



Trabajo Original

Paciente crítico

Niveles séricos de vitaminas en pacientes críticos y su relación con el pronóstico *Serum vitamin levels in critically ill patients and their relationship with prognosis*

José Garnacho-Montero¹, M. Ascensión González-García², Rafael J. Fernández-Castillo^{2,3}, M. Dolores González-Caro², Antonio Gutiérrez-Pizarra⁴, M. Teresa Arrobas Velilla⁵, Gloria Salaya Algarín⁵, Malika Tami⁵, Víctor Sánchez-Margalet^{5,6}

¹Unidad de Cuidados Intensivos. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla. ²Unidad de Cuidados Intensivos. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla.

³Departamento de Enfermería. Facultad de Enfermería, Fisioterapia y Podiatría. Universidad de Sevilla. Sevilla. ⁴Área de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Fundación Progreso y Salud. Sevilla. ⁵Departamento de Bioquímica. Hospital Universitario Virgen Macarena. ⁶Departamento de Bioquímica y Biología Molecular e Inmunología. Facultad de Medicina. Universidad de Sevilla. Sevilla

Resumen

Objetivos: conocer los niveles séricos de vitaminas (A, D, E, K, B₁, B₆ y B₁₂) en pacientes críticos, sus cambios y su impacto en la mortalidad en la unidad de cuidados intensivos.

Métodos: estudio prospectivo. Se midieron los niveles séricos de vitaminas A, D, E, K, B₁, B₆ y B₁₂ basalmente, en día 7 y día 14, así como las diferencias en los mismos según si el paciente recibía o no NP con un complejo multivitamínico que no contiene vitamina K. Se realizó análisis multivariante para estudiar factores relacionados con mortalidad.

Resultados: se analizaron 99 pacientes. La edad mediana fue 59 años y el 35,4 % (n = 35) mujeres. Los niveles de vitamina A, K y D estaban bajos al ingreso; aumentaron en los días 7 y 14 alcanzando valores normales en el primer caso, no así para la K y D. Los valores de las vitaminas B₁ y E se encuentran dentro de la normalidad y elevados los niveles de las vitaminas B₆ y B₁₂. Valores más altos de NUTRIC score (OR: 1,38, IC 95 %: 1,07-1,77) y de vitamina E al ingreso se relacionaron independientemente con un peor y mejor pronóstico, respectivamente. En los pacientes con NP los niveles de vitamina A y E suben significativamente a los 7 y 14 días respecto al basal sin cambios significativos en el resto de las vitaminas estudiadas.

Conclusiones: en este grupo heterogéneo de pacientes críticos, los niveles de las vitaminas A, D y K se encuentran disminuidos, normales los de las vitaminas B₁ y E y elevados los de las vitaminas B₆ y B₁₂. La nutrición parenteral con suplementación vitamínica, pero sin vitamina K, mantiene adecuados niveles séricos de la vitamina K. Solo hemos identificado como factor asociado al pronóstico que el nivel basal de vitamina E es factor protector de mortalidad.

Palabras clave:

Unidad de cuidados intensivos. Vitaminas. Nutrición parenteral.

Recibido: 13/06/2024 • Aceptado: 29/03/2025

Financiación: este estudio ha sido financiado por una beca sin restricciones de Baxter Internacional (Global Grant Program Manager).

Conflicto de intereses: los autores declaran no tener conflicto de interés.

Inteligencia artificial: los autores declaran no haber usado inteligencia artificial (IA) ni ninguna herramienta que use IA para la redacción del artículo.

Garnacho-Montero J, González-García MA, Fernández-Castillo RJ, González-Caro MD, Gutiérrez-Pizarra A, Arrobas Velilla MT, Salaya Algarín G, Tami M, Sánchez-Margalet V. Niveles séricos de vitaminas en pacientes críticos y su relación con el pronóstico. Nutr Hosp 2025;42(5):855-865

DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.05363>

Correspondencia:

Antonio Gutiérrez-Pizarra. Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Fundación Progreso y Salud. Avda. Américo Vespucio, 15; edificio S2 - Parque Científico y Tecnológico Cartuja. 41092 Sevilla
e-mail: boticarios@gmail.com

Abstract

Objectives: to know the serum levels of vitamins (A, D, E, K, B₁, B₆ and B₁₂) in critically ill patients, their changes, as well as their impact on mortality in the intensive care unit.

Methods: prospective study. Serum levels of vitamins A, D, E, K, B₁, B₆ and B₁₂ were measured at baseline, on day 7 and day 14, as well as the differences in them depending on whether or not the patient received PN (supplemented with a multivitamin complex without vitamin K). Multivariate analysis was performed to study factors related to mortality.

Results: 99 patients were analyzed. The median age was 59 years, and 35.4 % ($n = 35$) were women. Vitamin A, K, and D levels were low on admission; will increase on days 7 and 14, reaching normal values in the first case, but not for K and D. Higher values of NUTRIC score (OR, 1.38; 95 % CI, 1.07-1.77) and vitamin E at income were independently related to a worse and better prognosis, respectively. In patients with PN, vitamin A and E levels rise significantly at 7 and 14 days compared to baseline without significant changes in the rest of the vitamins studied.

Conclusions: upon admission to the ICU, the levels of vitamins A, D and K were decreased but those of vitamins B₁, B₆, B₁₂ and E were normal. Parenteral nutrition with vitamin supplementation, but without vitamin K, maintains adequate serum vitamin K levels. We have only identified as a factor associated with prognosis that basal vitamin E level is a protective factor for mortality.

Keywords:

Intensive care unit.
Vitamins. Parenteral
nutrition.

INTRODUCCIÓN

Las vitaminas desempeñan numerosas funciones fisiológicas, pudiendo ocasionar su déficit graves trastornos. Además, participan en la defensa inmune humoral y celular y en la regulación de la expresión genética durante la respuesta de fase aguda, así como en la defensa antioxidante. Existen datos limitados sobre los niveles séricos de las diferentes vitaminas en pacientes críticamente enfermos (1,2), siendo poco conocido el impacto que estos déficits causan en el pronóstico del paciente crítico. Por otro lado, algunos estudios han comunicado un aumento de los niveles de vitaminas en estos pacientes, especialmente de la B₁ y la B₆ (3,4).

Las vitaminas con actividad antioxidante incluyen las vitaminas A, C y E, que actúan principalmente como eliminadores de radicales libres. Varios estudios han evaluado los niveles de antioxidantes en pacientes con sepsis y shock séptico al ingreso a la unidad de cuidados intensivos (UCI) y los compararon con controles sanos, sin que se haya podido demostrar un beneficio clínico de la suplementación de estas vitaminas (5).

En esta línea, es bien conocido que existen deficiencias graves de vitamina D en los pacientes críticamente enfermos. La vitamina D tiene un papel importante en la modulación de la respuesta inmune innata y adaptativa a los patógenos infecciosos, incluidos bacterias y hongos. Se ha documentado una relación entre la hipovitaminosis D y una mayor mortalidad o un mayor riesgo de complicaciones infecciosas, especialmente en pacientes con sepsis (6,7).

El objetivo principal de este estudio es conocer los niveles séricos de vitaminas (A, D, E, K, B₁, B₆ y B₁₂) en pacientes críticos y sus cambios en las 2 primeras semanas, analizando si los valores basales de estas vitaminas predicen la mortalidad en la UCI. Además, evaluamos los cambios de estos niveles en pacientes con NP suplementados con un complejo multivitamínico que no contiene vitamina K.

MÉTODOS

DISEÑO

Estudio prospectivo que incluye a todos los pacientes adultos (edad ≥ 18 años) ingresados en la UCI con una estancia prevista

de al menos siete días. Se excluyeron del estudio las embarazadas, los pacientes sometidos previamente a hemodiálisis o diálisis peritoneal y aquellos que recibían nutrición parenteral (NP) en planta antes de su ingreso en la UCI. Todos los pacientes fueron tratados de acuerdo con los protocolos locales. Nuestro protocolo local incluye cuatro tipos de nutrición enteral estándar con una composición ligeramente diferente en cuanto a proteínas, fibras, micronutrientes y cantidad total de energía. La NP se utiliza en todos los pacientes siguiendo los criterios recogidos en el protocolo local para el uso de NP en la UCI. Este protocolo incluye el uso de bolsas multicámaras tricamerales (Olimel N7®; Olimel N9®; Baxter) complementadas con un complejo multivitamínico. Como consta en su ficha técnica: "OLIMEL contiene vitamina K, presente de forma natural en emulsiones lipídicas" (8). Todos los pacientes con NP recibieron vitaminas con un vial de Cernevit® al día. Todos los pacientes del estudio recibieron durante la primera semana de estancia en UCI NP o nutrición enteral pero no nutrición oral. En aquellos que permanecieron más de 7 días se empleó nutrición oral si su situación clínica lo permitía.

VARIABLES

Se recogieron las siguientes variables en los pacientes incluidos en este estudio: edad, género, antecedentes personales, peso y altura para calcular el índice de masa corporal (IMC), tipo de paciente (médico, quirúrgico o traumatológico), gravedad al ingreso a la UCI así como la existencia de enfermedades crónicas (APACHE II) (9), disfunción orgánica (escala SOFA) (10) al ingreso y el día 7, el día 14 y el día 28 o el del alta de UCI (lo que ocurra antes), terapia nutricional, infecciones adquiridas en la UCI y resultados (mortalidad en la UCI, mortalidad hospitalaria y duración de la estancia). La puntuación NUTRIC score (sin niveles de IL-6) también se calculó al ingreso en la UCI (11).

En todos los pacientes se midieron los niveles séricos de vitaminas A, D, E, K, B₁, B₆ y B₁₂: basal (primeras 24 h en la UCI), día 7 y día 14 (si el paciente permaneció en la UCI). Además, en estos tres puntos temporales se realizaron las siguientes determinaciones: urea, creatinina, albúmina, proteína C-reactiva y linfocitos.

Se tomaron muestras de sangre venosa en tubos con citrato. Las muestras se centrifugaron inmediatamente a 5000 rpm durante 5 minutos para obtener la fracción de plasma el cual se almacenó a -80 °C hasta su posterior análisis.

Se registró igualmente el desarrollo de infecciones nosocomiales en la UCI: bacteriemia relacionada con catéter, bacteriemia primaria, y las infecciones respiratorias relacionadas con la ventilación mecánica (12). El Comité de Ética del Hospital Universitario Virgen Macarena aprobó este estudio (07 de marzo de 2018; código interno: 0007-N-18). Esta investigación se ha llevado a cabo de acuerdo con la Declaración de Principios Éticos y Buenas Prácticas Clínicas de Helsinki. En todos los casos, se obtuvo consentimiento por escrito del paciente o de sus familiares antes de la inclusión en el estudio.

Todos los pacientes del estudio fueron seguidos hasta su muerte o alta hospitalaria.

DETERMINACIÓN Y NIVELES NORMALES DE LAS VITAMINAS

Todas las determinaciones se realizaron en el laboratorio local. La vitamina D y la vitamina B₁₂ se determinaron por análisis inmunométrico de quimioluminiscencia (Roche). Las vitaminas K, B₁ y B₆ se determinaron por ELISA (Abebio) y las vitaminas A y E se analizaron por HPLC y detección espectrofotométrica. Los rangos normales de las vitaminas analizadas según los estándares del laboratorio son: vitamina A: 30-80 microg/dl, vitamina D: 30-75 ng/ml, vitamina E: 517-1808 microg/dl, vitamina K: 100-200 pg/ml, vitamina B₁ (tiamina): 25-70 pg/μl, vitamina B₆ (piridoxal): 5-30 pg/μl, vitamina B₁₂ (cobalamina): 191-663 pg/μl.

PACIENTES SOMETIDOS A TÉCNICA CONTINUA DE REEMPLAZO RENAL (TCRR)

Como parte del estudio se estudiaron los niveles de vitaminas en pacientes que requirieron terapia renal sustitutiva. En todos los casos se programó hemodiafiltración veno-venosa continua, empleando el monitor Prismaflex® (Baxter), filtro ST-150® (Baxter) y citrato como método de anticoagulación regional.

MÉTODO ESTADÍSTICO

Los variables cuantitativas se presentaron como media $\pm$ desviación estándar y las cualitativas como frecuencia y porcentajes. La normalidad de la distribución de los datos se evaluó mediante la prueba de Shapiro-Wilk o Kolmogorov-Smirnov, según correspondiera.

Las diferencias en los niveles de vitaminas entre grupos se analizaron mediante el análisis de la varianza unidireccional con comparaciones múltiples *post hoc* mediante la prueba de Student-Newman-Keuls para las distribuciones normales o de Kruskal-Wallis con método de Dunn para los datos no distribuidos normalmente. Los datos categóricos se evaluaron mediante

análisis del chi cuadrado o el test de Fisher y se utilizó la prueba no paramétrica de Friedman para comparar dos concentraciones simultáneas de vitaminas dentro del mismo conjunto de pacientes. Se realizó un análisis bivariado preliminar de todas las variables categóricas y cuantitativas para determinar qué covariables utilizar en el análisis de regresión logística binaria. Aquellas variables que alcanzaron una tendencia estadísticamente significativa de $p \leq 0,15$ se introdujeron en el modelo multivariado con la mortalidad en la UCI como variable dependiente. La *odds ratio* (OR) se acompañó del intervalo de confianza del 95 %. Se aplicaron pruebas de bondad de ajuste de modelos, como la de Hosmer-Lemeshow.

Adicionalmente, para la comparación de pacientes con NP y los que no la recibieron, se realizó análisis bivariado en el que los datos categóricos se evaluaron mediante las pruebas del chi cuadrado y t de Student o U de Mann Whitney, según correspondiera, para las variables continuas. Se realizó un test de correlación no paramétrico mediante la rho de Spearman para estudiar la relación entre los niveles de vitaminas en cada punto temporal y el valor de la PCR y el SOFA.

Para determinar el impacto de la TCCR además de la comparación entre los pacientes con y sin TCRR, se realizó un estudio de casos (pacientes con TCCR) y controles (sin TCRR). Se eligieron los controles según los siguientes criterios: Edad $\pm$ 10 años y APACHE II $\pm$ 5 puntos. La comparación de los niveles de vitaminas se realizó con el test U de Mann Whitney.

La clasificación de cada déficit vitamínico se basó en los niveles establecidos por el laboratorio local. Las pruebas de significación y los valores de probabilidad informados (valores *p*) fueron bilaterales para todas las variables, y en todos los contrastes considerándose como estadísticamente significativo un valor de $p \leq 0,05$. El análisis de los datos se realizó utilizando el programa SPSS versión 20 (IBM Corporation, Chicago, IL, EUA).

RESULTADOS

Desde el 1 de febrero de 2019 hasta el 28 de febrero de 2020 se incluyeron 107 pacientes, excluyéndose ocho por haber recibido vitamina B₁, vitamina B₆ o vitamina K en las 24 horas previas o durante el ingreso en la unidad. Por tanto, se analizaron 99 pacientes críticos con una mediana de edad de 59 años, siendo el 35,4 % ($n = 35$) mujeres (Tabla I). A los 14 días, solo en 28 pacientes pudo realizarse la toma para la determinación de las vitaminas. Treinta y cuatro pacientes presentaban sepsis o shock séptico al ingreso en la UCI (34,3 %). La mortalidad en la UCI fue del 20,2 % (20/99) y la mortalidad hospitalaria fue del 24,2 % (24/99).

Como se muestra en la tabla II, los niveles de vitamina A estaban bajos al ingreso y aumentaron gradualmente en los días 7 y 14, alcanzando valores normales. Los niveles de vitamina D estuvieron por debajo del rango normal y continuaron bajos sin diferencias estadísticamente significativas en las tres determinaciones ($p = 0,573$). Los niveles de vitamina E se mantuvieron dentro de valores normales en las tres determinaciones.

Tabla I. Características basales y análisis bivalente de la mortalidad en la UCI

	Cohorte total n = 99	Supervivientes n = 79	No supervivientes n = 20	Valor p
Edad (mediana, RIC), años	59 (51-70)	58 (48-69)	64 (56-72,5)	0,096
Género (femenino), n (%)	35 (35,4)	34 (43)	1 (5)	0,001
APACHE II	18 (13-23)	17 (13-21)	22 (15-27)	0,037
SOFA	6 (2-9)	5 (2-8)	9 (7-12)	< 0,001
NutriScore	3 (2-5)	3 (2-5)	5 (3-6)	0,001
IMC	27 (22-31)	27 (23-31)	25 (21-30)	0,371
Sepsis al ingreso en UCI	34 (34,3)	23 (29,1)	11 (55)	0,036
DM	24 (24,2)	18 (22,8)	6 (30)	0,501
Cirrosis	7 (7,1)	3 (3,8)	4 (20)	0,012
Insuficiencia cardíaca	12 (12,1)	9 (11,4)	3 (15)	0,659
EPOC	4 (4)	4 (5,1)	0 (0)	0,304
Neoplasia	25 (25,3)	19 (24,1)	6 (30)	0,584
Inmunosupresión	4 (4)	4 (5,1)	0 (0)	0,304
Insuficiencia renal crónica	8 (8,1)	5 (6,3)	3 (15)	0,204
Malnutrición	1 (1)	1 (1,3)	0 (0)	0,613
Valores analíticos al ingreso (media, DE)				
Creatinina (mg/dL)	1,67 (± 2,18)	1,63 (± 2,35)	1,84 (± 1,32)	0,027
Urea (mg/dL)	73,1 (± 52,8)	69,5 (± 53,4)	88,1 (± 48,3)	0,029
Linfocitos (x 10 ³ /mcl)	2,44 (± 3,48)	2,47 (± 3,34)	2,32 (± 4,07)	0,862
Albúmina (g/dL)	3,61 (± 4,04)	3,29 (± 0,89)	4,83 (± 8,76)	0,122
PCR (mg/L)	185,3 (± 120,7)	189,8 (± 122,9)	166,8 (± 112,2)	0,438
UCI				
VMI	56 (56,6)	39 (49,4)	17 (85)	0,004
Nutrición parenteral (Cernevit)*	38 (38,4)	28 (35,4)	10 (50)	0,232
HDFVVC	8 (8,1)	5 (6,3)	3 (15)	0,204
Bacteriemia primaria	10 (10,1)	10 (12,7)	0 (0)	0,093
Bacteriemia relacionada con el catéter	1 (1)	0 (0)	1 (5)	0,046
Infección respiratoria relacionada con la VM	5 (5,1)	5 (6,3)	0 (0)	0,315

APACHE II: Acute Physiology And Chronic Health Evaluation; SOFA: Sequential Organ Failure Assessment; DM: diabetes mellitus; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; TRS: tratamiento renal sustitutivo; HDFVVC: hemodiafiltración veno-venosa continua; NP: nutrición parenteral; IMC: índice de masa corporal; PCR: proteína C-reactiva; VMI: ventilación mecánica invasiva.

Tabla II. Análisis descriptivo y bivalente del nivel de vitaminas según el desenlace clínico

	Cohorte total <i>n</i> = 99	Supervivientes <i>n</i> = 79	<i>p</i> *	No supervivientes <i>n</i> = 20	<i>p</i> †	<i>p</i> ‡
	Media (DE)	Media (DE)		Media (DE)		
A0 (mcg/dL)	21,26 ± 16,2	22,69 ± 17,05	β	15,43 ± 10,99*	α	0,028
A7	33,02 ± 16,78	32,70 ± 16,43		34,17 ± 18,42		0,860
A14	43,23 ± 25,88	45,45 ± 27,18		37,78 ± 22,91		0,333
E0 (mcg/dL)	889,01 ± 377,12	944,20 ± 367,13	β	662,97 ± 337,91**	α	0,002
E7	1203,47 ± 543,39	1251,01 ± 544,67		1034,43 ± 518,40		0,110
E14	1385,19 ± 533,79	1476,74 ± 525,51		1151,22 ± 508,91*		0,046
D0 (ng/mL)	12,19 ± 8,18	12,85 ± 8,63	NS	9,49 ± 5,31	NS	0,069
D7	13,21 ± 9,02	13,01 ± 8,13		13,91 ± 11,90		0,858
D14	11,52 ± 5,04	12,23 ± 5,50		9,48 ± 2,75		0,240
B12_0 (pg/ml)	1464,24 ± 2072,31	1146,31 ± 1221,32	NS	2766,24 ± 3769,18*	NS	0,014
B12_7	1783,17 ± 2212,34	1317,38 ± 1343,94		3439,33 ± 3592,50*		0,024
B12_14	1470,25 ± 1884,98	938,04 ± 462,37		2830,33 ± 3207,04		0,224
K0 (pg/ml)	16,49 ± 7,11	16,15 ± 7,15	NS	17,62 ± 7,08	NS	0,306
K7	16,10 ± 7,70	16,36 ± 7,89		14,78 ± 6,85		0,661
K14	20,49 ± 8,35	21,61 ± 9,18		18,41 ± 6,82		0,452
B1_0 (pg/mcl)	68,16 ± 28,85	67,49 ± 29,63	NS	69,75 ± 27,63	NS	0,436
B1_7	67,64 ± 33,83	66,49 ± 32,69		71,02 ± 37,98		0,761
B1_14	65,45 ± 33,32	56,32 ± 25,60		84,84 ± 40,95*		0,048
B6_0 (pg/mcl)	81,61 ± 27,75	84,57 ± 27,87	NS	74,05 ± 26,69	NS	0,092
B6_7	83,32 ± 22,62	83,94 ± 21,86		81,45 ± 25,55		0,639
B6_14	85,33 ± 31,62	81,42 ± 34,37		94,27 ± 24,05		0,256

DE: desviación estándar; 0, 7 y 14: determinaciones al ingreso en UCI, en días +7 y +14. *Comparación intragrupo del cambio en valores de vitaminas en supervivientes. Friedman test, $^*p < 0,05$; $^*p < 0,01$; NS: no significativo. †Comparación intragrupo del cambio de los valores de las vitaminas en los no supervivientes. Friedman test, $^*p < 0,05$; $^*p < 0,01$; NS: no significativo. ‡Comparación supervivientes vs. no supervivientes de vitaminas en cada punto temporal. Rangos normales: vitamina A: 30-80 microg/dl, vitamina D: 30-75 ng/ml, vitamina E: 517-1808 microg/dl, vitamina K: 100-200 pg/ml, vitamina B1 (tiamina): 25-70 pg/ μ l, vitamina B₆ (piridoxal): 5-30 pg/ μ l, vitamina B₁₂ (cobalamina): 191-663 pg/ μ l.

Los niveles de vitamina B₁, vitamina B₆ y vitamina B₁₂ se mantienen estables y con valores superiores a los rangos normales. Los niveles de vitamina K se encontraban por debajo del rango de normalidad y sin diferencias estadísticamente significativas entre los valores basales y los obtenidos a los 7 y 14 días ($p = 0,794$).

El análisis bivalente que compara a los supervivientes de la UCI con los no supervivientes se muestra en la tabla I. Las escalas APACHE II, SOFA y NUTRIC fueron significativamente más altas en los pacientes que fallecieron. La edad no fue estadísticamente diferente entre los pacientes supervivientes y los fallecidos.

Al analizar los niveles de vitaminas entre los pacientes que sobrevivieron y los que no (Tabla II) se observaron diferencias estadísticamente significativas.

Así, fueron superiores en los que sobrevivieron los niveles de vitamina A al ingreso (22,69 ± 17,05 vs. 15,43 ± 10,99 mcg/dL), los niveles de vitamina E al ingreso (944,2 ± 367,13 vs. 662,97 ± 337,91 mcg/dL) y al día 14 (1476,74 ± 525,51 vs. 1151,22 ± 508,91 mcg/dL). Por el contrario, la vitamina B₁₂ al ingreso y en el día 7 fue mayor en los pacientes que fallecieron [(1146,31 ± 1221,32 vs. 2766,24 ± 3769,18 pg/ μ l) y (1317,38 ± 1343,94 vs. 3439,33 ± 3592,50 pg/ μ l),

respectivamente]. En el resto de las determinaciones de vitaminas en los diferentes momentos temporales no se observaron diferencias estadísticamente significativas en función de la mortalidad en la UCI.

Al analizar la relación entre los niveles de vitaminas en los distintos puntos temporales y el valor de la PCR y del SOFA, se observaron diferencias estadísticamente significativas, basalmente para las vitaminas D ($p = 0,001$) y B₁₂ ($p = 0,004$), y para la B₁₂ en el día 7 y el SOFA ($p < 0,001$), y para la vitamina A basalmente ($p < 0,001$) y en el día 7 ($p = 0,019$) y para la B₁₂ en el mismo día ($p < 0,001$), junto con la PCR. La evolución de la PCR en los pacientes incluidos en el estudio se muestra en la figura 1, que muestra cómo los valores descienden claramente, aunque sin alcanzar la significación estadística ($p = 0,06$). La figura 2 muestra los cambios de los niveles de vitaminas en relación con los valores de la PCR.

ANÁLISIS PRONÓSTICO DE LA MORTALIDAD

Se realizó un análisis multivariante para identificar posibles factores relacionados de forma independiente con la mortalidad en la UCI (Tabla III). Después de ajustar los valores de creatinina al ingreso, APACHE II, necesidad de VMI y valores basales de A, E

Tabla III. Análisis multivariante de la mortalidad en la UCI

	Valor p	OR	IC 95 %	
NutricScore	0,042	1,381	1,071	1,773
Creatinina basal	0,555	1,165	0,701	1,938
APACHE II	0,902	0,992	0,869	1,132
VMI	0,115	3,343	0,744	15,022
Vit A basal	0,361	0,973	0,916	1,032
Vit E basal	0,039	0,998	0,996	0,999
Vit B ₁₂ basal	0,116	1,000	1,000	1,001

y B₁₂, encontramos como factores relacionados con la mortalidad en la UCI un mayor valor de la NUTRIC Score (OR: 1,38, IC 95 %: 1,07-1,77) y un mayor valor basal de vitamina E como factor protector (OR: 0,998, IC 95 %: 0,996-0,999).

NIVELES DE VITAMINAS EN PACIENTES CON NUTRICIÓN PARENTERAL

Se administró NP a 38 pacientes (38,4 %) en la UCI. La mediana de edad de estos pacientes fue de 60 años (RIC: 54-70); 16 eran mujeres (42,1 %). La duración media de la NP fue de 7 ($\pm 3,5$) días. La gravedad de la enfermedad al ingreso a la UCI, evaluada mediante el APACHE II y el SOFA, no fue estadísticamente diferente entre los pacientes con y sin NP. La puntuación NUTRIC Score fue mayor en aquellos que no recibieron NP en comparación con los pacientes con NP, aunque esta diferencia no alcanzó la significación estadística (Tabla IV). Sin embargo, los pacientes con NP presentaron niveles más bajos de linfocitos y más elevados de PCR. En cuanto a los niveles de vitaminas (Tabla V), suben significativamente los niveles de vitamina A y E a los 7 y 14 días con respecto al periodo basal sin que existan modificaciones significativas de los niveles séricos del resto de las vitaminas estudiadas.

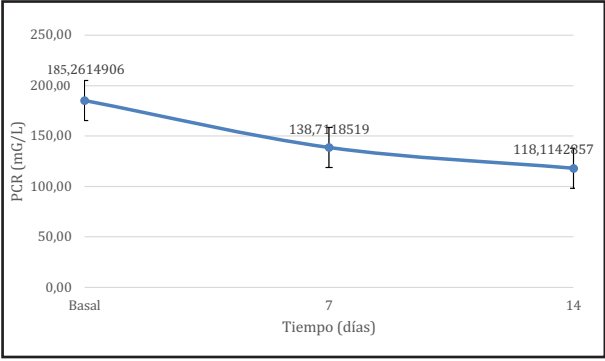


Figura 1. Evolución de la PCR de los pacientes incluidos en el estudio.

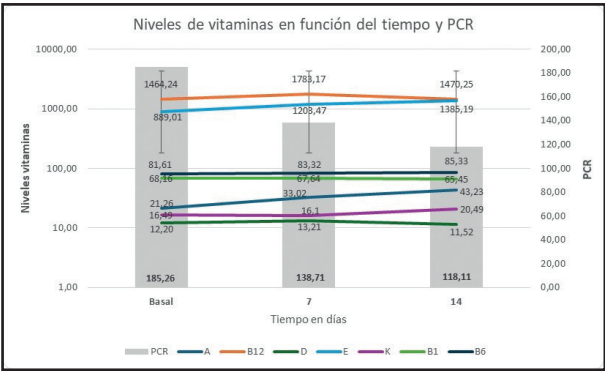


Figura 2. Evolución de las vitaminas en función del tiempo y los niveles de PCR.

PACIENTES SOMETIDOS A TÉCNICA CONTINUA DE REEMPLAZO RENAL

Ocho pacientes requirieron técnica continua de reemplazo renal, incoándose todas en las primeras 48 horas de ingreso en la UCI. Todos los pacientes eran varones y con una mediana de edad de 60,5 (50-69) años. No hubo diferencias en los niveles de vitaminas excepto en los de vitamina B₁₂, significativamente superiores al séptimo día en los pacientes con TCRR. Además, se realizó un estudio de casos y controles según los criterios antes explicados que no mostró diferencias significativas de niveles basales y a los 7 días entre los casos y los controles (Tabla VI).

Tabla IV. Características de los pacientes con nutrición parenteral

	Nutrición enteral <i>n</i> = 61	Nutrición parenteral <i>n</i> = 38	<i>p</i>
Edad (mediana, RIC), años	59 (49-70)	60 (54-70)	0,548
Género (femenino); <i>n</i> (%)	19 (31,1)	16 (42,1)	0,267
APACHE II	18 (14-24)	16 (13-19)	0,214
SOFA score	7 (3-11)	6 (2-8)	0,124
Sepsis	22 (36,1)	12 (31,6)	0,671
DM	14 (23)	10 (26,3)	0,704
Cirrosis	6 (9,8)	1 (2,6)	0,174
Insuficiencia cardíaca	8 (13,1)	4 (10,5)	0,701
EPOC	4 (6,6)	0 (0)	0,108
Neoplasia	9 (14,8)	16 (42,1)	0,002
Inmunosupresión	4 (6,6)	0 (0)	0,107
Insuficiencia renal crónica	6 (9,8)	2 (5,3)	0,417
TRS	4 (6,6)	5 (13,2)	0,267
HDFVVC	3 (4,9)	5 (13,2)	0,143
Malnutrición	1 (1,6)	0 (0)	0,428
NutriScore	4 (2-5)	3 (2-5)	0,159
IMC	27 (23-31)	26 (21-31)	0,424
Valores analíticos al ingreso (media, DE)			
Creatinina (mg/dL)	1,59 (± 1,28)	1,34 (± 0,96)	0,340
Urea (mg/dL)	74,89 (± 50,48)	66,91 (± 55,15)	0,328
Linfocitos (x 10 ³ /mcl)	3,07 (± 3,98)	1,73 (± 2,66)	0,026
Albúmina (g/dL)	3,99 (± 5,14)	3,07 (± 0,88)	0,065
PCR (mg/L)	156,61 (± 125,53)	226,07 (± 97,03)	0,002
UCI			
VMI	40 (65,6)	16 (42,1)	0,022
Bacteriemia primaria	8 (13,1)	2 (5,3)	0,207
Bacteriemia relacionada con el catéter	0 (0)	1 (2,6)	0,203
Infección respiratoria relacionada con la VM	4 (6,6)	1 (2,6)	0,360
Desenlace clínico			
Mortalidad en UCI	10 (16,4)	10 (26,3)	0,232
Duración de estancia en UCI	9 (4-20)	10 (6-17)	0,395
Mortalidad hospitalaria	12 (19,6)	12 (31,6)	0,298
Duración de estancia hospitalaria	27 (15-50)	20 (12-48)	0,456

APACHE II: Acute Physiology And Chronic Health Evaluation; SOFA: Sequential Organ Failure Assessment; DM: diabetes mellitus; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; TRS: tratamiento renal sustitutivo; HDFVVC: hemodiafiltración veno-venosa continua; IMC: índice de masa corporal; PCR: proteína C-reactiva; VMI: ventilación mecánica invasiva.

Tabla V. Niveles de vitaminas en pacientes con nutrición parenteral

Cohorte con NP n = 38		
	Media (DE)	p [†]
A0 (mcg/dL)*	15,63 ± 7,76	α
A7	30,17 ± 13,84	
A14*	28,55 ± 16,81	
E0 (mcg/dL)	870,03 ± 323,59	β
E7	1141,74 ± 372,53	
E14*	1184,64 ± 287,82	
D0 (ng/mL)	12,28 ± 9,25	NS
D7	14,73 ± 11,70	
D14	10,50 ± 4,92	
B12_0 (pg/ml)	1411,63 ± 1841,03	NS
B12_7	2129,29 ± 2573,67	
B12_14*	2635,82 ± 2904,51	

(Continúa en columna siguiente)

Tabla V (Cont.). Niveles de vitaminas en pacientes con nutrición parenteral

Cohorte con NP n = 38		
	Media (DE)	p [†]
K0 (pg/ml)	15,54 ± 6,37	NS
K7	16,21 ± 7,46	
K14	18,60 ± 7,13	
B1_0 (pg/mcl)	70,13 ± 32,62	NS
B1_7	72,29 ± 35,07	
B1_14	76,41 ± 41,26	
B6_0 (pg/mcl)	78,88 ± 26,37	NS
B6_7	79,27 ± 22,09	
B6_14	75,02 ± 33,01	

DE: desviación estándar. *Comparación vs. grupo con nutrición enteral; $p < 0,05$. †Comparación intragrupo del cambio en valores de vitaminas. Friedman test, * $p < 0,05$; † $p < 0,01$; NS: no significativo.

Tabla VI. Niveles séricos de vitaminas en los 8 pacientes con técnica continua de reemplazo renal (n = 8) y sus controles apareados

	Casos n = 8 (%)		Controles n = 8 (%)		p
	Media	DS	Media	DS	
A0 (mcg/dL)	15,88	5,19	22,25	19,81	0,705
A7	34,75	18,91	31,29	18,19	0,233
E0 (mcg/dL)	768,38	409,47	932,75	364,25	0,450
E7	1219,00	591,35	1329,00	413,375	0,825
D0 (ng/mL)	9,66	6,25	17,963	12,7953	0,256
D7	10,81	7,35	14,614	6,8351	0,270
B12_0 (pg/ml)	2441,50	3230,04	1627,50	1635,03	0,364
B12_7	3340,63	3076,88	1330,57	820,33	0,102
K0 (pg/ml)	14,85	3,56	18,01	5,99	0,808
K7	17,98	9,64	20,84	5,04	0,715
B1_0 (pg/mcl)	57,39	16,98	71,6	60,11	0,600
B1_7	79,98	35,74	45,04	9,61	0,083
B6_0 (pg/mcl)	82,25	22,04	86,26	35,68	0,834
B6_7	84,15	19,54	78,71	30,68	0,487

DISCUSIÓN

En este estudio prospectivo realizado en pacientes críticos se pone de manifiesto que los niveles séricos de las vitaminas A, D y K se encuentran disminuidos mientras que se mantienen dentro del rango de la normalidad los niveles de las vitaminas B₁ y E y elevados los de las vitaminas B₆ y B₁₂. Hay que destacar que, en esta cohorte heterogénea de enfermos críticos, los niveles elevados de vitamina E son un factor protector frente a la mortalidad. Los pacientes que reciben NP suplementada con un complejo vitamínico que no aporta vitamina K mantienen los niveles séricos de las vitaminas analizadas, incluida la vitamina K.

La vitamina A es fundamental para muchos procesos biológicos, incluyendo la modulación de la inmunidad dado que regula la producción de citoquinas, la activación de las células inmunes innatas, la presentación de antígenos y la circulación de linfocitos por las mucosas (13).

Los niveles de esta vitamina se encuentran bajos en los pacientes críticos, aunque su impacto en el pronóstico no ha podido demostrarse (1). De igual modo, en una serie de pacientes pediátricos con sepsis, los niveles bajos de vitamina A no se asocian con una mayor mortalidad (14).

Aunque se ha reportado que hasta el 30 % de los pacientes críticos presentan niveles bajos de vitamina B₁ (15,16), nuestro estudio no confirma estos hallazgos en esta cohorte heterogénea de pacientes críticos. Los pacientes con historia de alcoholismo tienen una mayor incidencia del déficit de esta vitamina. En un estudio realizado en pacientes con alcoholismo y shock séptico, en los que no se midieron los niveles séricos, la administración de tiamina redujo de forma significativa la mortalidad (17). Con respecto a la vitamina B₆, al igual que en nuestro estudio, otros autores han reportado niveles de vitamina B₆ no disminuidos en pacientes críticos (18-20), aunque no es un factor independiente de mortalidad en el análisis multivariante. Estos niveles altos circulantes parecen deberse a una disminución de los niveles intracelulares por activación de las bombas de expulsión (21).

Está bien documentado el déficit de vitamina D que presentan los pacientes con enfermedad grave y, especialmente, aquellos en situación crítica. Sin embargo, la relación del déficit de vitamina D con la morbilidad del paciente crítico es aún motivo de debate, aunque en nuestro estudio no encontramos una asociación entre los niveles bajos de vitamina D y la mortalidad en UCI. Recientes revisiones sistemáticas y metaanálisis muestran resultados contradictorios sobre la suplementación sistemática de esta vitamina liposoluble (22,23). Las recomendaciones actuales son determinar los niveles en sangre en caso de sospecha de deficiencia y administrar al menos 2000 UI al día, pero no administrar dosis únicas altas (24).

El término "vitamina E" abarca un grupo de potentes antioxidantes que incluye cuatro tocoferoles (α -, β -, γ - y δ -tocoferol) y cuatro tocotrienoles (α -, β -, γ - y δ -tocotrienoles). De ellos, el α -tocoferol es el que tiene la mayor actividad biológica para proteger los ácidos grasos poliinsaturados que se encuentran en los fosfolípidos de la membrana celular de los efectos de los radicales libres. Una consecuencia del estrés oxidativo que ocurre

en el paciente crítico es la peroxidación lipídica, donde las ROS (*Reactive Oxygen Species*) reaccionan con el doble enlace de los lípidos insaturados, produciendo peróxidos lipídicos inestables que pueden causar la muerte celular (3). En los pacientes críticos, los niveles de vitamina E están significativamente más bajos que en los voluntarios de control, siendo los niveles inferiores en los pacientes con sepsis que en los pacientes críticos sin sepsis (25). Además, los niveles bajos de vitamina E se asocian con un aumento de los marcadores de apoptosis (26). En nuestro caso, aunque los niveles séricos se encuentran dentro del rango de la normalidad, al igual que ocurre en el estudio de Koekkoek y colaboradores (1), hemos identificado que la vitamina E es la única de las 7 vitaminas estudiadas que se comporta como factor protector frente a la mortalidad, lo que podría explicarse por este mecanismo protector de la peroxidación lipídica. Los niveles de vitamina E suben significativamente a las 2 semanas en el subgrupo de pacientes que reciben NP. Esto podría interpretarse como beneficioso a la luz de nuestros datos, los cuales identifican los niveles basales elevados de esta vitamina como protectores frente a la mortalidad en la UCI. De hecho, la emulsión basada en aceite de oliva está compuesta principalmente por ácidos grasos monoinsaturados que son poco susceptibles a la oxidación y con elevado contenido en α -tocoferol (27).

En un estudio realizado en pacientes críticos en los que se midieron los niveles de vitamina K de forma indirecta, se observó que los niveles de la proteína inducida por la ausencia o el antagonismo de la vitamina K por el factor II (medida de la protrombina subcarboxilada y refleja el estado de la vitamina K hepática) están elevados, reflejando un déficit de vitamina K, sin poder demostrar su relación con la mortalidad (28). En nuestro caso, se mantienen los niveles de esta vitamina liposoluble, aunque el complejo vitamínico empleado no contiene vitamina K, lo que en parte puede deberse al aporte de vitamina K en la propia NP.

En los pacientes con TCRR, obtuvimos resultados similares a los de la cohorte total. Encontramos que todas las vitaminas hidrosolubles del complejo B están al séptimo día por encima del límite superior del rango normal, especialmente la vitamina B₁₂. Esto está en consonancia con los hallazgos de un estudio que no detectó vitamina B₁₂ en el líquido de ultrafiltrado, lo que puede explicarse por el mayor tamaño molecular de esta vitamina con respecto a otras del complejo B y a su unión a proteínas transportadoras (29). Aunque se pierden estas vitaminas hidrosolubles por el ultrafiltrado, según nuestros resultados no es preciso un mayor aporte en los pacientes sometidos a TCRR (30).

Debemos admitir algunas debilidades. En primer lugar, los niveles de vitaminas se han medido en tres puntos temporales. Una cuantificación más continua en el tiempo habría proporcionado un mejor ajuste del análisis multivariado, en el que la vitamina E se reveló como relacionada independientemente con un mejor pronóstico, aunque el consumo económico hubiera sido también mayor. En segundo lugar, no se han determinado los niveles de vitamina C. Aunque un estudio observacional antes-después sugirió el papel protector frente a la mortalidad de la vitamina C administrada junto con tiamina e hidroclorona en pacientes con shock séptico (31), diversos ensayos clínicos han mostrado

resultados contradictorios (32-34). Tercero, reconocemos que en el grupo de pacientes con NE había una mayor proporción de VMI, lo que podría indicar una mayor gravedad. Sin embargo, esta suposición no está refrendada por otros índices de gravedad o fallo multiorgánico, como el APACHE II y la SOFA Score, con valores semejantes en los pacientes con y sin NE. Cuarto, no hemos registrado la tolerancia a la NE y por tanto el volumen efectivo de la misma que recibieron los pacientes, por lo que no podemos valorar adecuadamente el impacto en los valores séricos de las vitaminas del aporte de NE. Por último, el tamaño muestral no ha sido especialmente alto, aunque en la línea de otros estudios similares, y solo en 28 pacientes se determinaron los niveles de vitaminas a los 14 días. En este sentido, la sepsis es un factor determinante del pronóstico del paciente crítico, por lo que estaría justificado un estudio en pacientes sépticos con un mayor tamaño muestral, adecuado para analizar los niveles de vitaminas en este tipo de pacientes.

Pensamos igualmente que nuestro estudio tiene alguna fortaleza que debemos mencionar. Hemos estudiado de forma prospectiva el comportamiento temporal de 7 vitaminas en pacientes críticos evaluando su asociación con la mortalidad, lo cual se ha estudiado muy poco previamente (35). En nuestro estudio, el aporte de vitaminas se llevó a cabo desde el inicio de la terapia nutricional en la UCI pero siempre después de la extracción basal. A la luz de nuestros resultados, creemos que merece la pena poner en marcha estudios de mayor potencia muestral que nos permitan aportar conocimientos sobre el verdadero impacto del aporte vitamínico en el pronóstico de los pacientes críticos, especialmente de la vitamina E como posible factor protector.

CONCLUSIONES

En los pacientes críticos de nuestro estudio, los niveles séricos de vitaminas A, D y K se encuentran disminuidos a diferencia del resto de las vitaminas determinadas que están en rango de normalidad o elevadas (vitaminas B₆ y B₁₂).

La nutrición parenteral con suplementación vitamínica, pero sin aporte de vitamina K, mantiene adecuados niveles de vitaminas incluida la K, y aumenta de forma significativa los niveles de vitamina A y E. Un valor basal alto de vitamina E es un factor protector de mortalidad en los pacientes críticos con shock séptico.

BIBLIOGRAFÍA

- Koekkoek WaC, Hettinga K, de Vries JHM, van Zanten ARH. Micronutrient deficiencies in critical illness. *Clin Nutr* 2021;40(6):3780-6. DOI: 10.1016/j.clnu.2021.05.003
- Rozemeijer S, Hamer HM, Heijboer AC, de Jonge R, Jimenez CR, Juffermans NP, et al. Micronutrient Status of Critically Ill Patients with COVID-19 Pneumonia. *Nutrients* 2024;16(3):385. DOI: 10.3390/nu16030385
- Koekkoek WACK, van Zanten ARH. Antioxidant Vitamins and Trace Elements in Critical Illness. *Nutr Clin Pract* 2016;31(4):457-74. DOI: 10.1177/0884533616653832
- Huang YC, Lan PH, Cheng CH, Lee BJ, Kan MN. Vitamin B6 intakes and status of mechanically ventilated critically ill patients in Taiwan. *Eur J Clin Nutr* 2002;56(5):387-92. DOI: 10.1038/sj.ejcn.1601321
- Heyland DK, Elke G, Cook D, Berger MM, Wischmeyer PE, Albert M, et al. Glutamine and antioxidants in the critically ill patient: a post hoc analysis of a large-scale randomized trial. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2015;39(4):401-9. DOI: 10.1177/0148607114529994
- Moromizato T, Litonjua AA, Braun AB, Gibbons FK, Giovannucci E, Christopher KB. Association of low serum 25-hydroxyvitamin D levels and sepsis in the critically ill. *Crit Care Med* 2014;42(1):97-107. DOI: 10.1097/CCM.0b013e31829eb7af
- De Pascale G, Vallecocchia MS, Schiattarella A, Di Gravio V, Cutuli SL, Bello G, et al. Clinical and microbiological outcome in septic patients with extremely low 25-hydroxyvitamin D levels at initiation of critical care. *Clin Microbiol Infect* 2016;22(5):456.e7-456.e13. DOI: 10.1016/j.cmi.2015.12.015
- :: CIMA :: FICHA TECNICA OLIMEL N9 EMULSION PARA PERFUSION [Internet] [citado 18 de marzo de 2025]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/72066/FichaTecnica_72066.html. %20 %C3 %9Altimo %20 acceso %2015 %20marzo %202025.
- Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985;13(10):818-29.
- Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça A, Bruining H, et al. 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(7):707-10. DOI: 10.1007/BF01709751
- Heyland DK, Dhaliwal R, Jiang X, Day AG. Identifying critically ill patients who benefit the most from nutrition therapy: the development and initial validation of a novel risk assessment tool. *Crit Care* 2011;15(6):R268. DOI: 10.1186/cc10546
- Hernández-Tejedor A, Peñuelas O, Sirgo Rodríguez G, Llopart-Pou JA, Palencia Herrejón E, Estella A, et al. Recomendaciones para el tratamiento de los pacientes críticos de los Grupos de Trabajo de la Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias (SEMICYUC). *Medicina Intensiva* 2017;41(5):285-305. DOI: 10.1016/j.medint.2017.03.004
- Amimo JO, Michael H, Chepogeno J, Raev SA, Saif LJ, Vlasova AN. Immune Impairment Associated with Vitamin A Deficiency: Insights from Clinical Studies and Animal Model Research. *Nutrients* 2022;14(23):5038. DOI: 10.3390/nu14235038
- Zhang X, Yang K, Chen L, Liao X, Deng L, Chen S, et al. Vitamin A deficiency in critically ill children with sepsis. *Crit Care* 2019;23(1):267. DOI: 10.1186/s13054-019-2548-9
- Donnino MW, Carney E, Cocchi MN, Barbash I, Chase M, Joyce N, et al. Thiamine deficiency in critically ill patients with sepsis. *J Crit Care* 2010;25(4):576-81. DOI: 10.1016/j.jcrc.2010.03.003
- Attaluri P, Castillo A, Edriss H, Nugent K. Thiamine Deficiency: An Important Consideration in Critically Ill Patients. *Am J Med Sci* 2018;356(4):382-90. DOI: 10.1016/j.amjms.2018.06.015
- Holmberg MJ, Moskowitz A, Patel PV, Grossestreuer AV, Uber A, Stankovic N, et al. Thiamine in septic shock patients with alcohol use disorders: An observational pilot study. *J Crit Care* 2018;43:61-4. DOI: 10.1016/j.jcrc.2017.08.022
- Huang YC, Lan PH, Cheng CH, Lee BJ, Kan MN. Vitamin B6 intakes and status of mechanically ventilated critically ill patients in Taiwan. *Eur J Clin Nutr* 2002;56(5):387-92. DOI: 10.1038/sj.ejcn.1601321
- Huang YC, Chang HH, Huang SC, Cheng CH, Lee BJ, Cheng SY, et al. Plasma pyridoxal 5'-phosphate is a significant indicator of immune responses in the mechanically ventilated critically ill. *Nutrition* 2005;21(7-8):779-85. DOI: 10.1016/j.nut.2004.11.013
- Gamarra-Morales Y, Molina-López J, Herrera-Quintana L, Vázquez-Lorente H, Planells E. Folic acid and vitamin B12 as biomarkers of morbidity and mortality in patients with septic shock. *Nutr Hosp* 2022;39(2):247-55. DOI: 10.20960/nh.03505
- Ermens A a. M, Vlasveld LT, Lindemans J. Significance of elevated cobalamin (vitamin B12) levels in blood. *Clin Biochem* 2003;36(8):585-90. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2003.08.004
- Menger J, Lee ZY, Notz Q, Wallqvist J, Hasan MS, Elke G, et al. Administration of vitamin D and its metabolites in critically ill adult patients: an updated systematic review with meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Care* 2022;26(1):268. DOI: 10.1186/s13054-022-04139-1
- Peng L, Li L, Wang P, Chong W, Li Y, Zha X, et al. Association between Vitamin D supplementation and mortality in critically ill patients: A sys-

- tematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *PLoS One* 2020;15(12):e0243768. DOI: 10.1371/journal.pone.0243768
24. Berger MM, Amrein K, Barazzoni R, Bindels L, Bretón I, Calder PC, et al. The science of micronutrients in clinical practice - Report on the ESPEN symposium. *Clin Nutr* 2024;43(1):268-83. DOI: 10.1016/j.clnu.2023.12.006
 25. Durant R, Klouche K, Delbosc S, Morena M, Amigues L, Beraud JJ, et al. Superoxide anion overproduction in sepsis: effects of vitamin e and simvastatin. *Shock* 2004;22(1):34-9. DOI: 10.1097/01.shk.0000129197.46212.7e
 26. Weber WP, Mujagic E, Zwahlen M, Bundi M, Hoffmann H, Soysal SD, et al. Timing of surgical antimicrobial prophylaxis: a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis* 2017;17(6):605-14. DOI: 10.1016/S1473-3099(17)30176-7
 27. Xu Z, Harvey KA, Pavlina TM, Zaloga GP, Siddiqui RA. Tocopherol and tocotrienol homologs in parenteral lipid emulsions. *Eur J Lipid Sci Technol* 2015;117(1):15-22. DOI: 10.1002/ejlt.201400182
 28. Dahlberg S, Schurgers L, Schött U, Kander T. Vitamin K deficiency in critical ill patients; a prospective observational study. *J Crit Care* 2019;49:105-9. DOI: 10.1016/j.jcrc.2018.10.022
 29. Bévier A, Novel-Catin E, Blond E, Pelletier S, Parant F, Koppe L, et al. Water-Soluble Vitamins and Trace Elements Losses during On-Line Hemodiafiltration. *Nutrients* 2022;14(17):3454. DOI: 10.3390/nu14173454
 30. Fishman G, Singer P. Metabolic and nutritional aspects in continuous renal replacement therapy. *J Intensive Med* 2023;3(3):228-38. DOI: 10.1016/j.jointm.2022.11.001
 31. Marik PE, Khangoora V, Rivera R, Hooper MH, Catravas J. Hydrocortisone, Vitamin C, and Thiamine for the Treatment of Severe Sepsis and Septic Shock: A Retrospective Before-After Study. *CHEST* 2017;151(6):1229-38. DOI: 10.1016/j.chest.2016.11.036
 32. Gonzalez Londoño J, Vera Ching C, Sebastian Cernuda P, Morales Pedrosa JM, Lorenzo C, Sirvent JM. Effect of vitamin C, thiamine and hydrocortisone in critically ill septic patients. *The Metabolic Resus RCT. Med Intensiva* 2024;48(4):238-40. DOI: 10.1016/j.medine.2023.11.002
 33. Berger MM, Soguel L, Shenkin A, Revely JP, Pinget C, Baines M, et al. Influence of early antioxidant supplements on clinical evolution and organ function in critically ill cardiac surgery, major trauma, and subarachnoid hemorrhage patients. *Crit Care* 2008;12(4):R101. DOI: 10.1186/cc6981
 34. Lamontagne F, Masse MH, Menard J, Sprague S, Pinto R, Heyland DK, et al. Intravenous Vitamin C in Adults with Sepsis in the Intensive Care Unit. *N Engl J Med* 2022;386(25):2387-98. DOI: 10.1056/NEJMoa2200644
 35. Berger MM, Shenkin A, Schweinlin A, Amrein K, Augsburger M, Biesalski HK, et al. ESPEN micronutrient guideline. *Clin Nutr* 2022;41(6):1357-424. DOI: 10.1016/j.clnu.2022.02.015