre los pacientes ingresados en las Unidades de Medicina Intensiva (UMI). A lo largo de los años se han ido desarrollando diferentes métodos de oxigenación y ventilación con el objetivo de aliviar y curar esta patología sin necesidad de llegar a la Ventilación Mecánica Invasiva (VMI), y así conseguir disminuir la comorbilidad asociada que este tipo de terapéutica conlleva [1]. Hemos ido desarrollando un arsenal de herramientas terapéuticas para el manejo de estos pacientes. En los últimos años hemos estado en continuo estudio y desarrollo. Las características de los pacientes, las patologías y los métodos diagnósticos están en continua evolución, por lo que las opciones terapéuticas de que dispone el clínico son igualmente importantes [1-3]. Entre los principales métodos de ventilación y oxigenación de que disponemos y que podemos usar antes de llegar a la necesidad de la VMI se encuentran la Ventilación Mecánica No Invasiva (VMNI) con mascarilla facial, y las Gafas Nasales de Alto Flujo (GNAF) [1-7]. El poder emplear este tipo de terapia de oxigenación en pacientes críticos ha ayudado a disminuir el porcentaje de pacientes graves que requieren de Ventilación Mecánica Invasiva y, cuando ésta se ha hecho necesaria, en disminuir los tiempos de su aplicación, y de esta manera, minimizar los efectos deletéreos que este tipo de terapia ocasiona en estos pacientes, ya de por sí con una comorbilidad importante [1-3].

La posibilidad de ofrecer una terapia de oxigenación/ventilación con presión positiva no invasiva ya sea mediante VMNI o GNAF en pacientes con Insuficiencia Respiratoria Aguda severa, reduce la necesidad de intubación endotraqueal, incluso reduce los días de intubación endotraqueal, y, de esta manera disminuye la mortalidad entre pacientes con exacerbaciones agudas de enfermedad pulmonar obstructiva crónica o edema pulmonar cardiogénico grave. Los efectos fisiológicos de la ventilación no invasiva con cualquiera de estos dos métodos incluyen una disminución del trabajo respiratorio y una mejora en el intercambio de gases. Es un método de oxigenoterapia más confortable que la VMI, y, además, permite al paciente la posibilidad de comunicarse, comer, beber y expectorar. Nos evita la necesidad de una sedación profunda además de preservar los mecanismos de defensa de la vía aérea superior [1,3].

1.1. Ventilación Mecánica No Invasiva

La VMNI es un método de soporte respiratorio que, a lo largo de su historia, ha ido ganando terreno en el manejo de los pacientes con insuficiencia respiratoria aguda, siendo hoy en día, junto con las GNAF, una herramienta de primera línea en el tratamiento de la insuficiencia respiratoria aguda del paciente crítico. La VMNI ha representado una opción de tratamiento en pacientes con insuficiencia respiratoria aguda antes de plantearse la intubación

o en pacientes donde ha fracasado la extubación, antes de evaluar una reintubación [8].

La VMNI consiste en un soporte ventilatorio aplicado sin el uso de dispositivos endotraqueales o faríngeos, aumentando la ventilación alveolar mediante la aplicación de presión positiva durante todo el ciclo respiratorio en toda la vía aérea, y, además, ayuda durante la fase inspiratoria con una presión positiva mayor que la aplicada durante la espiración, facilitando de esta manera el esfuerzo respiratorio que requiere el paciente. Fisiológicamente, este tipo de ventilación, al aumentar la presión en las vías respiratorias, mejora la oxigenación arterial, ayuda a aumentar el volumen pulmonar que queda al final de la espiración y disminuye la carga del diafragma en fase espiratoria. También puede mejorar el trabajo cardíaco al reducir la poscarga del ventrículo izquierdo y la precarga del ventrículo derecho e izquierdo [9]. Todo esto a través de una interfase que actúa sobre el gradiente de presión de la vía aérea para mantener un adecuado intercambio gaseoso, imposible de conseguir con la ventilación fisiológica espontánea [4-7]. Así, la VMNI descarga los músculos respiratorios y puede proporcionar una asistencia respiratoria completa.

Un elemento muy importante para conseguir una rápida adaptación a este tipo de terapia y, por tanto, su éxito, es la interfaz utilizada, la cual es el dispositivo que conecta el respirador con el paciente. Existen en el mercado muchos tipos de interfases, dependiendo del paciente y, sobre todo, de la patología que se intenta tratar. En el caso de pacientes críticos, las interfases

más usadas son las orofaciales o faciales (cubren la boca y la nariz) (Figura 1), “total face” o máscara facial total (Figura 2), que cubre toda la cara, ya que estos pacientes por su patología aguda y severa tienden a respirar tanto por la nariz como por la boca de forma simultánea, necesitando una interfaz en los primeros momentos del tratamiento que cubra ambas. Incluso se usa una interfaz en forma de casco conocida como Helmet (Figura 3). Es fundamental disponer de diferentes modelos (forma, tamaño y material) de interfases para poder adaptarlos a las distintas situaciones anatómicas que podamos encontrar.



Figura 1. Mascarilla oronasal o facial

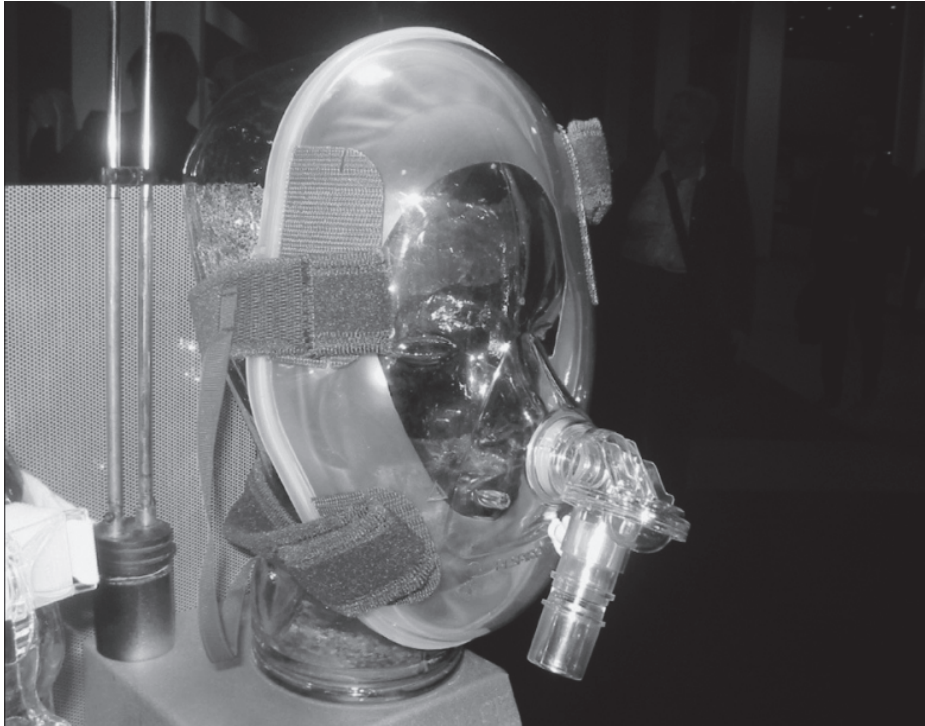


Figura 2. Mascarilla total o "total face"



Figura 3. Interfaz tipo Helmet

Este aumento de la presión positiva, al igual que la ventilación con GNAF, también podría ser un elemento favorecedor de la intolerancia digestiva, dificultando la correcta nutrición de este tipo de pacientes en las fases más precoces de su enfermedad, o, aumentando la posibilidad de aparición de otros efectos adversos asociados a la nutrición en pacientes con este tipo de oxigenoterapia [5]. Algunos de ellos son la broncoaspiración, la insuflación gástrica, la aerofagia y la sialorrea, que, habitualmente han sido bien controlados con tratamiento médico.

1.2. Gafas Nasales de Alto Flujo

La ventilación de alto flujo consiste en aumentar la mezcla gaseosa mediante la liberación de elevados caudales a través de un mezclador de oxígeno y aire, con un humidificador calentado, y unas cánulas nasales de gran diámetro. Estos caudales de oxígeno/aire pueden variar desde 20-30 litros/min hasta poder llegar a un flujo de un máximo de 120 litros/min, en proporciones modificables, de forma que se consiguen diferentes presiones positivas en la vía aérea al final de la espiración, dependiendo del flujo aplicado, con una mejor sincronía toracoabdominal y mayor facilidad para la eliminación del dióxido de carbono de las vías respiratorias superiores. Las concentraciones de oxígeno se pueden administrar con una fracción de oxígeno inspirado más precisa, pudiendo llegar incluso a dar hasta el 100%, facilitando la entrada de este gas en los pulmones durante la ventilación espontánea, con mejores resultados de

oxigenación que los métodos convencionales de oxigenoterapia. Todo esto, además, mejora el reclutamiento pulmonar durante la respiración, mejora la ratio presión parcial de oxígeno/fracción de oxígeno inspirado (PaO_2 / FiO_2) y disminuye el trabajo respiratorio [4,9,10]. El oxígeno administrado va humidificado, proporcionando al paciente una mayor comodidad en comparación con la oxigenoterapia por mascarillas convencionales. Debemos tener en cuenta que este aumento de la presión positiva al final de la espiración podría ser un elemento facilitador de la intolerancia digestiva, bien por deglución de aire y distensión gástrica, bien por provocar incontinencia de los esfínteres esofágicos y facilitar así la regurgitación y broncoaspiración del contenido gástrico [8].

La ventilación con GNAF ha supuesto un avance en la oxigenación de los pacientes en insuficiencia respiratoria aguda, evitando la intubación, y también ha sido un recurso que permite desconectar antes a los pacientes intubados en ventilación mecánica, reduciendo así el tiempo de soporte ventilatorio mecánico, existiendo una gran cantidad de literatura y un amplio consenso en este aspecto [4-12]. Este tipo de terapia, como ya hemos comentado previamente, puede tener efectos adversos, los cuales han sido bien estudiados. Se encuentran, entre ellos, la broncoaspiración, la insuflación gástrica, la aerofagia y la sialorrea, que se pueden controlar con tratamiento médico.



Figura 4. Gafas Nasales de Alto Flujo y dispositivo

1.3. Nutrición Enteral Trófica

Los pacientes con insuficiencia respiratoria aguda suelen presentar un elevado estrés metabólico que conduce a una situación hipermetabólica e hipercatabólica, la cual acelera el riesgo de desnutrición o empeora una malnutrición preexistente. La dificultad que tienen para respirar e incluso el miedo que desarrollan, puede facilitar su incapacidad para nutrirse de forma adecuada durante días. Esta situación, así como el desarrollo de balances energéticos negativos en pacientes críticos, se asocia a diversas complicaciones, aumentando así la morbimortalidad, la estancia hospitalaria y los costes [13-15]. La ingesta calórica negativa o la no ingesta que desarrollan la mayoría de estos pacientes, en los primeros días de su estado crítico, se ha comprobado que aumenta la probabilidad de padecer complicaciones, sobre todo infecciosas, que empeora su comorbilidad. El retrasar el inicio de la nutrición aumenta el riesgo de desnutrición al que ya están sometidos por la severidad de su patología. El riesgo nutricional que determina esta situación es elevado, por lo que el inicio lo más precoz posible de la terapia nutricional está justificado. Esta terapia nutricional en pacientes con ventilación espontánea suele realizarse mediante alimentación oral, pero en pacientes que precisan soportes respiratorios artificiales para recibir una oxigenación/ventilación correctas, no es tan fácil el que puedan recibir y, sobre todo tolerar, niveles adecuados de aporte calórico y proteico por vía enteral, ya sea oral o por sonda nasogástrica (SNG) [13-16].

El método de elección para la terapia nutricional en pacientes con alto riesgo nutricional sería, si es posible, la vía oral o, en su defecto, la nutrición enteral (NE) por sonda nasogástrica. Esto es debido a las ventajas que aportará a la salud del paciente al mantener el tracto digestivo en un estado funcional, ya que la falta de nutrientes en la luz del intestino puede desencadenar una pérdida de la integridad anatómica y funcional del epitelio gastrointestinal [16,17], con una ruptura de dicha barrera que puede favorecer, a través de una respuesta proinflamatoria, la translocación bacteriana intestinal, que conllevaría la evolución hacia un síndrome de disfunción o fallo multiorgánico [17]. Por ello, la administración, mediante un inicio precoz, de una dieta oral o por sonda nasogástrica ayudaría a mitigar este estado catabólico y a prevenir la hipotrofia de las vellosidades intestinales, la apoptosis de los enterocitos, la infiltración inflamatoria, la disbiosis y el deterioro de las funciones inmunitarias intestinales con la traducción que todo ello conlleva hacia la translocación bacteriana intestinal y la posibilidad de infecciones severas, que podrían desencadenar situaciones de shock con posterior disfunción multiorgánica [18]. La posibilidad de administrar nutrición enteral puede mejorar o incluso revertir algunas de estas cascadas fisiopatológicas mejorando la morbimortalidad de estos pacientes [18-20].

Debido a las características fisiopatológicas del paciente grave ingresado en UMI, el desarrollo de malnutrición ocurre de forma rápida y frecuente y ésta se considera un factor independiente de mal pronóstico,

condicionando una mayor mortalidad, una mayor tasa de complicaciones infecciosas, menos días libres de ventilación mecánica y, con todo esto, un aumento de los costes por paciente [18-20].

Los datos clínicos también apoyan el administrar la NE de forma precoz, entre 24 y 48h después del ingreso en la UMI, en pacientes en situación crítica [20]. Varios metaanálisis de ensayos controlados aleatorizados demostraron que la NE precoz, comparada con la NE tardía, se asociaba a una menor morbilidad infecciosa en pacientes ingresados en la UMI [21-28]. Además, la ingesta energética en la fase inicial, dos primeros días, debería ser inferior al gasto energético medido o estimado y aumentarse posteriormente de forma progresiva hasta igualar el gasto energético, generalmente en la primera semana, para evitar la sobrenutrición [20]. No hay pruebas concluyentes de que el aumento de la ingesta de proteínas en ensayos prospectivos aleatorizados [26,27] en pacientes en estado crítico, repercutan en resultados clínicamente relevantes. Lamentablemente, cantidades excesivas de proteínas pueden asociarse a efectos secundarios indeseables según los análisis de ensayos prospectivos realizados [27-30]. Por lo tanto, se ha aconsejado comenzar la administración de proteínas con una dosis más baja (~0,8 g/kg), aumentándola progresivamente hasta alcanzar la dosis proteica objetivo (>1,2–1,5 g/kg/día) y según la tolerancia del paciente [31,32]. Recientemente se ha informado de que la administración de dosis más altas de proteínas en pacientes de UMI con ventilación mecánica no mejoró la estancia media hasta

el alta hospitalaria y, además, podría empeorar los resultados, sobre todo en pacientes con lesión renal aguda y con puntuaciones elevadas de scores de insuficiencia orgánica [33,34].

La decisión de iniciar terapia nutricional, cuando y en qué cantidad, ya sea por vía oral o por sonda nasogástrica, en pacientes críticos que requieren oxigenoterapia con GNAF y/o VMNI es actualmente objeto de intenso debate e investigación. A pesar de los beneficios asociados a esta práctica en estos pacientes, la escasez de estudios clínicos con suficiente calidad metodológica, así como la falta de recomendaciones específicas sobre la terapia nutricional por vía oral/enteral con SNG, ha generado controversia entre los profesionales implicados en el cuidado de los pacientes de UMI. De hecho, este tema no se aborda en las últimas guías publicadas sobre terapéutica nutricional en la UMI [18,25].

Teniendo en cuenta todo lo anteriormente descrito, nos planteamos la necesidad de estudiar de forma prospectiva, la administración precoz de una nutrición trófica vía oral/SNG en pacientes críticos diagnosticados de Insuficiencia Respiratoria Aguda que requieran de la utilización de Ventilación Mecánica No Invasiva y/o Gafas Nasales de Alto Flujo para su tratamiento.

2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

2. HIPOTESIS Y OBJETIVOS

1. *Objetivo principal:*

El objetivo principal de nuestro estudio es evaluar la mortalidad a los 90 días, en pacientes bien nutridos al ingreso en UMI, que precisen tratamiento con GNAF y/o VMNI y a los cuales administramos de forma precoz, una nutrición trófica con una dieta hiperproteica específica administrada por vía oral o mediante SNG.

2. *Objetivos secundarios:*

1. Seguridad:

El primer objetivo secundario fue evaluar la seguridad de la nutrición trófica administrada, a través de la vigilancia de la aparición de efectos adversos vinculados a ella. Estudiamos la presencia de los siguientes:

- Diarrea
- Vómitos
- Regurgitación
- Broncoaspiración
- Distensión abdominal
- Existencia de residuo gástrico

2. Complicaciones infecciosas:

El segundo objetivo secundario del estudio fue analizar la aparición, durante el seguimiento, de complicaciones infecciosas en estos pacientes y diagnosticar el tipo de infección:

- Traqueobronquitis
- Neumonía asociada a la Ventilación Mecánica (NAVIM)
- Infección del tracto Urinario (ITU)
- Bacteriemia
- Otras infecciones

3. MATERIAL Y MÉTODOS

3. MATERIAL Y MÉTODOS

3.1. Diseño del estudio

Se trata de un estudio prospectivo, observacional y multicéntrico para analizar la mortalidad a 90 días, la tolerancia, seguridad y complicaciones infecciosas que podía desencadenar la administración de nutrición enteral trófica, administrada por vía oral o por SNG, en una cohorte de pacientes que precisaron oxigenoterapia mediante GNAF y/o VMNI ingresados en diez UMIs de la geografía española. El período de inclusión de pacientes en el estudio comprendió desde enero de 2019 hasta agosto de 2023.

3.2. Población y ámbito del estudio

La población a estudio corresponde a los pacientes ingresados en las siguientes Unidades de Medicina Intensiva, dentro del territorio nacional español, que cumplían los requisitos para incluirlos en el estudio: pacientes a los cuales se administraba nutrición oral/SNG trófica que requerían de oxigenoterapia con GNAF y/o VMNI.

Los hospitales que participaron en la recogida de datos fueron:

1. Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín, Gran Canaria.
2. Hospital Universitario San Cecilio, Granada.
3. Hospital Clínico Universitario San Carlos, Madrid.

4. Hospital Clínico Universitario de Valladolid, Valladolid.
5. Hospital Universitario de Badajoz, Badajoz.
6. Hospital Universitario de Terrassa, Terrassa.
7. Hospital regional Universitario de Málaga, Málaga.
8. Hospital General Universitario de Castellón, Castellón.
9. Hospital Universitario Dr. Josep Trueta, Girona.
10. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander.

3.3. Indicaciones de GNAF/VMNI [1-8]

Fueron las siguientes:

- Insuficiencia respiratoria aguda en la exacerbación de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)
- IRA en pacientes postoperados
- IRA en inmunodeprimidos
- Prevención de la insuficiencia respiratoria aguda en pacientes postextubados de alto riesgo
- Insuficiencia cardiaca aguda
- Síndrome de apnea obstructiva del sueño
- Traumatismo torácico

3.4. Criterios de inclusión

- Edad \geq 18 años
- Autorización para participar en el estudio proporcionada mediante consentimiento informado
- Necesidad de oxigenoterapia GNAF y/o VMNI
- Duración de la oxigenoterapia con GNAF/VMNI de al menos 24 horas
- Supervivencia prevista de más de 72 horas
- Estancia en la UMI de 72 horas o más

3.5. Criterios de exclusión

- Edad inferior a 18 años.
- Índice de masa corporal (IMC) $<$ 18.
- Negativa a autorizar la participación en el estudio.
- No requerimiento de oxigenoterapia con GNAF y/o VMNI.
- Contraindicación absoluta para el inicio de nutrición enteral trófica (hemorragia gastrointestinal activa, obstrucción intestinal, etc.) o tracto gastrointestinal no funcionando.

3.6. Nutrición trófica

El tratamiento nutricional se administró en forma de nutrición trófica según un protocolo establecido en cada Unidad y conocido por el personal médico y de enfermería. A título orientativo, se facilitó información sobre el protocolo utilizado en estudios previos por el Grupo de Trabajo Nutricional y Metabólico de la Sociedad Española de Medicina Intensiva y Unidades Coronarias [19]. El tratamiento nutricional se administró en base a la cantidad trófica definida (objetivo energético del 20-30% de las necesidades calóricas estimadas de 20-30 Kcal/kg [36-38]) y una ingesta proteica de 1.2 a 2.0 g/kg/día, a alcanzar en las 72 horas siguientes al inicio de la terapia nutricional [33-38]).

Inicialmente, la vía de acceso para el soporte nutricional enteral se indicó mediante SNG, y enseguida contemplamos la posibilidad de también, si el paciente colaboraba y lo prefería, usar la vía oral para lo cual, en este último caso, la dieta podía aromatizarse con café descafeinado. Tras comentarlo con nutricionistas de nuestro Hospital, pudimos dar la opción de saborizar la nutrición añadiendo un sobre de 2 gramos de café descafeinado disuelto en 125 cc de agua a la cantidad de nutrición trófica calculada para cada paciente, sin interferir de esta manera, en la composición de la nutrición.

El ritmo de inicio y aumento de las ingestas orales/SNG quedó a discreción de los médicos de cada UMI participante. Los procinéticos y la

nutrición parenteral (NP) no debían utilizarse de forma rutinaria, y su indicación quedaba a discreción del médico responsable.

Se utilizó una fórmula nutricional hiperproteica (10 g/100 ml), con un aporte calórico de 1.2 Kcal/ml y una relación calorías no proteicas/nitrógeno de 52:1 (Fresubin Intensive. Fresenius-kabi, Alemania).

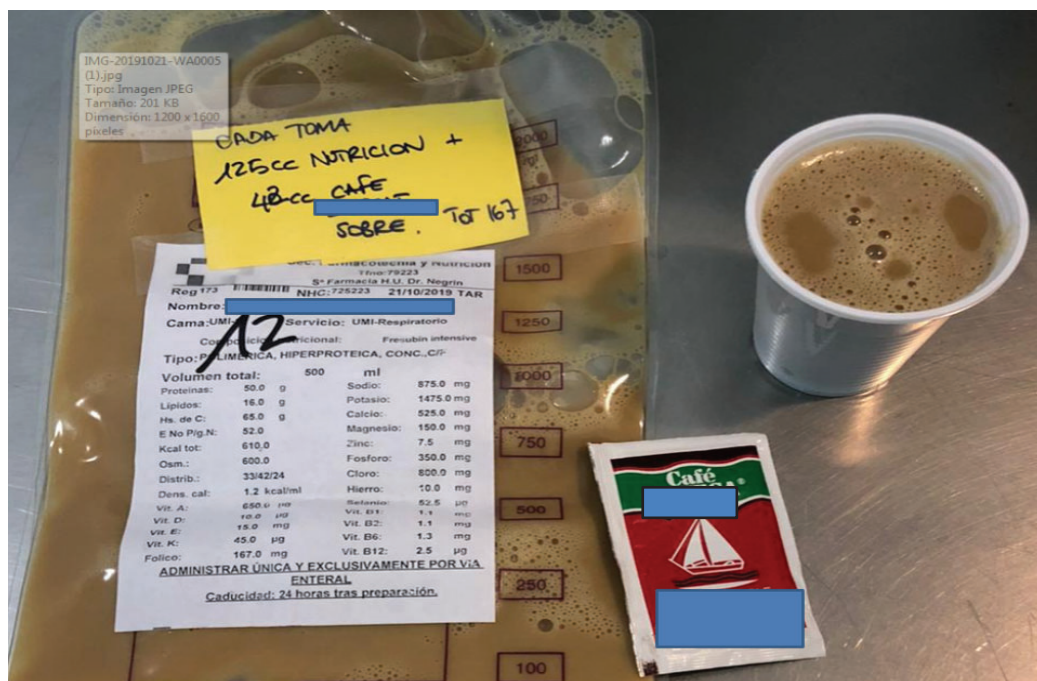


Figura 5. Nutrición enteral / oral saborizada

Se administró NE trófica durante 23 horas cada día mediante una bomba de infusión continua en caso de administración por SNG, o por vía oral, a petición del paciente, hasta alcanzar el objetivo diario. El cabecero de la cama de los pacientes, en la medida de lo posible, se elevaron a más de 30° para reducir el riesgo de aspiración. El volumen residual gástrico (VRG) se midió

cada 24 horas [19,36] en los pacientes que recibían nutrición enteral mediante SNG.



Figura 6. Administración nutrición oral con GNAF

Dentro de los Objetivos secundarios de seguridad del estudio, se estableció una lista de definiciones estandarizadas de los posibles efectos adversos relacionados con la nutrición enteral trófica, comunes a todos los Hospitales. De esta manera, todos los pacientes que participaban en el estudio eran estudiados y seguidos con las mismas definiciones de efectos adversos posibles que pudieran aparecer con relación a la administración de nutrición trófica:

- *Existencia de Volumen Residual Gástrico:* un aumento del volumen de residuo gástrico obtenido en cada evaluación igual o superior a 500 ml, el cual se medía cada 24h [25, 33, 35, 36].
- *Distensión:* un cambio en la circunferencia abdominal detectado mediante exploración física en comparación con la evaluación clínica previa al inicio de la NE.
- *Regurgitación:* la presencia de NE en la cavidad oral u orofaríngea, así como su drenaje espontáneo por vía oral o por SNG.
- *Diarrea:* la presencia de 5 o más deposiciones líquidas en 24 horas o más de 2 deposiciones de 1000 ml cada una en un intervalo de 24 horas.
- *Estreñimiento:* la ausencia de deposiciones durante 5 días desde el inicio de la NE o durante un periodo de 3 días desde la primera semana de ingreso.
- *Broncoaspiración:* la presencia de secreciones respiratorias con características similares a la nutrición administrada.

Todos los efectos secundarios descritos fueron evaluados diariamente por el médico responsable y registrados en las hojas de recogida de datos.

También, recogimos y estudiamos la aparición de complicaciones infecciosas como segundo objetivo secundario del estudio, definidas según los criterios establecidos por el Estudio Nacional de Infecciones Nosocomiales en las UCI y el Enlace de Hospitales de Europa para el Control de Infecciones a través de la Vigilancia (ENVIN-HELICS) [39]:

- *Traqueobronquitis*: Pacientes que no tienen evidencia clínica o radiológica de neumonía y que tienen al menos 2 de los siguientes signos o síntomas sin otra causa conocida:
 - Fiebre > 38° C,
 - tos, nuevo o incremento de la producción de esputo,
 - roncus, sibilancias
 - y al menos uno de los siguientes:
 - Cultivo positivo obtenido de aspirado traqueal profundo o broncoscopia.
 - Test de antígenos positivos en muestras respiratorias.
- *Neumonía asociada al ventilador (NAV)*: En pacientes sin enfermedad cardíaca o pulmonar basta con una placa de tórax o una tomografía axial computarizada (TAC) positivos. Dos o más sucesivas radiografías de tórax o TAC con una imagen sugestiva de neumonía para pacientes con

enfermedad cardíaca subyacente o enfermedad pulmonar.

y al menos uno de los siguientes:

- Fiebre $>38^{\circ}$ C sin otro origen,
- Leucopenia (<4.000 mm^3) o leucocitosis (≥ 12.000 mm^3).
- y al menos uno de los siguientes: (al menos dos si sólo neumonía clínica = criterios N4 y N5)
 - Aparición de esputo purulento, o cambio en las características del esputo (color, olor, cantidad, consistencia),
 - Tos o disnea o taquipnea,
 - Auscultación sugestiva: crepitantes, roncus, sibilancias,
 - Deterioro del intercambio gaseoso (desaturación de O_2 o aumento de las demandas de oxígeno o de la demanda ventilatoria).
- *Bacteriemia*: Un hemocultivo positivo para un patógeno reconocido, ó el paciente presenta al menos uno de los siguientes signos o síntomas:

- Fiebre ($>38^{\circ}$ C), escalofríos, o
- Hipotensión
- y dos hemocultivos positivos a un microorganismo contaminante cutáneo habitual (a partir de dos muestras de sangres diferentes extraídas dentro de un intervalo de 48 horas) más síntomas clínicos.
- *Infecciones del tracto urinario (ITU):*
 - Criterios clínicos: Debe de cumplir al menos uno de los siguientes síntomas o signos:
 - Fiebre $> 38^{\circ}$ (sin otros focos posibles).
 - Tensión en zona suprapúbica o urgencia urinaria.
 - Piuria: 10 leucocitos/ mL o 3 leucocitos/ mL a la inspección de una muestra de orina no centrifugada con un objetivo de gran aumento.
 - Criterios microbiológicos:
 - Pacientes sin tratamiento antibiótico: Cultivo de orina: con aislamiento de 10^5 ufc/mL de no más de dos microorganismos.

- Pacientes con tratamiento antibiótico: Cultivo de orina con aislamiento en un urocultivo de $<10^5$ ufc/mL de un único microorganismo.
- *Otras infecciones.*

3.7. Variables del estudio

3.7.1. Variables relacionadas con las características generales de los pacientes

- Edad y sexo.
- Peso en kilogramos (kg) y altura en metros (m). Índice de masa corporal (IMC) en kg/m^2 .
- Escalas de gravedad: APACHE II [21] (primeras 24 horas), NISS [22].
- Motivo de ingreso y tipo de paciente, como sigue: sepsis, cirugía cardiaca, otras cirugías, cardiología no quirúrgica, traumatismos, quemaduras, neumonía (adquirida en la comunidad, asociada a la asistencia sanitaria o adquirida en el hospital), síndrome de distrés respiratoria del adulto (SDRA) y otros.
- Número de días de terapia VMNI y/o GNAF recibida. Número de días de estancia en la UMI y en el hospital.
- Mortalidad a 90 días.

3.7.2. Variables generales

- Puntuaciones de la escala SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) [23], calculadas en los días 0 y 3.
- Complicaciones infecciosas nosocomiales (traqueobronquitis y neumonía asociada al ventilador, bacteriemia e infecciones del tracto urinario definidas según los criterios establecidos por el Estudio Nacional de Infecciones Nosocomiales en las UMI y el Enlace de Hospitales de Europa para el Control de Infecciones a través de la Vigilancia [39].
- Presencia de terapia remplazo renal continua (TRRC).
- Pacientes que recibían profilaxis de lesiones agudas de la mucosa gastroduodenal (LAMGD).
- Niveles de albúmina, prealbúmina, retinol y transferrina al ingreso y semanalmente.
- Niveles de bilirrubina, aspartato aminotransferasa (AST), alanina aminotransferasa (ALT), Fosfatasa Alcalina (FA) y gamma glutamil transpeptidasa (GGT).
- Número de pacientes que reciben tratamiento antimicrobiano.

3.7.3. Variables relacionadas con la eficacia de la NE trófica

- Número de días de NE asociada a GNAF/VMNI.
- Objetivo energético en Kilocalorías (Kcal).
- Volumen enteral administrado por día en mililitros (ml).
- Kilocalorías nutricionales recibidas por día (Kcal/kg/día).
- Ingesta calórica enteral por día (Kcal/kg/día).
- Ingesta calórica total, todas las fuentes, por día (Kcal/kg/día).
- Relación entre las kilocalorías recibidas en porcentajes (%) y las kilocalorías objetivo (Kcal/kg/día).
- Ingesta de dextrosa parenteral al día (Kcal/kg/día).
- Mediana (rango intercuartílico [RIQ]), glucemia mínima y máxima por día.
- Número de pacientes que reciben procinéticos.
- Balance energético (definido como la diferencia entre las kilocalorías aportadas y las kilocalorías objetivo).
- Proteínas prescritas (gr/día).
- Ingesta diaria de proteínas (gr/kg/día).
- Relación entre las proteínas recibidas (%) y las proteínas objetivo (gr/día).

3.7.4. Variables relacionadas con la seguridad de las ingestas tróficas por SNG/orales

- Presencia de residuo gástrico (≥ 500 ml/día).
- Distensión abdominal.
- Diarrea.
- Vómitos/regurgitación.
- Broncoaspiración.
- Complicaciones de la sonda nasogástrica (obstrucción o desplazamiento/extracción accidental).
- Interrupción de la NE trófica y motivo de la interrupción.

3.8. Análisis estadístico [40,51-53]

3.8.1. Diseño

Se trató de un estudio observacional prospectivo en el que, para cada paciente reclutado, se resumieron como medianas los conjuntos de observaciones diarias y semanales correspondientes a cada marcador. Se utilizaron las siguientes definiciones:

- Relación entre las kilocalorías recibidas (%) y las kilocalorías objetivo (Kcal/kg/día) = (Kcal enterales administradas + Kcal parenterales administradas / Kcal objetivo).
- Relación entre proteínas recibidas (%) y proteínas objetivo (gr/día) = (gr. proteínas enterales administradas + gr. proteínas parenterales administradas / gr. proteínas objetivo).
- Se consideró que un paciente tenía complicaciones infecciosas si y sólo si presentaba al menos uno de los siguientes eventos: traqueobronquitis, NAV, bacteriemia, ITU o cualquier otra infección.

3.8.2. Cálculo del tamaño de la muestra

Los datos de un estudio piloto mostraron que la tasa de mortalidad a los 90 días podía situarse entre el 10% y el 11%. Suponiendo una tasa del 11%, el tamaño de la muestra necesario para estimar la tasa con una tasa de error del 5% y un intervalo de confianza del 95% era de $n = 150$.

3.8.3. Análisis univariante

Las variables categóricas se expresan como frecuencias y porcentajes y las variables continuas como la media y la desviación estándar (DE) cuando los datos siguen una distribución normal o como la mediana y el rango intercuartílico (RIQ = percentil 25-75) cuando la distribución se desvía de la normalidad. Los porcentajes se compararon, si procedía, mediante la prueba Chi-cuadrado o la prueba exacta de Fisher, las medias con la prueba “t” y las medianas con la prueba de Wilcoxon para datos independientes.

3.8.4. Regresión logística multivariante

Para cada uno de los resultados se realizó un análisis logístico multivariante. Las variables que mostraron una asociación significativa con el resultado en el análisis univariante se sometieron a un análisis multivariante. La selección de variables se basó en el mejor subconjunto de regresión y en el criterio de información bayesiano (BIC). El modelo se resume mediante valores p (prueba de razón de verosimilitud) y Odds Ratio (OR), que se estimaron mediante intervalos de confianza del 95%. La significación estadística se fijó en $p < 0,05$. Los datos se analizaron utilizando el paquete R, versión 4.2.1 (R Development Core Team, 2022 [40]).

4. RESULTADOS

4. RESULTADOS

Figura 7. Diagrama de flujo del estudio

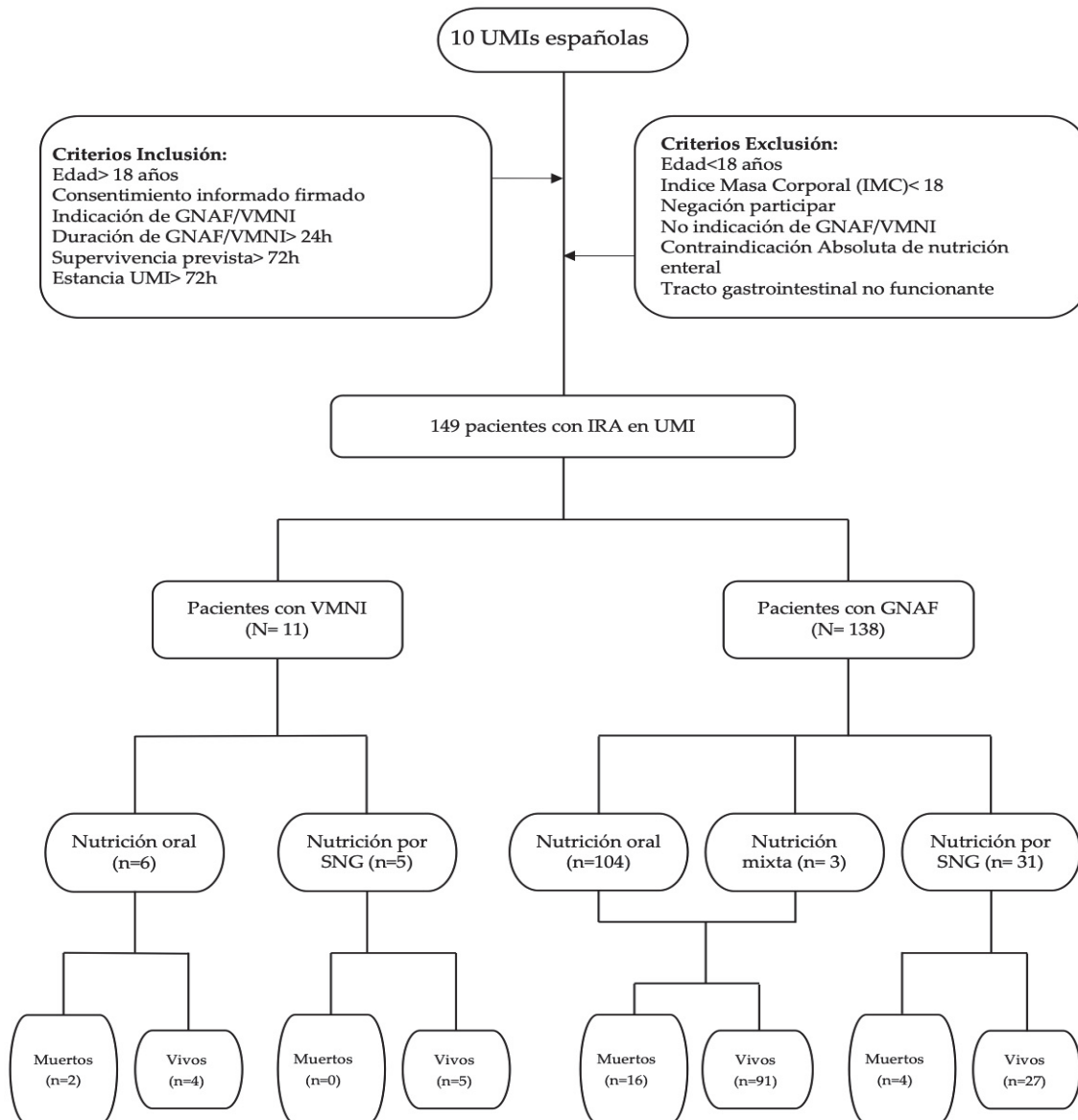


Figura 7. GNAF: Gafas Nasales de Alto Flujo; VMNI: Ventilación Mecánica No Invasiva; NE: Nutrición Enteral.

4.1. Datos demográficos y generales (Tabla 1)

Se reclutaron 149 pacientes. De ellos, 110 pacientes recibieron únicamente nutrición trófica por vía oral, 36 pacientes nutrición trófica por SNG y 3 pacientes nutrición mixta. Los motivos de ingreso en la UMI fueron los siguientes: neumonía adquirida en la comunidad, 68; neumonía adquirida en el hospital, 4; SDRA, 23; sepsis, 18; traumatismo, 11; postoperatorio de cirugía cardiaca, 5; cirugía cardiaca no quirúrgica, 3; otros, 17.

<i>MOTIVO INGRESO EN UMI</i>	<i>n</i>
<i>Neumonía Adquirida en la Comunidad</i>	68
<i>Neumonía Adquirida en el Hospital</i>	4
<i>SDRA</i>	23
<i>Sepsis</i>	18
<i>Traumatismo</i>	11
<i>Postoperatorio de Cirugía Cardíaca</i>	5
<i>Cirugía Cardíaca no quirúrgica</i>	3
<i>Otros</i>	17

SDRA: Síndrome de dificultad respiratoria del adulto.

Del total de pacientes reclutados, 138 pacientes precisaron tratamiento con GNAF y los 11 restantes con VMN. La mediana de días que los pacientes requirieron terapia GNAF fue de tres y para la VMNI de cuatro, y no hubo diferencias significativas entre ambos grupos estudiados ($p=1$).

La mediana de edad fue de 62.6 años, y el 68.5% de los pacientes eran varones.

La mediana del índice de masa corporal fue de 28.1.

La mediana de la puntuación APACHE-II fue de 15, pero las puntuaciones fueron significativamente más altas en el grupo de no supervivientes ($p= 0.001$).

La mediana de la puntuación SOFA fue de 4 al ingreso y de 3 al tercer día, siendo esta última medida significativamente superior en el grupo de no supervivientes ($p<0.001$).

La mediana de días de estancia en la UMI y en el hospital fue de 9 y 15, respectivamente. Los días de estancia en la UMI tuvieron tendencia a la significación siendo mayores en los pacientes fallecidos que en los que sobrevivieron ($p= 0.06$).

El 8% de los pacientes precisaron terapia reemplazo renal continua. El uso de TRRC fue significativamente mayor en el grupo de fallecidos frente al de supervivientes ($p<0.001$). Además, no fue necesario interrumpir la nutrición enteral trófica en los pacientes sometidos a TRRC.

En cuanto a los datos analíticos recogidos, los niveles de albúmina, prealbúmina y retinol al ingreso fueron normales, sin mostrar diferencias significativas entre los grupos estudiados. Los datos glucémicos se mantuvieron dentro de la normalidad, sin existir en ningún caso episodio de hipoglucemia. En el grupo de fallecidos si se observó tendencia a mayores picos glucémicos, pero sin llegar a tener significación estadística ($p < 0.07$). No hubo diferencias en los datos glucémicos entre todos los grupos estudiados.

Los valores observados de aspartato aminotransferasa, de alanina aminotransferasa, de gamma glutamil transpeptidasa, de fosfatasa alcalina, de cociente internacional normalizado (INR) y de protrombina fueron similares y sin significación estadística en todos los grupos estudiados. Los valores de transferrina recogidos fueron significativamente más bajos en el grupo de los fallecidos ($p < 0.09$). También los valores recogidos de bilirrubina ($p < 0.007$), de creatinina ($p < 0.042$) y de urea ($p < 0.009$) eran significativamente mayores en el grupo de fallecidos que en el de supervivientes.

En todas las tablas mostradas se exhiben los datos nutricionales terapéuticos diarios.

Tabla 1. Características de los pacientes según mortalidad

	Total N = 149	Vivos N = 127	Muertos N = 22	p-Value
Edad (años)	62.6 ± 13.9	61.6 ± 14.0	68.2 ± 12.7	0.041
sexo masculino	102 (68.5)	88 (69.3)	14 (63.6)	0.598
Índice masa corporal(kg/m ²)	28.1 ± 5.6	28.3 ± 5.5	27.1 ± 5.8	0.359
APACHE-II score	15 (10; 20)	14 (9; 19)	18 (15; 22)	0.01
SOFA ingreso	3 (2; 6)	3 (2; 6)	6 (3; 8)	0.015
SOFA tercer día	3 (2; 5)	3 (2; 5)	6 (3; 7)	0.008
Complicaciones				
Traqueobronquitis	12 (8.1)	7 (5.5)	5 (22.7)	0.018
NAV	10 (6.7)	7 (5.5)	3 (13.6)	0.168
Bacteriemia	12 (8.1)	5 (3.9)	7 (31.8)	< 0.001
ITUs	9 (6.0)	4 (3.1)	5 (22.7)	0.004
Otras infecciones	9 (6.0)	6 (4.7)	3 (13.6)	0.13
TRRC	12 (8.1)	5 (3.9)	7 (31.8)	< 0.001
Profilaxis LAMG	129 (86.6)	109 (85.8)	20 (90.9)	0.739
Procinéticos	22 (14.8)	16 (12.6)	6 (27.31)	0.099
Tratamiento antibiótico	81 (54.4)	61 (48.0)	20 (90.9)	< 0.001
Mortalidad 90 días	22 (14.8)	0	22 (100.0)	< 0.001
Nutrición oral	110 (76.9)	92 (72.4)	18 (81.8)	0.52
Nutrición por SNG	36 (25.2)	29 (22.8)	7 (31.8)	0.72

	Total	Vivos	Muertos	p-Value
	N = 149	N = 127	N = 22	
Diarrea	18 (12.1)	15 (12.2)	3 (11.5)	1
VRG>500ml, n (%)	2 (1.3)	2 (1.6)	0	1
Vómitos/regurgitación	1 (0.7)	1 (0.8)	0	1
Broncoaspiración	0	0	0	1
Obstrucción SNG	1 (0.7)	1 (0.8)	0	1
Distensión abdominal	4 (2.7)	2 (1.6)	2 (9.1)	0.104
Desplazamiento SNG	4 (2.7)	4 (3.1)	0	1
Interrupción NE	10 (6.7)	7 (5.5)	3 (13.6)	0.168
Tipo oxigenoterapia:				
GNAF	138 (92.6)	118 (92.9)	20 (90.9)	
VMNI	11 (7.4)	9 (7.1)	2 (9.1)	
Días en UMI	9 (6; 16)	9 (6; 14)	16 (7; 30)	0.019
Días Hospital	15 (8; 23)	16 (10; 23)	14 (7; 26)	0.802
Días GNAF	3 (2; 4)	3 (2; 4)	2 (2; 3)	0.064
Días VMNI	4 (3; 6)	4 (3; 6)	4 (3; 4)	0.158
Albúmina (g/dL)	3 (3; 3)	3 (3; 3)	3 (3; 3)	0.116
Prealbúmina (mg/dL)	15 (10; 20)	15 (10; 21)	15 (8; 18)	0.558
Retinol (mcg/dL)	4 (2; 5)	4 (2; 5)	4 (3; 6)	0.296
Transferrina (mg/dL)	154 (122; 176)	158 (127; 177)	117 (97; 130)	0.009
Bilirrubina (mg/dL)	0.53 (0.35; 0.78)	0.49 (0.35; 0.68)	0.80 (0.52; 1.19)	0.007
AST (U/L)	38 (21; 54)	38 (22; 52)	36 (18; 76)	0.896

	Total	Vivos	Muertos	
	N = 149	N = 127	N = 22	p-Value
ALT (U/L)	37 (20; 58)	38 (20; 60)	26 (15; 55)	0.225
GGT (U/L)	79 (60; 108)	73 (38; 138)	62 (52; 130)	0.977
FA (U/L)	69 (39; 138)	79 (60; 102)	82 (61; 121)	0.707
INR	1.10 (1.01; 1.19)	1.10 (1.00; 1.20)	1.12 (1.06; 1.17)	0.603
Protrombina (seg)	13 (12; 15)	13 (12; 15)	13 (12; 14)	0.447
Urea (mg/dL)	52 (39; 74)	50 (38; 67)	74 (51; 89)	0.009
Creatinina (mg/dL)	0.79 (0.61; 1.17)	0.77 (0.61; 1.04)	1.23 (0.70; 1.47)	0.042
Datos diarios *				
Objetivo energético	1811	1825	1775	0.696
(Kcal)	(1500; 2180)	(1500; 2150)	(1470; 2240)	
Volumen enteral(ml)	450 (267; 500)	500 (288; 500)	335 (228; 438)	0.01
Ingesta enteral (Kcal)	520 (300; 600)	549 (300; 600)	396 (277; 480)	0.02
Relación ingesta energética / objetivo	0.28 (0.18; 0.36)	0.29 (0.19; 0.38)	0.24 (0.17; 0.32)	0.208
Ingesta parenteral de dextrosa (Kcal)	70 (0; 190)	46 (0; 180)	150 (101; 200)	0.007
Proteínas prescritas(g/día)	50 (50; 90)	50 (50; 92)	50 (49; 50)	0.051
Proteínas administradas (g/día)	50 (25; 50)	50 (25; 50)	33 (23; 48)	0.028
Relación proteínas administradas / objetivo	0.81 (0.49; 1.00)	0.90 (0.49; 1.00)	0.65 (0.51; 0.85)	0.265

	Total	Vivos	Muertos	p-Value
	N = 149	N = 127	N = 22	
Residuo gástrico (ml)	69 (50; 128)	62 (50; 108)	180 (150; 210)	0.101
(n)	(n=26)	(n=24)	(n = 2)	
Ingesta total de Kcal	600 (449; 750)	600 (458; 755)	571 (397; 705)	0.281
Ingesta calórica (Kcal/kg)	7 (5; 10)	7 (5; 10)	7 (6; 9)	0.83
Relación ingesta energética total / objetivo	0.32 (0.23; 0.44)	0.31 (0.23; 0.45)	0.34 (0.24; 0.42)	0.944
Ingesta Kcal NP	1322 (439; 1568)	1518 (1125;	160 (160; 160)	0.143
(n)	(n=6)	1585) (n=5)	(n=1)	
Ingesta proteica NP (g)	84 (76; 96)	83 (74; 99)	84 (84; 84)	0.77
(n)	(n=6)	(n = 5)	(n = 1)	
Ingesta Kcal propofol	82 (18; 143)	82 (18; 143)		
(n)	(n=4)	(n=4)	(n=0)	
Glucemia(mg/dL)				
Mediana	130 (113; 153)	130 (112; 152)	134 (123; 161)	0.378
Mínimo	110 (93; 128)	110 (94; 127)	113 (93; 131)	0.522
Máximo	153 (130; 189)	150 (126; 184)	176 (140; 228)	0.077

(*) Los datos diarios de cada paciente se resumen como medianas (IQR). Los datos se presentan como media \pm DE, frecuencias (%) y medianas (IQR).

APACHE: score de fisiología aguda y evaluación crónica de la salud; SOFA: score de evaluación secuencial del fallo orgánico; NAV: neumonía asociada a ventilación mecánica; ITU: infección tracto urinario; TRRC: terapia reemplazo renal continua; LMAGD: lesión aguda de la mucosa gastroduodenal; NG: nasogástrica; NE: nutrición enteral; GNAF: gafas nasales de alto flujo; VMNI: ventilación mecánica no invasiva; AST: aspartato aminotransferasa; ALT: alanina aminotransferasa; GGT: gamma glutamil transpeptidasa; FA: fosfatasa alcalina; INR: cociente internacional normalizado; NP: nutrición parenteral

4.2. Mortalidad (Tabla 1)

Figura 8. Diagrama de flujo mortalidad

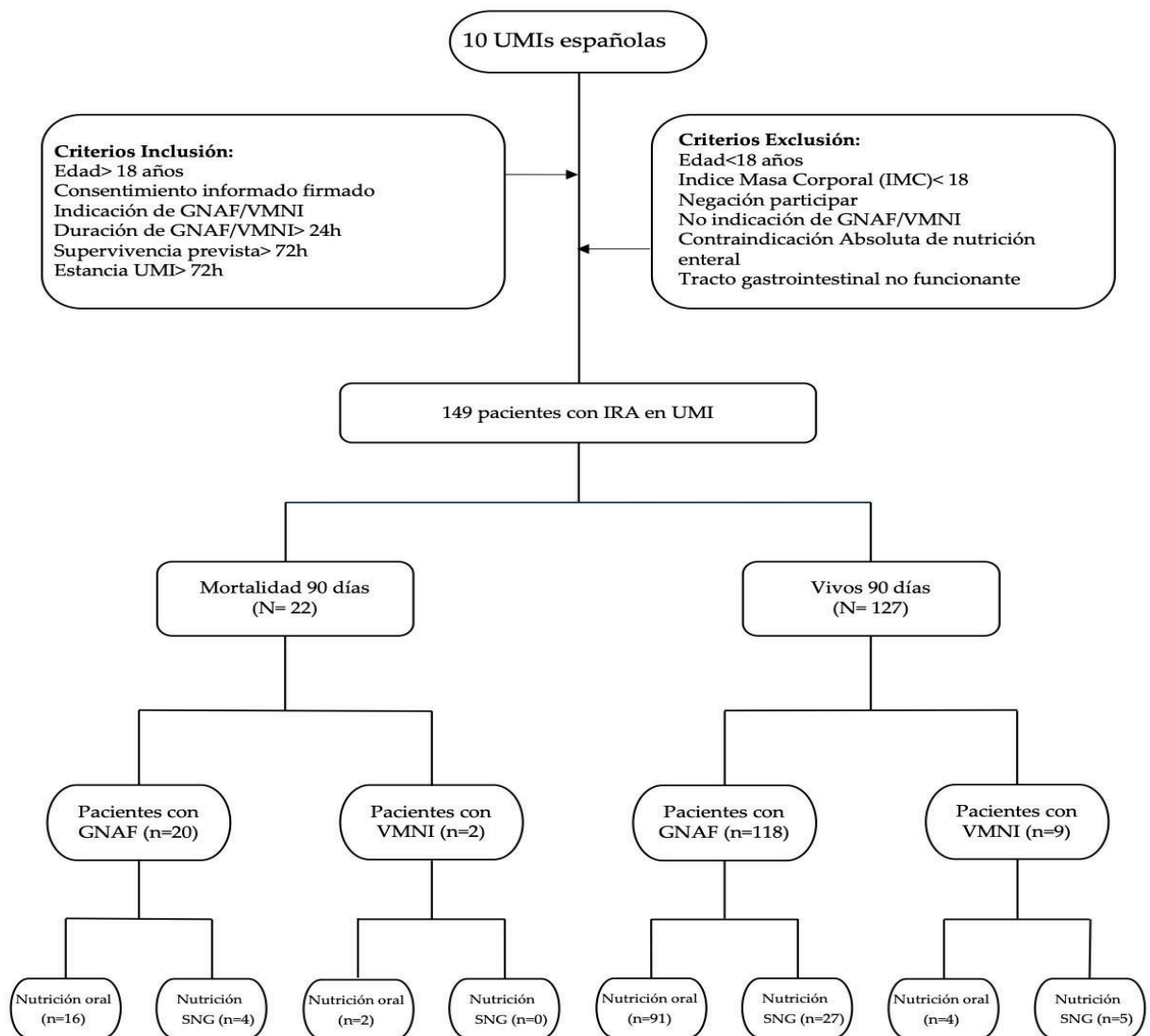


Figura 8. GNAF: Gafas Nasales de Alto Flujo; VMNI: Ventilación Mecánica No Invasiva; NE: Nutrición Enteral.

Veintidós pacientes (14.8%) fallecieron en los 90 días siguientes a su ingreso en la UMI. Los volúmenes y las kilocalorías administrados fueron significativamente menores entre los fallecidos que entre los supervivientes ($p < 0.05$). Los no supervivientes recibieron significativamente menos proteínas que los supervivientes ($p < 0.01$). Los episodios de intolerancia alimentaria fueron raros, pero las interrupciones de la nutrición fueron significativamente más frecuentes en los pacientes fallecidos que en los vivos. Ningún paciente experimentó episodios de aspiración clínicamente demostrados, pero el 14.8% recibió procinéticos. La traqueobronquitis, las infecciones del tracto urinario, las bacteriemias y el tratamiento antibiótico fueron significativamente mayores en los no supervivientes frente a los supervivientes ($p < 0.05$).

	Total N = 149	Vivos N = 127	Muertos N = 22	p-Valor
Traqueobronquitis	12 (8.1)	7 (5.5)	5 (22.7)	0.018
NAV	10 (6.7)	7 (5.5)	3 (13.6)	0.168
Bacteriemia	12 (8.1)	5 (3.9)	7 (31.8)	< 0.001
ITUs	9 (6.0)	4 (3.1)	5 (22.7)	0.004
Otras infecciones	9 (6.0)	6 (4.7)	3 (13.6)	0.13
Tratamiento antibiótico	81 (54.4)	61 (48.0)	20 (90.9)	< 0.001

NAV: Neumonía Asociada a Ventilador; ITUs: infecciones del tracto urinario

Ciento diez pacientes recibieron nutrición trófica oral, treinta y seis nutrición trófica por SNG y tres nutrición mixta, y no hubo diferencias significativas en la mortalidad. La mediana (IQR) de la ingesta proteica prescrita fue significativamente mayor en los supervivientes que en los pacientes fallecidos ($p < 0.05$).

Ciento treinta y ocho recibieron terapia con GNAF y los once restantes con VMNI. La mediana del número de días que los pacientes recibieron terapia con GNAF fue de 3 días, y de 4 días para la VMNI; no habiendo diferencias significativas entre ambos grupos estudiados ($p=1$). Se administró propofol a cuatro pacientes, todos los cuales sobrevivieron. Además, seis pacientes recibieron nutrición parenteral, cinco de los cuales sobrevivieron. Diecisiete pacientes, finalmente, necesitaron Ventilación Mecánica Invasiva, de los cuales ocho no sobrevivieron. Además, entre estos ocho no supervivientes, siete fueron tratados con GNAF previo a la intubación (VMI) y uno recibió VMNI previa la VMI.

Según los resultados del análisis univariante realizado, las variables incluidas en el análisis logístico multivariante para "Muerte" fueron: edad (años), puntuación APACHE-II, SOFA al ingreso, SOFA al tercer día, traqueobronquitis, bacteriemia, TRRC, tratamiento antibiótico, transferrina (md/dL), albúmina (g/dL), bilirrubina (mg/dL), urea (mg/dL), creatinina (mg/dL), proteínas prescritas (g/día), ingesta proteica (g/día).

Como se muestra en la tabla 2, las variables seleccionadas por la regresión logística multivariante para la supervivencia fueron la edad (OR por año = 1,068; IC 95% = 1,020-1,117), la bacteriemia (OR = 7,013; IC 95% = 1,341-36,7) y la TRRC (OR = 20,3; IC 95% = 3,78-109).

Tabla 2. Regresión logística multivariante para supervivencia

Variables *	Coficiente (SE)	p-Valor **	BIC ***	Odds Ratio (95% CI)
(Intercept)	-6.447 (1.649)	-	-	-
Edad, por año	0.056 (0.023)	0.007	119.2	1.057 (1.011; 1.106)
Bacteriemia	2.183 (0.763)	0.004	120	8.869 (1.990; 39.531)
TRRC	2.100 (0.752)	0.006	119.5	8.168 (1.871; 35.667)

TRRC: terapia reemplazo renal continuo; BIC: criterio de información bayesiano.

* Las variables se seleccionaron mediante el procedimiento de regresión del mejor subconjunto. ** Prueba de la razón de verosimilitud. *** BIC, si se descartó la variable. El BIC es una medida de la falta de ajuste del modelo, y el BIC del modelo completo fue de 120,9. Obsérvese que si se elimina alguna variable, el BIC del modelo aumenta (es decir, empeora el modelo).

4.3. Interrupción del tratamiento nutricional debido a la aparición de efectos adversos

Treinta pacientes (20.1%) tuvieron al menos un efecto secundario a la nutrición, 18 de los cuales presentaron diarrea o, más raramente, distensión abdominal (n=4), desplazamiento de la sonda nasogástrica (n=4), obstrucción de la SNG (n=1), aumento del residuo gástrico a más de 500 ml (n=2) o vómitos (n=1). No hubo episodios de broncoaspiración ni tampoco episodios de regurgitación.

<i>EFFECTOS ADVERSOS</i>	<i>n</i>
<i>Diarrea</i>	18
<i>Distensión abdominal</i>	4
<i>Desplazamiento SNG</i>	4
<i>Obstrucción de la SNG</i>	1
<i>VRG > 500ml</i>	2
<i>Vómitos</i>	1

SNG: sonda nasogástrica; VRG: volumen residual gástrico.

La nutrición enteral trófica tuvo que interrumpirse por complicaciones relacionadas con la nutrición en diez (6.7%) pacientes. Los efectos adversos por los que se suspendió la nutrición trófica fueron por diarreas en 6 de los casos, por distensión abdominal en dos de los casos y por tener un VRG>500cc en los dos casos que la presentaron. En 5 (3.35%) de los 119 pacientes, que

no presentaron efectos adversos relacionados con la nutrición, ésta se suspendió finalmente por negativa de los pacientes a su ingesta debido a que no les gustaba el sabor, a pesar de haberla aromatizado con el sobre de 2 gr de café descafeinado. En la totalidad de los 149 pacientes estudiados, la nutrición trófica se interrumpió, sea por la causa que fuera, en 15 pacientes, que supone el 10% de los pacientes estudiados. Solo en el 6.7% de los pacientes la nutrición trófica tuvo que ser interrumpida por la aparición de efectos adversos relacionados con la misma.

Ciento diez pacientes recibieron nutrición trófica oral, treinta y seis recibieron nutrición por sonda nasogástrica y tres mixta. No hubo diferencias significativas en las interrupciones de la administración de nutrición enteral, relacionadas con la vía de administración.

De los ciento treinta y ocho pacientes que recibieron oxigenoterapia con GNAF, en diez de ellos se interrumpió la nutrición trófica por causa de los efectos adversos. No hubo que interrumpir la administración de nutrición trófica en ninguno de los casos que recibieron oxigenoterapia por VMNI (n=10 pacientes).

Entre el grupo de pacientes que hubo que interrumpir la nutrición trófica comparándolo con el grupo en que no se interrumpió, no hubo diferencias significativas ni en cuanto a la edad, ni el IMC ni el sexo. Tampoco hubo diferencias estadísticamente significativas entre la albúmina, la prealbúmina, el retinol, la transferrina y las enzimas hepáticas entre los grupos estudiados.

Sí que observamos diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en cuanto al APACHE II (<0.007) y al SOFA, tanto al ingreso (<0.001) como al tercer día (<0.002), siendo los valores mayores en el grupo que hubo que interrumpir la nutrición trófica.

La mediana del gasto energético estimado fue de 1811 kcal, y no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos estudiados. La mediana de proteínas administradas fue de 45 g/día, con valores significativamente superiores en los pacientes que no tuvieron interrupción de la terapia enteral trófica ($p<0,05$). El residuo gástrico tuvo en ambos grupos estudiados una mediana de 69 ml y sólo dos pacientes tuvieron valores residuales superiores a 500 ml.

La mediana de kilocalorías diarias administradas a los pacientes a través de la nutrición trófica fue de 520 ml, la mediana de ingesta proteica fue de 50 g, y no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes que experimentaron y los que no experimentaron interrupciones en la nutrición trófica. La Tabla 3, también muestra los datos diarios de las cantidades de calorías y proteínas prescritas y administradas, así como la proporción entre prescritas y administradas. Tampoco hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos estudiados.

Se administró Propofol a cuatro pacientes (mediana de Kcal: 82 ml), ninguno de los cuales precisó interrupciones en la administración de nutrición

enteral. Además, seis pacientes recibieron nutrición parenteral, tres de los cuales requirieron una interrupción en la administración de la nutrición enteral.

No hubo diferencias estadísticamente significativas en cuanto a los días de ingreso en UMI entre los dos grupos. Pero sí hubo una diferencia estadísticamente significativa en los días de estancia en el hospital siendo ésta mayor ($p < 0.02$) en los pacientes que tuvieron que interrumpir la toma de nutrición trófica por causa de algún efecto adverso.

Tabla 3. Características de los pacientes según la necesidad de interrumpir la terapia nutricional

	Necesidad de interrumpir la terapia nutricional		p-Valor
	No N = 139	Si N = 10	
Edad (años)	62.5 ± 13.7	64.0 ± 17.9	0.749
sexo masculino	96 (69.1)	6 (60.0)	0.726
Índice masa corporal(kg/m ²)	28.0 ± 5.6	29.6 ± 5.1	0.387
APACHE-II puntuación	14 (10; 19)	22 (16; 26)	0.007
SOFA ingreso	3 (2; 6)	8 (7; 9)	< 0.001
SOFA tercer día	3 (2; 5)	6 (5; 7)	0.002
Complicaciones			
Traqueobronquitis	12 (8.6)	0	1
NAV	10 (7.2)	0	1
Bacteriemia	12 (8.6)	0	1
ITUs	9 (6.5)	0	1
Otras infecciones	8 (5.8)	1 (10.0)	0.474
TRRC	12 (8.6)	0	1
Profilaxis LAMG	122 (87.8)	7 (70.0)	0.134
Procinéticos	21 (15.1)	1 (10.0)	1
Tratamiento antibiótico	75 (54.0)	6 (60.0)	0.755
Mortalidad 90 días	19 (13.7)	3 (30.0)	0.168
Nutrición oral	101 (75.9)	9 (90.0)	0.454
Nutrición por SNG	35 (26.3)	1 (10.0)	0.452

	Necesidad de interrumpir la terapia nutricional		p-Valor
	No N = 139	Si N = 10	
Diarrea	11 (7.9)	7 (70.0)	< 0.001
Residuo gástrico >500ml(n)	0	2 (20.0)	0.004
Vómitos/regurgitación	1 (0.7)	0	1
Broncoaspiración	0	0	1
Obstrucción SNG	1 (0.7)	0	1
Distensión Abdominal	2 (1.4)	2 (20.0)	0.023
Desplazamiento SNG	4 (2.9)	0	1
Interrupción NE	0	10 (100.0)	< 0.001
Tipo oxigenoterapia:			1
GNAF	128 (92.1)	10 (100.0)	
VMNI	11 (7.9)	0	
Días en UCI	9 (6; 15)	10 (8; 18)	0.267
Días Hospital	14 (8; 23)	24 (22; 25)	0.002
Días GNAF	3 (2; 4)	4 (2; 8)	0.28
Días VMNI	4 (2; 6)	5 (3; 8)	0.17
Albúmina (g/dL)	3 (3; 3)	3 (3; 3)	0.463
Prealbúmina (mg/dL)	16 (10; 21)	12 (8; 15)	0.2
Retinol (UI)	4 (2; 5)	4 (4; 6)	0.229
Transferrina (md/dL)	155 (123; 176)	117 (103; 149)	0.2
Bilirrubina (mg/dL)	0.52 (0.35; 0.70)	1.12 (0.43; 1.57)	0.03

	Necesidad de interrumpir la terapia nutricional		p-Valor
	No	Si	
	N = 139	N = 10	
AST (U/L)	38 (22; 53)	22 (20; 64)	0.489
ALT (U/L)	38 (20; 60)	20 (15; 43)	0.117
GGT (U/L)	79 (59; 102)	130 (73; 167)	0.085
FA (U/L)	66 (38; 137)	131 (79; 433)	0.018
INR	1.10 (1.01; 1.18)	1.12 (1.05; 1.20)	0.537
Protrombina (seg)	13 (12; 15)	13 (13; 21)	0.338
Urea (mg/dL)	50 (38; 69)	144 (101; 201)	< 0.001
Creatinina (mg/dL)	0.79 (0.61; 1.10)	1.54 (0.91; 2.53)	0.013
Datos diarios *			
Objetivo energético (Kcal)	1811 (1500; 2125)	2075 (1488; 2422)	0.489
Volumen enteral(ml)	450 (288; 500)	265 (142; 546)	0.223
Ingesta enteral (Kcal)	531 (302; 600)	318 (131; 656)	0.297
Relación ingesta energética / objetivo	0.28 (0.19; 0.36)	0.24 (0.07; 0.37)	0.358
Ingesta parenteral de dextrosa (Kcal)	76 (0; 200)	33 (1; 54)	0.23
Proteínas prescritas(g/día)	50 (50; 90)	82 (45; 119)	0.212
Proteínas administradas (g/día)	48 (25; 50)	74 (13; 96)	0.263
Relación proteínas administradas / objetivo	0.80 (0.49; 1.00)	0.93 (0.55; 1.00)	0.837

	Necesidad de interrumpir la terapia nutricional		p-Valor
	No	Si	
	N = 139	N = 10	
Residuo gástrico (ml)	62 (50; 125)	75 (62; 112)	0.717
(n)	(n=23)	(n=3)	
Ingesta total de Kcal	600 (460; 733)	849 (184; 1137)	0.378
Ingesta calórica (Kcal/kg)	7 (5; 10)	9 (3; 14)	0.59
Relación ingesta energética total / objetivo	0.31 (0.23; 0.43)	0.62 (0.12; 0.81)	0.297
Ingesta Kcal NP	1518 (864; 1552)	1125 (642; 1659) (n=3)	0.827
(n)	(n=3)		
Ingesta proteica NP (g)	74 (50; 87)	84 (84; 93)	0.275
(n)	(n=3)	(n=3)	
Ingesta Kcal propofol	82 (18; 143)		
(n)	(n=4)	(n=0)	
Glucemia(mg/dL)			
Mediana	129 (111; 153)	140 (134; 154)	0.306
Minimo	111 (92; 128)	104 (96; 128)	0.955
Maximo	152 (127; 190)	164 (149; 178)	0.359

(*) Los datos diarios de cada paciente se resumen como medianas (IQR). Los datos se presentan como media \pm DE, frecuencias (%) y medianas (IQR).

APACHE: score de fisiología aguda y evaluación crónica de la salud; SOFA: score de evaluación secuencial del fallo orgánico; NAV: neumonía asociada a ventilación mecánica; ITU: infección tracto urinario; TRRC: terapia reemplazo renal continua; LMAGD: lesión aguda de la mucosa gastroduodenal; NG: nasogástrica; NE: nutrición enteral; GNAF: gafas nasales de alto flujo; VMNI: ventilación mecánica no invasiva; AST: aspartato aminotransferasa; ALT: alanina aminotransferasa; GGT: gamma glutamil transpeptidasa; FA: fosfatasa alcalina; INR: cociente internacional normalizado; NP: nutrición parenteral

De acuerdo con los resultados del análisis univariante para la "interrupción de la terapia nutricional", se incluyeron las siguientes variables en el análisis logístico multivariante: Puntuación APACHE-II, SOFA al ingreso, SOFA al tercer día, diarrea, distensión abdominal, ALP (U/L), urea (mg/dL) y creatinina (mg/dL).

Como se muestra en la Tabla 4, las variables seleccionadas por la regresión logística multivariable para la interrupción de la nutrición administrada por vía oral o por SNG fueron el SOFA al ingreso (OR por unidad = 1.461; IC del 95%: 1.051-2.032) y la urea (OR por mg/dl = 1.029; IC del 95%: 1.013-1.045).

Table 4. Regresión logística multivariante sobre la interrupción de la terapia nutricional por vía oral/SNG

Variabes *	Coficiente (SE)	p-Valor **	BIC ***	Odds Ratio (95% CI)
(Intercept)	-7.956 (1.785)	-	-	-
SOFA al ingreso, por unidad	0.379 (0.168)	0.016	49.7	1.461 (1.051; 2.032)
Urea, en mg/dL	0.029 (0.008)	< 0.001	61.8	1.029 (1.013; 1.045)

SOFA: evaluación secuencial del fallo orgánico; BIC: criterio de información bayesiano.

* Las variables se seleccionaron mediante el procedimiento de regresión del mejor subconjunto. ** Prueba de la razón de verosimilitud. *** BIC, si se descartó la variable. El BIC es una medida de la falta de ajuste de un modelo. El BIC del modelo completo fue de 48,7. Obsérvese que, si se elimina alguna variable, el BIC del modelo aumenta (es decir, empeora el modelo).

4.4. Complicaciones infecciosas

Del total de pacientes estudiados, 37 presentaron algún tipo de complicación infecciosa, pudiendo describir en total, cincuenta y dos eventos infecciosos en estos 37 pacientes.

<i>Complicaciones Infecciosas</i>	<i>Eventos infecciosos</i>
<i>Traqueobronquitis</i>	12
<i>Neumonía asociada a Ventilación</i>	10
<i>Bacteriemias</i>	12
<i>ITUs</i>	9
<i>Otras infecciones</i>	9

ITUs: infección del tracto urinario

La mortalidad a los 90 días fue significativamente mayor ($p < 0.01$) entre los pacientes con complicaciones infecciosas comparados con los que no las tenían.

Las puntuaciones de APACHE II y SOFA en el día 3 y el uso de antibióticos fueron significativamente mayores en los pacientes con al menos una complicación infecciosa ($p < 0.05$).

Ciento diez pacientes recibieron nutrición trófica oral, treinta y seis nutrición por sonda nasogástrica y tres nutrición mixta, y no hubo diferencias significativas en las complicaciones infecciosas.

Ciento treinta y ocho recibieron tratamiento con GNAF y los 11 restantes con VMNI. La mediana de días de terapia GNAF fue de tres y la de VMNI de cuatro, y no hubo diferencias significativas entre ambos grupos estudiados.

Se administró propofol a cuatro pacientes y dos de ellos presentaron complicaciones infecciosas. Además, seis pacientes recibieron nutrición parenteral, y sólo uno de ellos tuvo complicaciones infecciosas.

Doce pacientes recibieron TRRC, y ocho de ellos tuvieron al menos una complicación infecciosa, que fue significativamente mayor en comparación con los que no la recibieron ($p < 0.005$).

El uso de procinéticos también fue significativamente mayor en los pacientes con al menos una complicación infecciosa ($p < 0.05$).

La mediana de días de estancia en la UMI y en el hospital fue de 9 y 15, respectivamente. Los días de estancia en la UMI fueron significativamente mayores en los pacientes con al menos una complicación infecciosa que en los que no la tenían ($p < 0.001$).

En cuanto a los valores analíticos estudiados, hubo diferencias estadísticamente significativas en los valores de GGT, mayores en el grupo con complicaciones infecciosas, en los valores de INR y protrombina, también mayores en el grupo con infecciones, así como los valores de creatinina.

Los valores nutricionales estudiados fueron similares en ambos grupos salvo la ingesta parenteral de dextrosa (suero glucosado) que fue

significativamente mayor (<0.013) en el grupo que presentó alguna complicación infecciosa.

Tabla 5. Características de los pacientes según las complicaciones infecciosas.

	Complicaciones infecciosas		p-Valor
	No N = 112	Si N = 37	
Edad (años)	62.5 ± 13.8	62.8 ± 14.5	0.924
sexo masculino	74 (66.1)	28 (75.7)	0.276
IMC(kg/m ²)	28.1 ± 5.8	28.3 ± 4.9	0.885
APACHE-II score	14 (10; 19)	17 (12; 21)	0.046
SOFA ingreso	3 (2; 6)	4 (3; 7)	0.128
SOFA tercer día	3 (2; 5)	4 (3; 7)	0.013
Complicaciones			
Traqueobronquitis	0	12 (32.4)	< 0.001
NAV	0	10 (27.0)	< 0.001
Bacteriemia	0	12 (32.4)	< 0.001
ITUs	0	9 (24.3)	< 0.001
Otras infecciones	0	9 (24.3)	< 0.001

	Complicaciones infecciosas		p-Valor
	No N = 112	Si N = 37	
TRRC	4 (3.6)	8 (21.6)	0.002
Profilaxis LAMG	94 (83.9)	35 (94.6)	0.162
Procinéticos	12 (10.7)	10 (27.0)	0.015
Tratamiento antibiótico	48 (42.9)	33 (89.2)	< 0.001
Mortalidad 90 días	8 (7.1)	14 (37.8)	< 0.001
Nutrición oral	83 (76.8)	27 (77.1)	0.972
Nutrición por SNG	27 (25.0)	9 (25.7)	0.933
Diarrea	15 (13.4)	3 (8.1)	0.563
VRG>500ml(n)	2 (1.8)	0	1
Vómitos/regurgitación	0	1 (2.7)	0.248
Broncoaspiración	0	0	1
Obstrucción SNG	0	1 (2.7)	0.248
Distensión Abdominal	4 (3.6)	0	0.572
Desplazamiento SNG	2 (1.8)	2 (5.4)	0.257
Interrupción NE	9 (8.0)	1 (2.7)	0.452

	Complicaciones infecciosas		p-Valor
	No	Si	
	N = 112	N = 37	
Tipo oxigenoterapia:			0.467
GNAF	105 (93.8)	33 (89.2)	
VMNI	7 (6.2)	4 (10.8)	
Días en UCI	8 (6; 14)	12 (9; 24)	< 0.001
Días Hospital	15 (8; 23)	19 (10; 24)	0.387
Días GNAF	3 (2; 4)	3 (2; 3)	0.712
Días VMNI	4 (2; 6)	4 (3; 6)	0.936
Albúmina (g/dL)	3 (3; 3)	3 (3; 3)	0.072
Prealbúmina (mg/dL)	16 (11; 21)	14 (9; 19)	0.351
Retinol (UI)	4 (2; 5)	3 (2; 5)	0.478
Transferrina (md/dL)	158 (122; 178)	145 (122; 168)	0.218
Bilirrubina (mg/dL)	0.53 (0.35; 0.70)	0.54 (0.36; 1.08)	0.404
AST (U/L)	36 (21; 56)	38 (24; 48)	0.961
ALT (U/L)	38 (19; 62)	32 (20; 56)	0.612
GGT (U/L)	77 (57; 100)	89 (66; 136)	0.041

	Complicaciones infecciosas		p-Valor
	No	Si	
	N = 112	N = 37	
FA (U/L)	69 (40; 142)	66 (36; 120)	0.666
INR	1.10 (1.00; 1.17)	1.15 (1.06; 1.23)	0.026
Protrombina (seg)	13 (12; 14)	14 (13; 25)	0.004
Urea (mg/dL)	52 (38; 71)	55 (40; 78)	0.61
Creatinina (mg/dL)	0.75 (0.60; 1.03)	1.08 (0.76; 1.49)	0.009
Datos diarios *			
Objetivo energético (Kcal)	1800 (1435; 2100)	1875 (1580; 2492)	0.134
Volumen enteral(ml)	457 (250; 500)	408 (309; 500)	0.809
Ingesta enteral (Kcal)	531 (300; 600)	480 (371; 600)	0.987
Relación ingesta energética / objetivo	0.29 (0.17; 0.38)	0.25 (0.19; 0.33)	0.332
Ingesta parenteral de dextrosa (Kcal)	45 (0; 179)	113 (42; 200)	0.013
Proteínas prescritas(g/día)	50 (50; 94)	50 (50; 50)	0.012
Proteínas administradas (g/día)	50 (25; 50)	40 (24; 50)	0.177

	Complicaciones infecciosas		p-Valor
	No	Si	
	N = 112	N = 37	
Relación proteínas administradas / objetivo	0.83 (0.47; 1.00)	0.80 (0.61; 1.00)	0.397
Residuo gástrico (ml)	62 (50; 100)	120 (75; 240)	0.103
(n)	(n=21)	(n=5)	
Ingesta total de Kcal	600 (393; 744)	641 (515; 751)	0.247
Ingesta calórica (Kcal/kg)	7 (5; 10)	7 (6; 10)	0.597
Relación ingesta energética total / objetivo	0.32 (0.22; 0.46)	0.32 (0.25; 0.40)	0.878
Ingesta Kcal NP	1518 (1125; 1585)	210 (210; 210) (n=1)	0.38
(n)	(n=5)		
Ingesta proteica NP (g)	84 (83; 99)	25 (25; 25)	0.143
(n)	(n=5)	(n=1)	
Ingesta Kcal propofol	82 (52; 112)	75 (38; 112)	1
(n)	(n=2)	(n=2)	
Glucemia(mg/dL)			
Mediana	130 (111; 152)	130 (119; 159)	0.501
Mínimo	110 (94; 127)	116 (92; 130)	0.46
Máximo	154 (130; 182)	152 (132; 206)	0.511

(*) Los datos diarios de cada paciente se resumen como medianas (IQR). Los datos se presentan como media \pm DE, frecuencias (%) y medianas (IQR).

APACHE: score de fisiología aguda y evaluación crónica de la salud; SOFA: score de evaluación secuencial del fallo orgánico; NAV: neumonía asociada a ventilación mecánica; ITU: infección tracto urinario; TRRC: terapia reemplazo renal continua; LMAGD: lesión aguda de la mucosa gastroduodenal; NG: nasogástrica; NE: nutrición enteral; GNAF: gafas nasales de alto flujo; VMNI: ventilación mecánica no invasiva; AST: aspartato aminotransferasa; ALT: alanina aminotransferasa; GGT: gamma glutamil transpeptidasa; FA: fosfatasa alcalina; INR: cociente internacional normalizado; NP: nutrición parenteral

De acuerdo con los resultados del análisis univariante, las variables incluidas en el análisis logístico multivariante para "Complicaciones infecciosas" fueron: puntuación APACHE-II, SOFA al tercer día, TRRC, procinéticos, tratamientos antimicrobianos, mortalidad a 90 días, días en UCI, INR, protrombina(s), creatinina(mg/dL), ingesta parenteral de dextrosa (Kcal), proteínas prescritas/día.

Como se muestra en la Tabla 6, las variables seleccionadas por la regresión logística multivariable fueron la TRRC (OR = 6,054; IC 95% = 1,639-22,37) y los días de UMI (OR por día = 1,045; IC 95% = 1,013-1,078).

Table 6. Regresión logística multivariante sobre complicaciones infecciosas

Variables *	Coefficient (SE)	p-Value **	BIC **	Odds Ratio (95% CI)
(Intercept)	-1.872 (0.321)	-	-	-
TRRC	1.801 (0.667)	0.005	157.9	6.054 (1.639; 22.37)
Días UMI (por día)	0.044 (0.016)	0.004	158.6	1.045 (1.013; 1.078)

TRRC: terapia reemplazo renal continuo; UMI: unidad de medicina intensiva; BIC: criterio de información bayesiano.

* Las variables se seleccionaron mediante el procedimiento de regresión del mejor subconjunto. ** Prueba de la razón de verosimilitud. *** BIC, si se descartó la variable. El BIC es una medida de la falta de ajuste de un modelo. El BIC del modelo completo era 155. Obsérvese que si se elimina alguna variable, el BIC del modelo aumenta (es decir, empeora el modelo).

5. DISCUSIÓN

5. Discusión

La decisión de iniciar y administrar terapia nutricional enteral de forma precoz, por vía oral o mediante SNG, en pacientes críticos sometidos a oxigenoterapia con GNAF y/o VMNI es un tema de debate [37,38,41-43] en la actualidad, que incluso todavía no se aborda adecuadamente en las últimas guías internacionales sobre terapia nutricional en pacientes de UMI [18,29,32]. Las directrices más recientes aconsejan reducir la energía prescrita recomendada a 12-25 Kcal/kg/día [18]. A pesar de los potenciales beneficios asociados a esta práctica, la escasez de estudios clínicos de suficiente calidad metodológica, así como la ausencia de recomendaciones específicas sobre terapia nutricional enteral precoz para este tipo concreto de pacientes, ha generado controversia entre los profesionales implicados en el cuidado del enfermo crítico [26,38,41-46]. Siguen existiendo dudas razonables sobre la seguridad en la administración de nutrición precoz en pacientes críticos diagnosticados de IRA lo suficientemente graves para requerir oxigenoterapia con GNAF y/o VMNI que podría, a priori, dificultar la terapéutica nutricional por vía digestiva sin aumentar efectos adversos y/o complicaciones infecciosas.

En nuestro estudio, observamos que la administración de nutrición trófica en esta cohorte de pacientes críticos, bien nutridos al ingreso, que precisan oxigenoterapia mediante GNAF o VMNI, parece factible y segura en pacientes con insuficiencia respiratoria aguda hipóxica. Nuestro objetivo principal fue estudiar la mortalidad a 90 días y, tras un análisis de los datos comunicados,

observamos que, aun tratándose de un grupo de pacientes críticos con altas puntuaciones de gravedad y difícil manejo nutricional, la mortalidad fue baja (14.8%), tal y como se ha encontrado en otros estudios [27,28] sobre nutrición trófica en pacientes ingresados en UMI. Mostrando, asimismo, que el uso de una nutrición trófica o una nutrición completa en pacientes ingresados en UMI, independientemente de su riesgo nutricional, no tenía efecto sobre los resultados de mortalidad en ambos grupos, aunque si se asoció a menor intolerancia gastrointestinal [45-48]. Además, los datos de mortalidad de nuestro estudio observacional de nutrición trófica están más en consonancia con los resultados de Wang CY, et al., que incluso hallaron una tasa de mortalidad intrahospitalaria ligeramente inferior en el grupo de nutrición trófica en comparación con el grupo de nutrición completa en un reciente ensayo controlado aleatorizado [44].

Las variables asociadas de forma independiente con la mortalidad a los 90 días, objetivo primario en nuestro estudio, fueron la Terapia de Reemplazo Renal Continua, la bacteriemia y la edad.

La dieta elegida fue nutricionalmente completa, rica en proteínas, a base de péptidos de suero de leche, baja en fibra y con un contenido reducido de grasa del 24% de la energía total, además de aportar el 40% de la grasa en forma de triglicéridos de cadena media con tres gramos adicionales por litro en forma de aceite de pescado. Al tratarse de una fórmula hiperproteica normocalórica, administrada a dosis tróficas, el volumen de la dieta

administrada fue bajo, 450 ml, facilitando así la tolerancia de ésta y no interfiriendo con la modalidad de oxigenoterapia utilizada con estos pacientes. Además, se aportó una media diaria de 50 g de proteínas, cantidad elevada en comparación a las calorías aportadas, para tratarse de una nutrición trófica. Ya en algunos estudios se describe el beneficio de aportar una nutrición trófica con un aporte acorde de calorías con un aporte mayor de proteínas, similar a una nutrición completa [44-46]. También pudimos observar la preferencia de los pacientes por la administración de nutrición oral (76.9%) frente a los pacientes que recibieron la nutrición por SNG y la viabilidad de este método de administración sin aumentar los efectos secundarios graves. El tratarse de un volumen pequeño a administrar a lo largo del día, hacía la ingesta oral más fácil y factible por parte de los pacientes y evitaba la necesidad de colocación de la SNG y la incomodidad y peor acomodación de la oxigenoterapia de estos pacientes.

Los efectos adversos observados y descritos causados por el uso de este tipo de nutrición que pudieran comprometer la seguridad del paciente fueron escasos y no dieron lugar a complicaciones intratables, salvo alguna vez a la interrupción de la terapia enteral. Provocaron la interrupción de la administración de la nutrición trófica en diez de los treinta pacientes que presentaron efectos adversos, un 6.7% del total de pacientes estudiados. La diarrea en siete casos y la distensión abdominal en dos fueron los principales motivos que se asociaron significativamente a una interrupción de la nutrición

($p < 0.05$). La diarrea no es infrecuente y es multifactorial en los pacientes de UMI, y la dieta administrada rara vez es su única causa. La tasa de diarrea fue del 12.1% en nuestro estudio, inferior al 14.7% comunicado en un estudio de referencia en pacientes de UMI en nuestro país [47].

No existen directrices o protocolos comunes recomendados en nuestro ámbito sobre cómo proceder con la nutrición oral en los pacientes de la UMI que reciben oxigenoterapia con GNAF y/o VMNI, en particular para la prevención de la desnutrición o el síndrome de realimentación. La ingesta nutricional precoz de estos pacientes debe vigilarse estrechamente para garantizar que sea adecuada durante su estancia en la UMI, y la administración total diaria de líquidos es motivo de preocupación, así como la posibilidad de aparición de efectos adversos relacionados con esta ingesta, como se ha comentado anteriormente. La terapia nutricional oral es más frecuente en pacientes no ventilados y la nutrición tanto parenteral como enteral por SNG es más común en pacientes ventilados que en pacientes con respiración espontánea. Sin embargo, aunque la mayoría de nuestros pacientes recibían nutrición oral, pudimos alimentarlos mientras estaban sometidos a terapia respiratoria. Es importante destacar que no hubo diferencias significativas entre los pacientes en cuanto a la necesidad de interrumpir la nutrición trófica según la vía de terapia nutricional administrada. La necesidad de interrumpir la nutrición trófica se asoció significativamente con la puntuación SOFA al ingreso y, en mucho menor grado, con los niveles plasmáticos de urea, que se ha

asociado recientemente con la administración de proteínas y el empeoramiento de los resultados en pacientes con lesión renal aguda y puntuaciones elevadas de insuficiencia orgánica [30,33].

La administración de terapia nutricional vía oral o vía SNG en este tipo de paciente crítico suele percibirse como insegura por el posible riesgo de aspiración. Por lo tanto, a la mayoría de estos pacientes se les suele negar, por preocupación por posibles efectos adversos graves, una ingesta calórica y proteica adecuada. La terapia con GNAF y con VMNI nos permitió proporcionar una nutrición, más próxima a lo estimado o calculado, principalmente por vía oral. En este sentido, parámetros analíticos como las proteínas de vida corta, la prealbúmina y el retinol, no disminuyeron significativamente durante nuestro periodo de estudio, lo que corrobora la idoneidad de la terapia enteral trófica en estos pacientes. La cantidad de ingesta de nutrientes administrada por vía parenteral en nuestro estudio fue baja. Esto podría deberse al hecho de que la mayoría de nuestros pacientes estaban despiertos y cooperaban, y la administración de nuestra terapia nutricional fue muy precoz y bien tolerada, no necesitando, en la mayoría, complementar con NP. Sólo cuatro de nuestros pacientes (2.7%) recibieron propofol, con una ingesta calórica media baja, y todos ellos sobrevivieron. Además, seis pacientes, aparte de nutrición enteral, también recibieron NP, y cinco de ellos sobrevivieron. Abordamos con éxito el conocido dilema "comer o respirar" nutriendo a nuestros pacientes y permitiéndoles tanto comer como respirar, de forma simultánea. De hecho,

nuestros resultados apoyan que la respuesta a esa pregunta es: “ambas cosas” [48].

A pesar de los valores de la puntuación de gravedad al ingreso y en el día 3, la tasa de infecciones relevantes, como NAV y traqueobronquitis, no fue excesiva, quizá debido al uso de nutrición trófica en lugar de completa, que se tolera mejor por vía gastrointestinal, como se ha descrito previamente [46-50], y muy probablemente contribuye a la seguridad de este tratamiento nutricional. Cabe destacar que no hubo diferencias significativas entre los pacientes en cuanto al desarrollo de nuevas infecciones durante la nutrición trófica según la vía de administración de la terapia nutricional enteral, aunque los pacientes infectados recibieron significativamente más procinéticos frente al grupo no infectado. Las complicaciones infecciosas se asociaron significativamente con la necesidad de recibir TRRC y, en menor grado, con la duración de la estancia en la UMI [49].

Las limitaciones de nuestro estudio incluyen su carácter observacional y el posible sesgo de selección, que pueden limitar la generalización de los resultados. No obstante, proporcionan información valiosa sobre la viabilidad, la seguridad y los beneficios potenciales de la nutrición trófica en pacientes críticos. La investigación futura debe centrarse en ensayos controlados aleatorizados para dilucidar mejor el momento, la cantidad y la composición del soporte nutricional en pacientes oxigenados o ventilados de forma no invasiva, con especial énfasis en el papel de las proteínas en la mejora de los

resultados. Otra limitación de nuestro estudio es el pequeño subconjunto de participantes que recibieron VMNI (11 de 149), y sugerimos cautela a la hora de aplicar los presentes resultados a los usuarios de VMNI.

Los resultados de este estudio prospectivo y observacional abren la puerta a la posibilidad de administrar nutrición enteral, ya sea a través de la SNG o por vía oral, de forma casi inmediata, a un grupo bastante amplio de pacientes, como son los pacientes críticos con insuficiencia respiratoria aguda que precisan tratamiento con VMNI y/o GNAF, avanzando así en la optimización de uno de los pilares del tratamiento crítico, como es el mantenimiento del trofismo intestinal y la reducción de la desnutrición y las consiguientes complicaciones que se producen en estos pacientes [48-50].

6. CONCLUSIONES

6. Conclusiones

Objetivo principal:

En nuestro estudio, la mortalidad a los 90 días observada en pacientes bien nutridos al ingreso en UMI que precisaron tratamiento con GNAF y/o VMNI y a los cuales administramos una nutrición trófica con una dieta hiperproteica específica administrada por vía oral o mediante SNG fue de un 14,7%. Este resultado es similar e incluso menor que el encontrado en la literatura médica relacionada con esta investigación.

Objetivos secundarios:

1. El primer objetivo secundario consistía en evaluar la seguridad de la nutrición trófica administrada, a través de la vigilancia de la aparición de efectos adversos vinculados a ella. Nuestros hallazgos fueron los siguientes:

- Diarrea: 18 (12%) pacientes presentaron episodio/s de diarrea. De éstos sólo en 6 (4%) hubo que suspender la nutrición trófica.
- Vómitos: sólo un (0.6%) paciente presentó vómitos y no motivó la suspensión de la nutrición trófica.

- Distensión abdominal: 4 (2.7%) pacientes la presentaron y en dos (1.3%) de ellos motivó la interrupción de la nutrición trófica.
- Residuo gástrico: dos (1.3%) pacientes presentaron VRG > 500 cc, lo cual motivó la suspensión de la nutrición.
- Obstrucción de la SNG: un (0.6%) paciente lo presentó, no motivando esto la suspensión de la nutrición.
- Desplazamiento de la SNG: 4 (2.7%) pacientes sufrieron desplazamiento de la SNG motivando la suspensión de la nutrición en dos (1.3%) de ellos.
- Broncoaspiración: no hubo ningún episodio relacionado con la nutrición trófica.

La nutrición enteral trófica tuvo que interrumpirse por existencia de efectos adversos relacionados con la misma en diez pacientes, lo que supone el 6,7% de los pacientes del estudio. Nuestros datos nos permiten concluir que la administración precoz de nutrición trófica en pacientes ingresados en UMI con oxigenoterapia con GNAF y/o VMNI es segura y no incrementa la aparición de efectos adversos relacionados con la misma.

2. El segundo objetivo secundario consistía en analizar la aparición durante el seguimiento, de complicaciones infecciosas en estos pacientes y diagnosticar el tipo de infección. Las complicaciones infecciosas fueron:

- Traquebronquitis (12)
- Neumonía asociada a Ventilación Mecánica (10)
- Infección del tracto urinario (12)
- Bacteriemia (9)
- Otras infecciones (9)

Del total de los 149 pacientes analizados, 37 (24.8%) presentaron complicaciones infecciosas en algún momento del estudio, siendo entre ellos mayor la mortalidad y la estancia en UMI. El 6.7% presentó al menos un episodio de NAVM, Bacteriemia en un 8%, ITU en un 6%, siendo estos porcentajes, al menos iguales o inferiores a estudios parecidos presentes en la literatura científica [46,50].

En conclusión, en nuestro estudio demostramos que la administración precoz de nutrición trófica, ya sea por vía oral o por sonda nasogástrica, de una dieta hiperproteica específica en pacientes ingresados en la UMI, con insuficiencia respiratoria aguda y sin desnutrición previa, que precisen oxigenoterapia con VMNI o GNAF es factible, bien tolerada y segura.

No se asocia a un aumento de las complicaciones infecciosas estudiadas.

Finalmente, se asocia a una mortalidad a los 90 días similar o inferior a la de otros estudios en pacientes críticos que recibieron administración de nutrición trófica enteral.

7. BIBLIOGRAFIA

7. Bibliografía

1. Munshi L, Mancebo J, Brochard LJ. Noninvasive Respiratory Support for Adults with Acute Respiratory Failure. *N Engl J Med.* 2022 Nov 3;387(18):1688-1698. doi: 10.1056/NEJMra2204556. PMID: 36322846.
2. Esteban, A.; Anzueto, A.; Frutos, F.; Alía, I.; Brochard, L.; Stewart, T.E.; Benito, S.; Epstein, S.K.; Apezteguía, C.; Nightingale, P.; et al. Characteristics and outcomes in adult patients receiving mechanical ventilation: A 28-day international study. *JAMA* 2002, 287, 345–355.
3. Esteban, A.; Frutos-Vivar, F.; Muriel, A.; Ferguson, N.D.; Peñuelas, O.; Abraira, V.; Raymondos, K.; Rios, F.; Nin, N.; Apezteguía, C.; et al. Evolution of mortality over time in patients receiving mechanical ventilation. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013, 188, 220–230.
4. Frat, J.P.; Thille, A.W.; Mercat, A.; Girault, C.; Ragot, S.; Perbet, S.; Prat, G.; Boulain, T.; Morawiec, E.; Cottureau, A.; et al. High-flow oxygen through nasal cannula in acute hypoxemic respiratory failure. *N. Engl. J. Med.* 2015, 372, 2185–2196.
5. Gay, P.C. Complications of noninvasive ventilation in acute care. *Respir. Care* 2009, 54, 246–257; discussion 257–258.
6. Liesching, T.; Kwok, H.; Hill, N.S. Acute applications of noninvasive positive pressure ventilation. *Chest* 2003, 124, 699–713.
7. Thille, A.W.; Contou, D.; Fragnoli, C.; Cordoba-Izquierdo, A.; Boissier, F.; Brun-Buisson, C. Non-invasive ventilation for acute hypoxemic respiratory failure: Intubation rate and risk factors. *Crit. Care* 2013, 17, R269.

8. Maggiore, S.M.; Idone, F.A.; Vaschetto, R.; Festa, R.; Cataldo, A.; Antonicelli, F.; Montini, L.; De Gaetano, A.; Navalesi, P.; Antonelli, M. Nasal high-flow versus Venturi maskoxygenotherapy after extubation. Effects on oxygenation, comfort, and clinical outcome. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2014, 190, 282–288.
9. Keshavjee S, Jivraj NK, Tejpal A, Sklar MC. Non-invasive support for the hypoxaemic patient. *Br J Hosp Med (Lond)*. 2023 Jan 2;84(1):1-10. doi: 10.12968/hmed.2022.0420. Epub 2023 Jan 24. PMID: 36708347.
10. Nishimura M. Oxigenoterapia con cánula nasal de alto flujo en adultos: beneficios fisiológicos, indicaciones, beneficios clínicos y efectos adversos. *Cuidado respiratorio*. 2016 ;61(4):529-541.
11. Nishimura, M. High-Flow Nasal Cannula Oxygen Therapy in Adults: Physiological Benefits, Indication, Clinical Benefits, and Adverse Effects. *Respir. Care* 2016, 61, 529–541.
12. Rochweg, B.; Brochard, L.; Elliott, M.W.; Hess, D.; Hill, N.S.; Nava, S.; Navalesi, P.; Antonelli, M.; Brozek, J.; Conti, G.; et al. Official ERS/ATS clinical practice guidelines: Noninvasive ventilation for acute respiratory failure. *Eur. Respir. J.* 2017, 50, 1602426.
13. Correia, M.I.; Waitzberg, D.L. The impact of malnutrition on morbidity, mortality, length of hospital stay and costs evaluated through a multivariate model analysis. *Clin. Nutr.* 2003, 22, 235–239.
14. Dvir, D.; Cohen, J.; Singer, P. Computerized energy balance and complications in critically ill patients: An observational study. *Clin. Nutr.* 2006, 25, 37–44.
15. Villet, S.; Chiolerio, R.L.; Bollmann, M.D.; Revely, J.P.; Cayeux, M.C.; Delarue, J.; Berger, M.M. Negative impact of hypocaloric feeding and energy balance on clinical outcome in ICU patients. *Clin. Nutr.* 2005, 24, 502–509.

16. Kudsk, K.A. Importance of enteral feeding in maintaining gut integrity. *Tech. Gastrointest. Endosc.* 2001, 3, 2–8.
17. Deitch, E.A. Role of the gut lymphatic system in multiple organ failure. *Curr. Opin. Crit. Care* 2001, 7, 92–98.
18. Compher, C.; Bingham, A.L.; McCall, M.; Patel, J.; Rice, T.W.; Braunschweig, C.; McKeever, L. Guidelines for the provision of nutrition support therapy in the adult critically ill patient: The American Society for Parenteral and Enteral Nutrition. *JPEN J. Parenter. Enter. Nutr.* 2022, 46, 12–41, Erratum in *JPEN J. Parenter. Enter. Nutr.* 2022, 46, 1458–1459.
19. Montejo, J.C.; Miñambres, E.; Bordejé, L.; Mesejo, A.; Acosta, J.; Heras, A.; Ferré, M.; Fernandez-Ortega, F.; Vaquerizo, C.I. Gastric residual volumen during enteral nutrition in ICU patients: The REGANE study. *Intensive Care Med.* 2010, 36, 1386–1393.
20. Hill, A.; Elke, G.; Weimann, A. Nutrition in the Intensive Care Unit—A Narrative Review. *Nutrients* 2021, 13, 2851.
21. Knaus, W.A.; Draper, E.A.; Wagner, D.P.; Zimmerman, J.E. APACHE II: A severity of disease classification system. *Crit. Care Med.* 1985, 13, 818–829.
22. Balogh, Z.; Offner, P.J.; Moore, E.E.; Biffl, W.L. NISS predicts postinjury multiple organ failure better than the ISS. *J. Trauma Inj. Infect. Crit. Care* 2000, 48, 624–627; discussion 627–628.
23. Vincent, J.L.; Moreno, R.; Takala, J.; Willatts, S.; De Mendonça, A.; Bruining, H.; Reinhart, C.K.; Suter, P.M.; Thijs, L.G. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med.* 1996, 22, 707–710.

24. Singer, P, Hiesmayr, M, Biolo, G, et al. Pragmatic approach to nutrition in the ICU: expert opinion regarding which calorie protein target. *Clin Nutr* 2014;33:246-251
25. Singer, P.; ReintamBlaser, A.; Berger, M.M.; Alhazzani, W.; Calder, P.C.; Casaer, M.P.; Hiesmayr, M.; Mayer, K.; Montejo, J.C.; Pichard, C.; et al. ESPEN guideline on clinical nutrition in the intensive care unit. *Clin. Nutr.* 2019, 38, 48–79.
26. Casaer, M.P.; Mesotten, D.; Hermans, G.; Wouters, P.J.; Schetz, M.; Meyfroidt, G.; Van Cromphaut, S.; Ingels, C.; Meersseman, P.; Muller, J.; et al. Early versus late parenteral nutrition in critically ill adults. *N. Engl. J. Med.* 2011, 365, 506–517.
27. Arabi, Y.M.; Aldawood, A.S.; Haddad, S.H.; Al-Dorzi, H.M.; Tamim, H.M.; Jones, G.; Mehta, S.; McIntyre, L.; Solaiman, O.; Sakkijha, M.H.; et al. Permissive underfeeding or standard enteral feeding in critically ill adults. *N. Engl. J. Med.* 2015, 372, 2398–2408, Erratum in *N. Engl. J. Med.* 2015, 373, 1281.
28. Reintam Blaser, A.; Starkopf, J.; Alhazzani, W.; Berger, M.M.; Casaer, M.P.; Deane, A.M.; Fruhwald, S.; Hiesmayr, M.; Ichai, C.; Jakob, S.M.; et al. Early enteral nutrition in critically ill patients: ESICM clinical practice guidelines. *Intensive Care Med.* 2017, 43, 380–398.
29. Taylor, B.E.; McClave, S.A.; Martindale, R.G.; Warren, M.M.; Johnson, D.R.; Braunschweig, C.; McCarthy, M.S.; Davanos, E.; Rice, T.W.; Cresci, G.A.; et al. Guidelines for the provision and assessment of nutrition support therapy in the adult critically ill. *Nutrients* 2024, 16, 1366–17 of 17 patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (ASPEN). *Crit. Care Med.* 2016, 44, 390–438.

30. Heyland, D.K.; Patel, J.; Compher, C.; Rice, T.W.; Bear, D.E.; Lee, Z.Y.; González, V.C.; O'Reilly, K.; Regala, R.; Wedemire, C.; et al. The effect of higher protein dosing in critically ill patients with high nutritional risk (EFFORT Protein): An international, multicentre, pragmatic, registry-based randomised trial. *Lancet* 2023, 401, 568–576.
31. Preiser, J.-C.; Ichai, C.; Orban, J.-C.; Groeneveld, A.B.J. Metabolic response to the stress of critical illness. *Br. J. Anaesth.* 2014, 113, 945–954.
32. McClave, S.A.; Lowen, C.C.; Rg, M. The 2016 ESPEN ArvidWretlind lecture: The gut in stress. *Clin. Nutr.* 2018, 37, 19–36.
33. Buchman, A.L.; Moukarzel, A.A.; Bhuta, S.; Belle, M.; Ament, M.E.; Eckhert, C.D.; Hollander, D.; Gornbeln, J.; Kopple, J.D.; Vijayaroghavan, S.R. Parenteral nutrition is associated with intestinal morphologic and functional changes in humans. *JPEN J. Parenter. Enter. Nutr.* 1995, 19, 453–460.
34. Nguyen, N.Q.; Besanko, L.K.; Burgstad, C.; Bellon, M.; Holloway, R.H.; Chapman, M.; Horowitz, M.; Fraser, R.J.L. Delayed enteral feeding impairs intestinal carbohydrate absorption in critically ill patients. *Crit. Care Med.* 2012, 40, 50–54. [
35. Hu, Q.; Ren, H.; Hong, Z.; Wang, C.; Zheng, T.; Ren, Y.; Chen, K.; Liu, S.; Wang, G.; Gu, G.; et al. Early enteral nutrition preserves intestinal barrier function through reducing the formation of neutrophil extracellular traps (NETs) in critically ill surgical patients. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2020, 2020, 8815655.
36. Tian, F.; Heighes, P.T.; Allingstrup, M.J.; Doig, G.S. Early enteral nutrition provided within 24 hours of ICU admission: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit. Care Med.* 2018, 2018, 1049–1056.

37. Allingstrup, M.J.; Kondrup, J.; Wiis, J.; Claudius, C.; Pedersen, U.G.; Hein-Rasmussen, R.; Bjerregaard, M.R.; Steensen, M.; Jensen, T.H.; Lange, T.; et al. Early goal-directed nutrition versus standard of care in adult intensive care patients: The single-centre, randomised, outcome assessor-blinded EAT-ICU trial. *Intensive Care Med.* 2017, 43, 1637–1647.
38. Davies, M.L.; Chapple, L.S.; Chapman, M.J.; Moran, J.L.; Peake, S.L. Protein delivery and clinical outcomes in the critically ill: A systematic review and meta-analysis. *Crit. Care Resusc.* 2017, 19, 117–127.
39. Estudio Nacional de Vigilancia de Infección Nosocomial en UCI (ENVIN-HELICS). Manual de Definiciones y Términos. Available online: http://hws.vhebron.net/envin-helics/Help/Manual_2017.pdf (accessed on 16 April 2015).
40. RPackage, version 4.2.1; R Development Core Team: Vienna, Austria, 2022.
41. Casaer, M.P.; Wilmer, A.; Hermans, G.; Wouters, P.J.; Mesotten, D. Role of disease and macronutrient dose in the randomized controlled EPaNIC trial: A post hoc analysis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013, 187, 247–255.
42. Vanhorebeek, I.; Verbruggen, S.; Casaer, M.P.; Gunst, J.; Wouters, P.J.; Hanot, J.; Guerra, G.G.; Vlasselaers, D.; Joosten, K.; Van den Berghe, G. Effect of early supplemental parenteral nutrition in the paediatric ICU: A preplanned observational study of post-randomisation treatments in the PEPaNIC trial. *Lancet Respir. Med.* 2017, 5, 475–483.
43. Fetterplace, K.; Gill, B.M.T.; Chapple, L.S.; Presneill, J.J.; MacIsaac, C.; Deane, A.M. Systematic review with meta-analysis of patient-centered outcomes, comparing international guideline-recommended enteral protein delivery with usual care. *JPEN J. Parenter. Enter. Nutr.* 2020, 44, 610–620.

44. Wang,C.Y.; Fu, P.K.; Chao, W.C.; Wang, W.N.; Chen, C.H.; Huang, Y.C. Full Versus Trophic Feeds in Critically Ill Adults with High and Low Nutritional Risk Scores: A Randomized Controlled Trial. *Nutrients* 2020, 12, 3518.
45. Rice, TW, Mogan, S, Hays, MA, Bernard, GR, Jensen, GL, Wheeler, AP. Randomized trial of initial trophic versus full-energy enteral nutrition in mechanically ventilated patients with acute respiratory failure. *Crit Care Med* 2011;39:967-974
46. National Heart, Lung, and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Clinical Trials Network; Rice, T.W.; Wheeler, A.P.; Thompson, B.T.; Steingrub, J.; Hite, R.D.; Moss, M.; Morris, A.; Dong, N.; Rock, P. Initial trophic vs full enteral feeding in patients with acute lung injury: The EDEN randomized trial. *JAMA* 2012, 307, 795–803.
47. Montejo, J.C.; Grau, T.; Acosta, J.; Ruiz-Santana, S.; Planas, M.; García-De-Lorenzo, A.; Mesejo, A.; Cervera, M.; Sánchez-Alvarez, C.; Núñez-Ruiz, R.; et al. Multicenter, prospective, randomized, single-blind study comparing the efficacy and gastrointestinal complications of early jejunal feeding with early gastric feeding in critically ill patients. *Crit. Care Med.* 2002, 30, 796–800.
48. Singer, P.; Rattanachaiwong, S. To eat or to breathe? The answer is both! Nutritional management during noninvasive ventilation. *Crit. Care* 2018, 22, 27.
49. Russo, E.; Antonini, M.V.; Sica, A.; Dell'Amore, C.; Martino, C.; Gamberini, E.; Bissoni, L.; Circelli, A.; Bolondi, G.; Santonastaso, D.P.; et al. Infection-related ventilator-associated complications in critically ill patients with trauma: A retrospective analysis. *Antibiotics* 2023, 12, 176.
50. Phan KA, Dux CM, Osland EJ, Reade MC. Effect of hypocaloric normoprotein or trophic feeding versus target full enteral feeding on patient outcomes in

critically ill adults: a systematic review. *Anaesth Intensive Care*. 2017 Nov;45(6):663-675. doi: 10.1177/0310057X1704500604. PMID: 29137575.

51. R Core Team (2022). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <https://www.R-project.org/>.

52. R: a Language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, 2016. (Accessed junio 2017, at <https://www.R-project.org>).

53. HedekerD,Gibbons R. Longitudinal data analysis. Hoboken, New Yersey:John Wiley & Son 2006.

8. ANEXOS

8.1. Abreviaturas utilizadas

ABREVIATURAS:

IRA:	Insuficiencia Respiratoria Aguda
UMI:	Unidad de Medicina Intensiva
VMI:	Ventilación Mecánica Invasiva
VMNI:	Ventilación Mecánica No Invasiva
GNAF:	Gafas Nasales de Alto Flujo
SNG:	Sonda NasoGástrica
NE:	Nutrición Enteral
NAVM:	Neumonía Asociada a Ventilación Mecánica
ITU:	Infección del Tracto Urinario
EPOC:	Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica
IMC:	Índice de Masa Corporal
NP:	Nutrición Parenteral
VRG:	Volumen Residual Gástrico
ENVIN-HELICS:	Estudio Nacional de Vigilancia de Infección Nosocomial. Hospital in Europe Link for Infection Control through Surveillance
NAV:	Neumonía Asociada a Ventilador
TAC:	Tomografía Axial Computerizada
Kg:	kilogramos
m:	metros
APACHE II:	Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II
NISS:	New Injury Severity Score
SDRA:	Síndrome de Dificultad Respiratorio del Adulto
SOFA:	Evaluación secuencial del fallo orgánico
TRRC:	Terapia de Reemplazo Renal Continuo

LAMGD:	Lesión Mucosa GastroDuodenal
AST:	Aspartato Aminotransferasa
ALT:	Alanina Aminotransferasa
FA:	Fosfatasa Alcalina
GGT:	Gamma Glutamil Transpeptidasa
Kcal:	Kilocalorias
ml:	mililitros
%:	Porcentajes
IQR:	Rango intercuartílico
gr:	gramos
DE:	Desviación Estandar
BIC:	Criterio de Información Bayesiano
p:	Prueba de razón de verosimilitud
OR:	Odds Ratio
INR:	Razón Normalizada Internacional
n:	número

8.2. Hoja de recogida de datos

Investigador:	NHC:		Fecha Inicio:	Fecha fin:	Hoja nº:
Sexo:	Fecha. Nmtto:	Peso:	Talla:	Motivo ingreso:	
Ingreso UCI:	Alta UCI:		Alta hospital:	Vivo:	Lugar exitus:
Mortalidad 28d	Mortalidad 60d:		Mortalidad 90d:	Tipo VAF:	
Inicio NE + VAF:	Fin NE + VAF:		NISS:		
APACHE	T ^a	TAM	FC	PAFI	Sodio
			Potasio	Hmtco	Leucocitos
			Creatinina	pH	Edad
				Proceso	GCS
					Ptos

SOFA:	Ingreso:	Día 3:	Alta:
GCS:			
TA/dosis catecolaminas			
Bilirrubina:			
Plaquetas:			
Creatinina/aclaramiento			

Infecciones:	Inicio vasoact:	Fin vasoact:
Traqueobronquitis:	Inicio TDEC:	Fin TDEC:
Neumonía AV:	Profilaxis LAMG:	Procinéticos:
Bacteremia:	Antibióticos:	DDS:
ITU:		
Otras infecciones:		

Análítica:	Ingreso:	Semana:	Alta:
Albúmina (g/dl):			
Prealbúmina (mg/dl):			
Retinol (UI):			
Transferrina (mg/dl):			
Bilirrubina (mg/dl):			
GOT (U/L):			
GPT (U/L):			
FA:			
GGT (U/L):			
INR:			
Protrombina:			
Urea (mg/dl):			
Creatinina (mg/dl):			

Día:	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	19	
Residuo >500ml:																			
Diarrea:																			
Vómitos/regurgitación:																			
Broncoaspiración:																			
Obstrucción SNG:																			
Distensión abdominal:																			
Desplazamiento SNG:																			
Interrupción NE?:																			
Motivo suspensión NE:																			

8.3. *Consentimientos Informados*

INFORMACIÓN AL CÓNYUGE / FAMILIAR DEL PACIENTE

Este formulario de consentimiento puede contener palabras que no entienda. Por favor, pregunte a su doctor o al personal del estudio cualquier palabra o información que no entienda claramente.

TÍTULO DEL ESTUDIO:

“Nutrición Trófica en pacientes sometidos a oxigenoterapia de alto flujo y/o ventilación mecánica no invasiva”.

INTRODUCCIÓN.

Se le pide participar en un estudio de investigación. Antes de decidir si quiere participar, lea atentamente este formulario de consentimiento y pregunte todo lo que desee. La decisión de participar en el estudio es voluntaria y en cualquier momento podrá retirarse del mismo. Si decide no participar o si abandona el estudio, esto no repercutirá sobre la relación con su médico ni representará ningún perjuicio para el tratamiento de su familiar. Se le informará de cualquier novedad que pudiera afectar a su deseo de participar en el estudio.

ANTECEDENTES Y OBJETIVO

La nutrición enteral consiste en el aporte de nutrientes por vía digestiva en aquellos pacientes incapaces de alimentarse por sí mismos debido a su situación clínica. Es una práctica habitual en las Unidades de Cuidados Intensivos, asociada a varios beneficios clínicos. Sin embargo, en aquellos pacientes con necesidad de oxigenoterapia de alto flujo y/o ventilación mecánica no invasiva., la información derivada de estudios clínicos de calidad es más limitada. Así, los objetivos del presente estudio serán evaluar la eficacia y la seguridad de la nutrición enteral en pacientes con las características que presenta su familiar.

DESCRIPCIÓN DEL PROCEDIMIENTO DE ESTUDIO

Se trata de un estudio observacional, es decir, no se realizará ninguna intervención directa ni modificación en la práctica clínica habitual como consecuencia de su puesta en marcha. Se registrará la información clínica derivada de la atención a su familiar con el objetivo de evaluar datos de eficacia y seguridad del empleo de nutrición enteral en pacientes con características clínicas similares a las que presenta su familiar.

BENEFICIOS

La información obtenida en el estudio permitirá disponer de una fuente de datos con calidad metodológica que permita establecer recomendaciones más detalladas sobre el empleo óptimo de la nutrición enteral en pacientes con las características señaladas previamente.

COMPENSACIÓN

No recibirán compensación económica por la participación en el estudio.

EFFECTOS SECUNDARIOS/RIESGOS

Como se ha comentado anteriormente, al tratarse de un estudio observacional no existe una intervención directa sobre su familiar o una modificación en la práctica clínica habitual como consecuencia del mismo. Por lo tanto, no estará sometido a ningún riesgo adicional al resto de pacientes ingresados en el Servicio de Medicina Intensiva.

CONFIDENCIALIDAD

La información del estudio se registrará en formularios codificados que preserven la identidad de su familiar. Los responsables del estudio, Comités Éticos y autoridades sanitarias pueden revisar la documentación clínica para verificar los procedimientos de estudio y/o los datos hasta los límites permitidos por las leyes y regulaciones vigentes sin violar su confidencialidad (Ley 15/99).

Toda la información relacionada con el estudio es estrictamente confidencial y tratada de acuerdo a la Ley Orgánica 15/1999 de 13 de diciembre de Protección de Datos de Carácter Personal y Ley de Investigación Biomédica 14/2007. Se le ha dicho a su médico que guarde esta hoja de información y la hoja de su consentimiento otorgado con su firma, así como la relación entre su código y su identidad en un archivo especial seguro que no forma parte de su historia clínica.

Los resultados podrán publicarse pero ni su nombre ni el de su familiar aparecerán en ningún informe o publicación.

PARTICIPACIÓN VOLUNTARIA

La participación en el estudio es voluntaria. Si decide no participar o se retira en cualquier momento, no perderá ninguno de los beneficios que de otra manera tendría.

INFORMACIÓN ADICIONAL

Si usted precisa mayor información sobre Este estudio puede contactar con el investigador.... del Servicio de Medicina Intensiva:

FECHA:

FDO:

Dr..... D.....

Investigador SMI Hospital..... Familiar del paciente o familiar (indicar grado)

Recibirá una copia de este formulario firmado y fechado.

CONSENTIMIENTO INFORMADO. CÓNYUGE/FAMILIAR DEL PACIENTE

Título del estudio: “Nutrición Trófica en pacientes sometidos a oxigenoterapia de alto flujo y/o ventilación mecánica no invasiva”.

Yo:

(Poner nombre y apellidos)

En calidad de:

Del paciente ingresado:

(Poner nombre y apellidos)

Declaro que he sido amplia y satisfactoriamente informado de forma oral, he leído este documento, he comprendido y estoy conforme con las explicaciones del procedimiento, que dicha información ha sido realizada. He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He hablado con:

(Nombre del Médico del Servicio de Medicina Intensiva)

Comprendo que mi participación es voluntaria. Comprendo que puedo retirarme del estudio:

1º Cuando quiera

2º Sin tener que dar explicaciones

3º Sin que esto repercuta en los cuidados médicos de mi familiar

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio

Firma del familiar/cónyuge Fecha

Firma del Médico Fecha

CONSENTIMIENTO INFORMADO PACIENTE.

Este formulario de consentimiento puede contener palabras que no entienda. Por favor, pregunte a su doctor o al personal del estudio cualquier palabra o información que no entienda claramente.

TÍTULO DEL ESTUDIO: “Nutrición Trófica en pacientes sometidos a oxigenoterapia de alto flujo y/o ventilación mecánica no invasiva”.

INTRODUCCIÓN.

Se le pide participar en un estudio de investigación. Antes de decidir si quiere participar, lea atentamente este formulario de consentimiento y pregunte todo lo que desee. La decisión de participar en el estudio es voluntaria y en cualquier momento podrá retirarse del mismo. Si decide no participar o si abandona el estudio, esto no repercutirá sobre la relación con su médico ni representará ningún perjuicio para el tratamiento de su familiar. Se le informará de cualquier novedad que pudiera afectar a su deseo de participar en el estudio.

ANTECEDENTES Y OBJETIVO

La nutrición enteral consiste en el aporte de nutrientes por vía digestiva en aquellos pacientes incapaces de alimentarse por sí mismos debido a su situación clínica, como ha sido su caso. Es una práctica habitual en las Unidades de Cuidados Intensivos, asociada a varios beneficios clínicos. Sin embargo, en aquellos pacientes con necesidad de oxigenoterapia de alto flujo y/o ventilación mecánica no invasiva, como ha sido su caso, la información derivada de estudios clínicos de calidad es más limitada. Así, los objetivos del presente estudio serán evaluar la eficacia y la seguridad de la nutrición enteral en pacientes con las características que presentó usted al ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos.

DESCRIPCIÓN DEL PROCEDIMIENTO DE ESTUDIO

Se trata de un estudio observacional, es decir, no se realizará ninguna intervención directa ni modificación en la práctica clínica habitual como consecuencia de su puesta en marcha. Se registrará la información clínica derivada de su atención con el objetivo de evaluar datos de eficacia y seguridad del empleo de nutrición enteral en pacientes con características clínicas similares a las que ha presentado usted

BENEFICIOS

La información obtenida en el estudio permitirá disponer de una fuente de datos con calidad metodológica que permita establecer recomendaciones más detalladas sobre el empleo óptimo de la nutrición enteral en pacientes con las características señaladas previamente.

COMPENSACIÓN

No recibirá compensación económica por la participación en el estudio.

EFFECTOS SECUNDARIOS/RIESGOS

Como se ha comentado anteriormente, al tratarse de un estudio observacional no existe una intervención directa sobre usted o una modificación en la práctica clínica habitual como consecuencia del mismo. Por lo tanto, no estará sometido a ningún riesgo adicional al resto de pacientes ingresados en el Servicio de Medicina Intensiva.

CONFIDENCIALIDAD

La información del estudio se registrará en formularios codificados que preserven su identidad. Los responsables del estudio, Comités Éticos y autoridades sanitarias pueden revisar la documentación clínica para verificar los procedimientos de estudio y/o los datos hasta los límites permitidos por las leyes y regulaciones vigentes sin violar su confidencialidad (Ley 15/99).

Toda la información relacionada con el estudio es estrictamente confidencial y tratada de acuerdo a la Ley Orgánica 15/1999 de 13 de diciembre de Protección de Datos de Carácter Personal y Ley de Investigación Biomédica 14/2007. Se le ha dicho a su médico que guarde esta hoja de información y la hoja de su consentimiento otorgado con su firma, así como la relación entre su código y su identidad en un archivo especial seguro que no forma parte de su historia clínica.

Los resultados podrán publicarse pero ni su nombre ni el de su familiar aparecerán en ningún informe o publicación.

PARTICIPACIÓN VOLUNTARIA

La participación en el estudio es voluntaria. Si decide no participar o se retira en cualquier momento, no perderá ninguno de los beneficios que de otra manera tendría. La información obtenida antes de su decisión en contra a participar será debidamente destruida.

INFORMACIÓN ADICIONAL

Si usted precisa mayor información sobre Este estudio puede contactar con el investigador.... del Servicio de Medicina Intensiva:

FECHA:

FDO:

Dr..... D.....

Investigador SMI Hospital

Paciente

Recibirá una copia de este formulario firmado y fechado.

CONSENTIMIENTO INFORMADO DEL PACIENTE

Título del estudio: “Nutrición Trófica en pacientes sometidos a oxigenoterapia de alto flujo y/o ventilación mecánica no invasiva”.

Yo:

(Poner nombre y apellidos)

Declaro que he sido amplia y satisfactoriamente informado de forma oral, he leído este documento, he comprendido y estoy conforme con las explicaciones del procedimiento, que dicha información ha sido realizada. He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He hablado con:

(Nombre del Médico del Servicio de Medicina Intensiva)

Comprendo que mi participación es voluntaria. Comprendo que puedo retirarme del estudio:

1º Cuando quiera

2º Sin tener que dar explicaciones

3º Sin que esto repercuta en los cuidados médicos de mi familiar

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio

Firma del paciente Fecha

Firma del Médico Fecha

COMPROMISO DEL INVESTIGADOR

Dr. Sergio Ruiz Santana, hace constar:

Que conoce y acepta participar como investigador coordinador en el estudio con código de protocolo **NE-INEST HD-16**, titulado **“Nutrición Trófica en pacientes sometidos a oxigenoterapia de alto flujo y/o ventilación mecánica no invasiva”**.

Que se compromete a que cada sujeto sea tratado y controlado siguiendo lo establecido en el protocolo autorizado por los Comités Éticos de Investigación Clínica de los centros participantes.

Que respetará las normas éticas aplicables a este tipo de estudios.

Que dicho estudio se llevará a cabo contando con la colaboración de los Dr Sergio Ruiz Santana así como investigadores principales colaboradores: Dr Antonio Blesa Malpica, Dr Miguel Angel Alcalá Llorente y Dra. Olivia Reta Pérez.

En Madrid / Las Palmas de Gran Canaria, a de 2017.

Firmado:

Dr. Sergio Ruiz

Investigador coordinador.

Firmado:

Dr... Dr....

Investigador principal. Investigador principal

Firmado:

Dr.... Dr.....

Investigador principal Investigador principal

Firmado:

Dr.... Dr....

Investigador principal

8.4. Conformidad de la Dirección del Centro Hospitalario



Servicio
Canario de la Salud

COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CON
MEDICAMENTOS PROVINCIAL LAS PALMAS.
CEI/CEIm.



CONFORMIDAD DE LA DIRECCIÓN DEL CENTRO

Don **Pedro Miguel Rodríguez Suárez** Director Gerente del **HOSPITAL UNIVERSITARIO DE GRAN CANARIA DOCTOR NEGRÍN**, al amparo de la Orden SAS/3470/2009 y vista la autorización del Comité de Ética de la Investigación/Comité de Ética de la Investigación con Medicamentos (CEI/CEIm) de este Hospital (**Acta 3/2018**).

C E R T I F I C A:

Que conoce la propuesta realizada por el promotor SERGIO RUÍZ SANTANA para que sea realizado en este Centro el ESTUDIO OBSERVACIONAL - No-EPA Titulado:

“Nutrición trófica en pacientes sometidos a oxigenoterapia de alto flujo y/o ventilación mecánica no invasiva”

Promotor: SERGIO RUÍZ SANTANA
Código CEIm LAS PALMAS: 2018-090-1
CEIC de Referencia: CEI/CEIm H.U.G.C. Dr. Negrín

Y que será realizado por el **Dr. SERGIO RUÍZ SANTANA** del Servicio de Medicina Intensiva como Investigador Principal.

Que se está de acuerdo con las condiciones establecidas entre el Centro y el Promotor en el que se especifican todos los aspectos relativos a este ESTUDIO OBSERVACIONAL - No-EPA.

Que acepta la realización de dicho **ESTUDIO OBSERVACIONAL - No-EPA** en este Centro.

Lo que firma en Las Palmas de Gran Canaria, a 27 de junio de 2018

El Director Gerente

Fdo: D. Pedro Miguel Rodríguez Suárez

Este documento ha sido firmado electrónicamente por:	
PEDRO MIGUEL RODRIGUEZ SUAREZ - DIRECTOR GERENTE	Fecha: 04/07/2018 - 11:56:38
En la dirección https://sede.gobcan.es/sede/verifica_doc puede ser comprobada la autenticidad de esta copia, mediante el número de documento electrónico siguiente: 0bwK1hGACHxN6ziBDERXktJoIPfghzkDj	
 	
El presente documento ha sido descargado el 04/07/2018 - 13:11:24	

8.5. Certificado aprobación Comité Ética Hospitalario



Servicio Canario de la Salud
CEI/CEIm Hospital Universitario De Gran Canaria Dr. Negrín

DICTAMEN DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN/COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS

Dña M^a DOLORES FIUZA PEREZ, Secretaria Técnica del Comité de Ética de la Investigación/Comité de Ética de la Investigación con Medicamentos (CEI/CEIm) Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín.

CERTIFICA:

Que este Comité, según consta en el Acta 4/2018 de fecha 24/05/2018 ha evaluado la propuesta del promotor: SERGIO RUÍZ SANTANA , para que se realice el ESTUDIO OBSERVACIONAL Titulado:

Nutrición trófica en pacientes sometidos a oxigenoterapia de alto flujo y/o ventilación mecánica no invasiva

Promotor: SERGIO RUÍZ SANTANA
Código CEIm: 2018-090-1

Docs. con versiones:

Tipo	Descripción
Protocolo	V.O. de 13 de abril de 2018
HIP y DCI	V. HUGC Dr. Negrín mayo 2018

CEIC de Referencia: CEI/CEIm H.U.G.C. Dr. Negrín.
Investigador Principal: **DR. SERGIO RUÍZ SANTANA** del Servicio de Medicina Intensiva del Hospital Universitario de Gran Canaria Dr Negrín

Y considera que:

Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.

La capacidad del investigador y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo ESTUDIO OBSERVACIONAL.

Es adecuado el procedimiento para obtener el consentimiento informado y el modo de reclutamiento.

El investigador y su equipo se comprometen a cumplir las recomendaciones y directrices de Buena Práctica Clínica aplicables a este tipo de estudios y la Declaración de Helsinki actualizada.

El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto a los postulados éticos.

Este documento ha sido firmado electrónicamente por:		Fecha: 03/07/2018 - 09:05:49
MARIA DOLORES FIUZA PEREZ -		
En la dirección https://sede.gobcan.es/sede/verifica_doc puede ser comprobada la autenticidad de esta copia, mediante el número de documento electrónico siguiente: 0DZAJ_8JkbWQ_p3nibNldxGCFB8n72HWj		
El presente documento ha sido descargado el 03/07/2018 - 10:00:23		



Servicio Canario de la Salud
CEI/CEIm Hospital Universitario De Gran Canaria Dr. Negrín

Asimismo, este Comité **APRUEBA** que dicho ESTUDIO OBSERVACIONAL sea realizado en el Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín por el Dr D. **SERGIO RUÍZ SANTANA** como Investigador Principal.

Que este Comité, tanto en su composición como en los PNTs, cumple con las normas de BPC (CPMP/ICH/135/95).

Con la elevación de este Dictamen a la Dirección Gerencia de este Centro para valoración de su Conformidad, terminan las acciones competencia de este CEI/CEIm sobre su estudio.

Que en dicha reunión se cumplió el quórum preceptivo legalmente.

Que, en el caso de que se evalúe algún proyecto del que un miembro sea investigador/colaborador, dicho miembro no participa en la evaluación ni el dictamen del propio protocolo.

Lo que firmo en Las Palmas de Gran Canaria, a 27 de junio de 2018

La Secretaria Técnica

Fdo.: Dña M^a DOLORES FIUZA PEREZ

Este documento ha sido firmado electrónicamente por:	
MARIA DOLORES FIUZA PEREZ -	Fecha: 03/07/2018 - 09:05:49
En la dirección https://sede.gobcan.es/sede/verifica_doc puede ser comprobada la autenticidad de esta copia, mediante el número de documento electrónico siguiente: 0DZAJ_8JkbWQ_p3nibN1dxGCFB8n72HWj	 
El presente documento ha sido descargado el 03/07/2018 - 10:00:23	



Servicio Canario de la Salud
CEI/CEIm Hospital Universitario De Gran Canaria Dr. Negrín

ANEXO I:

La Composición actual del Comité es la siguiente:

Presidente:

VICENTE OLMO QUINTANA (Farmacéutico- Gerencia de Atención Primaria)

Vicepresidente:

ANTONIO GARCÍA QUINTANA (Cardiólogo-Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín)

Secretario:

M^a DOLORES FIUZA PEREZ (Médico Admisión y Documentación Clínica-HUGCDN)

Vocales:

- DAVID AGUIAR BUJANDA (Oncología Médica - Hospital Universitario de Gran Canaria Dr Negrín)
- JESUS MARÍA GONZALEZ MARTIN (Estadístico-Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín)
- SILVIA DE LA IGLESIA IÑIGO (Hematología - Hospital Universitario de Gran Canaria Dr Negrín)
- FRANCISCO JOSÉ NAVARRO VÁZQUEZ (Técnico de Salud Pública-Gerencia de Atención Primaria)
- FUENSANTA LEÓN AMADOR (Personal Ajeno a las Profesiones Sanitarias)
- JORGE ARENCIBIA BORREGO (Medicina Interna- Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín)
- JUANA TERESA RODRIGUEZ SOSA (Psiquiatría-Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín)
- RITA GUTIERREZ GIL (Letrada-Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín)
- MARÍA DOLORES JARILLO LOPEZ-MORA (Enfermera-Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín)
- MIREYA AMAT LOPEZ (Farmacéutica Hospitalaria-Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín)
- ATTENYA ÁLAMO MEDINA (Farmacéutica Hospitalaria-CHUIMI)
- JOSÉ LUIS ALONSO BILBAO (Técnico de Salud Pública-Gerencia de Atención Primaria)
- MAURO BORONAT CORTÉS (Endocrinología-CHUIMI)
- ELISABETH CHENEAU (Enfermera-CHUIMI)
- FÉLIX ISIDRO LÓPEZ BLANCO (Médico. Dpto. de Farmacología ULPGC)
- JOSÉ JUAN MORALES CASTRO (Enfermero-CHUIMI)
- OCTAVIO RAMÍREZ GARCÍA (Ginecología-CHUIMI)
- BEATRIZ SÁNCHEZ LERMA (Farmacéutica Hospitalaria-CHUIMI)
- JULIO ÁNGEL DE SANTIAGO ANGULO (Letrado-CHUIMI)
- ANTONIO TUGORES CESTER (Unidad de Investigación-CHUIMI)
- BLANCA VALENCIANO FUENTE (Pediatria-CHUIMI)
- JORDI LÓPEZ GARCÍA (Neumología-CHUIMI)
- ANA MARÍA ALDEA PERONA (Farmacóloga Clínica-Hospital Universitario de Canarias)
- MARÍA DEL PINO FIERRO FERREYRA (Personal Ajeno a las Profesiones Sanitarias)
- JORGE SOLÉ VIOLAN (Medicina Intensiva-Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín)
- ELISABETH GUERRA HERNÁNDEZ (Anestesiología y Reanimación-Hospital Universitario de G.C. Dr. Negrín)
- ASUNCIÓN ACOSTA MÉRIDA (Cirugía General y Digestiva-Hospital Universitario de G.C. Dr. Negrín)
- DANIEL LÓPEZ FERNÁNDEZ (Fisioterapeuta-Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín)

Este documento ha sido firmado electrónicamente por:	
MARIA DOLORES FIUZA PEREZ -	Fecha: 03/07/2018 - 09:05:49
En la dirección https://sede.gobcan.es/sede/verifica_doc puede ser comprobada la autenticidad de esta copia, mediante el número de documento electrónico siguiente: 0DZAJ_8JkbWQ_p3n1bN1dxGCFB8n72HWj	
El presente documento ha sido descargado el 03/07/2018 - 10:00:23	



Servicio Canario de la Salud
CEI/CEIm Hospital Universitario De Gran Canaria Dr. Negrín

ANEXO I:

La Composición actual del Comité es la siguiente:

- **Presidente:**
VICENTE OLMO QUINTANA (Farmacéutico- Gerencia de Atención Primaria)
- **Vicepresidente:**
ANTONIO GARCÍA QUINTANA (Cardiólogo-Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín)
- **Secretario:**
M^º DOLORES FIUZA PEREZ (Médico Admisión y Documentación Clínica-HUGCDN)
- **Vocales:**
- DAVID AGUIAR BUJANDA (Oncología Médica - Hospital Universitario de Gran Canaria Dr Negrín)
- JESUS MARÍA GONZALEZ MARTIN (Estadístico-Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín)
- SILVIA DE LA IGLESIA IÑIGO (Hematología - Hospital Universitario de Gran Canaria Dr Negrín)
- FRANCISCO JOSÉ NAVARRO VÁZQUEZ (Técnico de Salud Pública-Gerencia de Atención Primaria)
- FUENSANTA LEÓN AMADOR (Personal Ajeno a las Profesiones Sanitarias)
- JORGE ARENCIBIA BORREGO (Medicina Interna- Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín)
- JUANA TERESA RODRIGUEZ SOSA (Psiquiatría-Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín)
- RITA GUTIERREZ GIL (Letrada-Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín)
- MARÍA DOLORES JARILLO LOPEZ-MORA (Enfermera-Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín)
- MIREYA AMAT LOPEZ (Farmacéutica Hospitalaria-Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín)
- ATTENYA ÁLAMO MEDINA (Farmacéutica Hospitalaria-CHUIMI)
- JOSÉ LUIS ALONSO BILBAO (Técnico de Salud Pública-Gerencia de Atención Primaria)
- MAURO BORONAT CORTÉS (Endocrinología-CHUIMI)
- ELISABETH CHENEAU (Enfermera-CHUIMI)
- FÉLIX ISIDRO LÓPEZ BLANCO (Médico. Dpto. de Farmacología ULPGC)
- JOSÉ JUAN MORALES CASTRO (Enfermero-CHUIMI)
- OCTAVIO RAMÍREZ GARCÍA (Ginecología-CHUIMI)
- BEATRIZ SÁNCHEZ LERMA (Farmacéutica Hospitalaria-CHUIMI)
- JULIO ÁNGEL DE SANTIAGO ANGULO (Letrado-CHUIMI)
- ANTONIO TUGORES CESTER (Unidad de Investigación-CHUIMI)
- BLANCA VALENCIANO FUENTE (Pediatría-CHUIMI)
- JORDI LÓPEZ GARCÍA (Neumología-CHUIMI)
- ANA MARÍA ALDEA PERONA (Farmacóloga Clínica-Hospital Universitario de Canarias)
- MARÍA DEL PINO FIERRO FERREYRA (Personal Ajeno a las Profesiones Sanitarias)
- JORGE SOLÉ VIOLAN (Medicina Intensiva-Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín)
- ELISABETH GUERRA HERNÁNDEZ (Anestesiología y Reanimación-Hospital Universitario de G.C. Dr. Negrín)
- ASUNCIÓN ACOSTA MÉRIDA (Cirugía General y Digestiva-Hospital Universitario de G.C. Dr. Negrín)
- DANIEL LÓPEZ FERNÁNDEZ (Fisioterapeuta-Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín)

Este documento ha sido firmado electrónicamente por:

MARIA DOLORES FIUZA PEREZ -

Fecha: 03/07/2018 - 09:05:49

En la dirección https://sede.gobcan.es/sede/verifica_doc puede ser comprobada la autenticidad de esta copia, mediante el número de documento electrónico siguiente:

0DZAJ_8JkbWQ_p3nibN1dxGCFB8n72HWj



El presente documento ha sido descargado el 03/07/2018 - 10:00:23

8.6. Artículo



Article

Trophic Nutrition in ICU Patients Undergoing High-Flow Oxygen Therapy and/or Noninvasive Mechanical Ventilation: The Nutri-Trophic Study

Olivia Reta-Pérez ¹, Manuel Colmenero-Ruiz ², Carmen Rosa Hernández-Socorro ³, Pedro Saavedra ⁴, Silmiry F. Maichle ⁵, Esther Portugal ⁶, Mariola Cerezo-Arias ⁷, Laura Sánchez Alés ⁸, Juan F. Martínez-Carmona ⁹, Lidon Mateu-Campos ¹⁰, Carol Lorencio-Cárdenas ¹¹, Ana García-Miguélez ¹², María Sosa-Durr ¹, María San Martín-Bragado ¹ and Sergio Ruiz-Santana ^{1,*}

- ¹ Department of Intensive Care, Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín, Universidad de Las Palmas de Gran Canaria (ULPGC), Barranco de la Ballena s/n, 35010 Las Palmas de Gran Canaria, Spain; oretper@gobiernodecanarias.org (O.R.-P.); msosdur@gobiernodecanarias.org (M.S.-D.); msanbrae@gobiernodecanarias.org (M.S.M.-B.)
 - ² Department of Intensive Care, Hospital Universitario San Cecilio, A. del Conocimiento s/n, 18016 Granada, Spain; manuel.colmenero.sspa@juntadeandalucia.es
 - ³ Department of Radiology, Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín, Universidad de Las Palmas de Gran Canaria (ULPGC), Barranco de la Ballena s/n, 35010 Las Palmas de Gran Canaria, Spain; chersoc@gobiernodecanarias.org
 - ⁴ Department of Mathematics, Universidad de Las Palmas de Gran Canaria (ULPGC), 35010 Las Palmas de Gran Canaria, Spain; pedro.saavedra@ulpgc.es
 - ⁵ Department of Intensive Care, Hospital Clínico Universitario San Carlos, Calle del Prof. Martín Lagos s/n, 28040 Madrid, Spain; silmaryfebianny.maichle@salud.madrid.org
 - ⁶ Department of Intensive Care, Hospital Clínico Universitario de Valladolid, Av. Ramón y Cajal 3, 47003 Valladolid, Spain; esther_burgos@hotmail.com
 - ⁷ Department of Intensive Care, Hospital Universitario de Badajoz, Av.de Elvas s/n, 06080 Badajoz, Spain; maria.cerezo@salud-juntaex.es
 - ⁸ Department of Intensive Care, Hospital Universitari de Terrassa: CST, Carr. De Torrebonica s/n, 08227 Terrassa, Spain; lsancheza@cst.cat
 - ⁹ Department of Intensive Care, Hospital Regional Universitario de Málaga, Av. De Carlos Haya 84, 29010 Málaga, Spain; jfrancisco.martinez.sspa@juntadeandalucia.es
 - ¹⁰ Department of Intensive Care, Hospital General Universitario de Castellón, Avinguda de Benicàssim 128, 12004 Castelló de la Plana, Spain; mateuli@hotmail.com
 - ¹¹ Department of Intensive Care, Hospital Universitari Dr Josep Trueta, Avinguda de França, s/n, 17007 Girona, Spain; carol_lorencio@hotmail.com
 - ¹² Department of Intensive Care, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Av. de Valdecilla s/n, 39008 Santander, Spain; ana.garciam@sccsalud.es
- * Correspondence: sruisan@gobiernodecanarias.org; Tel.: +34-928-450673



Citation: Reta-Pérez, O.;

Colmenero-Ruiz, M.;

Hernández-Socorro, C.R.; Saavedra, P.;

Maichle, S.F.; Portugal, E.;

Cerezo-Arias, M.; Sánchez Alés, L.;

Martínez-Carmona, J.F.;

Mateu-Campos, L.; et al. Trophic

Nutrition in ICU Patients Undergoing

High-Flow Oxygen Therapy and/or

Noninvasive Mechanical Ventilation:

The Nutri-Trophic Study. *Nutrients*2024, 16, 1366. <https://doi.org/10.3390/nu16091366>

Academic Editor: Mariusz Chabowski

Received: 30 March 2024

Revised: 24 April 2024

Accepted: 28 April 2024

Published: 30 April 2024



Copyright: © 2024 by the authors.

Licensee MDPI, Basel, Switzerland.

This article is an open access article

distributed under the terms and

conditions of the Creative Commons

Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Abstract: Enteral nutrition (EN) therapy in ICU patients requiring oxygen therapy with high-flow nasal cannula (HFNC) and/or noninvasive mechanical ventilation (NIMV) is controversial. A prospective, cohort, observational, and multicenter study was conducted in 10 ICUs in Spain to analyze the 90-day mortality, tolerance, side effects, and infectious complications of trophic EN in patients requiring HFNC therapy and/or NIVM. A total of 149 patients were enrolled. The mean age, severity scores, tracheobronchitis, bacteremia, and antimicrobial therapy were significantly higher in deceased than in living patients ($p < 0.05$), and the mortality rate was 14.8%. A total of 110 patients received oral trophic feedings, 36 patients received nasogastric tube feedings (NGFs), and 3 received mixed feedings. Trophic EN was discontinued in only ten (14.9%) patients because of feeding-related complications. The variables selected for the multivariate logistic regression on feeding discontinuation were SOFA upon admission (OR per unit = 1.461) and urea (OR per mg/dL = 1.029). There were no significant differences in the development of new infections according to the route of EN administration. Early trophic feeding administered to patients with acute respiratory failure requiring noninvasive ventilation is safe and feasible, and is associated with few dietary and infectious complications in a mortality, setting comparable to similar studies.

Keywords: acute respiratory failure; high-flow nasal oxygen therapy; noninvasive ventilation; enteral nutrition critically; trophic feeding; nutrition support

1. Introduction

The ventilation and oxygenation of patients, especially in intensive care units (ICUs), are important therapeutic tools for patient management [1,2]. Among the main ventilation and oxygenation methods available to us are noninvasive mechanical ventilation (NIVM) with face mask and high-flow nasal cannula (HFNC) [1–6]. NIVM has represented a treatment option in patients with acute respiratory failure before intubation or reintubation is considered [7]. HFNC ventilation has offered an advance in the oxygenation of patients in acute respiratory failure, avoiding intubation, and has also been a resource that allows intubated patients on mechanical ventilation to be disconnected [5]. Among the well-studied side effects that can arise with these two noninvasive oxygenation mechanisms are bronchial aspiration, gastric insufflation, aerophagia and sialorrhea.

High-flow ventilation consists in increasing the gas mixture by releasing high flows of oxygen and air, in modifiable proportions, in such a way that positive pressures are achieved in the airway, facilitating the entry of this gas during spontaneous ventilation [8], with better oxygenation results than conventional oxygen therapy methods [7]. This increase in positive pressure could be a facilitating element for digestive intolerance, either by swallowing air and gastric distension, or by causing incontinence of the esophageal sphincters and thus facilitating regurgitation and broncho-aspiration of gastric contents. On the other hand, NIVM consists of ventilatory support applied without the use of endotracheal or pharyngeal devices, increasing alveolar ventilation by applying positive pressure throughout the airway via an interface that acts on the airway pressure gradient to maintain adequate gas exchange [3,5,6]. This increase in positive pressure, similar to ventilation with HFNC, could also be an element favoring digestive intolerance.

Patients undergoing respiratory failure often present high metabolic stress leading to a hypercatabolic situation, and may be unable to feed for days, increasing the risk of malnutrition or worsening pre-existing malnutrition. This situation is associated with various complications, thus increasing morbidity and mortality, hospital stay, and costs [8–10]. The nutritional risk that determines this situation is high, so nutritional therapy is justified. This nutritional therapy in spontaneously ventilated patients is usually complemented with oral feeding, but it is not so easy for them to receive and tolerate adequate levels of caloric and protein intakes.

The method of choice for nutritional therapy in patients at high nutritional risk would be, if possible, the oral route or, failing that, enteral nutrition (EN) via the nasogastric feeding (NGF) route. This is due to the advantages it will provide for the patient's health by maintaining the digestive tract in a functional state [11,12]. Therefore, the administration, through early initiation, of an oral or nasogastric diet helps to prevent intestinal villous atrophy, enterocyte apoptosis, inflammatory infiltration, dysbiosis, and impaired intestinal immune functions [13]. The possibility of administering enteral nutrition may alleviate or even reverse some of these pathophysiological cascades [11–16].

Clinical data also support early EN, between 24 and 48 h after ICU admission, in ICU patients [17]. Several meta-analyses of randomized-controlled trials have demonstrated that early EN, compared with delayed EN, was associated with lower infectious morbidity in patients admitted to the ICU [18–20]. In addition, the energy intake in the early phase (4–7 days) should be lower than the energy expenditure, and then increased to match energy expenditure later to avoid overfeeding [21]. Furthermore, there is no evidence of increased protein intake in prospective randomized trials [22–25] by critically ill patients in terms of clinically relevant outcomes. However, it has recently been reported that the administration of higher doses of protein in mechanically ventilated ICU patients did not

improve the time to hospital discharge and, moreover, could worsen outcomes, particularly in patients with acute kidney injury and elevated organ failure scores [26–29].

The decision to initiate nutritional therapy, either orally or by nasogastric tube, in critically ill patients requiring oxygen therapy with HFNC and/or NIV is currently a subject of debate. Despite the benefits associated with this practice in these patients, the scarcity of clinical studies with sufficient methodological quality, as well as the lack of specific recommendations on oral/enteral NGF nutritional therapy, has generated controversy among professionals involved in the care of ICU patients. In fact, this topic is not addressed in the latest published guidelines on nutritional support in the ICU [13,21].

The main objective of our study was to evaluate mortality at 90 days in well-nourished ICU patients requiring HFNC therapy and/or NIMV, and who received trophic nutrition with a hyperproteic diet administered orally or by enteral NGFs. The secondary objective was to evaluate the tolerance, safety, and infectious complications of these administrations.

2. Materials and Methods

2.1. Study Design (Figure 1)

This was a prospective, observational, and multicenter study that analyzed the 90-day mortality, tolerance, and side effects of trophic enteral nutrition, administered either orally or by NGF, as well as infectious complications, in a cohort of patients requiring HFNC oxygen therapy and/or NIVM who were admitted to ten Spanish ICUs between January 2019 to August 2023.

HFNC/NIMV indications. The type of respiratory support will depend on the investigators' choice [3–7]:

- Acute respiratory failure, including exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (COPD), in postoperative, immunocompromised patients;
- Prevention of acute respiratory failure in high-risk postextubation patients and initial management of these patients;
- Acute heart failure;
- Obstructive sleep apnea syndrome;
- Thoracic trauma.

Inclusion criteria:

- Age \geq 18 years;
- Signed informed consent;
- Requirement of HFNC oxygen therapy and/or NIMV;
- Duration of HFNC/NIMV or oxygen therapy \geq 24 h;
- Expected survival $>$ 72 h;
- ICU stay \geq 72 h.

Exclusion criteria:

- Body mass index (BMI) $<$ 18;
- No requirement of HFNC oxygen therapy and/or NIMV;
- Absolute contraindication to trophic EN (active gastrointestinal bleeding, intestinal obstruction, etc.) or nonfunctioning gastrointestinal tract.

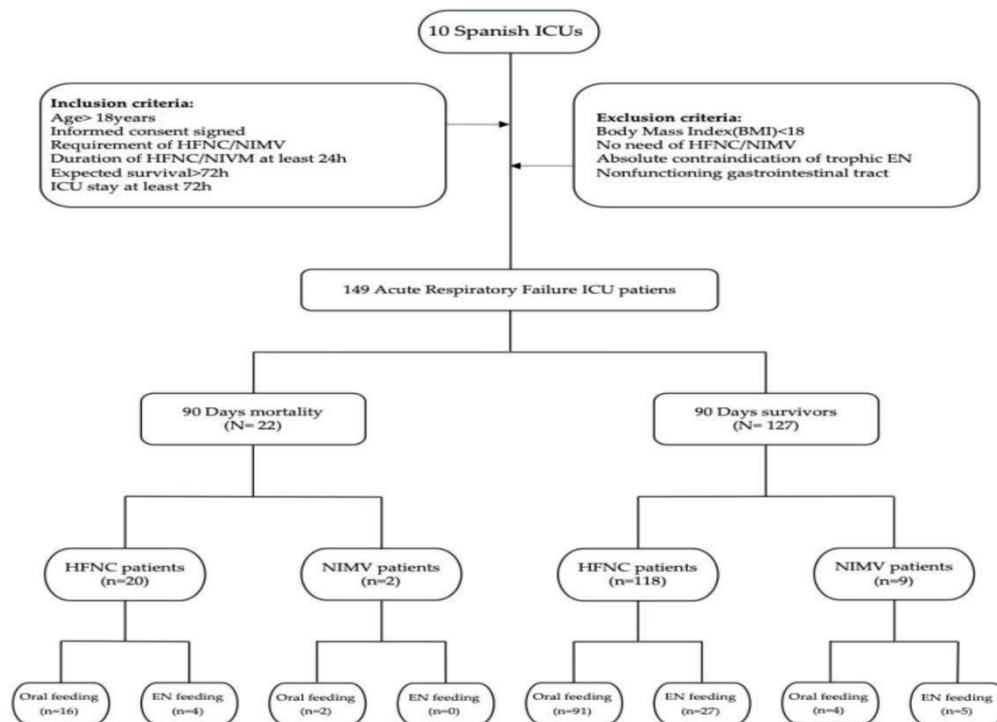


Figure 1. HFNC: high-flow nasal cannulae; NIMV: noninvasive mechanical ventilation; EN: enteral nutrition.

2.2. Trophic Nutrition

Nutritional treatment was administered in the form of trophic nutrition according to a protocol established in each unit and known to the medical and nursing staff. As a guideline, information on the protocol used in previous studies by the Metabolism and Nutrition Working Group was provided [16]. Nutritional treatment was administered on the basis of the defined trophic quantity (energy target of 20–30% of the estimated caloric needs of 20–30 kcal/kg [23] and a protein intake of 1.2 to 2.0 g/kg/day, to be achieved within 72 h of the initiation of nutritional therapy) [30–33]. The route of access for enteral nutritional support was either orally or by NGFs, for which in the latter case the diet could be flavored with coffee powders without caffeine.

The rate of initiation and augmentation of the oral/NGF intakes were at the discretion of each participating ICU. Prokinetics and parenteral nutrition (PN) were not to be used routinely, and their indication was at the discretion of the attending physician [22,34]. A hyperproteic nutritional formula (10 g/100 mL) was used, with a caloric intake of 1.2 kcal/mL and a nonprotein calories/nitrogen ratio of 52:1 (Fresubin Intensive, Fresenius-kabi, Germany).

Figure 1 shows the design and flow diagram of the study.

Trophic NE was administered for 23 h each day using a continuous infusion pump or orally, upon patient request, until the daily target was reached. The patients' beds were elevated, as much as possible, to greater than 30° to reduce the risk of aspiration. The gastric residual volume (GRV) was measured every 24 h [16] in patients receiving enteral nutrition

via NGFs. We maintained trophic feeding for no more than 7 days after its initiation [22,25]. The duration of observation of total energy intake was until we discontinued trophic nutritional feeding, after admission to the ICU.

A list of standardized definitions of the possible complications related to EN was also established. Thus, an increase in gastric residual values was defined as a GRV obtained at each assessment of greater than 500 mL [16,21,26]. Abdominal distension was defined as a change in abdominal circumference detected by physical examination compared with the clinical assessment prior to the onset of EN. Regurgitation was defined as the presence of EN in the oral or oropharyngeal cavity, as well as its spontaneous drainage orally or by NGF. Diarrhea associated with NE was defined as the presence of 5 or more liquid stools within 24 h or more than 2 stools of 1000 mL each in a 24 h interval. Constipation was defined as the absence of bowel movements for 5 days from the onset of NE or for a period of 3 days from the first week of admission. Aspiration was defined as the presence of respiratory secretions with characteristics similar to the nutrition administered. All complications described were evaluated daily by the responsible physician and recorded on the data collection sheets.

2.3. Study Variables

(a) Patients general characteristics:

- Age and sex;
- Weight in kg and height in meters. Body mass index (BMI) in kg/m^2 ;
- Severity scales—Apache-II [18] (first 24 h);
- Admission reasons/patients type—sepsis, cardiac surgery, other surgeries, nonsurgical cardiology, trauma, burns, pneumonia (community-acquired, healthcare-associated, or hospital-acquired), acute respiratory distress syndrome (ARDS), and others;
- Number of days NIMV and/or HFNC therapy received. Number of days ICU and hospital stay.
- 90-day mortality.

(b) Other variables:

- Scores for the Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) scale [20]—days 0 and 3;
- Nosocomial infections (tracheobronchitis and ventilator-associated pneumonia (VAP), bacteremia, and urinary tract infections (UTIs)) defined according to the ENVIN-HELICS) criteria [35].
- For other infections, we recorded (if applicable):
- Presence of continuous renal replacement therapy (CRRT);
- Patients receiving acute mucosal gastro-duodenal lesions (AMGDLS) prophylaxis;
- Levels of albumin, prealbumin, retinol, and transferrin upon admission and weekly;
- Maximum bilirubin, AST, ALT, ALP, and GGT levels;
- Patients receiving antimicrobial treatment.

(c) Variables recorded related to trophic EN:

- Number of days of EN with HFNC/VMNI;
- Energy target (kcal);
- Enteral volume administered per day (mL);
- Nutritional calories received per day (kcal/kg/day);
- Enteral caloric intake per day (kcal/kg/day);
- Total caloric intake, all sources, per day (kcal/kg/day);
- Ratio of received calories (%) to target calories (kcal/kg/day);
- Parenteral dextrose intake per day (kcal/kg/day);
- Median (interquartile range (IQR)), minimum and maximum blood glucose per day;
- Patients receiving prokinetics;
- Energy balance;
- Prescribed protein (g/day);
- Daily protein intake (g/kg/day);

- Ratio of received protein (%) to target protein (g/day).

(d) Safety recorded variables:

- Gastric residual (≥ 500 mL/day);
- Abdominal distension;
- Diarrhea;
- Vomiting/regurgitation;
- Broncho-aspiration;
- Nasogastric tube complications;
- Discontinuance/reason trophic EN.

2.4. Outcomes of the Study

We consider as outcomes of the study the following binary variables:

- Death (90-day mortality);
- Discontinuation of nutritional therapy;
- Infectious complications.

2.5. Statistical Analysis

2.5.1. Design

This was a prospective observational study in which, for each patient recruited, the sets of daily and weekly observations corresponding to each marker were summarized as medians. The following definitions were used:

- Ratio of received calories (%) to target calories (kcal/kg/day) = (delivered enteral kcal + delivered parenteral kcal / target kcal);
- Ratio of received protein (%) to target protein (g/day) = (gr. delivered enteral proteins + gr. delivered parenteral proteins / grs. target proteins);
- A patient was considered to have infectious complications if and only if he/she presented at least one of the following events: tracheobronchitis, VAP, bacteremia, UTI, or any other infection.

2.5.2. Sample Size Calculation

Data from a pilot study showed that the 90-day mortality rate could reach between 10% and 11%. Assuming a rate of 11%, the sample size required to estimate the rate with an error rate of 5% and 95% confidence was $n = 150$.

2.5.3. Univariate Analysis

The association of each outcome with the study variables described above was performed using univariate analysis. For this purpose, in each of the groups defined by the outcome, categorical variables are expressed as frequencies and percentages, and continuous variables as the mean and standard deviation (SD), when the data follow a normal distribution, or as the median and interquartile range (IQR = 25th–75th percentile) when the distribution deviates from normality. Percentages were compared, if appropriate, using the chi-square test or Fisher's exact test, means with the t-test, and medians with the Wilcoxon test for independent data.

2.5.4. Multivariate Logistic Regression

For each of the outcomes, a multivariate logistic analysis was performed. Variables that showed a significant association with the outcome in the univariate analysis underwent a multivariate analysis. The selection of variables was based on the best subset regression and Bayesian information criterion (BIC). The model is summarized using p -values (likelihood ratio test) and odds ratios, which were estimated by means of 95% confidence intervals. Statistical significance was set at $p < 0.05$. Data were analyzed using the R package, version 4.2.1 (R Development Core Team, 2022 [36]).

3. Results

3.1. Demographic and General Data According to Survival (Table 1)

A total of 149 patients were enrolled, with 110 receiving only oral trophic feedings, 36 receiving trophic NGFs, and 3 receiving mixed feedings. The reasons for admission were as follows: community-acquired pneumonia, 68; hospital-acquired pneumonia, 4; ARDS, 23; sepsis, 18; trauma, 11; postoperative cardiac surgery, 5; nonsurgical cardiac, 3; other, 17. One hundred and thirty-eight patients required HFNC therapy and the remaining eleven required NIMV. The median number of days for which patients required HFNC therapy was three, while that for NIVM was four, and there were no significant differences between both groups studied ($p = 1$). The median age was 62.6 years, and 68.5% of patients were male. The median body mass index (BMI) was 28.1, and the glycemic data and levels of albumin, prealbumin, and retinol upon admission were normal, showing no significant differences among the groups studied.

The median Apache-II score was 15, but the scores were significantly higher in the nonsurvivors group ($p = 0.001$). The median SOFA score was 4 upon admission and 3 on the third day, with the latter measurement being significantly higher in the nonsurvivors group ($p < 0.001$).

The median numbers of days of ICU and hospital stays were 9 and 15, respectively. ICU days of stay were almost significantly higher for deceased patients versus those who survived ($p = 0.06$). Eight percent of patients required continuous renal replacement therapy (CRRT). The use of CRRT was significantly higher in the deceased versus the surviving group ($p < 0.001$). In addition, the discontinuance of trophic enteral nutrition was not required in the patients undergoing CRRT. Daily therapeutic nutritional data are shown in all of the tables. There were no differences in the glycemic data among all groups studied.

Table 1. Patient characteristics according to survival.

	Overall N = 149	Survivors N = 127	Nonsurvivors N = 22	p-Value
Age (years)	62.6 ± 13.9	61.6 ± 14.0	68.2 ± 12.7	0.041
Sex male	102 (68.5)	88 (69.3)	14 (63.6)	0.598
Body mass index (kg/m ²)	28.1 ± 5.6	28.3 ± 5.5	27.1 ± 5.8	0.359
Apache-II score	15 (10; 20)	14 (19; 19)	18 (15; 22)	0.01
SOFA upon admission	4 (2; 6)	3 (2; 6)	6 (3; 8)	0.015
SOFA on day three	3 (2; 6)	3 (2; 5)	6 (3; 7)	0.008
Complications				
Tracheobronchitis	12 (8.1)	7 (5.5)	5 (22.7)	0.018
VAP	10 (6.7)	7 (5.5)	3 (13.6)	0.168
Bacteremia	12 (8.1)	5 (3.9)	7 (31.8)	<0.001
UTIs	9 (6.0)	4 (3.1)	5 (22.7)	0.004
Other infections	9 (6.0)	6 (4.7)	3 (13.6)	0.13
CRRT	12 (8.1)	5 (3.9)	7 (31.8)	<0.001
Prophylaxis AGDML	129 (86.6)	109 (85.8)	20 (90.9)	0.739
Prokinetics	22 (14.8)	16 (12.6)	6 (27.3)	0.099
Antimicrobial treatments	81 (54.4)	61 (48.0)	20 (90.9)	<0.001
90-Day mortality	22 (14.8)	0	22 (100.0)	<0.001
Oral feedings	110 (76.9)	92 (72.4)	18 (81.8)	0.467
NGFs	36 (25.2)	29 (22.8)	7 (31.8)	0.72
Diarrhea	18 (12.1)	16 (12.6)	2 (9.1)	1

Table 1. Cont.

	Overall N = 149	Survivors N = 127	Nonsurvivors N = 22	p-Value
Gastric residue > 500 mL (n)	2 (1.3)	2 (1.6)	0	1
Vomiting/regurgitation	1 (0.7)	1 (0.8)	0	1
Broncho-aspiration	0	0	0	1
NG tube obstruction	1 (0.7)	1 (0.8)	0	1
Abdominal distention	4 (2.7)	2 (1.6)	2 (9.1)	0.104
NG tube displacement	4 (2.7)	4 (3.1)	0	1
EN discontinuation	10 (6.7)	7 (5.5)	3 (13.6)	0.168
Oxygen therapy type:				0.666
HFNC	138 (92.6)	118 (92.9)	20 (90.9)	
NIMV	11 (7.4)	9 (7.1)	2 (9.1)	
ICU days	9 (6; 16)	9 (6; 14)	16 (7; 30)	0.019
Hospital days	15 (8; 23)	16 (10; 23)	14 (7; 26)	0.802
HFNC days	3 (2; 4)	3 (2; 4)	2 (2; 3)	0.064
NIMV days	4 (3; 6)	4 (3; 6)	4 (3; 4)	0.158
Albumin (g/dL)	3 (3; 3)	3 (3; 3)	3 (3; 3)	0.116
Prealbumin (mg/dL)	15 (10; 20)	15 (10; 21)	15 (8; 18)	0.558
Retinol (UI)	4 (2; 5)	4 (2; 5)	4 (3; 6)	0.296
Transferrin (md/dL)	154 (122; 176)	158 (127; 177)	117 (97; 130)	0.009
Bilirubin (mg/dL)	0.53 (0.35; 0.78)	0.49 (0.35; 0.68)	0.80 (0.52; 1.19)	0.007
AST (U/L)	38 (21; 54)	38 (22; 52)	36 (18; 76)	0.896
ALT (U/L)	37 (20; 58)	38 (20; 60)	26 (15; 55)	0.225
GGT (U/L)	79 (60; 108)	73 (38; 138)	62 (52; 130)	0.977
ALP (U/L)	69 (39; 138)	79 (60; 102)	82 (61; 121)	0.707
INR	1.10 (1.01; 1.19)	1.10 (1.00; 1.20)	1.12 (1.06; 1.17)	0.603
Prothrombin (s)	13 (12; 15)	13 (12; 15)	13 (12; 14)	0.447
Urea (mg/dL)	52 (39; 74)	50 (38; 67)	74 (51; 89)	0.009
Creatinine (mg/dL)	0.79 (0.61; 1.17)	0.77 (0.61; 1.04)	1.23 (0.70; 1.47)	0.042
Daily data *				
Energy target (Kcal)	1811 (1500; 2180)	1825 (1500; 2150)	1775 (1470; 2240)	0.696
Volume of enteral administration (mL)	450 (267; 500)	500 (288; 500)	335 (228; 438)	0.01
Enteral intake (Kcal)	520 (300; 600)	549 (300; 600)	396 (277; 480)	0.02
Ratio of energy intake/target	0.28 (0.18; 0.36)	0.29 (0.19; 0.38)	0.24 (0.17; 0.32)	0.208
Parenteral dextrose intake (Kcal)	70 (0; 190)	46 (0; 180)	150 (101; 200)	0.007
Prescribed protein (g/day)	50 (50; 90)	50 (50; 92)	50 (49; 50)	0.051
Protein intake (g/day)	50 (25; 50)	50 (25; 50)	33 (23; 48)	0.028
Ratio of protein intake/target	0.81 (0.49; 1.00)	0.90 (0.49; 1.00)	0.65 (0.51; 0.85)	0.265
Gastric residue (mL) (n)	69 (50; 128) (n = 26)	62 (50; 108) (n = 24)	180 (150; 210) (n = 2)	0.101
Total kcal intake	600 (449; 750)	600 (458; 755)	571 (397; 705)	0.281
Caloric intake (Kcal/kg)	7 (5; 10)	7 (5; 10)	7 (6; 9)	0.83

Table 1. Cont.

	Overall N = 149	Survivors N = 127	Nonsurvivors N = 22	p-Value
Ratio of total energy intake/target	0.32 (0.23; 0.44)	0.31 (0.23; 0.45)	0.34 (0.24; 0.42)	0.944
PN kcal intake (n)	1322 (439; 1568) (n = 6)	1518 (1125; 1585) (n = 5)	160 (160; 160) (n = 1)	0.143
PN protein intake (g) (n)	84 (76; 96) (n = 6)	83 (74; 99) (n = 5)	84 (84; 84) (n = 1)	0.77
Propofol kcal intake (n)	82 (18; 143) (n = 4)	82 (18; 143) (n = 4)	(n = 0)	
Glycemia (mg/dL)				
Median	130 (113; 153)	130 (112; 152)	134 (123; 161)	0.378
Minimum	110 (93; 128)	110 (94; 127)	113 (93; 131)	0.522
Maximum	153 (130; 189)	150 (126; 184)	176 (140; 228)	0.077

* Daily data for each patient are summarized as the medians. Data are presented as the means \pm SD, frequencies (%), and medians (IQR). Apache: acute physiology and chronic health assessment. SOFA: sequential organ failure assessment. VAP: ventilator-associated pneumonia. UTIs: urinary tract infections. CRRT: continuous renal replacement therapy. NG: nasogastric. NGF: nasogastric tube feeding. EN: enteral nutrition. HFNC: high-flow nasal cannulae. AST: aspartate aminotransferase. ALT: alanine aminotransferase. GGT: gamma glutamyl transpeptidase. ALP: alkaline phosphatase. INR: international normalized ratio. PN: parenteral nutrition.

3.2. Mortality (Table 1)

Twenty-two patients (14.8%) died within 90 days of admission to ICU. There were significantly lower volumes and kilocalories administered among the deceased compared to the survivors ($p < 0.05$). However, the nonsurvivors received significantly less protein than the survivors ($p < 0.01$). Episodes of feeding intolerance were rare, but feeding interruptions were nonsignificantly more frequent for the deceased than living patients. None experienced clinically demonstrated episodes of aspiration, but 14.8% received prokinetics. Tracheobronchitis, urinary tract infections (UTIs), and antibiotic treatment were significantly higher in nonsurvivors vs. survivors ($p < 0.05$).

One hundred and ten patients received oral trophic feedings, thirty-six received trophic NGFs and three received mixed feedings, and there were no significant differences in mortality. The median (IQR) prescribed protein intake was significantly higher for survivors than deceased patients ($p < 0.05$).

One hundred and thirty-eight received HFNC therapy and the remaining eleven received NIVM. The median number of days for which patients received HFNC therapy was 3, while this number was 4 for NIVM; there were no significant differences among the groups studied ($p = 1$). Propofol was administered to four patients, all of whom survived. In addition, six patients received parenteral nutrition, five of whom survived. Seventeen patients were eventually mechanically ventilated, and eight did not survive. In addition, among these eight non-survivors, seven were ventilated after HFNC treatment and one after NIMV.

According to results of the univariate analysis, the variables included in the multivariate logistic analysis for "Death" were: age (years), Apache-II score, SOFA at admission, SOFA on third day, tracheobronchitis, bacteremia, CRRT, antimicrobial treatments, transferrin (mg/dL), albumin (g/dL), bilirubin (mg/dL), urea (mg/dL), creatinine (mg/dL), prescribed protein_g/day, protein intake_g/day.

As shown in Table 2, the variables selected for the multivariate logistic regression on survival were age (OR per year = 1.068; 95% CI = 1.020–1.117), bacteremia (OR = 7.013; 95% CI = 1.341–36.7), and CRRT (OR = 20.3; 95% CI = 3.78–109).

Table 2. Multivariate logistic regression on survival.

Variables *	Coefficient (SE)	p-Value **	BIC ***	OddsRatio (95% CI)
(Intercept)	−6.447 (1.649)	-	-	-
Age, per year	0.056 (0.023)	0.007	119.2	1.057 (1.011; 1.106)
Bacteremia	2.183 (0.763)	0.004	120	8.869 (1.990; 39.531)
CRRT	2.100 (0.752)	0.006	119.5	8.168 (1.871; 35.667)

CRRT: continuous renal replacement therapy. BIC: Bayesian information criterion. * Variables were selected using the best subset regression procedure. ** Likelihood ratio test. *** BIC, if the variable was dropped. The BIC is a measure of the lack of fit of the model, and the BIC of the full model was 120.9. Note that if any variable is removed, the BIC of the model increases (i.e., a worse model).

3.3. Nutrition-Related Data, Outcomes, and Discontinuance of Nutritional Therapy (Table S1)

In total, 30 patients (20.1%) had at least one feeding-related complication, 18 of whom had diarrhea or, more rarely, abdominal distension ($n = 4$), displacement of the nasogastric tube ($n = 4$), increased gastric residual to greater than 500 mL ($n = 2$), or vomiting ($n = 1$). Vomiting and regurgitations were infrequent, and there were no episodes of broncho-aspiration. Trophic enteral nutrition had to be discontinued because of feeding-related complications in ten (14.9%) patients. In 5 of the 119 patients with no diet-related complications, the diet was eventually discontinued as they refused to drink it because they disliked the taste.

According to the results of the univariate analysis for “discontinuation of nutritional therapy”, the following variables were included in the multivariate logistic analysis: Apache-II score, SOFA at admission, SOFA on third day, diarrhea, abdominal distention, ALP(U/L), urea (mg/dL), and creatinine (mg/dL).

As shown in Table 3, the variables selected for the multivariate logistic regression on the discontinuation of nutrition administered orally or by NGFs were SOFA upon admission (OR per unit = 1.461; 95% CI = 1.051–2.032) and urea (OR per mg/dL = 1.029; 95% CI = 1.013–1.045).

Table 3. Multivariate logistic regression on the discontinuation of nutritional therapy via oral feedings/NGFs.

Variables *	Coefficient (SE)	p-Value **	BIC ***	Odds Ratio (95% CI)
(Intercept)	−7.956 (1.785)	-	-	-
SOFA upon admission, per unit	0.379 (0.168)	0.016	49.7	1.461 (1.051; 2.032)
Urea, per mg/dL	0.029 (0.008)	<0.001	61.8	1.029 (1.013; 1.045)

SOFA: sequential organ failure assessment. BIC: Bayesian information criterion. * Variables were selected using the best subset regression procedure. ** Likelihood ratio test. *** BIC, if the variable was dropped. The BIC is a measure of the lack of fit of a model. The BIC of the full model was 48.7. Note that if any variable is removed, the BIC of the model increases (i.e., worse model).

3.4. Infectious Complications (Table 4)

Mortality at 90 days was significantly higher ($p < 0.01$) among patients with infectious complications than for those without. Apache-II and SOFA scores on day 3 and antibiotic use were significantly higher for patients with at least one infectious complication ($p < 0.05$). One hundred and ten patients received oral trophic feedings, thirty-six received nasogastric tube feedings and three received mixed feedings, and there were no significant differences in the infectious complications. Propofol was administered to four patients, and two of them had infectious complications. In addition, six patients received parenteral nutrition, and only one of them had infectious complications.

In total, 138 received HFNC therapy and the remaining 11 received NIVM. The median numbers of days were three for HFNC therapy and four for NIVM, and there were no significant differences among both groups studied. Twelve patients received CRRT,

and eight of them had at least one infectious complication, which is significantly higher compared to those without ($p < 0.005$). The use of prokinetics was also significantly higher in those patients with at least one infectious complication ($p < 0.05$).

The median numbers of days of ICU and hospital stays were 9 and 15, respectively. Days of ICU stay were significantly higher in patients with at least one infectious complication versus those without ($p < 0.001$).

Table 4. Patient characteristics overall and according to infectious complications.

	Infectious Complications		p-Value
	No N = 112	Yes N = 37	
Age (years)	62.5 ± 13.8	62.8 ± 14.5	0.924
Sex male	74 (66.1)	28 (75.7)	0.276
Body mass index (Kg/m ²)	28.1 ± 5.8	28.3 ± 4.9	0.885
Apache-II score	14 (10; 19)	17 (12; 21)	0.046
SOFA upon admission	3 (2; 6)	4 (3; 7)	0.128
SOFA on day 3	3 (2; 5)	4 (3; 7)	0.013
Complications			
Tracheobronchitis	0	12 (32.4)	<0.001
VAP	0	10 (27.0)	<0.001
Bacteremia	0	12 (32.4)	<0.001
UTIs	0	9 (24.3)	<0.001
Other infections	0	9 (24.3)	<0.001
CRRT	4 (3.6)	8 (21.6)	0.002
Prophylaxis_AGDMML	94 (83.9)	35 (94.6)	0.162
Prokinetics	12 (10.7)	10 (27.0)	0.015
Antimicrobial treatments	48 (42.9)	33 (89.2)	<0.001
90-day mortality	8 (7.1)	14 (37.8)	<0.001
Oral feedings	83 (76.8)	27 (77.1)	0.972
NGFs	27 (25.0)	9 (25.7)	0.933
Diarrhea	15 (13.4)	3 (8.1)	0.563
Gastric residue > 500 mL (n)	2 (1.8)	0	1
Vomiting/regurgitation	0	1 (2.7)	0.248
Broncho-aspiration	0	0	1
NG tube obstruction	0	1 (2.7)	0.248
Abdominal distention	4 (3.6)	0	0.572
NG tube displacement	2 (1.8)	2 (5.4)	0.257
EN discontinuation	9 (8.0)	1 (2.7)	0.452
Oxygen therapy type:			0.467
HFNC	105 (93.8)	33 (89.2)	
NIMV	7 (6.2)	4 (10.8)	
ICU days	8 (6; 14)	12 (9; 24)	<0.001
Hospital days	15 (8; 23)	19 (10; 24)	0.387

Table 4. Cont.

	Infectious Complications		p-Value
	No N = 112	Yes N = 37	
HFNC days	3 (2; 4)	3 (2; 3)	0.712
NIMV days	4 (2; 6)	4 (3; 6)	0.936
Albumin (g/dL)	3 (3; 3)	3 (3; 3)	0.072
Prealbumin (mg/dL)	16 (11; 21)	14 (9; 19)	0.351
Retinol (UI)	4 (2; 5)	3 (2; 5)	0.478
Transferrin (md/dL)	158 (122; 178)	145 (122; 168)	0.218
Bilirubin (mg/dL)	0.53 (0.35; 0.70)	0.54 (0.36; 1.08)	0.404
AST (U/L)	36 (21; 56)	38 (24; 48)	0.961
ALT (U/L)	38 (19; 62)	32 (20; 56)	0.612
GGT (U/L)	77 (57; 100)	89 (66; 136)	0.041
ALP(U/L)	69 (40; 142)	66 (36; 120)	0.666
INR	1.10 (1.00; 1.17)	1.15 (1.06; 1.23)	0.026
Prothrombin (s)	13 (12; 14)	14 (13; 25)	0.004
Urea (mg/dL)	52 (38; 71)	55 (40; 78)	0.61
Creatinine (mg/dL)	0.75 (0.60; 1.03)	1.08 (0.76; 1.49)	0.009
Daily data *			
Energy target (Kcal)	1800 (1435; 2100)	1875 (1580; 2492)	0.134
Volume of enteral administration (mL)	457 (250; 500)	408 (309; 500)	0.809
Enteral intake (Kcal)	531 (300; 600)	480 (371; 600)	0.987
Ratio of energy intake/target	0.29 (0.17; 0.38)	0.25 (0.19; 0.33)	0.332
Parenteral dextrose intake (Kcal)	45 (0; 179)	113 (42; 200)	0.013
Prescribed protein (g/day)	50 (50; 94)	50 (50; 50)	0.012
Protein intake (g/day)	50 (25; 50)	40 (24; 50)	0.177
Ratio of protein intake/target	0.83 (0.47; 1.00)	0.80 (0.61; 1.00)	0.397
Gastric residue (mL) (n)	62 (50; 100) (n = 21)	120 (75; 240) (n = 5)	0.103
Total kcal intake (Kcal)	600 (393; 744)	641 (515; 751)	0.247
Caloric intake (Kcal/kg)	7 (5; 10)	7 (6; 10)	0.597
Ratio of total energy intake/target	0.32 (0.22; 0.46)	0.32 (0.25; 0.40)	0.878
PN kcal intake (n)	1518 (1125; 1585) (n = 5)	210 (210; 210) (n = 1)	0.38
PN protein intake (g) (n)	84 (83; 99) (n = 5)	25 (25; 25) (n = 1)	0.143
Propofol kcal intake (n)	82 (52; 112) (n = 2)	75 (38; 112) (n = 2)	1

Table 4. Cont.

Infectious Complications			
	No N = 112	Yes N = 37	p-Value
Glycemia (md/dL)			
Median	130 (111; 152)	130 (119; 159)	0.501
Minimum	110 (94; 127)	116 (92; 130)	0.46
Maximum	154 (130; 182)	152 (132; 206)	0.511

* Daily data for each patient are summarized as medians. Data are presented as means \pm SD, frequencies (%), and medians (IQR). Apache: acute physiology and chronic health evaluation. SOFA: sequential organ failure assessment. VAP: ventilator-associated pneumonia. UTIs: urinary tract infections. CRRT: continuous renal replacement therapy. AGDML: acute gastroduodenal mucosal lesions. NG: nasogastric; NGF: nasogastric tube feeding. EN: enteral nutrition. HFNC: high-flow nasal cannulas. NIMV: noninvasive mechanical ventilation. AST: aspartate aminotransferase. ALT: alanine aminotransferase. GGT: gamma glutamyl transpeptidase. ALP: alkaline phosphatase. INR: international normalized ratio. PN: parenteral nutrition.

According to the results of the univariate analysis, the variables included in the multivariate logistic analysis for “*Infectious complications*” were: Apache-II score, SOFA on third day, CRRT, prokinetics, antimicrobial treatments, 90-day mortality, ICU days, INR, prothrombin (s), creatinine (mg/dL), parenteral dextrose intake_Kcal, prescribed protein_g/day.

As shown in Table 5, the variables selected in the multivariate logistic regression were CRRT (OR = 6.054; 95% CI = 1.639–22.37) and ICU days (OR per day = 1.045; 95% CI = 1.013–1.078).

Table 5. Multivariate logistic regression on infectious complications.

Variables *	Coefficient (SE)	p-Value **	BIC ***	Odds Ratio (95% CI)
(Intercept)	−1.872 (0.321)	-	-	-
CRRT	1.801 (0.667)	0.005	157.9	6.054 (1.639; 22.37)
ICU days (per day)	0.044 (0.016)	0.004	158.6	1.045 (1.013; 1.078)

CRRT: continuous renal replacement therapy. ICU: intensive care unit. BIC: Bayesian information criterion. * Variables were selected using the best subset regression procedure. ** Likelihood ratio test. *** BIC, if the variable was dropped. The BIC is a measure of the lack of fit of a model. The BIC of the full model was 155. Note that if any variable is removed, the BIC of the model increases (i.e., worse model).

4. Discussion

The decision to initiate and manage enteral nutritional therapy, orally or via NGFs, in critically ill patients undergoing oxygen therapy with HFNC and/or NIMV is a topic of debate [30–33] at present, and it is not adequately addressed in the latest guidelines on nutritional therapy in ICU patients [13,25]. The most recent guidelines advise lowering the recommended prescribed energy to 12–25 kcal/kg/day [13]. Despite the potential benefits associated with this practice, the scarcity of clinical studies of sufficient methodological quality in patients, as well as the absence of specific recommendations on enteral nutritional therapy for this particular type of patient, have generated controversy among professionals involved in the care of the critically ill [22,34,37–39].

In our study, we observed that the administration of trophic nutrition in this cohort of critically ill patients, who were well nourished upon admission, and who needed oxygen therapy by means of HFNC or NIMV, seems feasible and safe in patients with hypoxic respiratory failure. Our main objective was to study 90-day mortality, and, after an analysis of the reported data, we observed that, even being a group of critically ill patients with high severity scores and difficult nutritional management, mortality was low (14.8%), as found in other studies [23] on trophic nutrition in ICU patients, showing that the use of trophic or complete feeding in ICU patients, regardless of their nutritional risk, had no

effect on clinical outcomes [40,41]. Furthermore, the mortality data from our observational trophic nutrition study are more aligned with the results of Wang CY, et al., who even found a slightly lower in-hospital mortality rate in the trophic feedings group compared to the complete feedings group in a recent randomized–controlled trial [40]. Finally, CRRT, bacteremia, and age were the variables independently associated with survival in our study.

The chosen diet was nutritionally complete, high in protein, based on whey peptides, low in fiber, and had a reduced fat content of 24% of the total energy, in addition to providing 40% of the fat as medium-chain triglycerides with an additional three grams per liter in the form of fish oil. As it is a hyperproteic formula administered at trophic doses, the volume of the diet administered was low, at 450 mL, thus facilitating food tolerance and not interfering with the oxygen therapy modality used with these patients. In addition, a daily median of 50 g of protein was provided. We were also able to observe the patients' preference for oral nutrition administration (76.9%) over NGFs and the feasibility of this method of administration without increasing the risk of serious side effects.

The observed and described adverse effects caused by the use of this type of nutrition that could compromise patient safety were few and did not lead to any untreatable complications, but rather the interruption of enteral therapy. They caused the interruption of trophic nutrition administration in ten of the thirty patients who presented adverse effects—6.7% of the total number of patients studied. Diarrhea in seven cases and abdominal distension in two were the main factors that were significantly associated with a feeding interruption ($p < 0.05$). Diarrhea is not uncommon and is multifactorial in ICU patients, and the administered diet was rarely its only cause. The rate of diarrhea rate was 12.1% in our study, lower than the 14.7% reported in a seminal study in ICU patients in our country [42].

There are no recommended common guidelines or protocols on how to proceed with oral feedings in ICU patients receiving HFNC oxygen therapy and/or NIMV, particularly for the prevention of malnutrition or refeeding syndrome. The nutritional intakes of these patients should be closely monitored to ensure they are adequate during their stay in the ICU, and total daily fluid administration is of concern, as discussed above. Oral nutritional therapy is more common in nonventilated patients and both parenteral and enteral nutrition in ventilated patients than in spontaneously breathing patients. However, although most of our patients were receiving oral nutrition, we were able to feed them while they were undergoing respiratory therapy. Importantly, there were no significant differences among patients in terms of the need to discontinue trophic feedings according to the route of nutritional therapy administered. The need to discontinue trophic feedings was significantly associated with the SOFA score upon admission and, to a much lesser degree, with plasma urea levels, which have recently been associated with protein administration and worsening outcomes in patients with acute kidney injury and elevated organ failure scores [26].

The administration of oral or enteral nutritional therapy in these patients may be perceived as unsafe because of the possible risk of aspiration. Therefore, most of these patients are often denied adequate caloric and protein intakes. HFNC therapy and NIMV allowed us to provide more adequate nutrition, mainly via the oral route. In this regard, short-lived proteins such as prealbumin and retinol did not vary significantly during our study period, corroborating the appropriateness of trophic enteral therapy in these patients. The amount of nutrient intake administered parenterally in our study was low. This could be due to the fact that most of our patients were awake and cooperative. Only four patients (2.7%) received propofol, with a low average caloric intake, and all of them survived. In addition, six patients, apart from enteral nutrition, also received PN, and five of them survived. We successfully addressed the well-known “eat or breathe” dilemma by feeding our patients and allowing them to both feed and breathe. Indeed, our results show that we achieved both [43].

Despite the severity score values upon admission and on day 3, the rates of relevant infections, such as VAP and tracheobronchitis, were not excessive, perhaps due to the use of trophic rather than complete nutrition, which is better tolerated gastrointestinally,

as previously described [41], and most likely contributes to the safety of this nutritional treatment. Of note, there were no significant differences among patients in the development of new infections during trophic feedings according to the route of enteral nutritional therapy administration, although infected patients received significantly more prokinetics versus the noninfected group. Infectious complications were significantly associated with the need to receive CRRT and, to a lesser degree, with the length of ICU stay [44].

The limitations of our study include its observational nature and possible selection bias, which may limit the generalizability of the results. Nevertheless, they provide valuable information on the feasibility, safety, and potential benefits of trophic nutrition in critically ill patients. Future research should focus on randomized-controlled trials to better elucidate the timing, amount, and composition of nutritional support in noninvasively oxygenated or ventilated patients, with particular emphasis on the roles of proteins in improving outcomes. Another limitation of our study is the small subset of participants who received NIMV (11 out of 149), and we suggest caution in applying the present results to NIMV users.

The results of this prospective and observational study open the door to the possibility of administering enteral nutrition, either via NGFs or orally, almost immediately, to a fairly large group of patients, such as critical patients with acute respiratory failure in need of NIMV and/or HFNC therapy, thus advancing the optimization of one of the pillars of critical treatment, such as maintaining intestinal trophism and reducing malnutrition, as well as the resulting complications that occur in these patients [43].

5. Conclusions

In conclusion, in our study, we show that the early administration of trophic nutrition, either orally or by nasogastric tube, of a specific hyperproteic diet in patients admitted to the ICU, with acute respiratory failure and without malnutrition, who require oxygen therapy with MNIV or HFNC, is feasible, well tolerated and safe. It is associated with a 90-day mortality similar to or lower than in other studies in critically ill patients receiving enteral trophic nutrition administration.

Supplementary Materials: The following supporting information can be downloaded at: <https://www.mdpi.com/article/10.3390/nu16091366/s1>. Table S1: Patient characteristics according to the need to discontinue nutritional therapy.

Author Contributions: Conceptualization, O.R.-P. and S.R.-S.; methodology, O.R.-P., P.S., and S.R.-S.; software, P.S.; validation, O.R.-P., S.R.-S., P.S. and C.R.H.-S.; formal analysis, P.S.; investigation, O.R.-P., M.C.-R., S.F.M., E.P., M.C.-A., L.S.A., J.F.M.-C., L.M.-C., C.L.-C., A.G.-M., M.S.-D., M.S.M.-B., S.R.-S. and C.R.H.-S.; resources, O.R.-P. and S.R.-S.; data curation, P.S.; writing—original draft preparation, O.R.-P., P.S., S.R.-S. and C.R.H.-S.; writing—review and editing, O.R.-P., P.S., S.R.-S. and C.R.H.-S.; visualization, O.R.-P., S.R.-S. and P.S.; supervision, O.R.-P., S.R.-S., P.S. and C.R.H.-S. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research received no external funding.

Institutional Review Board Statement: This study was conducted according to the guidelines of the Declaration of Helsinki and approved by the Institutional Review Board (or Ethics Committee) of the Hospital Clínico San Carlos, Madrid (protocol code: 18/209-E; date of approval: 3 May 2018). (clinicaltrials.gov: NCT03728452).

Informed Consent Statement: Informed consent was obtained from all subjects involved in the study.

Data Availability Statement: Data are only available upon request due to institutional restrictions.

Acknowledgments: We would like to express our deepest gratitude to Dr. Antonio Blesa Malpica for his work in the elaboration of the study.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflicts of interest.

References

1. Esteban, A.; Anzueto, A.; Frutos, F.; Alía, I.; Brochard, L.; Stewart, T.E.; Benito, S.; Epstein, S.K.; Apezteguía, C.; Nightingale, P.; et al. Characteristics and outcomes in adult patients receiving mechanical ventilation: A 28-day international study. *JAMA* **2002**, *287*, 345–355. [\[CrossRef\]](#)
2. Esteban, A.; Frutos-Vivar, F.; Muriel, A.; Ferguson, N.D.; Peñuelas, O.; Abraira, V.; Raymonds, K.; Rios, F.; Nin, N.; Apezteguía, C.; et al. Evolution of mortality over time in patients receiving mechanical ventilation. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **2013**, *188*, 220–230. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
3. Frat, J.P.; Thille, A.W.; Mercat, A.; Girault, C.; Ragot, S.; Perbet, S.; Prat, G.; Boulain, T.; Morawiec, E.; Cottereau, A.; et al. High-flow oxygen through nasal cannula in acute hypoxemic respiratory failure. *N. Engl. J. Med.* **2015**, *372*, 2185–2196. [\[CrossRef\]](#)
4. Gay, P.C. Complications of noninvasive ventilation in acute care. *Respir. Care* **2009**, *54*, 246–257; discussion 257–258. [\[PubMed\]](#)
5. Liesching, T.; Kwok, H.; Hill, N.S. Acute applications of noninvasive positive pressure ventilation. *Chest* **2003**, *124*, 699–713. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
6. Thille, A.W.; Contou, D.; Fragnoli, C.; Cordoba-Izquierdo, A.; Boissier, F.; Brun-Buisson, C. Non-invasive ventilation for acute hypoxemic respiratory failure: Intubation rate and risk factors. *Crit. Care* **2013**, *17*, R269. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
7. Maggiore, S.M.; Idone, F.A.; Vaschetto, R.; Festa, R.; Cataldo, A.; Antonicelli, F.; Montini, L.; De Gaetano, A.; Navalesi, P.; Antonelli, M. Nasal high-flow versus Venturi mask oxygen therapy after extubation. Effects on oxygenation, comfort, and clinical outcome. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **2014**, *190*, 282–288. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
8. Correia, M.I.; Waitzberg, D.L. The impact of malnutrition on morbidity, mortality, leNGFh of hospital stay and costs evaluated through a multivariate model analysis. *Clin. Nutr.* **2003**, *22*, 235–239. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
9. Dvir, D.; Cohen, J.; Singer, P. Computerized energy balance and complications in critically ill patients: An observational study. *Clin. Nutr.* **2006**, *25*, 37–44. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
10. Villet, S.; Chioleri, R.L.; Bollmann, M.D.; Revely, J.P.; Cayeux, M.C.; Delarue, J.; Berger, M.M. Negative impact of hypocaloric feeding and energy balance on clinical outcome in ICU patients. *Clin. Nutr.* **2005**, *24*, 502–509. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
11. Kudsk, K.A. Importance of enteral feeding in maintaining gut integrity. *Tech. Gastrointest. Endosc.* **2001**, *3*, 2–8. [\[CrossRef\]](#)
12. Deitch, E.A. Role of the gut lymphatic system in multiple organ failure. *Curr. Opin. Crit. Care* **2001**, *7*, 92–98. [\[CrossRef\]](#)
13. Compher, C.; Bingham, A.L.; McCall, M.; Patel, J.; Rice, T.W.; Braunschweig, C.; McKeever, L. Guidelines for the provision of nutrition support therapy in the adult critically ill patient: The American Society for Parenteral and Enteral Nutrition. *JPEN J. Parenter. Enter. Nutr.* **2022**, *46*, 12–41, Erratum in *JPEN J. Parenter. Enter. Nutr.* **2022**, *46*, 1458–1459. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
14. Nishimura, M. High-Flow Nasal Cannula Oxygen Therapy in Adults: Physiological Benefits, Indication, Clinical Benefits, and Adverse Effects. *Respir. Care* **2016**, *61*, 529–541. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
15. Rochweg, B.; Brochard, L.; Elliott, M.W.; Hess, D.; Hill, N.S.; Nava, S.; Navalesi, P.; Antonelli, M.; Brozek, J.; Conti, G.; et al. Official ERS/ATS clinical practice guidelines: Noninvasive ventilation for acute respiratory failure. *Eur. Respir. J.* **2017**, *50*, 1602426. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
16. Montejo, J.C.; Miñambres, E.; Bordejé, L.; Mesejo, A.; Acosta, J.; Heras, A.; Ferré, M.; Fernandez-Ortega, F.; Vaquerizo, C.I. Gastric residual volume during enteral nutrition in ICU patients: The REGANE study. *Intensive Care Med.* **2010**, *36*, 1386–1393. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
17. Hill, A.; Elke, G.; Weimann, A. Nutrition in the Intensive Care Unit—A Narrative Review. *Nutrients* **2021**, *13*, 2851. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
18. Knaus, W.A.; Draper, E.A.; Wagner, D.P.; Zimmerman, J.E. APACHE II: A severity of disease classification system. *Crit. Care Med.* **1985**, *13*, 818–829. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
19. Balogh, Z.; Offner, P.J.; Moore, E.E.; Biffi, W.L. NISS predicts postinjury multiple organ failure better than the ISS. *J. Trauma Inj. Infect. Crit. Care* **2000**, *48*, 624–627; discussion 627–628. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
20. Vincent, J.L.; Moreno, R.; Takala, J.; Willatts, S.; De Mendonça, A.; Bruining, H.; Reinhart, C.K.; Suter, P.M.; Thijs, L.G. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med.* **1996**, *22*, 707–710. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
21. Singer, P.; Reintam Blaser, A.; Berger, M.M.; Alhazzani, W.; Calder, P.C.; Casaer, M.P.; Hiesmayr, M.; Mayer, K.; Montejo, J.C.; Pichard, C.; et al. ESPEN guideline on clinical nutrition in the intensive care unit. *Clin. Nutr.* **2019**, *38*, 48–79. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
22. Casaer, M.P.; Mesotten, D.; Hermans, G.; Wouters, P.J.; Schetz, M.; Meyfroidt, G.; Van Cromphaut, S.; Ingels, C.; Meersseman, P.; Muller, J.; et al. Early versus late parenteral nutrition in critically ill adults. *N. Engl. J. Med.* **2011**, *365*, 506–517. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
23. Arabi, Y.M.; Aldawood, A.S.; Haddad, S.H.; Al-Dorzi, H.M.; Tamim, H.M.; Jones, G.; Mehta, S.; McIntyre, L.; Solaiman, O.; Sakkijha, M.H.; et al. Permissive underfeeding or standard enteral feeding in critically ill adults. *N. Engl. J. Med.* **2015**, *372*, 2398–2408, Erratum in *N. Engl. J. Med.* **2015**, *373*, 1281. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
24. Reintam Blaser, A.; Starkopf, J.; Alhazzani, W.; Berger, M.M.; Casaer, M.P.; Deane, A.M.; Fruhwald, S.; Hiesmayr, M.; Ichai, C.; Jakob, S.M.; et al. Early enteral nutrition in critically ill patients: ESICM clinical practice guidelines. *Intensive Care Med.* **2017**, *43*, 380–398. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
25. Taylor, B.E.; McClave, S.A.; Martindale, R.G.; Warren, M.M.; Johnson, D.R.; Braunschweig, C.; McCarthy, M.S.; Davanos, E.; Rice, T.W.; Cresci, G.A.; 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 (ASPEN). *Crit. Care Med.* **2016**, *44*, 390–438. [CrossRef] [PubMed]
26. Heyland, D.K.; Patel, J.; Compher, C.; Rice, T.W.; Bear, D.E.; Lee, Z.Y.; González, V.C.; O'Reilly, K.; Regala, R.; Wedemire, C.; et al. The effect of higher protein dosing in critically ill patients with high nutritional risk (EFFORT Protein): An international, multicentre, pragmatic, registry-based randomised trial. *Lancet* **2023**, *401*, 568–576. [CrossRef] [PubMed]
 27. Preiser, J.-C.; Ichai, C.; Orban, J.-C.; Groeneveld, A.B.J. Metabolic response to the stress of critical illness. *Br. J. Anaesth.* **2014**, *113*, 945–954. [CrossRef] [PubMed]
 28. McClave, S.A.; Lowen, C.C.; Rg, M. The 2016 ESPEN Arvid Wretling lecture: The gut in stress. *Clin. Nutr.* **2018**, *37*, 19–36. [CrossRef] [PubMed]
 29. Buchman, A.L.; Moukarzel, A.A.; Bhuta, S.; Belle, M.; Ament, M.E.; Eckhart, C.D.; Hollander, D.; Gornbeln, J.; Kopple, J.D.; Vijayaraghavan, S.R. Parenteral nutrition is associated with intestinal morphologic and functional changes in humans. *JPEN J. Parenter. Enter. Nutr.* **1995**, *19*, 453–460. [CrossRef] [PubMed]
 30. Nguyen, N.Q.; Besanko, L.K.; Burgstad, C.; Bellon, M.; Holloway, R.H.; Chapman, M.; Horowitz, M.; Fraser, R.J.L. Delayed enteral feeding impairs intestinal carbohydrate absorption in critically ill patients. *Crit. Care Med.* **2012**, *40*, 50–54. [CrossRef] [PubMed]
 31. Hu, Q.; Ren, H.; Hong, Z.; Wang, C.; Zheng, T.; Ren, Y.; Chen, K.; Liu, S.; Wang, G.; Gu, G.; et al. Early enteral nutrition preserves intestinal barrier function through reducing the formation of neutrophil extracellular traps (NETs) in critically ill surgical patients. *Oxid. Med. Cell. Longev.* **2020**, *2020*, 8815655. [CrossRef]
 32. Tian, F.; Heighes, P.T.; Allingstrup, M.J.; Doig, G.S. Early enteral nutrition provided within 24 hours of ICU admission: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit. Care Med.* **2018**, *2018*, 1049–1056. [CrossRef] [PubMed]
 33. Allingstrup, M.J.; Kondrup, J.; Wiis, J.; Claudius, C.; Pedersen, U.G.; Hein-Rasmussen, R.; Bjerregaard, M.R.; Steensen, M.; Jensen, T.H.; Lange, T.; et al. Early oral-directed nutrition versus standard of care in adult intensive care patients: The single-centre, randomised, outcome assessor-blinded EAT-ICU trial. *Intensive Care Med.* **2017**, *43*, 1637–1647. [CrossRef] [PubMed]
 34. Davies, M.L.; Chapple, L.S.; Chapman, M.J.; Moran, J.L.; Peake, S.L. Protein delivery and clinical outcomes in the critically ill: A systematic review and meta-analysis. *Crit. Care Resusc.* **2017**, *19*, 117–127. [CrossRef] [PubMed]
 35. Estudio Nacional de Vigilancia de Infección Nosocomial en UCI (ENVIN-HELICS). Manual de Definiciones y Términos. Available online: http://hws.vhebron.net/envin-helics/Help/Manual_2017.pdf (accessed on 16 April 2015).
 36. R Package, version 4.2.1; R Development Core Team: Vienna, Austria, 2022.
 37. Casaer, M.P.; Wilmer, A.; Hermans, G.; Wouters, P.J.; Mesotten, D. Role of disease and macronutrient dose in the randomized controlled EPaNIC trial: A post hoc analysis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **2013**, *187*, 247–255. [CrossRef] [PubMed]
 38. Vanhorebeek, I.; Verbruggen, S.; Casaer, M.P.; Gunst, J.; Wouters, P.J.; Hanot, J.; Guerra, G.G.; Vlasselaers, D.; Joosten, K.; Van den Berghe, G. Effect of early supplemental parenteral nutrition in the paediatric ICU: A preplanned observational study of post-randomisation treatments in the PEPaNIC trial. *Lancet Respir. Med.* **2017**, *5*, 475–483. [CrossRef] [PubMed]
 39. Fetterplace, K.; Gill, B.M.T.; Chapple, L.S.; Presneill, J.J.; MacIsaac, C.; Deane, A.M. Systematic review with meta-analysis of patient-centered outcomes, comparing international guideline-recommended enteral protein delivery with usual care. *JPEN J. Parenter. Enter. Nutr.* **2020**, *44*, 610–620. [CrossRef]
 40. Wang, C.Y.; Fu, P.K.; Chao, W.C.; Wang, W.N.; Chen, C.H.; Huang, Y.C. Full Versus Trophic Feeds in Critically Ill Adults with High and Low Nutritional Risk Scores: A Randomized Controlled Trial. *Nutrients* **2020**, *12*, 3518. [CrossRef] [PubMed]
 41. National Heart, Lung, and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Clinical Trials Network; Rice, T.W.; Wheeler, A.P.; Thompson, B.T.; Steingrub, J.; Hite, R.D.; Moss, M.; Morris, A.; Dong, N.; Rock, P. Initial trophic vs full enteral feeding in patients with acute lung injury: The EDEN randomized trial. *JAMA* **2012**, *307*, 795–803. [CrossRef] [PubMed]
 42. Montejó, J.C.; Grau, T.; Acosta, J.; Ruiz-Santana, S.; Planas, M.; García-De-Lorenzo, A.; Mesejo, A.; Cervera, M.; Sánchez-Alvarez, C.; Núñez-Ruiz, R.; et al. Multicenter, prospective, randomized, single-blind study comparing the efficacy and gastrointestinal complications of early jejunal feeding with early gastric feeding in critically ill patients. *Crit. Care Med.* **2002**, *30*, 796–800. [CrossRef] [PubMed]
 43. Singer, P.; Rattanachaiwong, S. To eat or to breathe? The answer is both! Nutritional management during noninvasive ventilation. *Crit. Care* **2018**, *22*, 27. [CrossRef] [PubMed]
 44. Russo, E.; Antonini, M.V.; Sica, A.; Dell'Amore, C.; Martino, C.; Gamberini, E.; Bissoni, L.; Circelli, A.; Bolondi, G.; Santonastaso, D.P.; et al. Infection-related ventilator-associated complications in critically ill patients with trauma: A retrospective analysis. *Antibiotics* **2023**, *12*, 176. [CrossRef] [PubMed]

Disclaimer/Publisher's Note: The statements, opinions and data contained in all publications are solely those of the individual author(s) and contributor(s) and not of MDPI and/or the editor(s). MDPI and/or the editor(s) disclaim responsibility for any injury to people or property resulting from any ideas, methods, instructions or products referred to in the content.

