



UNIVERSIDAD DE MURCIA
ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO

**Eficacia y Seguridad de dos Emulsiones
Lipídicas en Nutrición Parenteral
en Pacientes Críticos:
Clinoleic[®] vs SMOFlipid[®]**

D^a Fátima Ariadna Martínez-Lozano Aranaga

2019

EFICACIA Y SEGURIDAD DE DOS EMULSIONES LIPÍDICAS EN
NUTRICIÓN PARENTERAL
EN PACIENTES CRÍTICOS: CLINOLEIC® VS SMOFLIPID®

Tesis para optar al grado de Doctor en Medicina y Cirugía

Fátima Martínez-Lozano Aranaga

Directoras:

Dra. M Carmen Sánchez Álvarez

Dra. M Jesús Gómez Ramos

UNIVERSIDAD DE MURCIA
Departamento de Anatomía Humana y Psicobiología
Facultad de Medicina

Murcia 2019



UNIVERSIDAD DE
MURCIA

Da. Ma CARMEN SÁNCHEZ ÁLVAREZ, Doctora de Universidad del Área de CIENCIAS DE LA SALUD en el Departamento de MEDICINA INTENSIVA DEL HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO REINA SOFÍA DE MURCIA, AUTORIZA:

La presentación de la Tesis Doctoral titulada "EFICACIA Y SEGURIDAD DE DOS EMULSIONES LIPÍDICAS EN NUTRICIÓN PARENTERAL EN PACIENTES CRÍTICOS: CLINOLEIC® VS SMOFLIPID®", realizada por D. FÁTIMA ARIADNA MARTÍNEZ-LOZANO ARANAGA, bajo mi inmediata dirección y supervisión, y que presenta para la obtención del grado de Doctor por la Universidad de Murcia.

En Murcia, a 01 de FEBRERO de 2019

Mod:T-20



UNIVERSIDAD DE
MURCIA

D^a. MAJESÚS GÓMEZ RAMOS, Doctora de Universidad del Área de CIENCIAS DE LA SALUD en el Departamento de MEDICINA INTENSIVA DEL HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO REINA SOFÍA DE MURCIA, AUTORIZA:

La presentación de la Tesis Doctoral titulada "EFICACIA Y SEGURIDAD DE DOS EMULSIONES LIPÍDICAS EN NUTRICIÓN PARENTERAL EN PACIENTES CRÍTICOS: CLINOLEIC® VS SMOFLIPID®", realizada por D. FÁTIMA ARIADNA MARTÍNEZ-LOZANO ARANAGA, bajo mi inmediata dirección y supervisión, y que presenta para la obtención del grado de Doctor por la Universidad de Murcia.

En Murcia, a 01 de FEBRERO de 2019

Mod:T-20



UNIVERSIDAD DE
MURCIA

D. Miguel Ángel Fernández-Villacañás Marín, Profesor Titular de Universidad del Área de Anatomía y Embriología Humana en el Departamento de Anatomía Humana y Psicobiología, AUTORIZA:

La presentación de la Tesis Doctoral titulada "EFICACIA Y SEGURIDAD DE DOS EMULSIONES LIPÍDICAS EN NUTRICIÓN PARENTERAL EN PACIENTES CRÍTICOS: CLINOLEIC® VS SMOFLIPID®", realizada por D^a. FÁTIMA ARIADNA MARTÍNEZ-LOZANO ARANAGA, bajo mi inmediata dirección y supervisión, y que presenta para la obtención del grado de Doctor por la Universidad de Murcia.

En Murcia, a 1 de febrero de 2019

Mod:T-20

AGRADECIMIENTOS

Sin la ayuda de algunas personas este trabajo sería peor, incompleto, o simplemente imposible; a ellas ofrezco mi más sincero agradecimiento:

A mi directora la Dra. M Jesús Gómez Ramos que me ha guiado en cada paso, por su disponibilidad, su infinita paciencia, y su amistad.

A mi directora la Dra. Carmela Sánchez Álvarez, creadora de este proyecto, fuente inagotable de inspiración y trabajo.

A las compañeras de la Unidad de Nutrición del Hospital Reina Sofía, Mercedes, Noelia, Maribi, Tamara y Toñi, por su apoyo y por ser un ejemplo de ilusión y entrega al trabajo.

Al servicio de Farmacia del Hospital Reina Sofía, en especial al Dr. Carles Iniesta, por su imprescindible colaboración.

Al personal de enfermería de la UCI por prestarme su ayuda tan necesaria y nunca suficientemente agradecida.

A la Dra. Rebeca González y a todo el personal de enfermería de Reanimación, por su valiosa y desinteresada contribución.

A la profesora Juana Morillas por formar parte del equipo compartiendo sus conocimientos y su alegría contagiosa.

Al profesor Miguel Fernández-Villacañas por su cercanía y sus útiles consejos.

A Paco, Luis y Santi por caminar a mi lado.

GRACIAS

A mis padres

TABLA DE CONTENIDO

INDICE DE CUADROS, TABLAS Y FIGURAS	4
INDICE DE ACRÓNIMOS Y ABREVIATURAS	6
1. INTRODUCCION	9
1.1 NUTRICIÓN ARTIFICIAL EN EL PACIENTE CRÍTICO.....	11
1.1.1 GENERALIDADES.....	11
1.1.2 VALORACIÓN NUTRICIONAL	12
1.1.3 NUTRICIÓN ENTERAL VS NUTRICIÓN PARENTERAL	17
1.2 NUTRICIÓN PARENTERAL	18
1.2.1 INDICACIONES.....	18
1.2.2 COMPONENTES DE LA NUTRICIÓN PARENTERAL.....	20
1.2.3 MONITORIZACIÓN	27
1.2.4 COMPLICACIONES DE LA NUTRICIÓN PARENTERAL	29
1.3 EMULSIONES LIPÍDICAS EN NUTRICIÓN PARENTERAL	31
1.3.1 RECUERDO HISTÓRICO.....	32
1.3.2 ÁCIDOS GRASOS	33
1.3.3 MEDIADORES LIPÍDICOS DE LA INFLAMACIÓN	35
1.3.4 EMULSIONES LIPÍDICAS EN EL PACIENTE CRÍTICO	36
1.2.4.1 EMULSIONES LIPÍDICAS DE 1ª GENERACIÓN: ACEITE DE SOJA	37
1.2.4.2 EMULSIONES LIPÍDICAS DE 2ª GENERACIÓN: MCT/LCT.....	38
1.2.4.3 EMULSIONES LIPÍDICAS DE 3ª GENERACIÓN: ACEITE DE OLIVA.....	39
1.2.4.4 EMULSIONES LIPÍDICAS DE 4ª GENERACIÓN: ACEITE DE PESCADO.....	41
1.3.5 ESTUDIOS COMPARATIVOS ENTRE EL BASADAS EN ACEITE DE OLIVA VS EL ENRIQUECIAS CON ACEITE DE PESCADO	47
2. HIPOTESIS Y OBJETIVOS.....	51
2.1 HIPOTESIS CONCEPTUAL:	53
2.2 HIPOTESIS PRÁCTICA:	53
2.3 OBJETIVOS:	53
3. MATERIAL Y MÉTODO	55
3.1. MATERIAL.....	57

3.1.1 POBLACION	57
3.1.2 AMBITO	57
3.1.3 HISTORIA CLÍNICA Y FUENTES DE DATOS	57
3.1.4 MATERIAL PARA LA RECOGIDA, PROCESADO Y TRATAMIENTO ESTADÍSTICO DE LOS DATOS DE DATOS	58
3.1.5 MATERIAL PARA LA EXTRACCIÓN Y ANÁLISIS DE MUESTRAS	58
3.2. METODO.....	58
3.2.1 DISEÑO DEL ESTUDIO.....	58
3.2.3 DESARROLLO DEL PROTOCOLO	62
3.2.4 TRATAMIENTO ESTADÍSTICO DE LOS DATOS	73
3.2.5 ASPECTOS ÉTICOS Y LEGALES.....	74
2.5.3 CONFIDENCIALIDAD DE LOS DATOS	76
2.5.4 CIFUSIÓN DE LOS RESULTADOS.....	77
2.5.5 MEMORIA ECONÓMICA	77
4. RESULTADOS	79
4.1 FLUJO DE PACIENTES.....	81
4.2 ANÁLISIS DE LAS VARIABLES INDEPENDIENTES.....	82
4.2.1 FILIACIÓN.....	82
4.2.2 ANTECEDENTES PERSONALES	82
4.2.3 VARIABLES CLÍNICAS AL INICIO DE LA NUTRICIÓN PARENTERAL	82
4.2.4 VALORACIÓN NUTRICIONAL AL INICIO DE LA NP	84
4.2.5 DETERMINACIONES ANALÍTICAS AL INICIO DE LA NP	84
4.3 COMPOSICIÓN Y DURACIÓN DE LA NUTRICIÓN PARENTERAL.....	87
4.4 EVOLUCIÓN	87
4.5 EFICACIA	89
4.5.1 CRITERIO DE VALORACIÓN PRINCIPAL DE LA EFICACIA: INFECCIONES NOSOCOMIALES	89
4.5.2 CRITERIOS DE VALORACIÓN SECUNDARIA DE LA EFICACIA:	92
4.6 SEGURIDAD	96
4.6.1 CRITERIO DE VALORACIÓN PRINCIPAL DE LA SEGURIDAD: MORTALIDAD	96
4.6.2 CRITERIOS DE VALORACIÓN SECUNDARIA DE LA SEGURIDAD	98

5. DISCUSIÓN.....	101
5.1. ANÁLISIS DE LAS VARIABLES INDEPENDIENTES.....	104
5.1.1 FILIACIÓN.....	104
5.1.3 VARIABLES CLÍNICAS AL INICIO DE LA NUTRICIÓN PARENTERAL	106
5.1.5 DETERMINACIONES ANALÍTICAS BÁSICAS AL INICIO DE LA NP	111
5.1.6 PARÁMETROS DE FUNCIÓN HEPÁTICA AL INICIO DE LA NP	111
5.1.7 PERFIL LIPÍDICO AL INICIO DE LA NP	112
5.1.8 PERFIL INFLAMATORIO Y ANTIOXIDANTE AL INICIO DE LA NP.....	113
5.2 COMPOSICIÓN Y DURACIÓN DE LA NUTRICIÓN PARENTERAL.....	115
5.3 EVOLUCIÓN	116
5.4 EFICACIA	118
5.4.1 CRITERIO DE VALORACIÓN PRINCIPAL DE LA EFICACIA: INFECCIONES NOSOCOMIALES.	118
5.4.2 CRITERIOS DE VALORACIÓN SECUNDARIA DE LA EFICACIA	121
5.5 SEGURIDAD	126
5.5.1 CRITERIO DE VALORACIÓN PRINCIPAL DE LA SEGURIDAD: MORTALIDAD	126
4.6.2 CRITERIOS DE VALORACIÓN SECUNDARIA DE LA SEGURIDAD.....	127
6. CONCLUSIONES	131
ANEXO 1: CRD	137
ANEXO 2: APROBACIÓN DEL CEIC	141
ANEXO 3. CONSENTIMIENTO INFORMADO	142
BIBLIOGRAFÍA.....	149

INDICE DE CUADROS, TABLAS Y FIGURAS

CUADRO 1. Respuesta metabólica al estrés.....	11
CUADRO 2. NUTRIC SCORE.....	15
CUADRO 3. NRS 2002.....	15
CUADRO 4. MUST.....	16
CUADRO 5. Indicaciones de la NP en el adulto.....	19
CUADRO 6. Dosis <i>standard</i> de electrolitos aportados en NP.....	21
CUADRO 7. Metaanálisis comparando AP con otras EL.....	45
CUADRO 8. Estudios comparando EBAO con AP.....	49
CUADRO 9. Composición en ácidos grasos de las dos emulsiones lipídicas.....	65
CUADRO 10. Escala SOFA.....	68
CUADRO 11. Escala APACHE II.....	68
CUADRO 12. Proteínas viscerales.....	69
CUADRO 13. Fracciones lipídicas plasmáticas.....	69
CUADRO 14. Analítica general.....	70
CUADRO 15. Parámetros de función hepática.....	70
CUADRO 16. Composición de la nutrición parenteral.....	71
TABLA 1. Variables demográficas y antecedentes personales.....	82
TABLA 2. Variables clínicas.....	83
TABLA 3. Valoración nutricional al inicio de la NP.....	84
TABLA 4. Analítica básica al inicio de la NP.....	85
TABLA 5. Parámetros de función hepática al inicio de la NP.....	85
TABLA 6. Perfil lipídico al inicio de la NP.....	86

TABLA 7. Perfil antiinflamatorio y antioxidante.....	86
TABLA 8. Composición y duración de la NP.....	87
TABLA 9. Evolución hospitalaria.....	88
TABLA 10. Evolución hospitalaria: medianas.....	88
TABLA 11. Tipos de infección nosocomial.....	89
TABLA 12. Distribución de las infecciones según los días de NP.....	91
TABLA 13. Intervalos de confianza de la diferencia de proporciones para infección nosocomial.....	91
TABLA 14. Análisis estadísticos de no inferioridad para infección nosocomial.....	92
TABLA 15. Criterios de evaluación secundaria de la eficacia.....	93
TABLA 16. Parámetros nutricionales día 1/día 7.....	93
TABLA 17. Parámetros nutricionales día 7/día 14.....	94
TABLA 18. Perfil lipídico día 1/día 7.....	94
TABLA 19. Perfil lipídico día 7/día 14.....	95
TABLA 20. Variación de los marcadores de inflamación y antioxidantes.....	95
TABLA 21. Éxitus.....	96
TABLA 22. Test de no inferioridad de la mortalidad.....	96
TABLA 23. Intervalos de confianza de la diferencia de proporciones en mortalidad.....	97
TABLA 24. Análisis estadístico de no inferioridad para la mortalidad.....	97
TABLA 25. Perfil hepático día 1/día 7.....	98
TABLA 26. Perfil hepático día 7/día 14.....	98
TABLA 27. Hiperlipidemia día 1/día 7.....	99
TABLA 28. Hiperlipidemia día 7/día 14.....	99

FIGURA 1. Eicosanoides derivados de los ácidos grasos $\Omega 3$ y $\Omega 6$	36
FIGURA 2. Evolución de las EL en nutrición parenteral.....	37
FIGURA 3. Generación de bloques balanceados para la asignación aleatoria.....	62
FIGURA 4. Etiqueta de la bolsa de NP	66
FIGURA 5. Flujo de pacientes.....	81
FIGURA 6. Distribución de los distintos tipos de infección en el grupo CLINOLEIC®	90
FIGURA 7. Distribución de los distintos tipos de infección en el grupo SMOFLIPID®	90

INDICE DE ACRÓNIMOS Y ABREVIATURAS

ADO: Antidiabéticos orales

AG: Ácidos grasos

AGE: Ácidos grasos esenciales

AGPI: Ácidos grasos poliinsaturados

AO: Aceite de oliva

AP: Aceite de pescado

AS: Aceite de soja

ASPEN: *American society of parenteral and enteral nutrition*

BPC: Buena Práctica Clínica

CI: Calorimetría indirecta

CR: Cociente respiratorio

CRD: Cuaderno de recogida de datos

DHA: Ácido docosahexaenoico

EBAO: Emulsiones basadas en aceite de oliva

EL: Emulsión lipídica

ENVIN: Estudio nacional de vigilancia de la infección nosocomial

EPA: Ácido eicopentaenoico

ESPEN: *European society of clinical nutrition and metabolism*

FDA: *Food and drug administration*

FNA: *Full Nutritional Assessment*

IL-1: Interleukina 1

IL-6: Interleukina 6

IMC: Índice de masa corporal

IRC: Insuficiencia renal crónica

LA: Ácido linoleico

LNA: Ácido linolénico

LT: Leucotrieno

LX: Lipoxina

MCP-1: Proteína quimiotáctica de los monocitos

MCT/LCT: Triglicéridos de cadena media y cadena larga

NE: Nutrición enteral

NP: Nutrición parenteral

PAG: Pancreatitis aguda grave

PCR: Proteína C reactiva

PG: Prostaglandina

SIRS: Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica

SOFA: *Sepsis-related organ failure assessment*

TNF: Factor de necrosis tumoral

UCI: Unidad de cuidados intensivos

VM: Ventilación mecánica

VPN: Valor predictivo negativo

INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCION

1.1 NUTRICIÓN ARTIFICIAL EN EL PACIENTE CRÍTICO

1.1.1 GENERALIDADES

Un paciente crítico es aquel que se encuentra en riesgo actual o potencial de sufrir complicaciones que pongan en riesgo su vida, por lo que precisa de medios externos que le ayuden a mantener la homeostasis mientras se soluciona su proceso de carácter eventualmente reversible.

En estos pacientes gravemente enfermos existe una lesión orgánica que, independientemente de su etiología, desencadena un proceso inflamatorio mediado por diferentes factores humorales y celulares, los cuales conducen o intentan conducir hacia la limitación y reparación de la lesión. Este proceso puede generar una inflamación localizada como respuesta fisiológica controlada en el lugar de la lesión, o provocar una pérdida de ese control local y una respuesta excesiva, condicionando una reacción sistémica exagerada que se identifica clínicamente como un Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica(SIRS).

Cuadro 1. Respuesta metabólica al estrés. Tomado de A. García de Lorenzo(1)

RESPUESTA METABÓLICA AL ESTRÉS
Aumento del gasto energético
Elevada excreción de nitrógeno
Alteración del patrón plasmático y muscular de aminoácidos
Movilización de ácidos grasos y triglicéridos
Disminución del HDL colesterol
Hiperglucemia e hiperinsulinemia
Moderada cetosis
Acidosis láctica
Retención de Na y H ₂ O
Pérdida urinaria de P, K, Zn...

El SIRS conlleva un estrés catabólico en el que las proteínas musculares y viscerales se degradan para proporcionar energía y sustratos metabólicos, lo que deriva en una situación de alto riesgo de desnutrición(1). En el paciente crítico postquirúrgico la intensidad del catabolismo está claramente relacionada con la magnitud del estrés quirúrgico(2).

En las 3 últimas décadas se han producido grandes avances en la comprensión de los efectos biológicos y moleculares de los nutrientes sobre la homeostasis del paciente crítico. Tradicionalmente el soporte nutricional se consideraba un cuidado accesorio dirigido a proporcionar "combustible" para preservar la masa magra y mantener al paciente durante su respuesta al estrés, pero recientemente esta estrategia ha evolucionado hasta convertirse en una verdadera "terapia nutricional", en la que la nutrición pretende atenuar la respuesta metabólica al estrés, prevenir el daño celular por oxidación, y modular favorablemente la respuesta inmune.

La administración de un soporte nutricional precoz se considera una estrategia terapéutica proactiva que puede moderar la gravedad de la enfermedad, disminuir las complicaciones, acortar la estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) y causar un impacto positivo sobre la evolución de los pacientes.

1.1.2 VALORACIÓN NUTRICIONAL

En el paciente crítico es frecuente la desnutrición, bien porque se encuentre previamente desnutrido, bien porque la desarrolle durante la evolución de su proceso agudo. En este contexto, la valoración nutricional supone un reto que debe combinar medidas objetivas que incluyan la situación nutricional basal, con el impacto producido por la respuesta inflamatoria secundaria a su enfermedad.

Las herramientas que habitualmente se proponen para hacer efectiva esta valoración son las que tradicionalmente se han utilizado con pacientes no críticos, pero con una serie de limitaciones:

- Las medidas antropométricas no son fiables dados los cambios agudos que el paciente crítico sufre en su composición corporal, sobre todo en la distribución de líquidos.

- La valoración subjetiva global es un método clínico basado en la interpretación de ciertos datos clínicos, nutricionales y de la exploración física aparentemente sencillo pero cuya realización requiere experiencia. Además actualmente no se ha publicado su validación en pacientes críticos(3).

- Parámetros analíticos:

- Las proteínas séricas tradicionales (albúmina, prealbúmina, transferrina o proteína ligadora del retinol) son un reflejo de la respuesta de fase aguda y no de la situación nutricional del paciente. El índice creatinina/altura mide el catabolismo muscular, y aunque puede ser útil para detectar la malnutrición al ingreso, carece de valor pronóstico y además no es fiable en presencia de disfunción renal(4).
- La excreción de urea también se ve afectada por las variaciones de volumen intravascular y la función renal, y en el paciente crítico constituye un reflejo de la magnitud del catabolismo proteico. El balance nitrogenado puede ayudarnos a monitorizar la renutrición, pero no es fiable como herramienta de medida de la desnutrición, o para el seguimiento nutricional(4).
- La presencia de hipocolesterolemia podría alertarnos sobre la existencia de desnutrición, pero en ella influyen muchas variables como la síntesis hepática, la hemodilución, o el balance entre el aporte de colesterol y su utilización en el metabolismo, por lo que su valor en el paciente crítico es escaso(5).
- Otras determinaciones como la calcitonina, niveles de PCR, IL-1, TNF, IL-6 o citrulina están siendo investigadas pero aún no se han validado como marcadores nutricionales(6).

- Parámetros funcionales:

- Test de función muscular: en el paciente crítico pueden estar alterados por factores muy diversos como el uso de sedoanalgesia o la existencia de polineuropatías y su valor es limitado(4).

- Test de función inmunológica: tanto los recuentos linfocitarios como los test de función inmunitaria pueden estar artefactados por un gran número de situaciones clínicas o farmacológicas, por lo que podrían ser más útiles en el seguimiento evolutivo que como marcadores de desnutrición(3).

- Radiología:

Los ultrasonidos están emergiendo como herramienta útil para la medición de la masa muscular a pie de cama, pero su uso aún no está generalizado por falta de estudios que determinen su fiabilidad en el paciente crítico. También la tomografía computarizada permite determinar la composición corporal, pero su uso con este único propósito actualmente no parece suficientemente justificado dado su elevado coste y riesgo de radiación(6).

- Escalas:

Han sido muchas las herramientas y sistemas de puntuación que han perseguido este objetivo de valoración nutricional en el paciente crítico. Las guías de la *European society of clinical nutrition and metabolism* (ESPEN) 2016 recomendaban la utilización del NRS 2002 y el NUTRIC score por considerar que ambos índices consiguen combinar adecuadamente el estado nutricional con la severidad de la enfermedad(7,8). Aunque basadas en análisis retrospectivos de datos, ambas escalas se han utilizado en numerosas ocasiones para clasificar pacientes según su riesgo nutricional en ensayos clínicos randomizados.

De acuerdo a estas escalas, se define como pacientes en situación de riesgo nutricional aquellos con un NRS 2002 >3 , y con alto riesgo nutricional los que sumen una puntuación NRS ≥ 5 , o NUTRIC score >6 . Ya que la IL-6 es difícilmente disponible, Heyland et al han demostrado que un valor ≥ 5 en el NUTRIC score (prescindiendo de la IL-6) también indica un riesgo nutricional elevado(8).

Contrariamente, las recientes guías publicadas por la ESPEN en 2018 no recomiendan el uso del NUTRIC score y sí el MUST, por considerar que este último y el NRS 2002

son los que tienen un mayor valor predictivo para mortalidad, además de ser más rápidos y fáciles de utilizar(9,10).

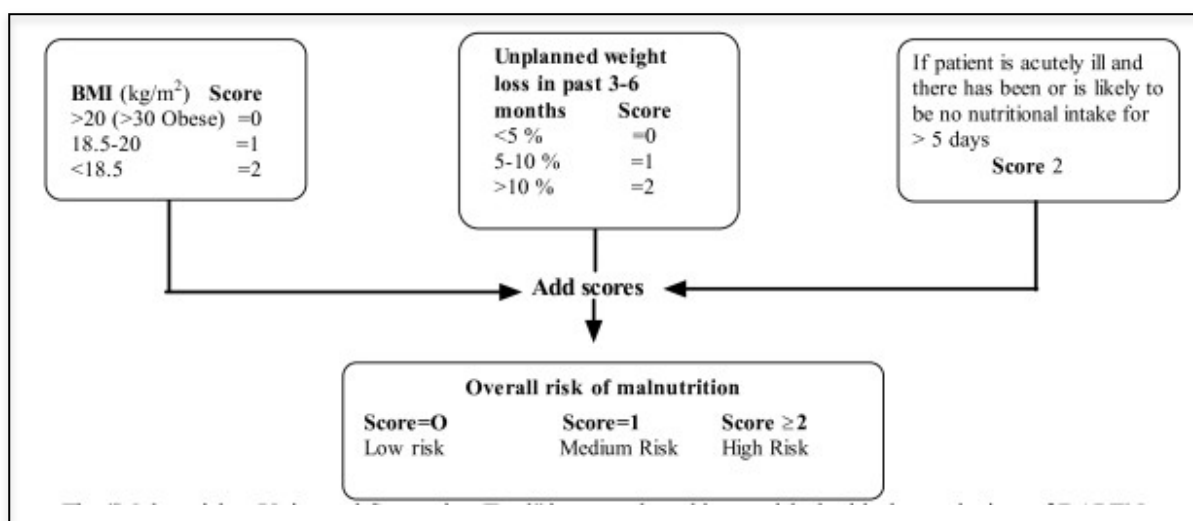
Cuadro 2. NUTRIC score. Tomado de Heyland DK(8)

<i>Variables</i>	<i>Puntos</i>			
	<i>0</i>	<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>
Edad (años)	≤ 49	50-74	≥ 75	
APACHE II (puntos)	≤ 14	15-19	20-28	≥ 29
SOFA (puntos)	≤ 5	6-9	≥ 10	
Comorbilidades	≤ 1	≥ 2		
Días previos al ingreso a UCI	0	≥ 1		

Cuadro 3. NRS 2002. Tomado de Kondrup J (7)

ESTADO NUTRICIONAL		SEVERIDAD DE LA ENFERMEDAD	
Normal 0 puntos	Estado nutricional normal	Normal 0 puntos	Requerimientos nutricionales normales
Leve 1 punto	Pérdida de peso mayor al 5% en 3 meses, ò una ingesta energética del 50 – 75% en la última semana.	Leve 1 punto	Pacientes con fractura de cadera, pacientes crónicos con complicaciones agudas, pacientes en hemodiálisis, pacientes oncológicos, diabéticos, etc.
Moderado 2 puntos	Pérdida de peso mayor al 5% en 2 meses, ò IMC entre 18.5-20.5, más deterioro del estado general, ò una ingesta energética del 25 -60% en la última semana.	Moderado 2 puntos	Cirugía mayor abdominal, pacientes con Neumonía severa, Neoplasias Hematológicas.
Severo 3 puntos	Pérdida de peso mayor al 5% en 1 mes (más del 15% en 3 meses), o IMC menor de 18.5, más deterioro del estado general, ò una ingesta energética del 0 – 25% en la última semana.	Severo 3 puntos	Pacientes con trauma de cabeza, pacientes críticos en UCI, pacientes trasplantados, etc.
SCORE + SCORES = SCORE TOTAL			
EDAD: Si el paciente es mayor de 70 años de edad, debe agregarse 1 punto al score total.			
SCORE: Menor de 3: Paciente debe de ser evaluado semanalmente. Si se sabe que el paciente será sometido a una situación de riesgo, la terapia nutricional de tipo preventiva debe de ser considerada para evitar que el paciente entre en riesgo nutricional.			
SCORE: Mayor o igual a 3: Paciente se encuentra bajo riesgo nutricional, por lo que la terapia nutricional debe de ser iniciada lo antes posible.			

Cuadro 4. MUST. Tomado de Elia M (11)



Según las guías ESPEN 2018, a la espera de una herramienta de *screening* válida y universalmente aceptada, deberíamos adoptar una aproximación pragmática identificando como en riesgo de desnutrición a todos los pacientes ingresados en UCI >48h, sometidos a ventilación mecánica (VM), infectados, infraalimentados durante 5 o más días, o con comorbilidades crónicas graves(9).

Una vez indicada la nutrición artificial, es necesario determinar las necesidades calóricas del paciente. Siempre que sea posible deberá utilizarse la calorimetría indirecta (CI), aunque en el paciente crítico coinciden varias circunstancias que pueden hacer que este procedimiento se retrase o sea poco fiable, tales como la presencia de fugas en el circuito de ventilación mecánica, drenajes torácicos, oxígeno suplementario, ajustes del ventilador, terapias de reemplazo renal, fisioterapia, anestesia, o simplemente excesiva movilización del enfermo. A pesar de estas limitaciones, en pacientes ventilados mecánicamente las guías ESPEN 2018 recomiendan calcular el gasto energético mediante CI o, en su ausencia, utilizar el consumo de O₂ (VO₂) obtenido a través de un catéter en arteria pulmonar, o la producción de CO₂ (VCO₂) derivada del respirador(9).

Otra opción menos recomendable para calcular el gasto energético es utilizar ecuaciones predictivas basadas en el peso. En la literatura se han publicado más de 200 ecuaciones con rangos de precisión entre el 40 y 75% si se comparan con la CI.

Estas ecuaciones son además menos exactas todavía en pacientes obesos o con bajo peso. Las ecuaciones derivadas de estudios en pacientes hospitalizados (Penn State, Ireton-Jones, Swinamer) no son más precisas que las que provienen de estudios sobre pacientes sanos (Harris-Benedict, Mifflin St Jeor)(6). Estos pobres resultados se deben a la interferencia de variables no estadísticas que afectan al gasto energético como cambios de peso, medicación, cirugía o cambios en la temperatura corporal. Por todo lo anterior, las últimas recomendaciones de la ESPEN aconsejan, en ausencia de CI, VO₂ o VCO₂, el uso de ecuaciones simples basadas en el peso, como por ejemplo 20-25 kcal/kg/día(9).

En cualquier caso, bien medido por CI, por una ecuación predictiva, o por una ecuación simple basada en el peso, el gasto energético debe reevaluarse periódicamente en el paciente crítico y adaptarse a sus necesidades evolutivas.

1.1.3 NUTRICIÓN ENTERAL VS NUTRICIÓN PARENTERAL

En la mayoría de los pacientes críticos es práctico y seguro el inicio de la nutrición enteral (NE) lo más precozmente posible, siempre que exista una situación de estabilidad hemodinámica.

La NE promueve la integridad funcional del intestino manteniendo firme la unión entre las células epiteliales, estimulando el flujo sanguíneo local e induciendo la liberación de agentes tróficos endógenos (colecistokinina, gastrina, bombesina y sales biliares). La NE mantiene así mismo la integridad estructural que se pone de manifiesto en la altura de las vellosidades y en la masa de inmunocitos productores de IgA (células B y células plasmáticas) que constituyen el tejido linfoide asociado al intestino (*gut-associated lymphoid tissue* = GALT)(6).

Los cambios en la permeabilidad de la barrera intestinal derivados de su pérdida de integridad funcional constituyen un fenómeno dinámico tiempo-dependiente; entre sus consecuencias se incluye la translocación bacteriana, con el consiguiente riesgo de infecciones sistémicas y de fracaso multiorgánico(6). Además, a nivel sistémico la NE es capaz de modular el estrés y la respuesta inmune, y atenuar la severidad de la enfermedad; por otra parte, la ruta enteral influye favorablemente sobre

parámetros evolutivos como la aparición de infecciones y fracaso orgánico o la estancia en UCI, aunque no se ha podido demostrar influencia sobre la mortalidad(12,13).

De todo lo expuesto deriva que actualmente las sociedades científicas propongan la NE como primera opción en el paciente crítico, tanto médico como quirúrgico, incluso en ausencia de ruidos intestinales, siempre que no exista contraindicación(2,6,9).

1.2 NUTRICIÓN PARENTERAL

En su Tratado de Nutrición Angel Gil define como nutrición parenteral (NP) al conjunto de técnicas de alimentación que permite administrar nutrientes directamente al torrente circulatorio en pacientes incapaces de alcanzar los requerimientos nutricionales por vía enteral, o en los cuales no se puede utilizar con seguridad el tracto digestivo(14).

Desde que en la década de los 60 del pasado siglo Dudrick y colaboradores realizaran las primeras infusiones de nutrientes hipertónicos en los EEUU, el conocimiento en este campo ha experimentado un gran desarrollo tanto en los distintos tipos de soluciones como en las técnicas y dispositivos de administración; la investigación y comercialización de nuevos productos, junto con la especialización de los profesionales en este área, han mejorado considerablemente su perfil de seguridad(15) .

La NP aporta simultáneamente macronutrientes (aminoácidos, hidratos de carbono y lípidos) que constituyen el aporte calórico y proteico, y micronutrientes (vitaminas, oligoelementos y electrolitos) que intervienen en la regulación de los procesos metabólicos y bioquímicos del organismo. En la actualidad esta técnica se ha consolidado como un procedimiento indiscutiblemente eficaz, que a su vez exige unas estrictas normas en su indicación y administración para evitar posibles complicaciones.

1.2.1 INDICACIONES

La NP está indicada en aquellos pacientes que no pueden alcanzar unos requerimientos nutricionales mínimos por vía oral o enteral, bien porque su aparato

digestivo no es capaz de realizar una digestión y absorción de nutrientes adecuada, bien porque es necesario mantener el tubo digestivo en reposo. Aunque la vía enteral cuando está disponible es siempre de elección, se deberá recurrir a la vía parenteral cuando la primera no sea posible, suficiente, o segura.

Cuadro 5. Indicaciones de la NP en el adulto. Tomado de A. Gil(14)

NECESIDAD DE REPOSO INTESTINAL	ABSORCIÓN INSUFICIENTE	NECESIDADES AUMENTADAS
Postoperatorio inmediato de cirugía mayor digestiva	Enfermedad inflamatoria intestinal	Desnutrición severa
Complicaciones de cirugía mayor digestiva	Resección intestinal masiva	Pacientes críticos
Obstrucción del tubo digestivo	Enteritis por radiación	Grandes quemados
Ileo intestinal	Vómitos intratables	Hipercatabolismo
Pancreatitis aguda grave	Diarrea grave	Pancreatitis aguda grave
Fístulas digestivas altas	Síndrome de intestino corto	
Hemorragia digestiva alta		
Enfermedad inflamatoria intestinal		

En la mayor parte de las ocasiones la indicación de NP combina varias causas, como por ejemplo en los paciente críticos postquirúrgicos en los que existe necesidad de reposo intestinal y además presentan una situación de catabolismo aumentado.

Según recomendación de las guías ASPEN (*American Society of Parenteral and Enteral Nutrition*) 2016, en los pacientes con bajo riesgo nutricional la NP puede posponerse hasta el 7º día de ingreso en UCI siempre y cuando este no sea capaz de ingerir de forma voluntaria, la NE esté contraindicada, o no sea factible(6).

Por su parte las guías ESPEN 2018 especifican que la NP no debería iniciarse hasta que se hayan empleado todas las estrategias posibles para maximizar la tolerancia enteral. En pacientes con riesgo nutricional elevado o severamente desnutridos, en los que el

aporte enteral no es posible, la NP se iniciará lo antes posible aunque nunca se deberá alcanzar el total de las necesidades de energía y proteínas en las primeras 48h(9).

1.2.2 COMPONENTES DE LA NUTRICIÓN PARENTERAL

Como norma general, la NP está compuesta por una mezcla de 3 elementos fundamentales: agua y electrolitos, macronutrientes y micronutrientes.

1.2.2.1 AGUA Y ELECTROLITOS

Las necesidades de agua son muy variables y cambian enormemente según las circunstancias. En el adulto son aproximadamente 1-1'5ml por cada kilocaloría ingerida, pero para realizar este cálculo es necesario efectuar un balance hídrico que valore tanto ingresos como pérdidas; esto es especialmente importante en pacientes críticos con fracaso renal, cardíaco, o hepatopatía.

Las soluciones de aminoácidos, glucosa, lípidos y electrolitos que componen la nutrición parenteral, contienen cantidades variables de agua y distintas concentraciones de estos componentes que permiten modificar el volumen de la mezcla en su conjunto, ajustándolo a las necesidades hídricas de cada paciente. Además existen preparaciones de agua estéril que se pueden añadir para completar el volumen prescrito, aunque en la práctica clínica se recomienda utilizar mejor soluciones de glucosa de distintas concentraciones, ya que el agua estéril tiene el riesgo de desestabilizar la emulsión lipídica(14).

Otro parámetro a tener en cuenta en relación con el aporte de agua y la concentración de los distintos componentes de la nutrición parenteral es la osmolaridad. Para ser administrada por vía periférica, la osmolaridad final de la mezcla no debe sobrepasar 800mOsm/L; por encima de este valor pueden producirse complicaciones locales como flebitis o trombosis(16). El uso de una vía central (de acceso periférico en la mayoría de los casos) permite aportar micro y macronutrientes de alta osmolaridad, y reducir en caso necesario el aporte de volumen.

El aporte de electrolitos en NP está íntimamente ligado al de fluidos. En pacientes con un equilibrio hidroelectrolítico normal, se pueden seguir las recomendaciones

generales (cuadro 6), aunque los niveles plasmáticos de electrolitos deben determinarse antes de comenzar la NP y ajustarse según los resultados de los controles de laboratorio que se realizan a lo largo de todo el periodo de aporte de NP.

Las dosis *standard* de electrolitos pueden administrarse en el interior de la bolsa de NP, pero dosis superiores podrían requerir una infusión aparte para evitar problemas de compatibilidad.

Cuadro 6. Dosis *standard* de electrolitos aportados en NP. Tomado de Biesalski et al(17)

ELECTROLITO	DOSIS
Sodio	60-150 mmol
Potasio	40-100 mmol
Magnesio	4-12 mmol
Calcio	2.5-7.5 mmol
Fósforo	10-30 mmol

1.2.2.2 MACRONUTRIENTES

Son los componentes que suministran la mayor parte de la energía necesaria para las diversas reacciones metabólicas, así como para la construcción de tejidos y sistemas, y mantenimiento de las funciones corporales en general. En este grupo se incluyen proteínas, hidratos de carbono y lípidos.

PROTEÍNAS

Las proteínas son uno de los constituyentes básicos de los organismos animales: soportan las estructuras celulares, son parte fundamental de los sistemas enzimáticos, de transporte y del equilibrio ácido-base, e incluso pueden constituir sustratos neoglucogénicos en caso necesario.

Las necesidades de nitrógeno son muy variables dependiendo del grado de estrés metabólico; el objetivo es conseguir un balance nitrogenado positivo en individuos que se encuentran en una situación catabólica. En personas sanas es suficiente la administración de 0.8-1g/Kg/día, un 10-12% del aporte calórico total, pero en los

pacientes enfermos los requerimientos varían según el grado de estrés desde 1g/Kg/día (estrés leve) hasta 2g/Kg/día (estrés muy grave). En la actualidad los requerimientos proteicos del paciente crítico y su proporción sobre el aporte calórico total están siendo revisados y son objetivo de múltiples estudios. Las guías ESPEN 2018 recomiendan un aporte progresivo de 1.3 g/Kg/día(9).

Como fuente de proteínas en NP se utilizan soluciones estériles de aminoácidos libres en su forma *levo*. En general las soluciones de aminoácidos comercializadas contienen los aminoácidos esenciales y la mayoría de los proteinogénicos. Aparte de los 8 aminoácidos considerados esenciales clásicamente, existen otros que pueden comportarse como tal para un paciente o para una patología concreta, como la tirosina en los cirróticos, o la histidina en la insuficiencia renal(14).

No se conoce con certeza cuál es la composición de aminoácidos ideal para cada situación clínica. En el mercado existen distintas fórmulas con diferentes mezclas de aminoácidos, cada una de ellas con unas indicaciones concretas (controvertidas en muchos casos) que Angel Gil en su tratado clasifica en(14):

- Soluciones de aminoácidos estándar para pacientes adultos: incluyen todos los aminoácidos esenciales y casi todos los aminoácidos proteicos en proporciones adecuadas siguiendo el patrón de las proteínas de alto valor biológico como las del huevo.
- Soluciones de aminoácidos para uso pediátrico: intentan reproducir el aminograma plasmático de la sangre de cordón umbilical o del lactante alimentado con leche materna. Incluyen todos los aminoácidos esenciales y aquellos considerados esenciales en los recién nacidos, como taurina o cisteína.
- Soluciones de aminoácidos para encefalopatía hepática: contienen una mayor cantidad de aminoácidos aromáticos y de metionina, y una menor proporción de aminoácidos de cadena ramificada.
- Soluciones de aminoácidos enriquecidas en cisteína, tirosina y serina: diseñados para pacientes politraumatizados, en los cuales se ha descrito una alteración del aminograma plasmático.

- Soluciones enriquecidas con aminoácidos de cadena ramificada: dirigidas a pacientes críticos por su teórica capacidad para estimular la síntesis de proteínas en situación de hipercatabolismo.
- Soluciones enriquecidas con glutamina: aminoácido esencial para muchas funciones fisiológicas y fuente de energía fundamental para las células inmunitarias, eritrocitos y colonocitos. En la actualidad no se recomienda el uso de glutamina parenteral en pacientes de UCI inestables y complejos, especialmente en presencia de fallo hepático o renal(9).
- Soluciones de aminoácidos para insuficiencia renal: mezclas que incluyen histidina, aminoácido condicionalmente esencial para pacientes con insuficiencia renal, además de intentar disminuir al máximo el aporte de nitrógeno.

HIDRATOS DE CARBONO

Constituyen la fuente de energía de la que más rápidamente dispone el organismo. Aunque se consideran no esenciales porque es posible sintetizarlos a partir de proteínas y grasa, algunas células como las neuronas y los hematíes dependen exclusivamente de la glucosa como aporte de energía.

La glucosa es el hidrato de carbono más utilizado en nutrición parenteral por ser el más fisiológico y menos caro. En el mercado existen distintas soluciones de glucosa a diferentes concentraciones, desde el 5% al 70%; esta concentración tiene la capacidad de determinar en gran medida la osmolaridad de la mezcla.

Otros hidratos de carbono como polioles o trioles pueden tener la ventaja de producir menos hiperglucemia en pacientes críticos o diabéticos. En España se utilizó durante un tiempo una mezcla de glucosa, fructosa y xilitol, actualmente en desuso. Lo mismo ocurre con las soluciones de sorbitol, el cual se transforma en el hígado en fructosa, y estaría contraindicado en pacientes con fructosemia(14).

Los requerimientos de hidratos de carbono son similares para individuos sanos o enfermos, no recomendándose que excedan 5mg/Kg/min(9). Es deseable un aporte

mínimo de 100-150g/día para evitar la neoglucogénesis a partir de aminoácidos musculares.

En el paciente crítico es frecuente la aparición de resistencia a la insulina e hiperglicemia como complicaciones secundarias a su situación de estrés. Un aporte excesivo de glucosa se asocia con hiperglicemia, aumento en la producción de CO₂, de la lipogénesis, y de los requerimientos de insulina, pese a ninguna ventaja en ahorro de proteínas(9).

LÍPIDOS

El objetivo fundamental de los lípidos es actuar como fuente de energía aportando aproximadamente 9 kcal/g, pero tienen además otras funciones importantes como formar parte de las membranas celulares, enzimas o receptores, y ser precursores de mediadores pro y antiinflamatorios. Su uso en nutrición parenteral ofrece también la ventaja de disminuir la osmolaridad de la mezcla, aportando ácidos grasos esenciales y vitaminas liposolubles(14).

Los lípidos se administran en forma de emulsiones que intentan imitar la forma en la que las grasas de la dieta alcanzan el torrente sanguíneo desde el tubo digestivo, aunque su composición es diferente ya que contiene más fosfolípidos, menos colesterol y un patrón distinto de ácidos grasos.

La composición de las mezclas de lípidos utilizadas en nutrición parenteral ha variado sustancialmente a lo largo de las últimas décadas y continúa siendo objeto de numerosas investigaciones. Por ser el tema central de este estudio, los distintos tipos de emulsiones lipídicas merecen capítulo aparte.

La relación glucosa-lípidos suele situarse entre 70/30 y 50/50 del porcentaje de kilocalorías no proteicas. La óptima relación glucosa/lípidos ha sido evaluada con el objetivo de mejorar el balance nitrogenado, sugiriéndose una ratio elevada. Sin embargo, dado que un excesivo aporte de cualquiera de los dos nutrientes puede tener consecuencias negativas, debe realizarse una estrecha monitorización de los triglicéridos y de los test de función hepática para guiar en última instancia la mejor

ratio(9). La cantidad de lípidos administrada diariamente no debe exceder los 2'5g/kg, siendo especialmente cuidadosos en el paciente crítico en el que esta cantidad se recomienda que no supere 1'5g/kg, y adaptarse siempre a la tolerancia individual(9).

1.2.2.3 MICRONUTRIENTES

Los micronutrientes son elementos imprescindibles de carácter orgánico e inorgánico que, ingeridos en pequeñas cantidades, ayudan a mantener el estado normal del metabolismo y del equilibrio oxidativo. En este grupo se incluyen las vitaminas y los oligoelementos.

VITAMINAS

Las vitaminas se consideran compuestos esenciales, ya que el organismo humano no es capaz de sintetizarlas. Sirven como cofactores enzimáticos de una gran cantidad de procesos químicos, y su déficit da lugar a diversas manifestaciones clínicas y síndromes.

Las vitaminas se clasifican en hidrosolubles y liposolubles. Las hidrosolubles incluyen las vitaminas del grupo B, la vitamina C, el ácido fólico y la biotina. Las liposolubles son las vitaminas A, D, E y K.

Los requerimientos de vitaminas se basan en recomendaciones antiguas: las de la FDA (*Food and Drug Administration*), aunque publicadas en el 2000, se basan en recomendaciones de 1985, esto revela la falta de investigación que se ha llevado a cabo en este campo durante los últimos años(14,18).

En España actualmente se dispone de un número limitado de soluciones comerciales de vitaminas; aunque existen presentaciones intravenosas de vitaminas aisladas, la mayoría son mezclas de multivitaminas, por lo que es muy difícil individualizar el aporte según la enfermedad y características de cada paciente, y en la mayoría de los casos se administra una dosis *standard*.

Mención aparte merecen las vitaminas C y D:

-Los niveles circulantes de vitamina C o ácido ascórbico han demostrado estar disminuidos en el paciente crítico, y se han relacionado con la inflamación, el fracaso multiorgánico y la mortalidad. Esto ha dado pie a numerosos estudios preclínicos en los que la vitamina C parece preservar o restaurar el flujo de la microcirculación, prevenir la formación de microtrombos, y aumentar la respuesta a los vasoconstrictores. A dosis altas también se ha relacionado con un aumento de las defensas antibacterianas(9).

-La vitamina D se sintetiza de forma adecuada siempre que exista una suficiente exposición a la luz solar y sobre una base de función hepática y renal normales. En el paciente crítico su déficit se ha relacionado con un peor pronóstico, incluyendo aumento de la estancia y de la mortalidad. Actualmente las guías ESPEN recomiendan medir los niveles plasmáticos de 25-hidroxi vitamina D, y si son menores de 12.5 ng/ml, administrar suplementos(9).

OLIGOELEMENTOS

Los oligoelementos o elementos traza son micronutrientes que se encuentran en el organismo en muy pequeñas cantidades, pero realizan funciones fisiológicas muy importantes actuando como cofactores de numerosas enzimas, y su carencia puede inducir anormalidades funcionales y estructurales.

Se consideran oligoelementos esenciales el cobre (Cu), cobalto (Co), cromo (Cr), hierro (Fe), iodo (I), manganeso (Mn), molibdeno (Mo), níquel (Ni), selenio (Se) y cinc (Zn).

Muchos micronutrientes se encuentran deplecionados durante la respuesta inflamatoria, y la interpretación de sus niveles resulta compleja. Existe evidencia según la cual niveles persistentemente bajos de zinc podrían constituir un importante biomarcador de sepsis(19). También un selenio plasmático disminuido se ha relacionado con la actividad inflamatoria, fracaso multiorgánico y un peor pronóstico, pero su suplementación en el paciente séptico no ha mostrado resultados concluyentes(9).

Actualmente, y basadas en 15 ensayos aleatorizados, las guías ASPEN 2016 y ESPEN 2018 recomiendan aportar al paciente crítico una suplementación de micronutrientes con capacidad antioxidante (cobre, selenio, zinc y vitaminas C y E) entre 5 y 10 veces la dosis diaria recomendada(6,9).

1.2.3 MONITORIZACIÓN

La monitorización de los pacientes sometidos a NP es fundamental para minimizar el riesgo de complicaciones y garantizar su eficacia. Aunque los controles que se realizan varían según los protocolos de cada hospital y según la situación clínica del paciente, estos se pueden resumir en controles clínicos y analíticos:

-CONTROLES CLÍNICOS: en ellos se miden variables objetivas como la tensión arterial, la frecuencia cardiaca, la temperatura corporal y otras, entre las cuales tiene especial importancia el balance hídrico. Además existen otros datos como la presencia de sed, ascitis o edemas que aportan información sobre el agua corporal total y su distribución.

El peso, junto con el índice de masa corporal, es necesario para establecer las necesidades energéticas, pero es poco útil para el seguimiento nutricional, ya que en estos pacientes está muy artefactado; sus variaciones informan más sobre el balance de líquidos que sobre la eficacia de la nutrición. El resto de variables antropométricas (pliegue tricipital, circunferencia del brazo..etc) son de nula aplicación en el paciente crítico.

La calorimetría indirecta ventilatoria es el patrón oro en la determinación del gasto energético permitiendo un seguimiento de las necesidades reales del paciente a lo largo de su evolución. El cociente respiratorio (CR) nos permite aproximarnos a la realidad metabólica del enfermo: un CR bajo indica un predominio en la oxidación de lípidos; por el contrario, un CR alto orienta hacia un exceso en el consumo de hidratos de carbono.

-CONTROLES ANALÍTICOS: No existen recomendaciones estrictas sobre la periodicidad de estos controles y su interpretación debe ser cuidadosa, ya que los

valores obtenidos en general se ven más influidos por la situación clínica que por el estado nutricional del paciente. Aun así, en la mayoría de las UCIs españolas se realizan controles analíticos básicos a diario, y ampliados 1 vez a la semana(20). Estos controles incluyen determinaciones de glucemia, función renal y hepática, hemograma, lípidos, iones y de micronutrientes.

El análisis sistemático de la glucemia capilar y el aporte de insulina en presencia de hiperglucemia disminuyen el riesgo de situación hiperosmolar no cetósica. Las guías ESPEN 2018 recomiendan medir la glucemia cada 4h durante los 2 primeros días después de iniciar la nutrición y administrar insulina por encima de 180mg/dl(9).

El control de los niveles de electrolitos en sangre es importante en el paciente crítico en general, y se hace imprescindible en el paciente sometido a NP. Las guías ESPEN 2018 recomiendan controlar diariamente los niveles de potasio, magnesio y fósforo en estos pacientes. En presencia de hipofosfatemia (<2mg/dl) estos controles deberían realizarse hasta 2-3 veces al día(9).

Las variaciones de las proteínas séricas (albúmina, prealbúmina, transferrina, proteína ligada al retinol...) son, como hemos mencionado anteriormente, un reflejo de la respuesta de fase aguda, y están condicionadas por cambios de la volemia y por situaciones clínicas como insuficiencia renal o hepática, hemorragias, sepsis, estrés...que modifican los valores analíticos y limitan su valor(21). Aunque la prealbúmina es menos influenciada por otros procesos, su concentración refleja más los ingresos proteicos recientes que un estatus nutricional global, y sus variaciones en el paciente crítico no se relacionan con el pronóstico(22,23).

Los parámetros relacionados con la destrucción de la proteína muscular son buenos indicadores del grado de catabolismo. La 3 metil-histidina es un aminoácido del metabolismo proteico que está aumentado en el hipercatabolismo y disminuye en la desnutrición; en el paciente crítico puede ser un parámetro de seguimiento nutricional, renutrición y catabolismo muscular(4). Otro indicador del equilibrio síntesis-degradación es el balance nitrogenado, pero su valor en el paciente crítico

se encuentra condicionado en situaciones muy frecuentes como la insuficiencia renal, fístulas, ascitis o tercer espacio en general.

Por último, pruebas de función inmunológica como el recuento de linfocitos o el test de sensibilidad retardada también se relacionan con el estado nutricional, pero una vez más se ven afectados por otras situaciones patológicas (estrés, infección...) que los invalidan como test evolutivos. Las más específicas como son las pruebas de función leucocitaria o de crecimiento linfocitario, requieren un entrenamiento y coste económico que no las hacen útiles en la práctica ordinaria(3,4,14).

1.2.4 COMPLICACIONES DE LA NUTRICIÓN PARENTERAL

Por tratarse de una técnica compleja e invasiva, la administración de nutrición vía parenteral comporta un riesgo de complicaciones que se debería minimizar mediante una indicación y prescripción adecuadas, una correcta administración y un buen manejo de los catéteres.

Con el objeto de simplificar, estas posibles complicaciones se suelen clasificar en mecánicas, infecciosas y metabólicas:

-COMPLICACIONES MECÁNICAS: están relacionadas con la técnica de administración, principalmente con la inserción del catéter (neumotórax, malposición...) y mantenimiento del mismo (obstrucción, salida accidental...).

Para evitar las complicaciones relacionadas con la inserción del catéter se recomienda el uso de la ecografía vascular, así como realizar siempre una radiografía de tórax después de su colocación y antes de iniciar la infusión de NP.

Otra complicación mecánica a tener en cuenta es la trombosis, que puede producirse dentro de la luz del catéter impidiendo el paso de líquidos, o alrededor de este, produciendo desde síntomas locales hasta un tromboembolismo de pulmón con importantes consecuencias negativas para el paciente.

-COMPLICACIONES INFECCIOSAS: la bacteriemia relacionada con el catéter es la complicación secundaria a NP más grave. Aunque su incidencia varía según las series,

se sitúa alrededor de 5-8/1000 pacientes/día, y en presencia de sepsis, la mortalidad puede alcanzar un 40-80%(24).

La mayoría de las infecciones se producen por la colonización del catéter y/o de la piel en el punto de inserción, aunque también puede producirse por diseminación hematógena desde otro foco, o muy raramente por la contaminación de la fórmula. Según el informe ENVIN-HELICS 2017, los gérmenes más frecuentemente implicados en nuestro medio son *Staphylococcus*, sobre todo *epidermidis* y *aureus*, bacterias Gram negativas como *Klebsiella*, y hongos como *Candida albicans*(25).

Para evitar estas infecciones es imprescindible llevar a cabo medidas estrictas de asepsia durante la colocación y manipulación del catéter. Sistemas de registro de infecciones nosocomiales como el ENVIN, y proyectos como el de bacteriemia Zero, han conseguido una disminución significativa de las tasas de bacteriemia relacionada con catéter en España en los últimos años(25,26).

-COMPLICACIONES METABÓLICAS: se relacionan con los desequilibrios provocados por el aporte de los diferentes macronutrientes y el volumen en que se diluyen. La más frecuente es la hiperglucemia, habitual en el paciente crítico en general y atribuida a múltiples factores (resistencia periférica a la insulina, medicaciones concurrentes...etc).

Las cifras de glucemia que se consideran como límite superior en el paciente crítico se han sometido a evaluaciones constantes oscilando desde un control estricto hasta los niveles más permisivos actuales 150-180mg/dl(6,9).

Por otra parte, la NP conlleva un aporte obligado de volumen, que en presencia de determinadas patologías (insuficiencia cardíaca, renal...) puede representar una sobrecarga hídrica no deseable. Las alteraciones hidroelectrolíticas en general son más frecuentes en los días iniciales de NP y se pueden minimizar monitorizando el balance hídrico y los niveles sanguíneos de iones: sodio, potasio, calcio, fósforo y magnesio.

Es frecuente que en los primeros días de NP aparezca un aumento transitorio de transaminasas. La disfunción hepato-biliar incluye un conjunto de cuadros clínicos

de los cuales el más frecuente es la esteatosis hepática, que aun siendo de etiología multifactorial, se suele asociar a un exceso de aporte calórico sobre todo a expensas de glucosa, aunque también de lípidos.

La hipertrigliceridemia también se produce por un aporte excesivo tanto de lípidos como de carbohidratos. Es importante mantener los triglicéridos por debajo de 400mg/dl y disminuir el aporte graso hasta suprimirlo si se superan los 1000mg/dl(1).

En pacientes muy desnutridos o con ayuno muy prolongado, la reintroducción de la nutrición ya sea por vía oral, enteral o parenteral, puede desencadenar la aparición del denominado síndrome de realimentación. La rápida administración de glucosa junto con un déficit de tiamina preexistente provoca un rápido paso de potasio, fósforo y magnesio al interior de las células acompañado de descenso de sus niveles séricos, pudiendo causar graves complicaciones hematológicas, neuromusculares, cardíacas y respiratorias, e incluso la muerte. Para evitar esta situación se recomienda normalizar previamente los niveles de tiamina e iones, y comenzar el soporte nutricional con un aporte energético controlado y progresivo(27).

Otra posible complicación es la enfermedad metabólica ósea, que no se diagnostica habitualmente en el paciente crítico porque se asocia a NP de larga duración. Consiste en un cuadro de osteoporosis/osteomalacia acompañado de dolores óseos y riesgo aumentado de fracturas, de etiología multifactorial(1).

1.3 EMULSIONES LIPÍDICAS EN NUTRICIÓN PARENTERAL

Las emulsiones lipídicas (EL) son el medio en el que se vehiculiza el aporte de lípidos en las fórmulas de nutrición parenteral, y están compuestas por una dispersión homogénea de glóbulos grasos en una fase acuosa. El aceite se introduce en la dispersión mediante un proceso de mezcla continua que consigue la formación de glóbulos constituidos por triglicéridos recubiertos de una capa de fosfolípidos. Estos glóbulos son estructuralmente parecidos a los quilomicrones que se forman en el intestino tras la ingesta oral de grasas(28).

Dado que las EL están compuestas por aceite y agua, los triglicéridos y ácidos grasos (AG) contenidos en ellas dependerán de la composición del aceite utilizado.

1.3.1 RECUERDO HISTÓRICO

Los lípidos se introdujeron en las fórmulas de NP como fuente de calorías para evitar o al menos disminuir la hiperglucemia que se asociaba a las primeras mezclas basadas en glucosa y aminoácidos, y también con el objetivo de ser fuente de ácidos grasos esenciales (AGE), que son aquellos ácidos grasos poliinsaturados (AGPI) que no se pueden producir de forma endógena en el organismo humano y por tanto deben obtenerse de la dieta.

El aporte de AG puede en última instancia influir sobre la composición de las membranas celulares, impactando sobre la estructura y función de la célula, así como afectar también la producción de mediadores inflamatorios. Por todo esto las EL deben contemplarse como compuestos biológicamente activos con potencial para causar efectos terapéuticos significativos.

Tal como explica Xavier Mateu en su revisión histórica, las primeras administraciones intravenosas de aceite de las que se tiene constancia fueron realizadas en Montpellier en el siglo XVII. William Courten y Hans Sloane administraron aceite de oliva a 3 perros con un resultado fatal para los animales. En humanos la primera administración de grasa intravenosa la realizó Edward W. Hodder en 1873 en la epidemia de cólera asiático de Toronto. Hodder administró de forma intravenosa leche templada de vaca a 3 pacientes moribundos, de los cuales 2 sobrevivieron(29).

A finales del siglo XIX y principios del XX se reconoció el potencial efecto ahorrador de nitrógeno de distintos aceites administrados subcutánea o intravenosamente, tanto a humanos como a animales, sin embargo, con las técnicas que poseían en aquel momento no se consideró seguro su uso generalizado.

Entre los años 20 y 60 del siglo XX se avanzó considerablemente en el desarrollo de EL intravenosas, gracias principalmente a investigadores norteamericanos y japoneses. La primera EL segura para su administración intravenosa fue desarrollada por el sueco

Arvid Wrentlind y colaboradores en 1961, y aún hoy en día se sigue utilizando; está compuesta por aceite de soja (AS) y lecitina de huevo como emulgente. Fue a partir de entonces cuando las emulsiones grasas han entrado a formar parte como un componente habitual de la NP, inicialmente en Europa y posteriormente a nivel mundial(29).

Una década después, en 1972, Solassol y su equipo del Instituto de Cáncer de Montpellier, mezclaron esta emulsión con el resto de nutrientes de administración parenteral en un solo contenedor. Esta práctica que inicialmente fue conocida como "escuela de Montpellier", es lo que hoy se denomina NP "todo en uno" o "*all in one*"(29). Aunque fue acogida con escepticismo, su uso se ha impuesto hasta ser la más utilizada hoy en día y recomendada por las guías de práctica clínica(2).

Como ya se ha expuesto, la composición en AG de una EL puede condicionar más efectos que el simple aporte energético. Aunque el AS (rico en ácido linoleico) sirvió en su momento como una valiosa fuente de energía y AGEs, posteriormente emergió cierta preocupación sobre su composición rica en AGPI Ω_6 . Los AGPI Ω_6 se han asociado con un aumento del riesgo de estrés oxidativo, efectos inmunosupresores y proinflamatorios, así como disfunción hepatobiliar(30–32). La preocupación por estos potenciales efectos adversos ha llevado en las últimas décadas al desarrollo de EL para uso parenteral en las que se reemplace al menos parte de esos AGPI Ω_6 por otras fuentes alternativas de lípidos, entre ellos el aceite de oliva, o el aceite de pescado.

1.3.2 ACIDOS GRASOS

Los AG son los lípidos de mayor valor nutricional. Además de su importante papel como sustrato energético, los AG tienen otras importantes funciones tales como ser segundos mensajeros en la cascada de señalización celular, precursores o moduladores de la inflamación y de la función plaquetaria, y sustratos para la síntesis de novo de colesterol o esteroides endógenos(28).

Estructuralmente los AG están formados por una cadena hidrocarbonada ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$) delimitada por un grupo metilo (-CH_3) y un grupo carboxilo (-COOH). Esta cadena puede estar totalmente saturada, o tener uno o varios dobles enlaces, denominándose

entonces como instaurado; los dobles enlaces suelen estar más frecuentemente en posición cis, y casi siempre en un número par de átomos de carbono(33).

Por su longitud los AG se clasifican en AG de cadena corta (< 8 carbonos), media (8-14 carbonos) o larga (16 o más). Los AG de más de 20 carbonos se pueden denominar AG de cadena muy larga.

Los ácidos grasos saturados (AGS) son estructuras lineales de átomos de carbono unidos por enlaces simples; son muy abundantes en algunos aceites vegetales como el coco, la palma, y en especial en los mamíferos terrestres. El cuerpo humano también es capaz de sintetizarlos(33).

Los ácidos grasos insaturados (AGI) presentan dobles enlaces, y según su número pueden clasificarse en monoinsaturados (AGMI) o poliinsaturados (AGPI). El AGMI con más relevancia en nuestro medio es el ácido oleico, presente en el aceite de oliva hasta en un 80%, y en menor medida en casi todas las grasas animales.

Los AGPI se sintetizan en el retículo endoplasmático de tejidos especializados como el hígado, y en menor medida en el intestino, la retina o el cerebro. El control de la síntesis de AGPI de cadena larga viene determinado por múltiples factores como las grasas de la dieta y mediadores endógenos como la insulina, la hormona del crecimiento, estímulos inflamatorios y otros. Las vías para sintetizar AGPI de cadena larga son poco eficientes en el organismo, por ello la mejor forma de conseguirlos es mediante la ingesta(28,34).

Cuando los AGPI poseen dos o más dobles enlaces en su estructura, se clasifican en función de la colocación del último doble enlace respecto al metilo terminal, así se pueden establecer los distintos tipos de AGPI. De todos ellos, el ácido linoleico (LA) y el ácido α -linolénico (LNA) se consideran esenciales en el ser humano al no poderse sintetizar de forma endógena(33).

En conjunto se conocen 4 grupos de AGPI:

- Serie Ω_3 derivados del ácido α -linolénico (LNA 18:3 n-3).
- Serie Ω_6 derivados del ácido linoleico (LA 18:2 n-6).

- Serie Ω_7 derivados del ácido palmítico (PA 16:1 n-7).
- Serie Ω_9 derivados del ácido oleico (AO 18:1 n-9).

Los AGPI Ω_6 derivan del LA, y son precursores del ácido araquidónico (AA, 20:4 Ω_6) que desempeña un papel fundamental en la síntesis de mediadores inflamatorios. Encontramos AGPI Ω_6 en abundancia en el reino vegetal, en especial en semillas como la soja, el maíz y el girasol. En el paciente crítico se recomienda un aporte de 9 a 12 g/día(35).

Los animales solamente pueden actuar sobre un AGMI introduciendo dobles enlaces en la zona comprendida entre el doble enlace existente ($\Delta 9$) y el grupo carboxil, sin embargo otros organismos como las plantas y algas pueden introducir nuevos dobles enlaces entre el existente y la parte más alejada del grupo carboxil (grupo metilo terminal). Esta es la explicación de por qué los distintos AGPI en muchas ocasiones tienen su origen de forma diferenciada en el reino animal o vegetal(33,34).

1.3.3 MEDIADORES LIPÍDICOS DE LA INFLAMACIÓN

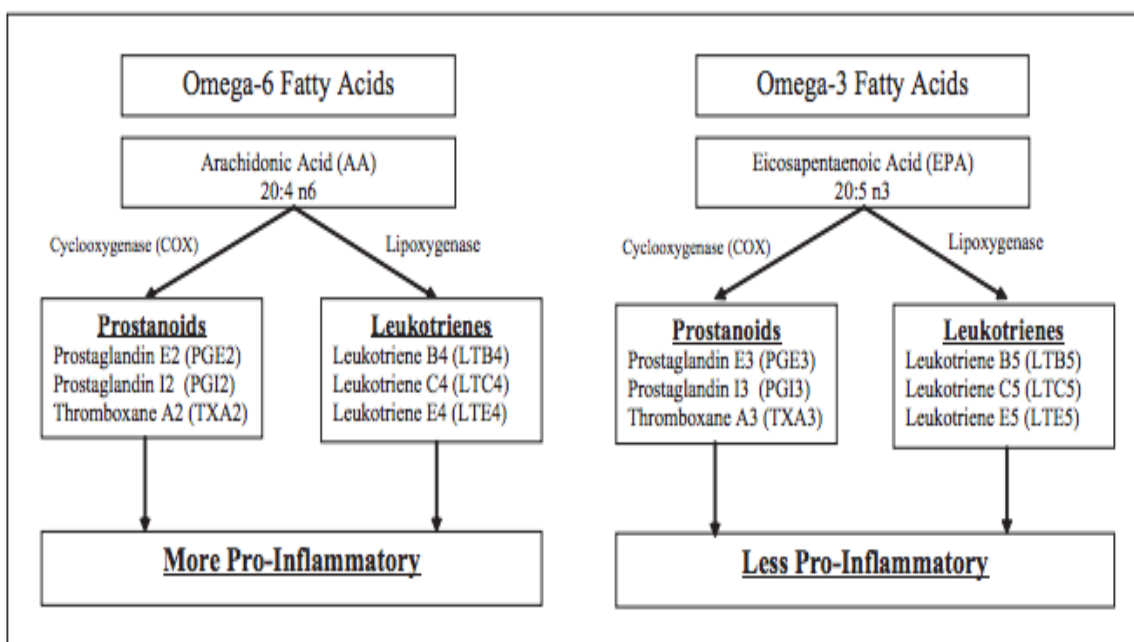
El descubrimiento de las prostaglandinas (PGs) como primer mediador lipídico intracelular en los años 70, amplió la concepción puramente nutricional o estructural que se tenía de los lípidos(36).

Denominamos eicosanoides a un conjunto de sustancias (PGs, tromboxanos (TXs), prostaciclina, LTs, LXs etc...) compuestas por AGPI de 20 átomos de carbono con diversa actividad biológica y amplia distribución por todo el organismo. Todos los eicosanoides que se conocen se sintetizan a partir de los 3 AG de 20 átomos de carbono (ácido dihomo gamma linoleico DGLA 20:3 Ω_6 , AA y eicopentaenoico: EPA); de ellos el ácido araquidónico (AA) es el precursor más abundante en el ser humano(34).

Los prostanoides (PGs, TX y la PGI₂) están formados por un anillo ciclopentano y dos cadenas laterales. La estructura del anillo es designada con las letras mayúsculas A,B...La posición del grupo OH origina dos formas: α y β . El subíndice 1, 2...señala el número de dobles enlaces en la cadena lateral e identifica el ácido graso precursor(36).

Los LTs, derivados de la acción de la lipooxigenasa, carecen de anillo. Su nombre procede de su estructura química y de que su síntesis se realiza predominantemente en los leucocitos. La letra mayúscula que acompaña al LT (A, B, C, D y F) indica la naturaleza de los sustituyentes, y el subíndice numérico, el número de dobles enlaces presentes. Así nos encontraremos con LTA₄, LTB₄...etc(34).

FIGURA 1 . Eicosanoides derivados de los ácidos grasos $\Omega 3$ y $\Omega 6$ (tomado de Vanek et al)(37)

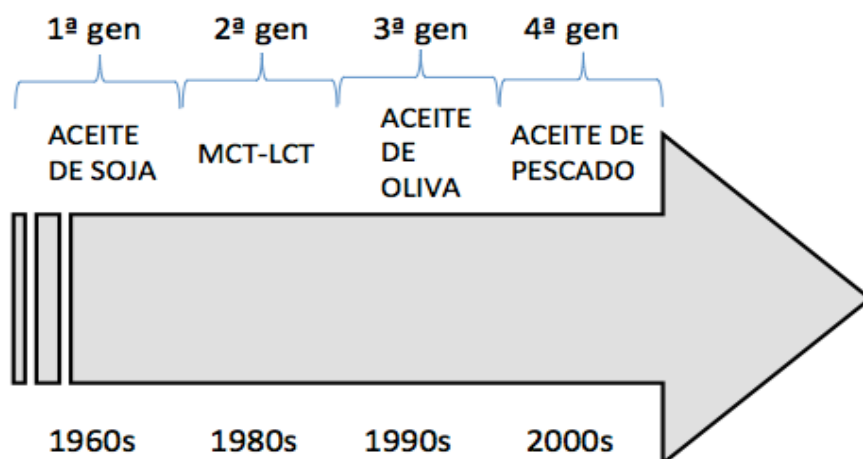


1.3.4 EMULSIONES LIPÍDICAS EN EL PACIENTE CRÍTICO

Las primeras emulsiones lipídicas basadas en AS, en las que predominaban los triglicéridos de cadena larga (LCT) muy ricos en AGPI Ω_6 (LA), garantizaban un aporte de ácidos grasos esenciales y una carga calórica exenta de hidratos de carbono. Sin embargo ya a finales de los años 70 algunos estudios experimentales sugirieron que este aporte de Ω_6 afectaba negativamente tanto al sistema inmune como a la función celular(38,39). En este escenario se impulsó la investigación y diseño de nuevas EL con distintas combinaciones de AG que pudieran no solo evitar los efectos deletéreos del AS sino incluso aportar efectos beneficiosos.

A efectos didácticos las EL se han clasificado en generaciones por su orden de aparición en el mercado. Aunque esta clasificación varía según los autores, en esta revisión se ha preferido respetar la realizada por la ASPEN en 2012(37).

FIGURA 2 Evolución de las EL en nutrición parenteral (modificada de Calder et al)(40).



1.3.4.1 Emulsiones lipídicas de primera generación: aceite de soja

Las primeras EL comercializadas estaban basadas en AS o de cártamo, siendo el producto más representativo de esta familia el Intralipid®, introducido en España en 1966, y que ha actuado desde entonces como "*gold standard*" con el que se comparan las siguientes generaciones de EL. En su composición predominan LCT, especialmente LA (53%), con un 8% de LN y una relación Ω_6/Ω_3 de 7/1(41).

El AS puro se asocia a una serie de efectos indeseables sobre procesos fisiológicos, tales como promover la inflamación y suprimir la función inmune debido a su alto contenido en LA, así como una tendencia a la peroxidación debido a su relativamente bajo contenido en α -tocoferol. También se ha relacionado con otras complicaciones como hiperbilirrubinemia o fallo intestinal asociado a enfermedad hepática por su alto contenido en fitosteroles. Por otro lado, el aporte de AS puede incrementar la presión pulmonar y el flujo linfático a ese nivel, disminuyendo la presión parcial de oxígeno en la sangre arterial, y dando como resultado acidosis metabólica(40).

Existe evidencia de que el AS podría exacerbar la respuesta inflamatoria postquirúrgica en pacientes con cirugía gastrointestinal y estrés grave, y empeorar la respuesta inmune mediada por células, comparado con NP sin lípidos; sin embargo este efecto

no fue tan pronunciado en pacientes con un estrés quirúrgico leve o moderado(42). Un comportamiento parecido se ha estudiado en pacientes traumatológicos, con una reducción de la función de los linfocitos T y *natural killer*, y un aumento de infecciones. Clínicamente esto se relacionó con una prolongación de los días de ventilación mecánica, y de las estancias en UCI y hospitalaria(43).

Un metaanálisis publicado en 1998 mostró un aumento de complicaciones en pacientes críticos postquirúrgicos que recibían NP con AS frente a los que la recibían sin lípidos, sin embargo en estos estudios se comparaba el AS con NP exenta de lípidos, no distintas EL entre sí(44).

La evidencia acumulada tanto desde el punto de vista fisiopatológico, como por los estudios realizados en animales y humanos, ha dado lugar en la actualidad a recomendaciones que sugieren retirar o limitar las EL basadas en AS durante la primera semana de NP en pacientes críticos, con un máximo de 100g/semana(6).

1.3.4.2 Emulsiones lipídicas de segunda generación: mezclas de triglicéridos de cadena media y cadena larga

Con el objetivo de disminuir al máximo los potenciales efectos deletéreos del AS, en los años 1980s se comenzaron a desarrollar nuevas EL que se introdujeron en Europa en 1984. Las EL con mezcla de triglicéridos de cadena media y cadena larga (MCT/LCT) se componen de una mezcla al 50% de AS y 50% de aceite de coco o de palma, que contienen una alta proporción de MCT, aunque la ratio Ω_6/Ω_3 es similar a la del AS. Esta sustitución de parte del LA por MCT les aportaría una serie de ventajas teóricas(34):

- Los MCT son mucho más solubles que los LCT, lo que facilita el transporte celular.

- Su metabolización es independiente de la carnitina, por ello pueden utilizarse más fácilmente en los tejidos y aclararse más rápidamente del plasma, sin acumulación hepática ni almacenamiento en forma de triglicéridos.

-Los MCT no participan en la síntesis de eicosanoides y se consideran neutros bajo el punto de vista inmunológico, con menor impacto sobre la respuesta inflamatoria sistémica.

Por otro lado, estudios como el realizado por Grau et al en nuestro país mostraron un adecuado perfil de seguridad y una disminución de complicaciones infecciosas en pacientes críticos quirúrgicos(45).

Sin embargo, existen estudios que perciben cambios en la función leucocitaria, como un incremento de moléculas de adhesión, expresión y degranulación, o disminución de la capacidad de los neutrófilos para eliminar *Cándida albicans*(46,47). En otros estudios in vitro se ha visto también que los MCT podrían aumentar la producción de radicales de oxígeno y alterar la función fagocitaria(48).

Por último se puede concluir que, a pesar de sus ventajas teóricas, las mezclas MCT/LCT no han conseguido demostrar un claro impacto sobre el desenlace clínico ni la mortalidad(34).

1.3.4.3 Emulsiones lipídicas de tercera generación: basadas en aceite de oliva

El siguiente intento por disminuir la carga de LCT ricos en AGPI Ω_6 se llevó a cabo en los años 1990s y consistió en utilizar una base de aceite de oliva (80%) combinado con AS (20%) para completar el aporte de AG esenciales. Las emulsiones basadas en aceite de oliva (EBAO) poseen de esta manera un perfil de AG muy similar al del AO, con un 15% de AGS, 65% de AGMI y 20% de AGPI, y una ratio Ω_6/Ω_3 9'1

El ácido oleico (AO) es un AGMI Ω_9 que presenta algunas ventajas teóricas fundamentales(34):

- Es resistente a la peroxidación lipídica

- Presenta un efecto neutro sobre la función inmune al no intervenir en la síntesis de mediadores inflamatorios lipídicos

- El aceite de oliva incluye algunos componentes fenólicos y un alto contenido en vitamina E, lo que podría aportar un efecto antioxidante

Gran parte de las aportaciones sobre los potenciales beneficios de las EBAO se ha hecho en el campo de la neonatología, población especialmente interesante por sus requerimientos nutricionales y alto estrés oxidativo. En este ámbito se publicaron 2 ensayos clínicos comparando EBAO con AS. Aunque ninguno de ellos analiza parámetros clínicos, se puede concluir que ambas EL son bien toleradas por estos pacientes; además los neonatos que recibieron EBAO presentaron niveles séricos de vitamina E más elevados, y en los que recibieron AS se constataron niveles más altos de IL-6 al estimular *in vitro* sus células monocleares periféricas con antiCD3(49,50).

Tanto *in vivo* como *in vitro* las EBAO han mostrado un menor efecto sobre la función linfocitaria comparado con MCT-LCT(51). Garnacho et al administraron una EL enriquecida con AO a ratas infectadas con *Escherichia coli*, demostrando que se preservaban las funciones fagocíticas mononucleares en comparación con los que recibieron MCT/LCT(52).

La literatura muestra que las EBAO son bien toleradas en general en distintos tipos de pacientes:

-Postquirúrgicos: Puiggros et al, en un estudio prospectivo aleatorizado con 28 pacientes postquirúrgicos concluyeron que los que recibieron AO presentaron un perfil lipídico más beneficioso con descenso de los ácidos grasos trans, frente a los que recibieron MCT/LCT(53).

En un trabajo multicéntrico más reciente, Jia et al compararon el uso de EBAO con AS en 458 adultos quirúrgicos informando de una importante reducción en el número de infecciones nosocomiales en el grupo EBAO, así como una mejoría del status anabólico con aumento de los niveles de albúmina y prealbúmina al 5º día de tratamiento(54).

-Politraumatizados: Huschak et al estudiaron la administración de NP con EBAO en 15 pacientes politraumatizados vs NP sin lípidos, demostrando un mejor control glucémico, junto con disminución en los días de VM y días de estancia en UCI(55).

-Quemados: García de Lorenzo et al compararon en un estudio prospectivo, randomizado y controlado en pacientes quemados MCT/LCT vs EBAO, observando más

afectación de los parámetros de función hepática en el grupo LCT/MCT, aunque la incidencia de infecciones, estancia media y mortalidad no difirió entre los dos grupos(56).

-Críticos: en un subanálisis del estudio EPICO, Pontes-Arruda comparó la incidencia de infecciones en pacientes críticos que recibían MCT/LCT vs EBAO, sin hallar diferencias estadísticamente significativas(57).

En un metaanálisis de 12 estudios realizados en pacientes críticos, Manzanares no encontró diferencias significativas en mortalidad o estancia en UCI comparando EBAO frente a AS o MCT/LCT, sin embargo los pacientes que recibieron EBAO significativamente redujeron los días de VM(58).

Sin embargo, Umpierrez et al no pudieron probar diferencias en el perfil glicémico, función inmune, estrés inflamatorio u oxidativo, ni desenlaces clínicos, en pacientes críticos, médicos y quirúrgicos que recibieron EBAO frente a AS durante 28 días(59).

La evidencia actual nos revela que a lo largo de los 20 años que llevan en uso, las EBAO se han mostrado eficaces para cubrir las necesidades nutricionales de los pacientes en NP, además de ser seguras y bien toleradas en distintos grupos. En la mayoría de los estudios las EBAO lograron mantener los marcadores de daño hepatobiliar y los niveles de lípidos en rango normal, o casi normal. Por todo esto se puede afirmar que a día de hoy las EBAO continúan siendo una buena opción a la hora de formular NP en el paciente crítico(60).

1.3.4.4 Emulsiones lipídicas de cuarta generación: enriquecidas con aceite de pescado

Las EL enriquecidas con AGPI Ω_3 procedentes de aceite de pescado (AP) se desarrollaron con el objetivo de modular la respuesta inflamatoria, añadiendo al papel de la EL como fuente de energía y ácidos grasos esenciales, un potencial efecto "farmaconutriente". La adición de EPA y ácido docosahexaenoico (DHA) a las EL tiene efectos objetivos sobre la membrana celular y los procesos inflamatorios, con probable efecto sobre la disminución de la estancia media en UCI(35).

Sin embargo, la primera dificultad que nos encontramos a la hora de evaluar el impacto del AP es una gran heterogeneidad en su forma de administración; en unos casos se administra como suplemento a la NP habitual, en otros sólo se administra AP, y en otros formando parte de la EL de forma balanceada con otros AG (por ejemplo MCT/LCT/AGPI Ω_3). Otro problema es la disparidad de dosis utilizadas y la adición de otras sustancias potencialmente beneficiosas como antioxidantes.

En la actualidad disponemos de tres tipos diferentes de EL ricas en AGPI Ω_3 :

- Mezcla de AS/MCT/AP: se basan en EL de segunda generación en las que se sustituye parte del AS por AP, con una concentración final 40%50%10%, una ratio Ω_6/Ω_3 de 2'9, y 190 mg/L de α -tocoferol (Lipoplus®).
- EL formuladas únicamente con AP, con una composición casi exclusiva de EPA y DHA (Omegaven®).
- Mezcla de AS/MCT/AO/AP (SMOFlipid®) en una proporción 30%30%25%15% respectivamente, con una ratio Ω_6/Ω_3 2,5/1 y un aporte de α -tocoferol de 200 mg/L. Se diseñó buscando una combinación de lípidos en proporción ideal. Esta es la EL que utilizamos en nuestro estudio.

1.3.4.3.1 Efectos biológicos de los AGPI Ω_3

Cuando los AGPI Ω_3 se administran de forma parenteral, es posible detectarlos de forma precoz en las membranas celulares del sistema inmune, principalmente en los neutrófilos, monocitos, linfocitos y macrófagos(61).

Como explica J. Sabater, los AGPI Ω_3 derivados del AP poseen varios efectos sobre la respuesta inflamatoria, todos ellos derivados de las siguientes acciones(34):

- Alteración del metabolismo de los eicosanoides
- Alteración de las balsas lipídicas de las membranas celulares
- Inhibición de la activación de receptores nucleares (especialmente NK-kB) que modulan la producción de mediadores inflamatorios
- Participación en el metabolismo de las resolvinas y protectinas (mediadores antiinflamatorios).

Como consecuencia de estos efectos, se producen los siguientes fenómenos:

- Disminución de la quimiotaxis de los neutrófilos y monocitos hacia quimioatrayentes como los péptidos bacterianos.
- Disminución de la expresión de ciertas moléculas de adhesión en monocitos, macrófagos, linfocitos y células endoteliales.
- Disminución de endocannabinoides con propiedades antiinflamatorias como la araquidonil etanolamina (AEA) y el 2-araquidonil glicerol (2-AG), y su sustitución por otros que contienen EPA y DHA en su estructura.
- Inhibición de la producción de IL-6 e IL-8 en células endoteliales humanas estimuladas por lipopolisacáridos, así como la de $\text{TNF}\alpha$ en monocitos estimulados. Esta modulación en la síntesis de citoquinas también se ha demostrado en pacientes críticos tratados con emulsiones lipídicas parenterales.
- En modelos tanto celulares como animales, el aporte de EPA y DHA es capaz de inhibir la producción de células T y la producción de IL-2.

1.3.4.3.2 Aplicación clínica de los AGPI Ω_3

Por sus características biológicas los AGPI Ω_3 podrían ser beneficiosos en cualquier enfermedad en la que exista un sustrato inflamatorio. Bajo esta premisa se ha estudiado su utilidad en escenarios tan diversos como la fibrosis quística, el asma, o enfermedades autoinmunes como la sepsis, la artritis reumatoide o la enfermedad inflamatoria intestinal(62).

Los AGPI Ω_3 también podrían disminuir el riesgo cardiovascular a través de distintos efectos sobre la tensión arterial, la agregación plaquetaria, y la concentración de triglicéridos, además de optimizar la reactividad vascular y la variabilidad del ritmo cardiaco(63).

Junto con todo lo anterior, existe evidencia de que la administración postoperatoria de NP con AP puede modificar el perfil inmunológico y mejorar el curso clínico. Weiss et al administraron NP enriquecida con AP a un grupo de pacientes críticos postquirúrgicos, consiguiendo disminuir la producción de IL-6 y $\text{TNF}\alpha$, y aumentar la expresión del

antígeno leucocitario DR, que es un marcador de inmunocompetencia; este efecto se relacionó también con una menor estancia en UCI y hospitalaria, aunque no hubo diferencias en el número de infecciones ni en la mortalidad(64).

En otro grupo de pacientes postoperados de cirugía gastrointestinal, la administración de AP se asoció a una menor incidencia de SIRS y acortamiento de la estancia hospitalaria comparado con AS(65). Resultados parecidos se describen en pacientes de edad avanzada operados de cáncer colorrectal (disminución del número de infecciones, SIRS y estancia hospitalaria) en pacientes operados de carcinoma gástrico, o en pacientes con trasplante hepático(66–69).

En España Grau et al analizaron en el estudio ICULIPID 159 pacientes críticos médicos y quirúrgicos a los que administraron de forma aleatoria MCT/LCT/AP vs MCT/LCT; el grupo que recibió AP vio reducido el riesgo de presentar una infección nosocomial y aumentó los días libres de infección(70).

Estos hallazgos se ven apoyados por los resultados de varios metaanálisis: en 2009 Bo Chen et al analizaron 13 ensayos realizados en pacientes quirúrgicos, encontrando una menor estancia hospitalaria y de UCI en los que habían recibido suplementación con AP, además de disminución de los marcadores de disfunción hepática y LTB₄, y aumento de α -tocoferol(71). En un metaanálisis menor que incluía 6 estudios, Chen Wei et al obtuvieron los mismos resultados en pacientes postoperados de cirugía abdominal(72).

En el mayor de los metaanálisis, Pradelli et al incluyeron 23 estudios con un total de 1.502 pacientes quirúrgicos y de UCI; los pacientes que recibieron AP frente a AS, MCT/LCT o AS/AO, presentaron una reducción de la tasa de infecciones y de la estancia en UCI y hospitalaria, aunque no de la mortalidad(73).

Ning-Ning incluyó 21 estudios concluyendo que el AP disminuye la estancia hospitalaria y las infecciones, junto con un descenso en las cifras de bilirrubina total y GGT(74). Por su parte Manzanares en 2013 encontró en un metaanálisis de 6 ensayos randomizados que la adición de una EL con AP a pacientes críticos con nutrición tanto

enteral como parenteral, se asociaba con una tendencia no significativa a disminuir la mortalidad y la duración de la VM(75).

Por último, en otro metaanálisis más reciente, Hye Jung Bae et al analizaron 19 publicaciones en las que se comparaba AP frente a AS, AO o MCT en pacientes postquirúrgicos; sus resultados indicaron que el AP es capaz de disminuir las infecciones nosocomiales y la estancia hospitalaria especialmente frente a AS(76).

CUADRO 7. Principales metaanálisis comparando EL enriquecidas con AP frente a otras

AÑO	AUTOR	Nº ESTUDIOS	PACIENTES	INCLUYE EBAO?	RESULTADOS*
2009	Bo Chen(71)	13	Quirúrgicos	No	Menor Estancia UCI y H** Menor GOT y GPT Menor LTB ₄ , mayor α Tocoferol
2010	Chen Wei(72)	6	Quirúrgicos	No	Menor Nº Infecc y estancia H
2012	Pradelli(73)	23	Quir + UCI	Si	Menor Nº Infecc, estancia H/UCI Menor IL ₆ , GOT y GPT Mayor LKB ₅
2013	Ning-Ning(74)	21	Quirúrgicos	No	Menor Nº infecc, estancia H Menor Brb T y GGT
2013	Hongliang Tian(77)	6	Quirúrgicos	Si	Menor enzimas Hepaticos, LDL y PCR
2013	Manzanares(75)	6	UCI	No	Tendencia no significativa menor mortalidad y VM
2013	Palmer(78)	8	UCI	No	Menor estancia H
2017	Hye Jung Bae(76)	19	Quirúrgicos	Sí	Menor Nº infecc, estancia H y α TNF

*Resultados estadísticamente significativos excepto Manzanares

**H: hospitalaria

Junto con sus efectos positivos sobre la inflamación y la función inmune, la NP enriquecida con AP puede contribuir a preservar la función hepática en pacientes críticos postquirúrgicos(79,80). En este mismo sentido se ha descrito una disminución de la bilirrubina total y del factor nuclear kappa B en pacientes postoperados de cirugía gastrointestinal que recibieron AP comparado con AS/MCT(81).

La más reciente EL compuesta por AS/MCT/AO/AP (SMOFlipid®) también ha demostrado tener este efecto protector sobre la función hepática en pacientes postoperados de cirugía abdominal y maxilofacial(82). Un metaanálisis de 6 ensayos aleatorizados mostró un perfil hepático y lipídico beneficioso al comparar SMOFlipid® con AS, pero no si lo comparaba con AS/MCT(77).

En España Badía Tahull et al revisaron un total de 1555 pacientes que habían recibido NP durante al menos 4 días con 8 EL diferentes, llegando a la conclusión de que la administración de AP se asociaba de forma significativa con una reducción en los niveles de GGT y fosfatasa alcalina(83).

Sin embargo, no todos los estudios clínicos realizados sobre pacientes críticos quirúrgicos han mostrado resultados positivos. La mezcla AS/MCT/AO/AP administrada a un grupo de 40 pacientes postoperados de cáncer gástrico no se asoció con efectos clínicos beneficiosos al compararla frente a AS/MCT(84). Tampoco demostraron efectos positivos sobre distintos grupos de pacientes postquirúrgicos Metry et al ni Wu et al(85,86).

Como consecuencia potencialmente deletérea, el AP reduce la agregación plaquetaria, ya que disminuye el AA y como consecuencia la producción de TXA₂ y PGI₂ (proagregantes), y aumenta los niveles de PGI₃ (antiagregante)(87). Sin embargo, los estudios de seguridad realizados hasta ahora no han mostrado un aumento significativo de sangrado(88).

En otros trabajos el AP se muestra incapaz de mejorar el perfil lipídico en pacientes postquirúrgicos, e incluso podría inducir un peor control glucémico(89,90).

Por último, los AGPI Ω_3 EPA y DHA son susceptibles a la oxidación y podrían aumentar el estrés oxidativo; para contrarrestar las reacciones de peroxidación las EL basadas en AP están enriquecidas con α -tocoferol, un antioxidante lipofílico(91).

En la actualidad, basándose en la evidencia disponible, las guías ESPEN 2018 para el soporte nutricional del paciente crítico recomiendan en uso de EL enriquecidas con

EPA y DHA en pacientes que reciben exclusivamente NP, con una recomendación grado 0 (menor nivel de evidencia) y 100% de consenso(9).

1.3.5 ESTUDIOS COMPARATIVOS ENTRE EL BASADAS EN ACEITE DE OLIVA VS EL ENRIQUECIAS CON ACEITE DE PESCADO

Estudiar el efecto de las EL sobre parámetros analíticos, pero sobre todo analizar su influencia sobre parámetros evolutivos, conlleva múltiples dificultades comenzando por la heterogeneidad de los pacientes, así como por los tratamientos coadyuvantes, las comorbilidades, o los problemas prácticos derivados de la corta ventana de tiempo a la hora de incluir los casos.

A lo largo de las últimas décadas han sido muchos los trabajos que han pretendido demostrar la superioridad o no inferioridad de unas emulsiones lipídicas frente a otras en el paciente crítico. Por ser el tema que nos ocupa, nos centraremos en los que enfrentan EL basadas en AO con aquellas enriquecidas con AP, y comprobaremos que la bibliografía en este campo es escasa.

En primer lugar encontramos estudios in vitro que comparan distintas EL entre las que se incluyen SMOFlipid® vs Clinoleic®. De esta forma R. Nanhuck et al analizaron el efecto de 4 EL distintas sobre la producción de eicosanoides por células polimorfonucleares y mononucleares humanas, hallando que las EL con $\Omega 3$ puro y SMOFlipid® promovían una mayor producción de LTB4 que Clinoleic® o una mezcla de MCT/LCT (Ivelip®)(92). En otro estudio in vivo/in vitro con ratones, Buschmann et al comprobaron que Clinoleic® era capaz de bloquear el reclutamiento leucocitario y aumentar la supervivencia de animales sometidos a una endotoxemia por E.Coli, frente a aquellos que habían recibido SMOFlipid® o una mezcla de AS/MCT(93).

Ya en el campo de los pacientes quirúrgicos, Piper et al en 2009 estudiaron 44 pacientes con cáncer sometidos a cirugía abdominal o maxilofacial e ingresados en UCI con un régimen AO/AS (Clinoleic®) vs AS/MCT/AO/AP (SMOFlipid®); estos autores detectaron un incremento significativo en los parámetros de disfunción hepática (GOT, GPT y α glutation s-transferasa) y en los niveles de triglicéridos en el grupo AO/AS. La

mayor limitación que se atribuyó a este estudio fue la de no incluir parámetros evolutivos(82).

Del mismo modo Badía Tahull en 2010 realizó un estudio comparativo entre dos grupos de pacientes quirúrgicos: 13 pacientes recibieron EBAO enriquecida con AP, y 14 recibieron EBAO simple durante al menos 5 días. En sus resultados describen una menor incidencia de infecciones en el grupo suplementado con AP, aunque no existieron diferencias significativas en términos de seguridad (perfil lipídico, función hepática y renal, y glucemia)(66).

En el área de la nutrición domiciliaria, Moyes et al describen en un único paciente con fallo intestinal y colostasis asociada a NP con EBAO, mejoría de los parámetros de función hepática al cambiar a un régimen con AP(94).

El único estudio realizado en pacientes críticos fue el de Gamze et al en 2014, en el que analizaron 32 pacientes sépticos que habían recibido de forma aleatoria una EL basada en AO (n=16), o la misma EL mas 100ml de una solución de Ω_3 al 10% (n=16). Sus resultados mostraron que los pacientes que habían recibido Ω_3 presentaban una disminución significativa de los niveles de LT B₄ y PCR, y no significativa de IL-6, TNF- α (95).

Por último encontramos los trabajos realizados con neonatos como el de Deshpande et al que compararon el efecto de la administración de NP con SMOFlipid® vs Clinoleic® durante 7 días en 34 pacientes neonatos pretérmino. El grupo que recibió SMOFlipid® mostró una reducción significativa del estrés oxidativo (niveles de F2 isoprostano) junto con un aumento de los niveles de EPA y vitamina E(96).

Unal et al también estudiaron 227 pacientes neonatos pretérmino con muy bajo peso que recibieron NP con SMOFlipid® vs Clinoleic® durante 7 días. El grupo que recibió SMOFlipid® se benefició de una tendencia no significativa a mejorar su estatus oxidativo, pero esta diferencia no se mantuvo en el tiempo (a las 3 semanas). Tampoco existieron diferencias en la morbilidad entre ambos grupos(97).

Como se aprecia en el Cuadro 8, la evidencia disponible comparando EBAO frente a emulsiones enriquecidas con AP es escasa. Aunque en los estudios de que disponemos se pueden apreciar diferencias en parámetros de función hepática, marcadores de oxidación e inflamación, y disminución en el número de infecciones a favor de las EL suplementadas con AP, hasta este momento ningún estudio ha sido capaz de demostrar diferencias en parámetros evolutivos como la estancia hospitalaria o en UCI, los días de VM la mortalidad.

CUADRO 8. Principales estudios comparando EBAO con EL suplementadas con AP

AÑO	AUTOR	Nº PACIENTES	TIPO PACIENTES	EMULSIONES LIPIDÍCAS	RESULTADOS*
2009	Piper(82)	44	Quirúrgicos	SMOFlipid/Clinoleic	Menor GOT, GPT, GGT
2010	Badía-Tahull(66)	27	Quirúrgicos	EBAO+AP	Menor Nº Infecciones
2014	Gamze(95)	32	Críticos Sépticos	EBAO+AP	Menor LTB ₄ y PCR
2014	Deshpande(96)	30	Neonatos	SMOFlipid/Clinoleic	Menor peroxid. lipídica
2018	Unal(97)	227	Neonatos	SMOFlipid/Clinoleic	-

*Resultados estadísticamente significativos a favor de las EL con AP

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

2. HIPOTESIS Y OBJETIVOS

2.1 HIPOTESIS CONCEPTUAL:

En el paciente crítico, caracterizado por un importante estado inflamatorio y un intenso estrés oxidativo, las emulsiones lipídicas administradas como parte de la nutrición parenteral pueden ejercer influencia sobre el estado inmunitario y determinar variaciones en parámetros clínicos y analíticos.

En el marco teórico de los efectos beneficiosos que las diferentes emulsiones lipídicas pueden aportar, el mercado ofrece dos formulaciones, una de ellas enriquecida con aceite de pescado, y otra compuesta casi en su totalidad por aceite de oliva.

Este estudio pretende demostrar que no existen evidencias que justifiquen la elección de una emulsión lipídica frente a la otra en el paciente crítico postquirúrgico.

2.2 HIPOTESIS PRÁCTICA:

La eficacia terapéutica de las dos emulsiones lipídicas, medida con parámetros de evolución clínica y analítica, no presentará diferencias estadísticamente significativas.

La seguridad, medida como la proporción de sujetos en cada grupo de tratamiento con algún tipo de acontecimiento adverso, no presentará diferencias estadísticamente significativas.

2.3 OBJETIVOS:

Comparar la eficacia y seguridad de dos emulsiones lipídicas distintas utilizadas en la nutrición parenteral de pacientes críticos postquirúrgicos (SMOFlipid[®] frente a Clinoleic[®]), mediante los siguientes objetivos específicos:

1. Estudiar si existen diferencias en parámetros evolutivos como la aparición de infecciones nosocomiales, la estancia en UCI, duración de la VM o la mortalidad.
2. Evaluar la aparición de efectos adversos analíticos como alteración de parámetros de función hepática, hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia.
3. Determinar variaciones en los marcadores bioquímicos de respuesta nutricional (albúmina, prealbúmina, transferrina, colesterol y linfocitos).

4. Comparar si existen diferencias en la modificación de los niveles de las distintas lipoproteínas y fracciones lipídicas.
5. Evaluar variaciones en marcadores de inflamación: PCR y TNF α

MATERIAL Y MÉTODO

3. MATERIAL Y MÉTODO

3.1. MATERIAL

3.1.1 POBLACION

La población estudiada está constituida por todos los pacientes postoperados de cirugía abdominal (programada o urgente), ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) del Hospital General Universitario (HGURS) de Murcia entre mayo de 2014 y diciembre de 2017, que precisaron soporte nutricional con nutrición parenteral durante al menos 5 días.

3.1.2 ÁMBITO

El HGURS es un hospital de segundo nivel adscrito al área de salud VII (Murcia-Este), que comprende 7 zonas rurales: Beniel, Beniaján, Llano de Brujas, Alquerías, Monteagudo, Puente Tocinos y Santomera; y 3 zonas urbanas: Infante Don Juan Manuel, Vistabella y El Carmen, con una relación población rural/urbana=1/3. El área VII abarcaba una población susceptible de asistencia de 197.548 habitantes en enero de 2016 (98).

El HGURS está gestionado por el Servicio Murciano de Salud, organismo perteneciente a la Consejería de Sanidad y Política Social de la Comunidad Autónoma de la Región de Murcia. El hospital posee un área de hospitalización de 330 camas, y una UCI polivalente de 12 camas. Todos los facultativos especialistas que trabajan en la UCI tienen el título de Medicina Intensiva obtenido vía MIR, en cuyo programa se incluye formación específica sobre nutrición artificial en el paciente crítico.

3.1.3 HISTORIA CLÍNICA Y FUENTES DE DATOS

Todos los datos del paciente se han recogido de su historia clínica, bien del soporte papel (carpeta de anillas en la que se guardan todos los documentos impresos de un paciente), bien del registro que el personal de enfermería realiza en forma de gráfica diaria, o también del soporte digital a través de la aplicación Selene 5.3.1® (Siemens Health Services, España).

3.1.4 MATERIAL PARA LA RECOGIDA, PROCESADO Y TRATAMIENTO ESTADÍSTICO DE LOS DATOS DE DATOS

La información de cada paciente se recogió en un cuaderno de recogida de datos (CRD) (Anexo 1).

Los datos fueron almacenados de forma anónima en el programa Microsoft Excel® (Microsoft Corporation, Redmond, Washington, EEUU) y tratados estadísticamente mediante el programa SPSS 22.0® (SPSS Inc., Chicago, IL., EEUU). El ordenador utilizado fue un ASUS® Eee PC R101.

3.1.5 MATERIAL PARA LA EXTRACCIÓN Y ANÁLISIS DE MUESTRAS

La sangre para las muestras se extrajo a través de vía central (ARROWgard Blue Plus® CV-45703-E), con una jeringuilla Luer-Lock concéntrica de plástico Plastipak® 10 cc. A continuación la sangre recogida para análisis bioquímico se introdujo en un tubo BD Vacutainer® SST II Advance; para el análisis de hemograma se utilizó un tubo con EDTA BD Vacutainer® K3E 5.4mg.

La sangre destinada a analizarse en un laboratorio externo se centrifugó durante 10 minutos a 2500 revoluciones/minuto en una centrifugadora Kubota® 400, y se introdujo en partes alícuotas en microtubos de 2ml Deltalab S.L 4092.7N. Posteriormente se congeló a -82°C en un congelador Panasonic® Ultra-low temperature freezer MDF-U5386S. La sangre se mantuvo congelada hasta reunir un número suficiente de muestras, momento en el que se trasladó al laboratorio externo (Hospital Virgen de la Arrixaca) en una caja termoaislante con placas congeladas.

3.2. MÉTODO

3.2.1 DISEÑO DEL ESTUDIO

Se realizó un ensayo clínico fase IV, de no inferioridad, unicéntrico, aleatorizado, con evaluación ciega por terceros, controlado con tratamiento activo, y de grupos paralelos. El estudio se llevó a cabo en 73 pacientes críticos postquirúrgicos ingresados en la UCI del HGURS de Murcia entre mayo de 2014 y diciembre de 2017. Los sujetos se aleatorizaron para recibir como lípido en la NP, SMOFlipid® o Clinoleic®. La recogida

de los datos se realizó al ingreso, cada semana hasta suspender la NP, al 1^{er} mes, y al 6^o mes de tratamiento con NP.

Mientras que los ensayos clínicos aleatorizados (ECA) de superioridad tratan de probar si un nuevo tratamiento es superior al mejor tratamiento disponible, en los ECA de no inferioridad el esfuerzo se concentra en demostrar que el nuevo tratamiento no es inferior al estándar.

Los estudios de no inferioridad con potencia estadística completa, aleatorizados, doble ciegos, de grupos paralelos y controlados con tratamiento activo, constituyen un diseño experimental asentado para establecer la no inferioridad de un tratamiento en proceso de investigación y son generalmente aceptados por las autoridades sanitarias como pruebas rigurosas de eficacia y seguridad.

Los ECA de no inferioridad se suelen llevar a cabo en circunstancias en que no es esperable que el tratamiento nuevo sea más eficaz que el tratamiento estándar, aunque ofrece ventajas adicionales. Dichas ventajas podrían ser un mejor perfil de seguridad, menos efectos secundarios, más fácil manejo o aplicación, menos necesidad de controles o un menor coste total.

El estudio se diseñó para establecer la no inferioridad entre SMOFlipid® y Clinoleic® partiendo de la base de que ambas han mostrado diferencias estadísticamente significativas con el estándar en formulación lipídica de la NP hasta ese momento (AS, MCT/LCT), pero apenas existen comparaciones entre ambas(66,82,95,96).

3.2.2 SELECCIÓN DE SUJETOS

3.2.2.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Pacientes quirúrgicos mayores de 18 años ingresados en la UCI del Hospital General Universitario Reina Sofía de Murcia, que precisen NP durante al menos 5 días y tengan cumplimentada la hoja de consentimiento informado.

La decisión de ingresar el paciente postquirúrgico en UCI dependió del criterio del médico de guardia de UCI en cada caso particular, siempre a propuesta del cirujano

y/o del anestesista responsable. La indicación del soporte nutricional corrió a cargo del médico responsable del paciente en cada caso.

3.2.2.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Estar recibiendo NP antes de la cirugía
- Obesidad mórbida (IMC >40%)
- Insuficiencia renal crónica con creatinina basal > de 4mg/dl o diálisis crónica
- Hiperlipidemia sin control pese a tratamiento (colesterol total >200mg/dl, LDL >130 mg/dl, o triglicéridos >150 mg/dl).
- Inmunodeficiencias (congénitas conocidas o infección por VIH).
- Pancreatitis aguda grave según la definición de las recomendaciones para el manejo en cuidados intensivos de la pancreatitis aguda(99).
- Enfermedad hepática definida como uno de los siguientes criterios:
 - Hipertensión portal con sangrado gastrointestinal al ingreso
 - Ascitis de origen hepático
 - Bilirrubina superior a 3 mg/dl de origen hepático
 - Encefalopatía hepática > grado II de West-Haven(100).
- Neoplasia con metástasis en estadio terminal M1c según el *American Joint Committee on Cancer*(101).
- Quimioterapia o radioterapia durante 1 mes anterior al estudio

3.2.2.3 CRITERIOS DE SUSPENSIÓN, ABANDONO Y FIN DE ESTUDIO

Se consideró suspensión temporal de la administración de la NP cuando esta fue menor a 48 horas. Si la presencia de algún efecto adverso hubiera obligado a suspender definitivamente la NP, se registró el motivo.

Fin del estudio:

Primera fase: Finalización de la NP ó Exitus

Segunda fase: 6 meses del inicio de la NP

3.2.2.4 TAMAÑO DE LA MUESTRA

Se realizó un muestreo acumulado de los casos, incluyendo a todos los pacientes “postoperados críticos” en el periodo del estudio y que reunían los criterios de selección ya mencionados. Por tanto, se puede considerar como un muestreo consecutivo de casos en una cohorte.

El tamaño de la muestra estuvo condicionado por el número de sujetos que cumplieron los criterios de inclusión durante el periodo de 42 meses de registro (73 pacientes). Debido a que se registraron todos los sujetos posibles durante el periodo de inclusión establecido, no se precisó cálculo del tamaño muestral.

3.2.2.5 IDENTIFICACIÓN DE LOS PACIENTES Y ALEATORIZACIÓN

3.2.2.5.1 Identificación

Todos los pacientes reclutados fueron identificables a lo largo del estudio aunque en la base de datos informatizada sus datos figuraron disociados. El investigador mantuvo una lista personal de los números y nombres de los pacientes, que permitió una identificación y comprobación de los registros en caso necesario.

Los sujetos que cumplieron los requisitos de inclusión fueron aleatorizados en una proporción 1:1 a recibir tratamiento con una u otra EL. A fin de lograr el equilibrio entre los dos grupos de tratamiento se realizó una aleatorización por bloques. El código de aleatorización fue custodiado por el farmacéutico preparador de la mezcla de NP, permaneciendo oculta para el resto del equipo hasta finalizar la fase de inclusión de casos.

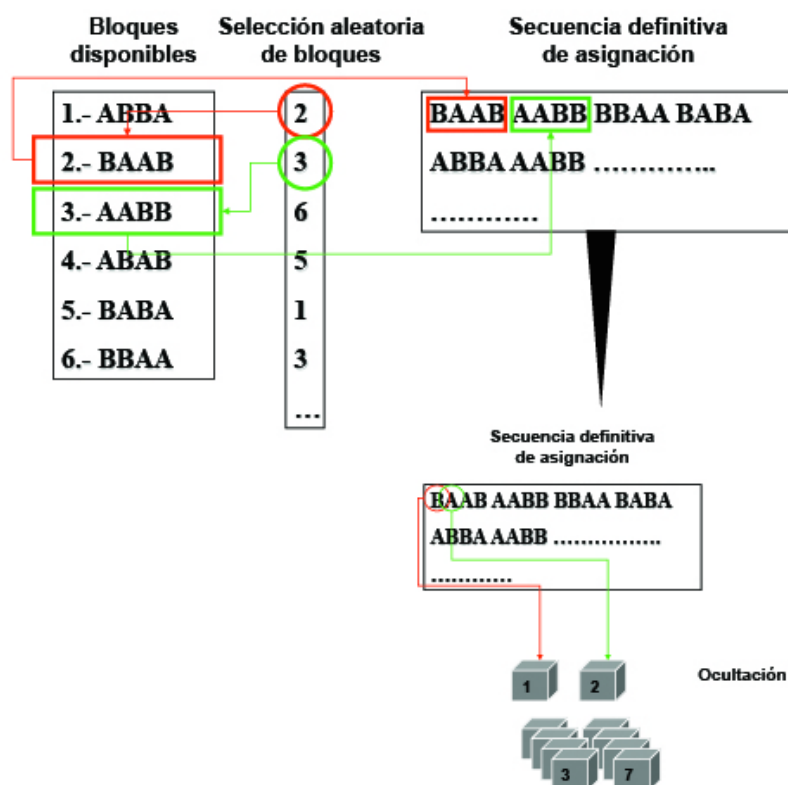
2.2.5.2 Procedimiento de asignación aleatoria

La generación de la secuencia de asignación de los pacientes a los dos grupos de tratamiento se realizó mediante un método de aleatorización en bloques balanceados.

Se crearon bloques de 6 celdas, de forma que cada bloque contenía en cada celda una de las dos alternativas de tratamiento. En cada bloque existía un número balanceado de los posibles tratamientos. El número de bloques era igual al número de pacientes dividido por el número de celdas por bloque.

Los bloques balanceados se generaron de forma similar a como exponemos en el ejemplo de la Figura 3:

FIGURA 3. Generación de bloques balanceados



3.2.3 DESARROLLO DEL PROTOCOLO

3.2.3.1 EVALUACIONES

3.2.3.1.1 EVALUACION BASAL: día de inicio de la NP

- Historia clínica:
 - Datos antropométricos y antecedentes patológicos
 - Motivo de ingreso en el hospital y motivo de ingreso en UCI. Para ello se revisaron los diagnósticos más frecuentes que habían causado ingreso hospitalario o en UCI en pacientes quirúrgicos con NP durante el último año.
- Análítica general: glucosa, urea, creatinina, sodio, potasio, hemograma
- Escala de disfunción orgánica SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) y APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation)(102,103).

- Valoración nutricional:
 - a.- Medidas antropométricas
 - Peso
 - Talla
 - Índice de masa corporal
 - b.- Valoración situación proteica
 - Albúmina
 - Prealbúmina
 - Transferrina
 - d.- Parámetros lipídicos
 - Colesterol
 - Triglicéridos
 - HDL colesterol
 - Apolipoproteína A (Apo A)
 - Apolipoproteína B (Apo B)
- Valoración de parámetros hepáticos
 - Fosfatasa alcalina
 - Bilirrubina total
 - LDH
 - GOT
 - GPT
 - GGT
- Valoración de marcadores de inflamación y antioxidantes:
 - PCR
 - TNF α
 - Vitamina E
- Nutrición parenteral
 - Composición de la NP
 - Duración de la NP

3.2.3.1.2 EVALUACIONES SEMANALES: hasta finalizar NP

- Parámetros analíticos:

- Generales
- Proteínas séricas
- Perfil lipídico
- Función hepática
- Marcadores de inflamación y antioxidantes

3.2.3.1.3 EVALUACIÓN FINAL: valoración de la evolución clínica al alta hospitalaria

- Días de ventilación mecánica
- Número de catéteres venosos centrales y número de días de catéter venoso central
- Número de sondas urinarias y número de días de sonda urinaria
- Complicaciones infecciosas según las definiciones de la OMS 2013(104):
 - Infección relacionada con catéter
 - Bacteriemia primaria
 - Infección de herida quirúrgica
 - Absceso intraabdominal y/o peritonitis
 - Neumonía asociada a ventilación mecánica
 - Otras
- Estancia en UCI
- Estancia hospitalaria
- Mortalidad (en UCI o en planta)

3.2.3.1.4 EVALUACIÓN AL MES Y A LOS 6 MESES

- Vivo o fallecido

3.2.3.2 TRATAMIENTO

3.2.3.2.1 Descripción del tratamiento

Las formulaciones de NP que recibieron los distintos grupos de pacientes solo difirieron en la emulsión lipídica.

Cada formulación se ajustó en contenido proteico y calórico a las necesidades del paciente de acuerdo a las Recomendaciones para el soporte nutricional y metabólico especializado del paciente crítico, consenso SEMICYUC-SENPE 2011(105,106).

-Aporte calórico: en la fase catabólica (primera semana) 25 kcal/kg, y en la fase anabólica 30 kcal/kg. En los pacientes con un IMC>30 se utilizó el peso ideal.

-Aporte proteico: 1.4 g de proteínas/kg/día (0.22 g/kd/día de N₂) en la primera semana, el resto y 1.3 g de proteínas/kg/día (0.20 g/kd/día de N₂).

-En presencia de insuficiencia renal aguda se ajustó el aporte de nitrógeno entre 0.6-0.8 gr/kg

-Los hidratos de carbono (HC) se administraron en forma de glucosa, sin sobrepasar 5g/Kg/día

-El aporte de lípidos fue 0.7-1.5 g/Kg/día

-La relación calorías proporcionadas por HC/Lípidos fue del 60/40 % de las calorías no proteicas.

CUADRO 9. Composición en AG y características de cada una de las EL

COMPOSICIÓN %	CLINOLEIC®	SMOFLIPID®
CAPRILICO	-	16
CAPRICO	-	11
MIRISTICO	-	1
PALMÍTICO	12	9
ESTEÁRICO	2	3
ACIDO OLEICO	65	28
LINOLEICO	17	19
LINOLENICO	3	2
EPA	-	2
DHA	-	2
ARAQUIDONICO	0.5	0.5
ALFA TOCOFEROL	0.75	3.90
RELACIÓN Ω_6/Ω_3	7	2.5
OSMOLARIDAD	270	380
ORIGEN DEL LÍPIDO	Oliva 80% Soja 20%	Soja 30% Coco 30% Oliva 25% Pescado 15%
VITAMINA E	30mg/L	200 mg/L

Además se añadieron oligoelementos y vitaminas así como electrolitos ajustados diariamente.

Las soluciones de NP fueron preparadas bajo campana de flujo laminar por el servicio de Farmacia en una bolsa de 3 en 1®. La administración de NP se realizó a través de acceso venoso central, preferentemente subclavia o en su defecto yugular, mediante bombas de infusión volumétricas.

No se permitió tratamiento concomitante con infusiones continuas de propofol o con otros fármacos cuyo vehículo fuera una emulsión lipídica.

Se aplicó un protocolo de control de glucemias mantener al paciente en niveles entre 150-180 mg/día de acuerdo con las recomendaciones de la Society of Critical Care Medicine(107).

3.2.3.2.2 Enmascaramiento

Una vez aleatorizado a grupo Clinoleic® o grupo SMOFlipid®, sólo el preparador de la mezcla en Farmacia conocía el lípido adjudicado a cada paciente, siendo ciego para los investigadores clínicos y bioquímicos. En la etiqueta de la bolsa de NP preparada solo constaba la palabra lípido y su cantidad, sin especificar el tipo. (Figura 4)

FIGURA 4. Etiqueta de la bolsa de NP

09/05/2018		Administración		Volumen total		Vel. infusión	
09/05/2018				2435.0 ml		101.46 ml/h	
Componente	Cantidad	Unidad	Componente	Cantidad	Unidad		
Aminoácidos	96.9	g.	Nitrógeno	15.3	g.		
Lípidos	50.56	g.	Glucosa	250.0	g.		
Tipo Lípido			Cloruros	72.23	mEq.		
Sodio	69.05	mEq.	Fosfato	10.75	mMol.		
Potasio	50.0	mEq.	Acetato	148.5	mEq.		
Calcio	11.0	mEq.	Selenio	0.08	mg.		
Magnesio	11.0	mEq.	Oligoeleme.	10.0	ml.		
Zinc	5.0	mg.	KCal no Prot.	1505.05	kcal.		
Vitaminas	10.0	ml.	Kcal NP/g N	98.37			
KCal. Totales	1895.2	kcal.	Peso Teórico	2566.79	g.		
Osmolaridad	1085.26	mOsm/L					
Rela HC/LIP	66.4/33.6						
Tiempo infus.	24.0	h.					
No administrar después del:			12/05/2018				
Conservación: Entre 4 y 8 grados. No añadir medicamentos.							

3.2.3.3 VARIABLES DEL ESTUDIO

La selección de variables se realizó teniendo en cuenta aquellas que pudieran dar respuesta a los objetivos del estudio.

Variables independientes:

- Tipo de lípido: Clinoleic® o SMOFlipid®.
- Filiación:
 - Número de caso
 - Sexo (hombre/mujer)
 - Edad (años)
- Antecedentes patológicos documentados en su historia clínica:
 - Hipertensión arterial (si/no)
 - Diabetes mellitus (DM) en tratamiento con insulina/ en tratamiento con antidiabéticos orales (ADO)/ no diabetes)
 - Hiperlipemia (si/no)
- Motivo de ingreso en el hospital según consta en su historia clínica
 - Abdomen agudo
 - Sepsis
 - Cirugía programada
 - Pancreatitis aguda grave
 - Otros
- Motivo de ingreso en UCI según consta en su historia clínica
 - Dehiscencia de sutura
 - Perforación de víscera hueca
 - Cirugía biliar
 - Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica
 - Sepsis
 - Otros
- Escala de disfunción orgánica SOFA (Sequential Organ Failure Assesment)(102).
Cuadro 10

CUADRO 10. Escala SOFA. Tomada de Vincent et al (102)

Escala SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment)

	0	1	2	3	4
Respiración^a PaO ₂ /FIO ₂ (mm Hg) o SaO ₂ /FIO ₂	>400	<400 221–301	<300 142–220	<200 67–141	<100 <67
Coagulación Plaquetas 10 ³ /mm ³	>150	<150	<100	<50	<20
Hígado Bilirubina (mg/dL)	<1,2	1,2–1,9	2,0–5,9	6,0–11,9	>12,0
Cardiovascular^b Tensión arterial	PAM ≥70 mmHg	PAM <70mm Hg	Dopamina a <5 o dobutamina a cualquier dosis	Dopamina a dosis de 5,1-15 o Epinefrina a ≤ 0,1 o Norepinefrina a ≤ 0,1	Dopamina a dosis de >15 o Epinefrina > 0,1 o Norepinefrina a > 0,1
Sistema Nervioso Central Escala de Glasgow	15	13–14	10–12	6–9	<6
Renal Creatinina (mg/dL) o flujo urinario (mL/d)	<1,2	1,2–1,9	2,0–3,4	3,5–4,9 <500	>5,0 <200

PaO₂: presión arterial de oxígeno; FIO₂: fracción de oxígeno inspirado; SaO₂, Saturación arterial de oxígeno periférico; PAM, presión arterial media; ^aPaO₂/FIO₂ es relación utilizada preferentemente, pero si no esta disponible usaremos la SaO₂/FIO₂; ^bMedicamentos vasoactivos administrados durante al menos 1 hora (dopamina y norepinefrina como ug/kg/min) para mantener la PAM por encima de 65 mmHg.

- Escala APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation)(103)

CUADRO 11. Escala APACHE II. Tomada de Knaus WA et al(103).

Puntuación APACHE II									
APS	4	3	2	1	0	1	2	3	4
Tª rectal (°c)	> 40,9	39-40,9		38,5-38,9	36-38,4	34-35,9	32-33,9	30-31,9	< 30
Pres. arterial media	> 159	130-159	110-129		70-109		50-69		< 50
Frec. cardíaca	> 179	140-179	110-129		70-109		55-69	40-54	< 40
Frec. respiratoria	> 49	35-49		25-34	12-24	10-11	6-9		< 6
Oxigenación: Si FIO2 ≥ 0.5 (AaDO2) Si FIO2 ≤ 0.5 (paO2)	> 499	350-499	200-349		< 200				
					> 70	61-70		56-60	< 56
pH arterial	> 7,69	7,60-7,69		7,50-7,59	7,33-7,49		7,25-7,32	7,15-7,24	< 7,15
Na plasmático (mmol/l)	> 179	160-179	155-159	150-154	130-149		120-129	111-119	< 111
K plasmático (mmol/l)	> 6,9	6,0-6,9		5,5-5,9	3,5-5,4	3,0-3,4	2,5-2,9		< 2,5
Creatinina * (mg/dl)	> 3,4	2-3,4	1,5-1,9		0,6-1,4		< 0,6		
Hematocrito (%)	> 59,9		50-59,9	46-49,9	30-45,9		20-29,9		< 20
Leucocitos (x 1000)	> 39,9		20-39,9	15-19,9	3-14,9		1-2,9		< 1
Suma de puntos APS									
Total APS									
15 - GCS									
EDAD	Puntuación	ENFERMEDAD CRÓNICA		Puntos APS (A)	Puntos GCS (B)	Puntos Edad (C)	Puntos enfermedad previa (D)		
≤ 44	0	Postoperatorio programado	2						
45 - 54	2	Postoperatorio urgente o Médico	5						
55 - 64	3			Total Puntos APACHE II (A+B+C+D)					
65 - 74	5			Enfermedad crónica:					
≥ 75	6			Hepática: cirrosis (biopsia) o hipertensión portal o episodio previo de fallo hepático Cardiovascular: Disnea o angina de reposo (clase IV de la NYHA) Respiratoria: EPOC grave, con hipercapnia, policitemia o hipertensión pulmonar Renal: diálisis crónica Inmunocomprometido: tratamiento inmunosupresor inmunodeficiencia crónicos					

- Diagnóstico de insuficiencia renal aguda definida como AKIN>1 o RIFLE>R(108,109)
- Valoración nutricional:
 - a.- Medidas antropométricas
 - Peso en kilogramos, medido en la balanza electrónica incorporada en la cama de cada paciente (Totalcare SpO2RT® ICU Bed. Hill-Rom®).
 - Talla en metros medida en decúbito supino con una cinta métrica Topex shiftlock® de 3 metros
 - Índice de masa corporal: $IMC = Kg/m^2$
 - b.- Valoración situación proteica:

CUADRO 12. Proteínas séricas

PROTEÍNAS SÉRICAS*	
Albúmina	3.2-4.8 g/dl
Transferrina	250-380 g/dl
Prealbúmina	20-40 mg/dl

*Valores normales para el laboratorio de referencia

d.- Parámetros lipídicos:

CUADRO 13. Fracciones lipídicas plasmáticas

FRACCIONES LIPÍDICAS PLASMATICAS*	
Colesterol	<200 mg/dl
Triglicéridos	<150 mg/dl
HDL colesterol	40/60 mg/dl
LDL colesterol	39-232mg/dl
Apo A	110-215 mg/dl
Apo B	55-140 mg/dl

*Valores normales para el laboratorio de referencia

- Analítica general:

CUADRO 14. Analítica general

ANALÍTICA GENERAL*	
Glucosa	70-110mg/dL
Urea	15-50 mg/dl
Creatinina	0.6-1.3 mg/dl
Sodio	135-148 mEq/l
Potasio	3.6-5.2 mEq/l
Hemoglobina	11.7-16.1 g/dl
Hematocrito	33-46%
Linfocitos totales	1-4.8x10 ³ /ul

*Valores normales para el laboratorio de referencia

- Valoración de parámetros hepáticos

CUADRO 15. Parámetros de función hepática

PARÁMETROS DE FUNCIÓN HEPÁTICA*			
Fosfatasa Alcalina	90-430U/l	GOT	0-34U/l
Bilirubina Total	0.30-1.20mg/dl	GPT	10-49U/l
LDH	208-378U/l	GGT	0-38U/l

*Valores normales para el laboratorio de referencia

- Valoración de marcadores de inflamación y antioxidantes:

PCR (valor normal 0.00-1.00 mg/dl)

TNFα (valor normal 0-20 pcg/ml)

Vitamina E (valor normal 600-1600 mcg/dl)

- Nutrición parenteral:

Número de días con NP

Volumen de la NP en ml/día

Composición de la NP

CUADRO 16. Composición de la nutrición parenteral

COMPOSICIÓN DE LA NUTRICIÓN PARENTERAL INDIVIDUALIZADA	
Energía kilocalorías/kg/día	Calcio en miliequivalentes/día
Lípidos gramos/kg/día	Magnesio en miliequivalentes/día
Nitrógeno gramos/kg/día	Fósforo en milimoles/día
Glucosa gramos/kg/día	Vitaminas si/no
Sodio en miliequivalentes/día	Oligoelementos si/no
Potasio en miliequivalentes/día	Insulina unidades/día

3.2.3.4 EFICACIA Y SEGURIDAD

3.2.3.4.1 EFICACIA

3.2.3.4.1.1 CRITERIO DE VALORACIÓN PRINCIPAL DE LA EFICACIA TERAPÉUTICA

La eficacia terapéutica de las dos emulsiones lipídicas utilizadas se determinó por la disminución del número de infecciones nosocomiales.

El criterio de valoración principal fue el número total de infecciones nosocomiales aparecidas durante el periodo de estudio en cada grupo de tratamiento.

3.2.3.4.1.2 CRITERIOS DE VALORACIÓN SECUNDARIA DE LA EFICACIA TERAPÉUTICA

Los criterios de valoración secundaria de la eficacia se clasificaron en dos grupos:

Diferencias en los parámetros de evolución clínica:

-Criterio de valoración secundaria 1: Disminución de los días de ventilación mecánica.

El criterio de valoración fue la diferencia entre las medias de días de ventilación mecánica en cada grupo de tratamiento.

-Criterio de valoración secundaria 2: Disminución de la estancia en UCI.

El criterio de valoración fue la diferencia entre las medias de días de estancia UCI en cada grupo de tratamiento.

-Criterio de valoración secundaria 3: Disminución de la estancia hospitalaria.

El criterio de valoración fue la diferencia entre las medias de días de estancia hospitalaria en cada grupo de tratamiento.

Diferencias en los parámetros analíticos:

- Criterio de valoración secundaria 4: Mejoría de los marcadores de respuesta nutricional (albúmina, prealbúmina, transferrina, linfocitos totales).

El criterio de valoración fue la proporción de pacientes en cada una de las categorías analizadas (aumenta/no aumenta) para cada uno de los parámetros de respuesta nutricional determinados a lo largo del estudio (días 1, 7 y 14).

-Criterio de valoración secundaria 5: Evolución del perfil lipídico (colesterol HDL, LDL, apolipoproteínas).

El criterio de valoración fue la proporción de pacientes en cada una de las categorías analizadas (igual/disminuye/aumenta) respecto al perfil lipídico determinado a lo largo del estudio (días 1, 7 y 14).

-Criterio de valoración secundaria 6: Variación de los marcadores de inflamación (PCR, TNF α).

El criterio de valoración fue la proporción de pacientes en cada una de las categorías analizadas (igual/disminuye/aumenta) para cada uno de los marcadores de inflamación a lo largo del estudio (días 1 y 7). En el caso del TNF α se consideraron las variaciones positivas o negativas superiores al 50% del valor basal.

3.2.3.4.2 SEGURIDAD

3.2.3.4.2.1 CRITERIO DE VALORACIÓN PRINCIPAL DE LA SEGURIDAD

El criterio de valoración principal de la seguridad fue la mortalidad global (en UCI, en planta y a los 6 meses).

Para evaluar la mortalidad se compararon la proporción de éxitos en UCI, en planta y a los 6 meses entre ambos grupos de tratamiento.

3.2.3.4.2.2 CRITERIOS DE VALORACIÓN SECUNDARIA DE LA SEGURIDAD

Los criterios de valoración secundaria de la seguridad fueron:

-Criterio de valoración secundaria 1: Alteración de la función hepática como complicación de la NP.

El criterio de valoración fue la proporción de pacientes en cada una de las categorías analizadas (aumenta/no aumenta) respecto a los marcadores de función hepática (GOT, GPT, GGT, LDH, FA y bilirrubina total) a lo largo del estudio (días 1, 7 y 14).

-Criterio de valoración secundaria 2: Aparición de hipertrigliceridemia (valores superiores a 200mg/dl) o hipercolesterolemia (valores superiores a 220 mg/dl) como complicación de la NP.

El criterio de valoración fue la proporción de pacientes que presentaron de novo cifras de colesterol total y triglicéridos en rango superior a los definidos como patológicos, en cada una de las categorías analizadas lo largo del estudio (días 1, 7 y 14).

3.2.4 TRATAMIENTO ESTADÍSTICO DE LOS DATOS

Todos los datos de cada paciente se recogieron en el CRD (anexo 1), no se transmitieron a terceros y quedaron bajo la custodia de la investigadora principal.

La información recogida en el CRD se introdujo en una base de datos generada con el programa estadístico SPSS® v22.

La gestión de los datos clínicos se llevó a cabo conforme a las normas y los procedimientos de depuración de datos que procede para garantizar su integridad, por ejemplo, eliminando los errores e incongruencias de los mismos.

El análisis estadístico se realizó según el principio de intención de tratar, de forma que si cualquiera de los pacientes presentaba durante el seguimiento alguna de las circunstancias registradas como criterio de retirada, solo se analizaron sus datos hasta ese momento.

Para el análisis estadístico de la muestra se emplearon los métodos descriptivos básicos. Para las variables cualitativas se obtuvo el número de casos presentes en cada categoría y el porcentaje correspondiente; y para las variables cuantitativas el valor mínimo, máximo, media y desviación típica.

Para comparar dos variables cualitativas, en las tablas de contingencia se obtuvieron la frecuencia y el porcentaje de casos que presentaron las dos características, realizando la prueba Chi-cuadrado o el test de Fisher para conocer si entre las dos variables existe o no dependencia. Se añadió un factor capa (variable control) para crear un análisis multidimensional de las variables cualitativas.

Las medias entre dos grupos se compararon empleando el test de t-Student. Los supuestos paramétricos de normalidad y homogeneidad de varianzas se comprobaron con el test de Kolmogorov-Smirnov y el test de Levene.

Para el análisis principal de no-inferioridad en la variable principal se aplicaron los test de Farrington-Manning score, Miettinen-Nurminen Score y Gart-Nam Score, con un nivel de significación de 0,05, y un límite de no-inferioridad de 0,05.

3.2.5 ASPECTOS ÉTICOS Y LEGALES

3.2.5.1 DISPOSICIONES LEGALES VIGENTES

El marco legal que recoge las normas éticas que guiaron este ensayo es el siguiente:

- Normas de Buena Práctica Clínica (BPC). El estudio se realizó en conformidad con:

- Los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos de la Declaración de Helsinki (adoptada por la 64ª Asamblea General, Fortaleza, Brasil, octubre 2013)(110).
- Las normas de BPC emitidas por el grupo de trabajo sobre Eficacia de Sustancias Medicinales de la Comunidad Económica Europea (1990) y las Leyes y Reglamentos vigentes en España (Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero)(111).

- La Asamblea General Somerset West, Sudáfrica, Octubre 1996, La Asamblea General Edimburgo, Escocia, Octubre 2000, y las Notas de Clarificación del Párrafo 29, agregada por la Asamblea General de la Asamblea Médica Mundial (AMM), Washington 2002 y la del Párrafo 30, agregada por la Asamblea General de la AMM, Tokio 2004 (revisados editorialmente por el Secretariado de la AMM el 5 de mayo de 2015)(112).

- Los investigadores y todas las partes involucradas en este estudio lo llevaron a cabo siguiendo estos principios, las directrices de la International Conference on Harmonisation y las leyes y normativas aplicables.

- Convenio europeo para la protección de los derechos humanos y la dignidad del ser humano con respeto a las aplicaciones de la Biología y la Medicina (Convenio de Oviedo), firmado en Oviedo el 4 de abril de 1997 y ratificado por España con su publicación en el BOE el 20 de octubre de 1999.

- Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica.

- Real Decreto 1344/2007, de 11 de octubre, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano. Capítulo V (BOE núm 262, de 1 de noviembre).

- Decreto nº 58/1998, de 8 de octubre de 1998, por el que se regulan los Comités Éticos de Investigación Clínica en la Comunidad Autónoma de la Región de Murcia.

- Resolución de la Dirección Gerencia del Servicio Murciano de Salud, con fecha 14 de mayo de 2008, por la que se aprueba la Instrucción 2/2008, que establece el procedimiento y requisitos para la realización de ensayos clínicos con medicamentos en los centros sanitarios del Servicio Murciano de Salud y se aprueba el modelo-tipo de contrato a suscribir.

El estudio se ha adherido al Código de Buenas Prácticas de Investigación y Publicaciones Científicas de la Universidad de Murcia.

Finalmente, otras normas que también son de aplicación en cuestiones de investigación biomédica, y que fueron cumplidas en el presente estudio, son las siguientes:

- Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica.
- Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de protección de datos de carácter personal.
- Real Decreto 1720/2007, de 21 de diciembre, por el que se aprueba el Reglamento de desarrollo de la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de protección de datos de carácter personal.

3.2.5.2 EVALUACIÓN BENEFICIO-RIESGO PARA LOS SUJETOS DE LA INVESTIGACIÓN

Al tratarse de un estudio prospectivo, antes del comienzo del ensayo el protocolo fue enviado al Comité Ético de Investigación Clínica y a la Dirección Médica del hospital, de acuerdo con la normativa legal vigente, y fue aprobado en su reunión del día 10 de Febrero de 2014 conforme se acredita en el Anexo 2.

Este protocolo incluía un documento de consentimiento informado (Anexo 3) que según el artículo 2 del real decreto 223/2004 debe consistir en la decisión por escrito, fechada y firmada, de participar en un ensayo clínico adoptada voluntariamente por una persona capaz tras haber sido informado por el investigador o un miembro del equipo investigador acerca de su naturaleza, importancia, implicaciones y riesgos.

2.5.3 CONFIDENCIALIDAD DE LOS DATOS

La información referente a la identidad de los pacientes fue considerada confidencial a todos los efectos. La base de datos generada por el estudio no contiene identificación alguna ni del paciente ni del profesional. Para su custodia se siguió lo establecido en la Ley Orgánica 15/1999 de 13 de Diciembre de Protección de Datos de Carácter Personal(113).

Todos los pacientes reclutados fueron identificables a lo largo del estudio aunque en la base de datos informatizada sus datos figuraban disociados y las claves para la identificación permanecieron debidamente custodiadas por la investigadora principal.

La investigadora mantuvo una lista personal de los números y nombres de los pacientes, que permitía una identificación y comprobación posterior de los registros, si hubiera sido necesario.

2.5.4 DIFUSIÓN DE LOS RESULTADOS

El trabajo presentado es original. La investigadora del estudio se compromete a publicar los resultados del estudio, que serán divulgados a través de comunicaciones y posters en congresos de ámbito nacional y/o internacional, así como en revistas de carácter científico de ámbito nacional y/o internacional.

2.5.5 MEMORIA ECONÓMICA

Este ensayo clínico no supuso ningún gasto extra al hospital donde se realizó, pues no se solicitaron pruebas analíticas o exploraciones complementarias fuera de la práctica médica habitual para esta patología.

El panel de analíticas realizadas no incluidas en el centro hospitalario para esa determinada patología se realizó mediante el montante económico asociado al proyecto de investigación PI1301551 del instituto de Salud Carlos III: “Estudio comparativo de la eficacia y seguridad de una nutrición parenteral formulada con dos lípidos distintos: SMOFlipid® frente a Clinoleic®”.

El equipo investigador y los pacientes enrolados en el estudio no percibieron ninguna compensación económica por participar en este estudio, no existiendo pues conflicto de intereses.

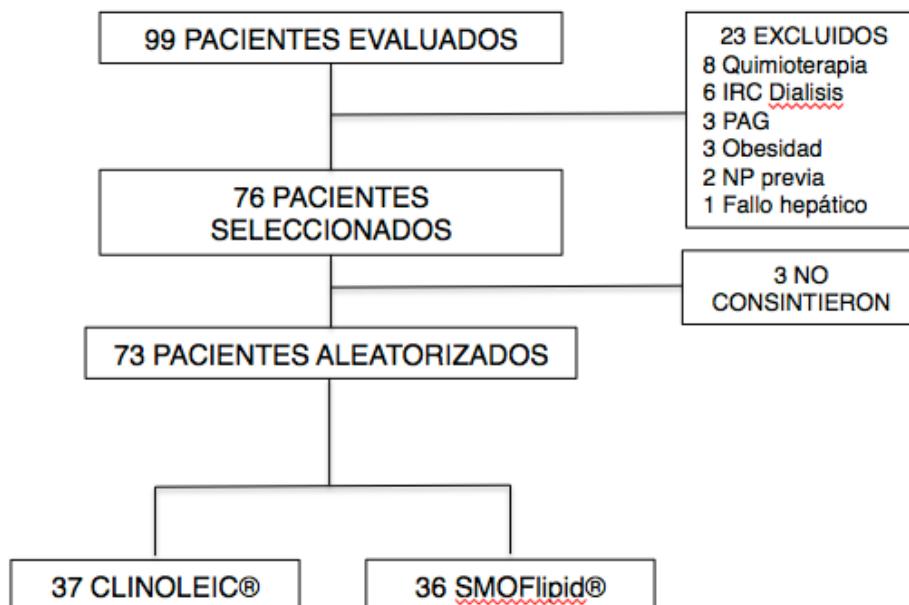
RESULTADOS

4. RESULTADOS

4.1 FLUJO DE PACIENTES

Durante el periodo de reclutamiento de pacientes, entre Mayo de 2014 y Diciembre de 2017, se evaluaron para selección un total de 99 pacientes críticos postquirúrgicos con indicación de NP. Entre ellos se rechazaron 23 por cumplir algún criterio de exclusión. El motivo de exclusión más frecuente fue haber recibido quimioterapia el mes anterior, seguido de la insuficiencia renal crónica (IRC) en hemodiálisis (Figura 5).

FIGURA 5. Flujo de pacientes



Entre los pacientes seleccionados, 3 no aceptaron firmar el consentimiento, por lo que llegaron a la fase de aleatorización un total de 73 pacientes.

Tras la fase de aleatorización por bloques, 37 pacientes recibieron NP con Clinoleic® y 36 con SMOFlipid®.

Los 73 pacientes recibieron NP más de 5 días (criterio de inclusión), pero al control analítico de los 7 días llegaron 33 del grupo Clinoleic® y 31 del grupo SMOFlipid® (p 0.68), y al control analítico del día 14 llegaron 10 del grupo Clinoleic® y 10 de SMOFlipid® (p 0.94).

4.2 ANÁLISIS DE LAS VARIABLES INDEPENDIENTES

4.2.1 Filiación

En nuestra muestra el 67% (49 pacientes) fueron varones, y el 33% (24 pacientes) fueron mujeres. La edad media de los pacientes fue de 70.89 años (DE ± 13).

No existieron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos para estas variables (Tabla 1).

4.2.2 Antecedentes personales

El 7% (5 pacientes) eran diabéticos en tratamiento con insulina, y el 19% (14 pacientes) diabéticos en tratamiento con ADO. Un total de 18 pacientes (25%) presentaba diagnóstico de hiperlipemia controlada con tratamiento. No existieron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos para estas variables (Tabla 1).

Tabla 1. Variables de filiación y antecedentes personales

VARIABLES	CLINOLEIC®	SMOFLIPID®	TOTAL	P
Edad media $\pm$ DE	70.95(± 13)	70.83(± 13)	70.89(± 13)	0.97
Varones n (%)	24(65%)	25(69%)	49 (67%)	0.67
Mujeres n (%)	13(35%)	11(31%)	24 (33%)	
DM insulina n (%)	2 (5%)	3 (8%)	5 (7%)	0.79
DM ADO n (%)	8 (22%)	6 (17%)	14 (19%)	
Hiperlipemia n (%)	7 (19%)	11 (31%)	18 (25%)	0.25

4.2.3 Variables clínicas al inicio de la nutrición parenteral

El motivo más frecuente de ingreso hospitalario fue el abdomen agudo (n 30, 41%), seguido de la cirugía programada (n 26, 36%).

La causa que motivó más ingresos en UCI fue el SIRS (43 pacientes, 59%), seguido a mucha distancia por la dehiscencia de sutura (14 pacientes, 19%).

Al ingreso en UCI los pacientes tenían un APACHE II medio de 16.55 (DE ± 6.9), y un SOFA medio de 5.09 (DE ± 0.56).

A su ingreso en UCI 37 pacientes (51%) tenían disfunción renal aguda.

No existieron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos para estas variables (Tabla 2).

Tabla 2. Variables clínicas al inicio de la NP

VARIABLES	CLINOLEIC®	SMOFLIPID®	TOTAL	P
CRITERIO DE INGRESO HOSPITALARIO				0.70
Abdomen agudo	15(40.5%)	15(41.6%)	30(41%)	
Cirugía programada	12(32.4%)	14(38.8%)	26(35.6)	
Sepsis	2(5.4%)	3(8.3%)	5(6.8%)	
PAG	1(2.7%)	0	1(1.3%)	
Otros	7(18.9%)	4(11.1%)	11(15%)	
CRITERIO DE INGRESO EN UCI				0.80
SIRS	25(67.5%)	18(50%)	43(58.9%)	
Dehiscencia sutura	6(16.2%)	8(22.2%)	14(19.1%)	
Perforación víscera	2(5.4%)	3(8.3%)	5(6.8%)	
Cirugía biliar	0	1(2.7%)	1(1.3%)	
Sepsis	0	1(2.7%)	1(1.3%)	
Insuficiencia respirat	0	1(2.7%)	1(1.3%)	
Cirugía PAG	1(2.7%)	1(2.7%)	2(2.6%)	
Otros	3(8.1%)	3(8.3%)	6(8.2%)	
SOFA*	4.65(± 3.39)	5.53(± 3.42)	5.09(± 0.56)	0.27
APACHE II*	16.27(± 6.87)	16.83(± 7.12)	16.55(± 6.9)	0.73
DISFUNCIÓN RENAL	20(54%)	16(44.4%)	36(49.3%)	0.41

*Media $\pm$ DE

4.2.4 Valoración nutricional al inicio de la NP

4.2.4.1 Medidas antropométricas:

El peso medio de los pacientes estudiados fue de 76.16 Kg (DE $\pm$ 14.23), la altura media 165.25m (DE $\pm$ 8.19), y el IMC medio 27.89 (DE $\pm$ 4.81), no existiendo diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos del estudio para estas variables (Tabla 3).

4.2.4.2 Variables analíticas relacionadas con la situación nutricional:

Al inicio de la NP los valores medios de las proteínas viscerales fueron: albúmina 2.3 g/dl (DE $\pm$ 1.2), prealbúmina 8.68 g/dl (DE $\pm$ 3.8), transferrina 104.28 g/dl (DE $\pm$ 31.01). Los linfocitos medios fueron 1212.45/ml (DE $\pm$ 912). El colesterol total medio al inicio de la NP fue 86.55 mg/dl (DE $\pm$ 35.85), no existiendo diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos del estudio para estas variables (Tabla 3).

Tabla 3. Valoración nutricional al inicio de la NP

VARIABLES*	CLINOLEIC®	SMOFLIPID®	TOTAL	P
Peso	75.78(+14.16)	76.56(+14.50)	76.16(+14.23)	0.21
Talla	166.08(+8.35)	164.39(+8.05)	165.25(+8.19)	0.38
IMC	27.56(+5.25)	28.22(+4.37)	27.89(+4'81)	0.56
Albúmina	2.47(+1.6)	2.19(+0.38)	2.30(+1.2)	0.33
Prealbúmina	9.03(+4.30)	8.29(+3.32)	8.68(+3.8)	0.44
Transferrina	99.8(+26.76)	108.73(+34.63)	104.28(+31.01)	0.27
Linfocitos	1267(+749)	1156(+1062)	1212(+912)	0.60
Colesterol total	89.69(+42.30)	83.30(+27.98)	86.55(+35.85)	0.46

*Media $\pm$ DE

4.2.5 Determinaciones analíticas al inicio de la NP

4.2.5.1 Analítica básica al inicio de la NP

La glucemia media al inicio de la NP fue de 141.55 mg/dl (DE $\pm$ 50.39), la urea media fue 72.22 mg/dl (DE $\pm$ 38.20), la creatinina media 1.62 mg/dl (DE $\pm$ 0.90). Los niveles medios de sodio fueron 142.33 mEq/L (DE $\pm$ 4.79), los de potasio de 4.43 mEq/L (DE $\pm$ 3.70). La

hemoglobina media antes de iniciar la NP fue de 12.66 g/dl (DE $\pm$ 15.67), y el hematocrito medio fue 31.27% (DE $\pm$ 4.56).

No existieron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos del estudio para estas variables (Tabla 4).

Tabla 4. Analítica básica al inicio de la NP

VARIABLES*	CLINOLEIC®	SMOFLIPID®	TOTAL	P
Glucosa	142.19(+63.86)	140.89(+32.06)	141.55(+50.39)	0.91
Urea	68.84(+34.31)	75.69(+42.03)	72.22(+38.20)	0.45
Creatinina	1.54(+0.86)	1.71(+0.94)	1.62(+0.90)	0.41
Sodio	142.24(+5.25)	142.42(+4.33)	142.33(+4.79)	0.88
Potasio	4.95(+5.13)	3.90(+0.69)	4.43(+3.70)	0.23
Hemoglobina	12.86(+17.29)	12.46(+14.06)	12.66(+15.67)	0.12
Hematocrito	31.15 (+4.01)	31.39(+5.12)	31.27(+4.56)	0.83

*Media $\pm$ DE

4.2.5.2 Parámetros de función hepática al inicio de la NP

Los niveles medios de FA al inicio de la NP fueron de 117.76 U/L (DE $\pm$ 117.87), los niveles medios de GGT fueron de 100.69 U/L (DE $\pm$ 210.87), los de GOT 88.07 U/L (DE $\pm$ 268.45), y los de GPT 59.17 U/L (DE $\pm$ 135). La media de LDH al inicio de la NP fue de 280.51 U/L (DE $\pm$ 158.86), y la bilirrubinemia media fue 0.73 mg/dl (DE $\pm$ 1.28).

Tabla 5. Parámetros de función hepática al inicio de la NP

VARIABLES*	CLINOLEIC®	SMOFLIPID®	TOTAL	P
FA	120.97(+137.50)	114.46(+95.50)	117.76(+117.87)	0.82
GGT	115.56(+271.35)	84.94(+119.93)	100.69(+210.87)	0.55
GOT	94.69(+273.12)	81.26(+267.37)	88.07(+268.45)	0.83
GPT	58.22(+106.10)	60.17(+161.66)	59.17(+135)	0.95
LDH	300.22(+192.98)	261.50(+117.67)	280.51(+158.86)	0.37
Bilirrubina T	0.90(+1.7)	0.55(+0.45)	0.73(+1.28)	0.26

*Media $\pm$ DE

No existieron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos del estudio para ninguna de estas variables (Tabla 5).

4.2.5.3 Perfil lipídico al inicio de la NP

El nivel medio de colesterol total al inicio de la NP fue 86.55(DE+35.85) mg/dl, el de triglicéridos 118.52 (DE+ 70.94)mg/dl, el HDL colesterol medio fue 15.80 (DE+ 11.85)mg/dl, el LDL colesterol 47.45 (DE+ 31.88)mg/dl, la ApoA media 57.06 (DE+ 19.73) mg/dl y la ApoB media 63.26 (DE+25.92) mg/dl, no existiendo diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos del estudio para ninguna de estas variables (Tabla 6).

Tabla 6. Perfil lipídico al inicio de la NP

VARIABLES*	CLINOLEIC®	SMOFLIPID®	TOTAL	P
Colesterol	89.69(+42.30)	83.30(+27.98)	86.55(+35.85)	0.46
Triglicéridos	117.86 (+ 70.58)	119.20 (+ 72.33)	118.52 (+ 70.94)	0.93
HDL	15.25 (+ 10.24)	16.37 (+ 13.43)	15.80 (+ 11.85)	0.69
LDL	51.19 (+ 39.57)	43.60 (+ 21.23)	47.45 (+ 31.88)	0.32
ApoA	57.60 (+ 18.55)	56.48 (+ 21.17)	57.06 (+ 19.73)	0.81
ApoB	64.03 (+ 24.44)	62.50 (+ 27.66)	63.26 (+25.92)	0.81

*Media+DE

4.2.5.4 Perfil inflamatorio y antioxidante al inicio de la NP

Al inicio de la NP se midieron los niveles de los marcadores inflamatorios PCR y factor de necrosis tumoral α (TNF α). La PCR media al inicio de la NP fue 22.23 mg/dl (DE + 11.96), y el TNF α medio 5.04 pcg/ml(DE +7.37). También se midieron los niveles medios del antioxidante vitamina E, con un resultado de 885 mcg/dl (DE + 272.92).

Tabla 7. Perfil inflamatorio y oxidante

VARIABLES*	CLINOLEIC®	SMOFLIPID®	TOTAL	P
PCR	18.50 (+10.46)	24.57 (+12.55)	22.23 (+11.96)	0.21
TNF- α	6.03(+6.97)	4.06(+7.77)	5.04(+7.37)	0.60
Vitamina E	754 (+342.12)	951 (+238.62)	885 (+272.92)	0.34

*Media+DE

No existieron diferencias entre los dos grupos del estudio para ninguna de estas variables (Tabla 7).

4.3 COMPOSICIÓN Y DURACIÓN DE LA NUTRICIÓN PARENTERAL

La energía media aportada diariamente por las NP fue de 23.84 kcal/kg/día (DE $\pm$ 2.41), el volumen medio fue 1998'29 ml (DE $\pm$ 264.39). En la composición de macronutrientes, el aporte medio de nitrógeno fue de 0.18 gr/kg/día (DE $\pm$ 0.02), lípidos 0.89 gr/kg/día (DE $\pm$ 0.09), y glucosa 3.02 gr/kg/día (DE $\pm$ 0.39). La media de días durante los cuales se administró NP fue de 12.47 (DE $\pm$ 8.5).

Tabla 8. Composición y duración de la NP

VARIABLES*	CLINOLEIC®	SMOFLIPID®	TOTAL	P
Volumen ml	1991.84(+303)	2004.92(+221.01)	1998.29(+264.39)	0.83
Energía kcal/kg/día	23.39(+2.26)	24.30(+2.57)	23.84(+2.41)	0.21
Nitrógeno gr/kg/día	0.18(+0.02)	0.17(+0.02)	0.18(+0.02)	0.70
Lípidos gr/kg/día	0.89(+0.1)	0.89(+0.08)	0.89(+0.09)	0.72
Glucosa gr/kg/día	3.04(+0.38)	3.01(+0.40)	3.02(+0.39)	0.88
Sodio mEq/día	50.86(+24.79)	61.56(+21.66)	56.14(+23.76)	0.054
Potasio mEq/día	70.65(+26.40)	74.15(+18.27)	72.38(+22.67)	0.51
Calcio mEq/día	8.95(+0.22)	9(+0)	8.97(+0.16)	0.16
Magnesio mEq/día	11.84(+0.83)	11.94(+0.33)	11.89(+0.63)	0.48
Fósforo mmol/día	9.82(+3.21)	9.33(+3.13)	9.58(+3.16)	0.51
Insulina u/día	7.04(+10.41)	5.93(+8.77)	6'49(+9.64)	0.62
Días NP	11.84(+9.08)	13.14(+88.11)	12.48 (+8.58)	0.39

*Media $\pm$ DE

No existieron diferencias estadísticamente significativas en la composición de la NP entre ambos grupos, tanto en macro como en micronutrientes, ni en la duración de la misma (Tabla 8).

4.4 EVOLUCIÓN

Los pacientes de nuestra serie estuvieron ingresados en UCI una media de 18.56 días (DE $\pm$ 31.27), y en el hospital una media de 35.67 días (DE $\pm$ 40.16).

Recibieron VM durante una media de 15 días (DE $\pm$ 29.64), fueron portadores de vía central durante una media de 26.36 días (DE $\pm$ 29.80), y llevaron sonda urinaria durante una media de 25.18 días (DE $\pm$ 32.18).

De nuestros pacientes, 28 murieron durante el periodo de registro (38%). De ellos 16 (30%) lo hicieron durante su ingreso en UCI, 11 (15%) durante su estancia en planta, y 1 (1.3%) falleció después del alta, en los primeros 6 meses. No existieron diferencias significativas entre los dos grupos del estudio para estas variables (Tabla 9).

Tabla 9. Evolución hospitalaria

VARIABLES	CLINOLEIC®	SMOFLIPID	TOTAL	P
Días VM*	17.57($\pm$ 38.98)	12.56($\pm$ 20.31)	15.06($\pm$ 29.64)	0.49
Días vía central*	28.73($\pm$ 38.55)	24.0($\pm$ 21.05)	26.36($\pm$ 29.80)	0.52
Días SU*	26.0($\pm$ 38.33)	24.36($\pm$ 26.04)	25.18($\pm$ 32.18)	0.83
Días UCI*	21.86 ($\pm$ 40.38)	15.17 ($\pm$ 17.64)	18.56 ($\pm$ 31.27)	0.36
Días Hospital*	38.76 ($\pm$ 50.65)	32.50 ($\pm$ 25.67)	35.67 ($\pm$ 40.16)	0.51
Exitus n (%)	14(37.8%)	14(38.9%)	28(38%)	0.95
Exitus UCI	8(21.65%)	8(22.2%)	16(30%)	0.92
Exitus Planta	5(14%)	6(17%)	11(15%)	0.70
Exitus 6m	1(3%)	0	1(1.3%)	0.30

*Media $\pm$ DE

Tabla 10. Evolución hospitalaria: medianas

VARIABLES	CLINOLEIC®	SMOFLIPID	P
Días NP*	10	10	0.73
Días VM*	6	4	0.72
Días vía central*	15	17	0.72
Días SU*	15	15	0.73
Días UCI*	10	8	0.72
Días Hospital*	23	25	0.91

*Medianas

4.5 EFICACIA

4.5.1 Criterio de valoración principal de la eficacia: infecciones nosocomiales

En nuestro estudio, un total de 37 pacientes presentaron algún tipo de infección: 20 (54%) en el grupo Clinoleic® y 17 (47.2%) en el grupo SMOFlipid®, no existiendo una diferencia estadísticamente significativa (p 0.559).

La distribución de los distintos tipos de infección respecto al total, en cada uno de los grupos, se presenta en la tabla 11.

Tabla 11. Distribución de los distintos tipos de infección nosocomial

INFECCIONES	CLINOLEIC®	SMOFLIPID®	NUMERO DE PACIENTES	P
NAVM	5 (12.5%)	4 (12.12%)	9(12.3%)	0.68
ITU	5 (12.5%)	2 (6.06%)	7(9.5%)	0.25
Bacteriemia 1ª	5 (12.5%)	7 (21.21%)	12(16.4%)	0.49
Infección x Catéter	7 (17.5%)	5 (15.15%)	12(16.4%)	0.56
Absceso Periton	7 (17.5%)	10 (30.30%)	17(23.28%)	0.37
Inf Herida Quirúr	10 (25%)	4 (12.12%)	14(19.17%)	0.08
Otras	1(2.5%)	1 (3.03%)	2(2.7%)	0.36
Total infecciones	40(15.44%)	33(13.09%)		0.55
Total pacientes	20(54%)	17(47.2%)		0.17

En las Figuras 6 y 7 FIGURA 6 se aprecia la distribución de los distintos tipos de infección en los grupo CLINOLEIC® y SMOFLIPID® respectivamente.

FIGURA 6. Distribución de los distintos tipos de infección en el grupo CLINOLEIC®

NAVIM ITU BACTERIEMIA 1ª INFECCION CATETER ABSCESO PERITONEAL
INFECCION HERIDA QUIRURGICA OTRAS

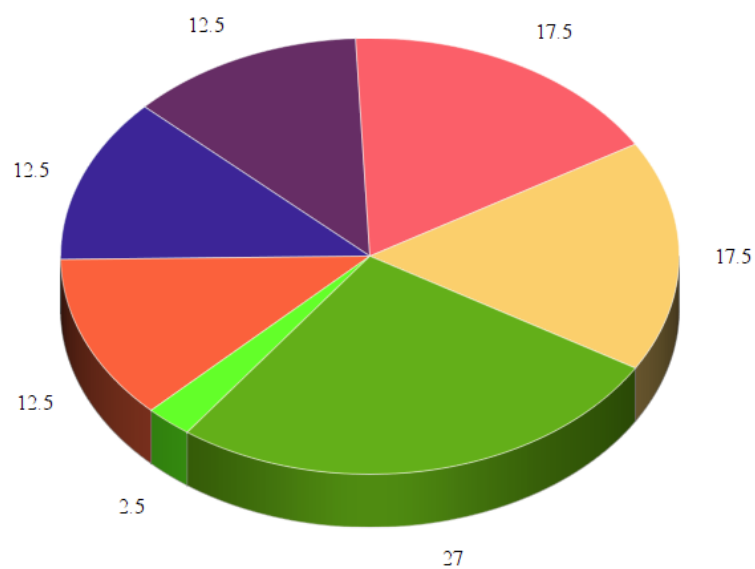
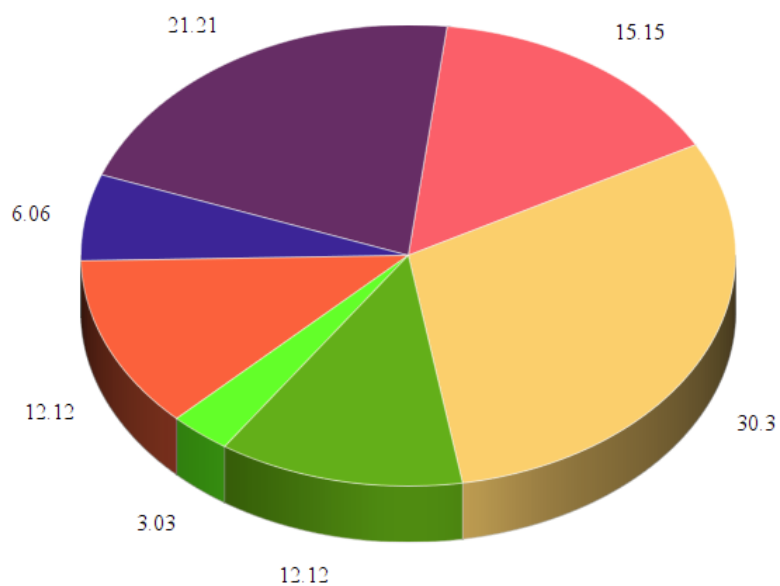


FIGURA 7. Distribución de los distintos tipos de infección en el grupo SMOFLIPID®

NAVIM ITU BACTERIEMIA 1ª INFECCION CATETER ABSCESO PERITONEAL
INFECCION HERIDA QUIRURGICA OTRAS



También se estudió si existía relación entre la aparición de infecciones nosocomiales y haber llevado NP más o menos de 7 días. Al comparar los dos grupos de lípidos entre sí no existieron diferencias significativas en la aparición de infección nosocomial llevando NP menos o más de 7 días, sin embargo, en los pacientes que recibieron SMOFlipid® sí que aparecieron proporcionalmente más infecciones nosocomiales en los que habían recibido NP menos de 7 días, con una diferencia estadísticamente significativa (Tabla 12).

Tabla 12. Distribución de las infecciones según los días de NP

	CLINOLEIC®		SMOFLIPID®		P
	No	Si	No	Si	
Menos 7 días	4	4	2	7	0.17
Más 7 días	13	16	17	10	0.23
P	0.75		0.034		

Con el fin de demostrar la no inferioridad en términos de eficacia terapéutica, definida como la proporción de sujetos con infecciones durante el uso del NP, se llevó a cabo el cálculo de los test Farrington-Manning, Miettinen- Nurminen y Gat-Nam, con un límite de no-inferioridad de 0.1 (10%).

En la tabla 13 se aprecian los intervalos de confianza de la diferencia de proporciones entre ambos grupos de tratamiento y en la tabla 14 los análisis estadísticos de no inferioridad de los test mencionados.

Tabla 13. Intervalos de confianza de la diferencia de proporciones para infección nosocomial

Test	P1	P2	P1-P2	Limite inferior I.Confianza (95%) p1-p2	Limite superior I.Confianza (95%) p1-p2	Amplitud IC
Farrington-Manning	0,5405	0,4722	0,0683	0,070	0,066	0,004
Miettinen-Nurminen	0,5405	0,4722	0,0683	0,069	0,064	0,005
Gat-Nam	0,5405	0,4722	0,0683	0,070	0,065	0,005

Tabla 14. Análisis estadístico de no inferioridad para infección nosocomial

Test	P1	P2	P1-P2	Valor estadístico de la prueba	Nivel de probabilidad	Rechazo H0 con $\alpha=0,05$
Farrington-Manning	0,5405	0,4722	0,0683	0,151	0,0013	Si
Miettinen-Nurminen	0,5405	0,4722	0,0683	0,125	0,0014	Sí
Gat-Nam	0,5405	0,4722	0,0683	0,187	0,0013	Sí

Todos los test obtuvieron un valor de $p < 0,05$, por lo que se puede rechazar la hipótesis nula de que la proporción de infecciones entre el uso de diferentes tipos de lípidos en NTP es igual o superior al 5%, lo que indica que el uso de Clinoleic® no es inferior frente al uso de SMOFlipid® en términos de eficacia terapéutica.

4.5.2 Criterios de valoración secundaria de la eficacia:

4.5.2.1 Criterios de evolución clínica

-Criterio de valoración secundaria 1: Disminución de los días de ventilación mecánica.

El grupo que recibió NP con Clinoleic® precisó soporte con VM una media de 17.57 días ($DE \pm 38.98$), y el grupo SMOFlipid® una media de 12.56 días ($DE \pm 20.31$), no existiendo diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos (Tabla 15).

-Criterio de valoración secundaria 2: Disminución de la estancia en UCI.

El grupo que recibió NP con Clinoleic® permaneció ingresado en UCI una media de 21.86 días ($DE \pm 40.38$), y el grupo SMOFlipid® una media de 15.17 días ($DE \pm 17.64$), no existiendo una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos (Tabla 15).

-Criterio de valoración secundaria 3: Disminución de la estancia hospitalaria.

El grupo que recibió NP con Clinoleic® permaneció ingresado en el hospital una media de 38.76 días ($DE \pm 50.65$), y el grupo SMOFlipid® una media de 32.50 días ($DE \pm 25.67$),

no existiendo una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos (Tabla 15).

Tabla 15. Criterios de evaluación secundaria de la eficacia

	CLINOLEIC®	SMOFLIPID®	P
Días VM*	17.57(+38.98)	12.56(+20.31)	0.22
Días en UCI*	21.86(+40.38)	15.17(+17.64)	0.16
Días en Hospital*	38.76(+50.65)	32.50(+25.67)	0.12

*Media±DE

4.5.2.2 Parámetros analíticos

- Criterio de valoración secundaria 4: Mejoría de los marcadores de respuesta nutricional.

En nuestra serie no existieron diferencias estadísticamente significativas en los parámetros analíticos clásicamente relacionados con la respuesta nutricional: albúmina, prealbúmina, transferrina y linfocitos totales al comparar las determinaciones del primer y séptimo día (Tabla 16), ni entre los días 7 y 14 (Tabla 17) entre ambos grupos de tratamiento.

Tabla 16. Parámetros nutricionales día1/día 7

Día 1/Día 7	CLINOLEIC®		SMOFLIPID®		P
	Aumenta	No aumenta	Aumenta	No aumenta	
Albúmina	0	32	0	28	-
Prealbúmina	13 (38.23%)	21	15 (48.38%)	16	0.40
Transferrina	3 (11.11%)	24	2 (7.4%)	25	0.89
Linfocitos totales	1(2.8%)	34	0	31	0.50

Tabla 17. Parámetros nutricionales día 7/día 14

Día 7/Día 14	CLINOLEIC®		SMOFLIPID®		P
	Aumenta	No aumenta	Aumenta	No aumenta	
Albúmina	0	8	0	10	-
Prealbúmina	0 (0%)	9	4(28.5%)	10	0.20
Transferrina	1(16.6%)	5	1(14.3%)	7	0.82
Linfocitos totales	3(33.3%)	6	1(20%)	4	0.17

-Criterio de valoración secundaria 5: Evolución del perfil lipídico.

No existieron diferencias estadísticamente significativas en los parámetros analíticos relacionados con el perfil lipídico al comparar las determinaciones del primer y séptimo día (Tabla 18), ni entre los días 7 y 14 (Tabla 19) entre ambos grupos de tratamiento.

Tabla 18. Perfil lipídico día 1/día 7

Día 1/Día 7	CLINOLEIC®			SMOFLIPID®			P
	Aumenta	Igual	Disminuye	Aumenta	Igual	Disminuye	
Colesterol T	11(34.3%)	18 (56%)	3(9.3%)	11(36.6%)	18 (60%)	1(3.3%)	0.62
HDL Col	1 (3.1%)	1 (3.1%)	30(93.7%)	1 (3.3%)	1 (3.3%)	28(93.3%)	0.99
LDL Col	2 (6.6%)	2 (6.6%)	26(86.6%)	4 (13.3%)	0	26(86.6%)	0.66
Triglicéridos	6	29	2	7	28	1	0.81
Apo A	0	30 (100%)	0	0	27 (100%)	0	-
Apo B	9 (33.3%)	17 (62.9%)	1(3.7%)	14 (53.8%)	10 (38.4%)	2(7.7%)	0.20

Tabla 19. Perfil lipídico día 7/día 14

Día 7/Día 14	CLINOLEIC®			SMOFLIPID®			P
	Aumenta	Igual	Disminuye	Aumenta	Igual	Disminuye	
Colesterol T	1(11.1%)	8 (88%)	0	2(20%)	7 (70%)	1(10%)	0.50
HDL Col	3 (27.27%)	0	8(72.7%)	0	0	7(100%)	0.13
LDL Col	0	1 (10%)	9(90%)	3 (30%)	1	6(60%)	0.16
Triglicéridos	18	2	17	18	1	17	0.85
Apo A	0	8 (100%)	0	0	10 (100%)	0	-
Apo B	2 (25%)	6 (75%)	0	1 (12.5%)	7 (87.5%)	0	0.52

-Criterio de valoración secundaria 6: Variación de los marcadores de inflamación (PCR y TNF α)

Tras 7 días de tratamiento, el 32% de los pacientes presentaban cifras de TNF α estables, un 44% habían aumentado los niveles más de un 50%, y el 24% lo habían disminuido en más de un 50%. En ningún caso existieron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos de tratamiento.

Tampoco existieron diferencias estadísticamente significativas en las variaciones de los niveles de PCR (Tabla 20).

Tabla 20. Variación de los marcadores de inflamación

Día 1/Día 7	CLINOLEIC®			SMOFLIPID®			P
	Aumenta	Igual	Disminuye	Aumenta	Igual	Disminuye	
TNF α	11(40.7%)	9 (33.3%)	7(25.9%)	11(47.8%)	7 (30.4%)	5(21.7%)	0.87
PCR	1	3	2	0	5	7	0.27

4.6 SEGURIDAD

4.6.1 Criterio de valoración principal de la seguridad: Mortalidad

De nuestros pacientes, un total de 28 (38%) murió durante el periodo de registro: 14 (37.8%) en el grupo Clinoleic®, y 14 (38.9%) en el grupo SMOFlipid®. De ellos 16 (30%) lo hicieron durante su ingreso en UCI: 8 (21.65%) del grupo Clinoleic®, y 8 (22.2%) del grupo SMOFlipid®. Un total de 11 pacientes (15%) fallecieron durante su estancia en planta: 5 (14%) en el grupo Clinoleic®, y 6 (17%) en el grupo SMOFlipid®. Sólo 1 paciente del grupo Clinoleic® (1.3%) falleció después del alta, en los primeros 6 meses de seguimiento.

No existieron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos del estudio para estas variables (Tabla 21).

Tabla 21. Exitus

	CLINOLEIC®	SMOFLIPID®	TOTAL	p
Exitus (n%)	14(37.8%)	14(38.9%)	28(38%)	0.95
Exitus UCI	8(21.65%)	8(22.2%)	16(30%)	0.92
Exitus Planta	5(14%)	6(17%)	11(15%)	0.70
Exitus 6m	1(3%)	0	1(1.3%)	0.30

Tabla 22. Test de no inferioridad de la mortalidad

Variable	Lípido		Prueba	P valor
MORTALIDAD	CLINOLEIC®	SMOFLIPID®		
SI	16 (43%)	15(42%)	$\chi^2(2)=0,019$	0,892
NO	21 (57%)	21 (58%)		

Con el objetivo de demostrar la no inferioridad en términos de eficacia terapéutica, definida como la proporción de sujetos que fueron éxitos durante el uso del NP, se llevó a cabo el cálculo de los test Farrington-Manning, Miettinen- Nurminen y Gat-Nam, con un límite de no-inferioridad de 0,1 (10%).

En la Tabla 23 se aprecian los intervalos de confianza de la diferencia de proporciones entre ambos grupos de tratamiento y en la Tabla 24 los análisis estadísticos de no inferioridad de los test mencionados.

Como se aprecia en la Tabla 23, todos test obtuvieron un valor de $p < 0,05$, por lo que se puede rechazar la hipótesis nula de que la proporción de exitus entre el uso de diferentes tipos de lípidos en NTP es igual o superior al 5%, lo que indica que el uso de Clinoleic® no es inferior de frente al uso de SMOFlipid® en términos de eficacia terapéutica.

Tabla 23. Intervalos de confianza de la diferencia de proporciones

Test	P1	P2	P1-P2	Limite INFERIOR DEL INTERVALO DE CONFIANZA (95%) p1-p2	Limite SUPERIOR DEL INTERVALO DE CONFIANZA (95%) p1-p2	Amplitud IC
Farrington-Manning	0,4324	0,4167	0,0157	-0,0128	0,0442	0,057
Miettinen-Nurminen	0,4324	0,4722	0,0157	-0,0123	0,0440	0,046
Gat-Nam	0,4324	0,4722	0,0157	-0,0128	0,0442	0,057

Tabla 24. Análisis estadísticos de no inferioridad

Test	P1	P2	P1-P2	Valor estadístico de la prueba	Nivel de probabilidad	Rechazo H0 con $\alpha=0,05$
Farrington-Manning	0,4324	0,4167	0,0157	0,545	0,2376	Si
Miettinen-Nurminen	0,4324	0,4722	0,0157	0,533	0,2391	Sí
Gat-Nam	0,4324	0,4722	0,0157	0,547	0,2374	Sí

4.6.2 Criterios de valoración secundaria de la seguridad

4.6.2.1 Criterio de valoración secundaria 1: Alteración de la función hepática como complicación de la NP.

No existieron diferencias estadísticamente significativas en los parámetros analíticos relacionados con la función hepática: GOT, GPT, GGT, LDH y Bilirrubina total al comparar las determinaciones del primer y séptimo día (Tabla 25), ni entre los días 7 y 14 (Tabla 26) entre los dos grupos de tratamiento.

Tabla 25. Perfil hepático día 1/día 7

Día 1/Día 7	CLINOLEIC®		SMOFLIPID®		P
	Aumenta	No aumenta	Aumenta	No aumenta	
GOT	9 (29%)	22	6 (20%)	24	0.41
GPT	11(34%)	21	8 (26.6%)	22	0.51
LDH	7 (25.9%)	20	6 (21.4%)	22	0.92
FA	14 (42%)	19	16 (53%)	14	0.68
Brb T	8 (25%)	24	9 (31%)	20	0.85

Tabla 26. Perfil hepático día 7/día 14

Día 7/Día14	CLINOLEIC®		SMOFLIPID®		P
	Aumenta	No aumenta	Aumenta	No aumenta	
GOT	2 (28.5%)	5	2 (20%)	8	0.68
GPT	1 (12.5%)	7	3 (30%)	7	0.37
LDH	2 (28.5%)	5	1 (14.28)	6	0.78
FA	4 (50%)	4	5 (50%)	5	0.49
Brb T	1 (12.5)	7	3 (33.3%)	6	0.54

4.6.2.2 Criterio de valoración secundaria 2: Aparición de hipertrigliceridemia o hipercolesterolemia como complicación de la NP.

En los controles a los 7 y 14 días, ningún paciente de ninguno de los dos grupos presentó cifras de colesterol total compatibles con hipercolesterolemia (Tabla 27 y 28).

En el control a los 7 días, 5 pacientes del grupo Clinoleic® (15.6%) y 3 del grupo SMOFlipid® (10%) presentaron hipertrigliceridemia.

Pasados 14 días desde el inicio de la NP, 2 pacientes del grupo Clinoleic® (22.2%) y 4 pacientes del grupo SMOFLIPID® (40%) presentaron hipertrigliceridemia.

En ningún caso las diferencias fueron estadísticamente significativas entre los dos grupos de tratamiento

Tabla 27. Hiperlipidemia día 1/7

Día 1/7	CLINOLEIC®		SMOFLIPID®		P
	Si	No	Si	No	
Hipercolesterolemia	0	33	0	31	-
Hipertrigliceridemia	5 (15.6%)	27	3 (10%)	27	0. 87

Tabla 28. Hiperlipidemia día 7/14

Día 7/14	CLINOLEIC®		SMOFLIPID®		P
	Si	No	Si	No	
Hipercolesterolemia	0	9	0	10	-
Hipertrigliceridemia	2 (22.2%)	7	4 (40%)	6	0. 40

DISCUSIÓN

5. DISCUSIÓN

Las emulsiones lipídicas constituyen una parte esencial de la NP que puede asociar distintos efectos inmunomoduladores dependiendo de la ratio Ω_6/Ω_3 de los ácidos grasos que la componen.

Estudios recientes han demostrado los beneficios de incrementar la dosis de AGPI Ω_3 sobre la evolución de pacientes quirúrgicos, principalmente en lo que se refiere a disminución de complicaciones infecciosas y estancia hospitalaria. La mayor parte de estos estudios compara las llamadas EL de 3ª generación con sus predecesoras AS, LCT o MCT/LCT(58,71–75,78,114).

Por otra parte, las EBAO también han demostrado ventajas frente a sus antecesoras y continúan siendo una opción muy válida en pacientes que requieren NP(60,115). A pesar de ello los estudios comparando ambas EL entre sí son muy escasos e incluyen pocos y diferentes tipos de pacientes(66,82,95,96).

En nuestro estudio se compara la eficacia y seguridad de dos EL, una basada en aceite de oliva, y otra suplementada con AGPI Ω_3 procedente de aceite de pescado (AP), en una población de pacientes críticos postquirúrgicos de cirugía abdominal.

Los resultados, como los de cualquier otro estudio de características similares, deberán extrapolarse con precaución, ya que en la seguridad y eficacia de una técnica como la administración de NP participan muchos y muy distintos elementos que abarcan desde las características del paciente y la indicación, hasta la administración o cuidados de la vía de acceso, además de otros factores intercurrentes que pueden condicionar la evolución de los pacientes.

Nuestro propósito ha sido comparar la eficacia y seguridad de las dos fórmulas lipídicas en un entorno lo más homogéneo posible, con el fin de aclarar la idoneidad en la indicación de uno u otro lípido y aportar nuestra experiencia en un campo en constante evolución como es el soporte nutricional del paciente crítico postquirúrgico.

5.1. ANÁLISIS DE LAS VARIABLES INDEPENDIENTES

Dado el gran número de variables que pueden influir en la morbi-mortalidad del paciente crítico, este estudio pretende recoger todas aquellas variables independientes sobre las que existe evidencia de que pueden influir sobre parámetros clínicos o analíticos en pacientes críticos sometidos a NP.

Este trabajo se diseñó como un estudio aleatorizado en el que los pacientes se asignaron de forma aleatoria a cada grupo de tratamiento; esta técnica asegura que las variables extrañas que pudieran influir en los resultados tengan la misma probabilidad de actuar en ambos grupos. Es por ello que ninguna de las variables independientes analizadas presentó diferencias estadísticamente significativas.

5.1.1 Filiación

La distribución de los pacientes por género y edad fue homogénea en nuestro grupo. La edad media fue de 70.89 años DE ± 65 , muy similar a la de los pacientes del grupo de Piper (70.5 años), pero mayor que la de los de Gultekin y Badía-Tahull (62.9 y 63.66 años respectivamente)(66,82,95). Estos resultados podemos interpretarlos en el contexto de un área de salud con una pirámide de población cada vez más envejecida en la que el 19% eran mayores de 60 años en 2016, un 2% más que tan solo 5 años antes (98). En nuestra área de salud, M. Vicente estudió un grupo de 300 pacientes con dehiscencia de sutura de cáncer de colon, en los que describe una edad media de 70.55 años (DE ± 11)(116).

Como se puede apreciar en nuestro entorno, el envejecimiento de la población de pacientes críticos es una realidad a la que nos venimos enfrentando en los últimos años coincidiendo con la presencia de avances tecnológicos imparables, un aumento de la esperanza de vida y la mejora de la calidad de esta. Sin embargo, aunque la edad se relaciona con el pronóstico y se incluye en índices como el APACHE II, otros factores como la gravedad de la enfermedad que condiciona el ingreso, las comorbilidades y la situación funcional previa, parecen ser los auténticos determinantes de la situación funcional y la mortalidad(117).

5.1.2 Antecedentes personales

El 7% de los pacientes de nuestro estudio eran diabéticos en tratamiento con insulina, y el 19% diabéticos en tratamiento con antidiabéticos ADO, lo cual supone un total de 19 pacientes (26%) con diagnóstico de DM. Esta cifra es superior a la descrita por Valverde en su estudio de prevalencia de la diabetes en la región de Murcia, que la establece en un 11%(118).

Para interpretar la alta prevalencia de DM en nuestra población debemos tener en cuenta que el diagnóstico de DM aumenta considerablemente cuando se asocia con la edad; el estudio DIAGERCA por ejemplo muestra una prevalencia del 26.4% en una población de 1952 ancianos institucionalizados en la provincia de Cádiz(119). Cuando se analiza por grupos de edad, el ya citado estudio de Valverde revela un diagnóstico de DM en el 31% en varones y el 27.8% en mujeres cuando estos superan los 70 años(118).

También se sabe que la DM es más prevalente en poblaciones con sobrepeso; Felix-Redondo et al, tras revisar 28887 pacientes de 11 regiones españolas muestran una prevalencia de DM que oscila desde el 8.7% en pacientes con peso normal, hasta 25.5% en presencia de obesidad(120). Cabe recordar que los pacientes de nuestro estudio tienen un IMC medio de 27.89.

Hay que tener en cuenta que la diabetes disminuye la respuesta inmune y altera la función endotelial favoreciendo la aparición de infecciones y modificando la respuesta a la sepsis, por lo que es importante conocer este antecedente; sin embargo, aún no está completamente establecido en qué magnitud la diabetes en sí compromete el pronóstico del paciente crítico, ya que actualmente parecen más determinantes otros factores como el control o la variabilidad glucémica(121).

Respecto al antecedente de alteración del perfil lipídico, un total de 18 pacientes (25%) presentaba diagnóstico de hiperlipemia controlada con tratamiento en el momento del ingreso. Esta cifra coincide con la prevalencia del 24.3% establecida por el estudio HISPALIPID tras analizar una muestra de 33.913 pacientes de 15 comunidades autónomas(122).

Existe evidencia científica de que la presencia de hiperlipemia también podría condicionar la respuesta metabólica a la NP. En un estudio retrospectivo de 101 pacientes no críticos con NE o NP, MJ Ocón describe que la hipertrigliceridemia al inicio del soporte nutricional es, junto con el IMC y el aporte de glucosa superior a 3.1 g/kg/día, factor de riesgo independiente para el desarrollo de hipertrigliceridemia(90).

5.1.3 Variables clínicas al inicio de la nutrición parenteral

La situación clínica del paciente durante la NP influye decisivamente sobre su evolución. Los procedimientos quirúrgicos constituyen un tipo específico de trauma parcialmente controlado que causa importantes cambios en el funcionamiento de múltiples sistemas con el objetivo de restaurar la homeostasis y reparar los tejidos. Junto con los eventos metabólicos propios de su situación de estrés, el paciente quirúrgico corre el riesgo de presentar complicaciones tanto de la propia cirugía (hemorragia, fístulas, dehiscencias..) como derivadas de las técnicas invasivas a que se ve sometido en el postoperatorio (VM, catéteres intravasculares..) que le hacen muy susceptible de sufrir infecciones nosocomiales.

En este contexto, el soporte nutricional pretende proporcionar energía para un óptima recuperación y cicatrización, aunque en el postoperatorio inmediato es posible que solo sea capaz de contrarrestar mínimamente el catabolismo muscular(2). Además existe evidencia de que el déficit calórico y proteico tiene una influencia negativa sobre el pronóstico de pacientes críticos postquirúrgicos, disminuyendo sus posibilidades de ser dados de alta a domicilio(123). Por todo esto en las últimas décadas se han publicado numerosos estudios que analizan la influencia del soporte nutricional del paciente quirúrgico tanto en el periodo pre como postoperatorio, así como guías y recomendaciones que intentan optimizar este soporte(2,106,124,125).

Los pacientes incluidos nuestro estudio habían sido sometidos a cirugía abdominal programada o urgente, y su situación de gravedad clínica había provocado el ingreso en UCI , bien en el preoperatorio o durante el postoperatorio inmediato. Pormenorizando, la causa más frecuente de ingreso hospitalario fue la cirugía urgente por abdomen agudo (n 30, 41%), seguido de la cirugía programada (n 26, 36%).

Como ya se ha mencionado, la indicación de ingreso en UCI podía ocurrir directamente desde el Servicio de Urgencias, antes de la cirugía urgente, pero en la mayoría de los casos los pacientes ingresaban desde Quirófano o Reanimación por mala evolución e inestabilidad hemodinámica durante la cirugía o en el postoperatorio inicial. Esta situación se corresponde con el hecho de que la causa más frecuente de ingreso en UCI fuera el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS).

El SIRS se caracteriza por ser una reacción inflamatoria anormal y generalizada que se produce a distancia del lugar de la lesión, como expresión de la pérdida de control de la inflamación local(126). Como se expone en la introducción, la agresión provoca una respuesta metabólica que lleva al paciente a una situación de riesgo nutricional en la que el soporte especializado se hace imprescindible(1).

La cirugía mayor puede inducir un SIRS que en ocasiones es difícil de distinguir de las complicaciones sépticas precoces; Mokart describe SIRS sin causa infecciosa en un 32% de pacientes en el postoperatorio de resección de tumores digestivos(127).

No existen actualmente en la literatura estudios con las características concretas de nuestros pacientes, si bien en el de Piper, con pacientes de cirugía abdominal o maxilofacial, también describen un ingreso inicial en UCI con al menos 2h de VM, aunque el hecho de que la duración media de la VM fuera solo de 8h, junto con otros datos evolutivos, nos hace pensar que eran pacientes con un menor grado de complejidad(82).

Los demás estudios que comparan EBAO vs EL suplementadas con AP son el de Badía-Tahull con pacientes quirúrgicos de cirugía abdominal programada, el de Gultekin con pacientes sépticos de origen quirúrgico o no, y el de Deshpande con neonatos(66,95,96). La ausencia de estudios comparables en cuanto al motivo de ingreso hace más necesario el análisis de variables clínicas que muestren las características de nuestros pacientes.

La primera variable clínica comparada fue el APACHE II al ingreso en UCI. Nuestros pacientes tenían un APACHE II medio de 16.55 (DE ± 6.9). Aunque este dato no figura en ninguno de los estudios que comparan EBAO vs EL enriquecidas con AP, sí

encontramos otros estudios que nos muestran que nuestros pacientes se encuentran en un rango normal respecto a este índice de gravedad.

Sanchez Casado et al revisaron las escalas pronósticas de los pacientes ingresados a lo largo de 2 años en una UCI polivalente de un hospital de tercer nivel, describiendo un APACHE II medio de 18.6(DE $\pm$ 8.6), cifra que descendía a 16.3($\pm$ 6.9) en los pacientes que sobrevivían(128). Ascanio et al describen un APACHE II medio de 16 en una población de 462 pacientes críticos postoperados de peritonitis fecaloidea(129). En el caso de los pacientes críticos, Bonet et al en su revisión de 370 pacientes críticos médicos y quirúrgicos sometidos a NP (estudio ICOMEP I), describen un APACHE II medio de 17(130).

La importancia del índice APACHE II (1985) es su capacidad para estratificar a los pacientes críticos por su riesgo de mortalidad hospitalaria, por lo que se ha consolidado como un elemento imprescindible para clasificar y comparar a estos pacientes (103). Además existe una relación entre la gravedad del paciente y su estatus nutricional. Esta relación se materializa en la inclusión del APACHE II en el NUTRIC score, índice de riesgo nutricional desarrollado por Heyland en 2011(8).

Otra escala pronóstica ampliamente utilizada en UCI es el *sepsis-related organ failure assessment score* (SOFA) (1994) confeccionado por la *European society of intensive medicine* (ESICM) para describir cuantitativa y objetivamente el grado de disfunción orgánica de los pacientes. Aunque el fracaso multiorgánico es una causa mayor de morbilidad y mortalidad en el paciente crítico, el SOFA no es un índice de mortalidad y no compite con los ya existentes sino que los complementa(102). El SOFA medio de nuestros pacientes fue 5.09 (DE $\pm$ 0.56). Este resultado es muy similar al del estudio ICOMEP, en el que se describe un SOFA de 5, y al del grupo de Tridente de pacientes postoperados de peritonitis fecaloidea con un SOFA medio de 6(129,130).

En la UCI también se utiliza como criterio de gravedad, en en contexto de la disfunción multiorgánica, la disfunción renal aguda. Esta es una complicación común en los pacientes críticos, con una alta morbimortalidad atribuible, y cuya alta prevalencia se explica por anormalidades fisiológicas que incluyen vasodilatación periférica, disminución del gasto cardíaco y del volumen intravascular entre otras(131). Mas Font

et al describen que casi el 40% de los fracasos renales agudos intrahospitalarios ocurren en el periodo perioperatorio, especialmente de cirugía cardíaca, y obedecen a isquemia, hipoxia, inflamación y nefrotoxicidad, a lo que últimamente se ha añadido la hipotensión intraoperatoria(132).

En el momento de iniciar la NP el 49% de nuestros pacientes presentaba criterios analíticos de disfunción renal aguda definida como AKIN>1 o RIFLE>R (108,109). Únicamente en el trabajo de Badía Tahull se especifica la función renal basal, con tan solo un 11.3% de pacientes con signos de daño renal, pero su población no estaba constituida por pacientes críticos(66).

Zhang et al, en una reciente revisión de 1.731 pacientes postquirúrgicos de 30 UCIs, describen una incidencia de daño renal agudo según los criterios KDIGO del 44.8%, y relacionan su aparición tras un análisis multivariante con la presencia de cirugía urgente, cirugía cardíaca, balance positivo de fluidos, uso de diuréticos, sepsis, SOFA y APACHE II(133). Tezcan et al describen una incidencia algo menor, del 39%, en un grupo de 5.1457 adultos postoperados de cirugía mayor, pero, nuevamente, no se trataba de pacientes críticos(134).

5.1.4 Valoración nutricional al inicio de la NP

Como se explica en la introducción, la valoración nutricional del paciente crítico es un proceso complejo y multifactorial. En la HRD de nuestros pacientes se recogieron algunas variables que si bien no tienen un valor real como marcadores del estado nutricional, se incluyen de manera habitual en los estudios de referencia, y nos ayudan a comprobar que nuestros grupos son homogéneos(66,70,95).

El IMC medio de nuestros pacientes fue 27.89 ± 4.81 , muy parecido al grupo de Piper (27.3) y algo mayor que el Badía Tahull (23.33)(66,82). Estas cifras reflejan la alta prevalencia de sobrepeso en nuestro medio y se corresponden con la media descrita para la población española mayor de 55 años en 2016 por el estudio ENPE (28.4 ± 4 con IC 95%)(135).

Existen datos que permiten relacionar la mortalidad con el IMC de los pacientes en los dos grupos extremos: malnutridos y obesos mórbidos(136). La obesidad influye en los órganos y sistemas alterando la normal respuesta fisiológica a la enfermedad, y pudiendo impedir o dificultar la capacidad de adaptación al estrés del paciente. Sin embargo, la influencia de la obesidad en la evolución final del paciente crítico sigue siendo motivo de controversia(137).

También se analizó el valor de la albúmina, prealbúmina y transferrina en sangre. Los valores medios de albúmina al inicio de la NP fueron 2.3g/dl ($DE \pm 1.2$), similares a los del grupo de Badía Tahull (2.8g/dl) y algo mayores que los de Piper (1.65 g/dl)(66)(82). Estas cifras también concuerdan con las aportadas con el estudio español ICULIPID que describe una albúmina basal media de 2.41g/dl(70).

Las cifras medias de prealbúmina también fueron comparables a las de los estudios de referencia (8.68 mg/dl en nuestro grupo frente a 8.65mg /dl en el grupo de Gultekin)(95).

El descenso de las proteínas séricas tradicionales (albúmina, prealbúmina, transferrina) es, como referimos en la introducción, un reflejo de la respuesta de fase aguda y no evidencia por tanto la situación nutricional del paciente. Aun así es frecuente encontrar su medición tanto en la clínica como en la literatura especializada. Actualmente a la albúmina se le atribuye más un valor pronóstico relacionado con la evolución de la enfermedad, que un papel en el *screening* nutricional(3). En esta línea, Yin et al estudiaron 116 pacientes sépticos concluyendo que un nivel de albúmina <2.92g/dl se asociaba de manera independiente con un aumento de la mortalidad a los 28 días(138).

Esta relación también se ha establecido en pacientes quirúrgicos. Chiang et al revisaron 3998 pacientes operados de cáncer colorrectal llegando a la conclusión de que entre los pacientes con un nivel de albúmina inferior a 3.5g/dl, cada aumento de 0.1g/dl en la albúmina preoperatoria se correspondía con un descenso de la mortalidad del 17.7%(139).

La prealbúmina, aunque por su vida media más corta podría tener más valor como predictor de riesgo nutricional, en el contexto inflamatorio del paciente crítico tampoco ha demostrado ser un parámetro de utilidad ni con un valor pronóstico establecido. Aún así, un nivel de prealbúmina bajo puede interpretarse como una señal para identificar a los pacientes en riesgo que precisan de forma especial una valoración y un soporte nutricional adecuados(22).

5.1.5 Determinaciones analíticas básicas al inicio de la NP

En nuestro estudio las determinaciones de analítica básica (glucosa, urea, creatinina, sodio, potasio, hemoglobina y hematocrito) al inicio de la NP fueron homogéneas en los dos grupos. Respecto a los resultados de dichas determinaciones, los únicos parámetros en rango patológico fueron la urea y creatinina, con una media de 72.22 mg/dl y 1.62 mg/dl respectivamente, acorde con la prevalencia de insuficiencia renal aguda descrita y comentada en los apartados anteriores.

Disponer de una analítica básica de los pacientes a los que se va a iniciar NP forma parte de la mayoría de los protocolos hospitalarios. Este hecho favorece el análisis de la evolución de los distintos parámetros en respuesta no solo a la evolución clínica del paciente sino a la posible influencia que pueda tener la NP sobre ellos. Además en algunos casos la analítica basal del paciente puede influir sobre la elección de la EL. Destacamos el estudio de Llop Talaverón et al, en el que se revisó la analítica basal de 460 pacientes que iban a ser sometidos a NP encontrando asociación entre los parámetros analíticos de afectación renal y la EL elegida, de manera que a los pacientes con analítica sugestiva de fracaso renal se les pautaba AGPI Ω_3 con más frecuencia en un intento de minimizar la respuesta inflamatoria y el fracaso multiorgánico(140). En nuestro estudio no se encontraron diferencias en ningún parámetro analítico entre los grupos, por lo que se descarta su posible influencia de estos sobre la posterior evolución de los pacientes.

5.1.6 Parámetros de función hepática al inicio de la NP

En la primera determinación analítica nuestros pacientes mostraron unas cifras medias de GOT y GPT por encima de los valores de referencia (GOT 88.07 U/L, GPT 59.17 U/L).

Esto difiere del trabajo de Piper que muestra unas GOT y GPT basales en límites normales, lo cual es comprensible si tenemos en cuenta que la alteración de la función hepática fue criterio de exclusión en su estudio cuyo objetivo era precisamente comparar la respuesta hepática a la NP(82).

En el trabajo de Llop Talaveron se describe un 29.5% de pacientes con signos de disfunción hepática al inicio de la NP, circunstancia que se asoció con la elección de MCT-AS en vez de EL enriquecidas con AGPI Ω_3 , de acuerdo con las recomendaciones de las guías ESPEN 2009 (35,140).

Desde que se realizó la primera descripción de disfunción hepática en el contexto de una infección postquirúrgica por Schmid et al en 1965, esta entidad se ha relacionado con distintas situaciones de shock y trauma, de tal forma que en 1975 se incluyó en la definición del síndrome de fracaso multiorgánico y en 1990 los trabajos de Dahn y Wann expusieron su fisiopatología en pacientes con SIRS(141–144).

En el paciente postoperatorio complicado, la disfunción hepática puede estar directamente relacionada con una situación de SIRS o de sepsis, pero en ocasiones su etiología puede ser hipóxica, secundaria a una situación de inestabilidad hemodinámica o shock durante la intervención(145).

5.1.7 Perfil lipídico al inicio de la NP

Al inicio de la NP los pacientes de ambos grupos presentaban cifras de colesterol total, triglicéridos, HDL y LDL dentro de límites normales; esto es comprensible si recordamos que entre los criterios de exclusión de nuestro estudio se encuentra la hiperlipemia mal controlada pese a tratamiento. Del mismo modo en el estudio de Piper los pacientes tenían unas cifras de lípidos en sangre normales al inicio del estudio, dado que la hiperlipemia fue también uno de los criterios de exclusión(82). En el estudio de Gultekin, en el que no existía esa limitación, los niveles de triglicéridos en la determinación basal fueron superiores a los valores de referencia(95).

Aunque estudios experimentales sugieren un mayor aclaramiento de triglicéridos asociado al uso de EL con AP, persiste cierta controversia sobre los mecanismos de

este aclaramiento, y las guías actualmente no proponen la utilización de una u otra EL ante la presencia de hipertrigliceridemia al inicio de la NP(140,146).

También se analizaron los niveles de apolipoproteína A y B. La apolipoproteína A retira el colesterol y los fosfolípidos directamente de la membrana plasmática, y estimula la movilización de los *pools* de colesterol(147). Niveles elevados de Apo A1 se relacionan negativamente con el índice de obesidad y un riesgo cardiovascular bajo, y positivamente con los niveles de HDL. Por otra parte, un nivel elevado de ApoB se asocia positivamente con los niveles de colesterol total y LDL colesterol, lo que indicaría un mayor riesgo cardiovascular(148).

En nuestros pacientes los niveles de apolipoproteína A estaban ligeramente disminuidos al inicio de la NP (57.06 ± 26 mg/dl), mientras los de apolipoproteína B se encontraban en límites normales. Aunque en los estudios de referencia no se recoge esta variable, nuestros datos concuerdan con los hallazgos de Chenaud et al, que describieron un descenso significativo de los niveles de apolipoproteína A en aquellos pacientes críticos que desarrollaron criterios de SIRS(149).

5.1.8 Perfil inflamatorio y antioxidante al inicio de la NP

Al inicio de la NP nuestros pacientes tenían una PCR media de 22.23mg/dl, lo que supone multiplicar por 22 el nivel superior de normalidad de nuestro laboratorio. Este resultado concuerda con los estudios de referencia en los que también aparece inicialmente elevada, así como con la evidencia científica que muestra a la PCR como un indicador de respuesta inflamatoria que en el paciente crítico se asocia especialmente a situaciones de sepsis y FMO, con valor pronóstico negativo sobre la estancia y mortalidad(83,95,150).

En concreto en pacientes postquirúrgicos de cirugía abdominal su valor predictivo negativo (VPN) para la aparición de complicaciones está bien documentado; Warschkow et al, en un metaanálisis que incluyó 1.832 pacientes postoperados de cirugía colorrectal, describen que un nivel de PCR < 13.5 mg/dl tiene un VPN del 89% (95%, IC 87-92%) para la aparición de complicaciones infecciosas (151).

Sapin et al han revisaron 308 pacientes postquirúrgicos de cirugía abdominal que clasificaron en “complicados” o “no complicados” atendiendo a parámetros como el APACHE II, SOFA, estancia media en UCI...etc. con el objetivo de aclarar si los niveles de PCR al ingreso podrían tener un valor pronóstico sobre la evolución. Estos autores concluyeron que una PCR superior a 4.1 mg/dl el primer día postoperatorio de cirugía abdominal era un buen predictor de complicaciones(152).

Antes de iniciar la NP también se midieron los niveles de TNF α obteniendo un valor medio de 5.04 pcg/ml (DE $\pm$ 7.37), lo que se sitúa dentro de límites normales. En el estudio de Gultekin los valores de TNF α basal fueron un poco superiores a los niveles normales, lo que atribuimos a que su diagnóstico era de sepsis o shock séptico (95).

En pacientes postquirúrgicos de cirugía abdominal encontramos los trabajos de Ma et al y Zhu et al, cuyos niveles medios de TNF α al inicio de la NP se sitúan en 3.12 y 4.45 pcg/ml respectivamente; estas cifras son más parecidas a las de nuestro grupo aunque un poco inferiores, ya que se trataba únicamente de pacientes con cirugía electiva (67,84).

El TNF α es una citokina proinflamatoria que actúa como potente activador de muchos tipos celulares como macrófagos, monocitos o *natural killer cells*, pudiendo inducir la muerte celular mediante apoptosis. En combinación con otros marcadores, el TNF α se ha mostrado como un buen predictor de sepsis y se ha relacionado con la aparición de infecciones nosocomiales, con el fracaso multiorgánico y con la mortalidad(151,152).

Al inicio de la NP también se midieron los niveles plasmáticos de vitamina E (α -tocoferol), que ambos grupos mostraban en rango normal. De la misma forma Grimm et al midieron los niveles basales de vitamina E en un grupo de pacientes postoperados de cirugía mayor abdominal antes de iniciar el soporte nutricional. En su grupo el nivel medio fue de 560mcg/dl, en el límite bajo de la normalidad(14,155). Este hecho creemos que podría estar relacionado con la dieta, ya que la población de Grimm et al es de origen germánico y en nuestro entorno sin embargo la dieta mediterránea es más rica en aceites vegetales con un alto contenido en antioxidantes y en concreto vitamina E(156).

En otro estudio multicéntrico europeo sin embargo, Wichmann et al sí refieren unos niveles basales de vitamina E dentro de límites normales en pacientes sometidos a cirugía abdominal(157). Y lo mismo ocurre con el grupo de Linseisen con pacientes quirúrgicos, cuyos niveles basales de vitamina E también se encontraban en rango normal(158).

La vitamina E es un importante antioxidante liposoluble que previene la peroxidación lipídica protegiendo a los AGPI de las membranas celulares de la reacción en cadena autocatalítica que supone la peroxidación. Varios estudios relacionan el estrés oxidativo con algunos síndromes propios del paciente crítico como el shock cardiogénico, la sepsis o el SDRA(159).

5.2 COMPOSICIÓN Y DURACIÓN DE LA NUTRICIÓN PARENTERAL

Como se especifica en el apartado Material y Método, la NP se formuló de forma individualizada de acuerdo a las Recomendaciones para el soporte nutricional y metabólico especializado del paciente crítico, consenso SEMICYUC-SENPE 2011(105).

Piper et al sometieron a sus pacientes a una NP individualizada que se ajustaba en composición a las guías ESPEN de 2006, y no difería sustancialmente de la utilizada en nuestro grupo. Lo que sí es de destacar es que todos sus pacientes recibieron además NE a una dosis de 250ml/día. Justifican esta decisión por las indicaciones de las mencionadas guías(82).

En su trabajo, Badía-Tahull et al administraron también una NP individualizada ajustada a las recomendaciones en vigor y muy similar a la nuestra(66). Cabe destacar que tanto en su grupo como en el nuestro, en la práctica administramos menos energía (23.84 kcal/kg/día) que lo que correspondería por peso según las recomendaciones. La discordancia entre las necesidades calculadas y la nutrición administrada ha sido largamente descrita, especialmente en nutrición enteral. Krishnan et al revisaron 374 pacientes con soporte nutricional (enteral, parenteral y mixto) hallando que habían recibido de media el 50.6% de las necesidades calóricas calculadas según el *American College of Chest Physicians*, independientemente de la ruta de administración utilizada, y sin tener relación con las características individuales

de los pacientes(160). En otro estudio, ICOMEP, se recogieron 370 pacientes con NP, ingresados en 40 UCIs españolas; en su grupo, a pesar de que la energía calculada por paciente fue 25 kcal/kg/día, la energía administrada también fue menor, tanto en el tercer como en el séptimo día(130).

Al igual que a los autores citados, no hemos encontrado causas que justifiquen esta situación, pero creemos que un ajustado cumplimiento de los protocolos de indicación y formulación de la NP podría contribuir a minimizarla.

Respecto a la variable duración de la NP, nuestros pacientes recibieron NP durante una media de 12.48 días (± 8.58), mediana de 10 días. Estas cifras se encuentran en el rango que muestran los resultados de otros estudios. Badía -Tahull refiere una mediana de 7.5 días, pero se debe tener en cuenta que sus pacientes eran quirúrgicos no críticos(66). En el grupo de Gultekin de pacientes sépticos ingresados en UCI, la duración de la NP ascendió a 21.4 días de media, pero no existe información clínica que nos ayude a justificar esos datos(95).

Por otro lado cabe destacar que si bien la duración de la NP es un parámetro que se registra con frecuencia en los estudios, las guías de práctica clínica no establecen una duración máxima de la NP; sin embargo sí existen recomendaciones acerca de la duración mínima: la Sociedad Española de Nutrición Enteral y Parenteral (SENPE) establece como estándar de calidad prescribir menos de un 5% de NP con una duración inferior a 5 días(161). La duración de la NP debe individualizarse y ajustarse a las necesidades del paciente con evaluaciones diarias, y constituye un reflejo indirecto de la evolución favorable del paciente y del momento en el que puede iniciarse la nutrición enteral u oral.

5.3 EVOLUCIÓN

Los pacientes de nuestra serie estuvieron ingresados en UCI una media de 18.56 días ($DE \pm 31.27$), y en el hospital una media de 35.67 días ($DE \pm 40.16$). Estas estancias son algo superiores a las descritas por Badía-Tahull (pacientes postquirúrgicos no críticos) pero similares a las de Gultekin en pacientes críticos sépticos(66,95).

Dado que es frecuente la presencia de valores extremos, algunos estudios como el ICULIPID expresan las estancias en medianas: 15 días en UCI y 31 en el hospital(70). En nuestro estudio las medianas fueron 9 días de ingreso en UCI y 15 días de ingreso en el hospital.

Más de la mitad de los pacientes (58.9%) estuvieron por debajo de los 10 días de ingreso, límite a partir del cual los pacientes postquirúrgicos pasan a considerarse de “curso clínico complicado”, lo que se atribuye a una situación de disfunción inmune persistente que en los últimos años está generando gran cantidad de estudios que intentan aclarar su etiopatogenia y características definitorias. Los avances técnicos en el campo de los cuidados intensivos han aumentado el número de pacientes que consiguen sobrevivir al ataque inicial (sepsis, cirugía, trauma, etc) y progresan hacia el denominado Síndrome de inflamación, inmunosupresión y catabolismo persistente (PICS) que conlleva una alta mortalidad y pobres resultados funcionales(162).

La variable evolutiva “mortalidad” registró un total de 28 pacientes durante el periodo de registro (38%). Entre los estudios que comparan EBAO vs AP, solo Badía-Tahull hace referencia a este parámetro con un 11% de mortalidad, aunque como se ha mencionado en varias ocasiones, no se trataba de pacientes críticos(66). El estudio español ICULIPID, que incluye pacientes críticos médicos y quirúrgicos, sí que muestra una mortalidad similar a la nuestra: el 36% de sus pacientes fallecieron en los primeros 6 meses(70).

Se trata de una mortalidad muy elevada si se compara con datos de UCI en general; por ejemplo, el informe EVIN-HELICS 2017 refleja una mortalidad global del 9.32%, pero de debe tener en cuenta que se trata de pacientes médicos, incluidos coronarios, y un 28% de quirúrgicos, de los que sólo 9.95% eran urgentes(25). Los pacientes de nuestro grupo sin embargo eran todos postquirúrgicos complicados, con una larga estancia en UCI y hospitalaria y una alta tasa de infecciones.

En este punto llama la atención la falta de correlación entre el APACHE II y la mortalidad de nuestros pacientes. Según la descripción original hecha por Knaus en 1985, a nuestro grupo, con un APACHE II medio de 18.6, les correspondería una mortalidad del 12% por tratarse de pacientes postquirúrgicos (la mortalidad prevista

sería del 24% en el caso de pacientes médicos)(103). Este hecho podría justificarse, tal como muestra Mas en su análisis de 138.999 pacientes críticos de UCIs españolas, por el hecho de que la escala APACHE II infraestima la mortalidad en pacientes quirúrgicos urgentes(163).

5.4 EFICACIA

5.4.1 Criterio de valoración principal de la eficacia: infecciones nosocomiales.

Es un hecho ya comprobado que la composición en ácidos grasos de las EL utilizadas en NP pueden condicionar la respuesta inmune y en consecuencia el riesgo de infecciones de los pacientes. El metabolismo de los AGPI Ω_3 y AGPI Ω_6 interviene en la formación de mediadores inflamatorios como prostaglandinas, leucotrienos o resolvinas, que pueden jugar un papel en el aumento de la respuesta inflamatoria(62).

Además, las EL con alto contenido en AGPI Ω_6 como el AS se han relacionado con un aumento de la respuesta inflamatoria, una disminución de la respuesta inmune, y un aumento de infecciones(51,54,62). En contraste, tanto las EBAO como las EL enriquecidas con AGPI Ω_3 se han vinculado con un aumento de la respuesta inmune y un consiguiente descenso de las infecciones(73,76,164).

Por todo ello la aparición de infecciones nosocomiales se ha convertido en un parámetro habitual a la hora de comparar el efecto de las distintas EL sobre los pacientes críticos, especialmente postquirúrgicos.

En nuestro país es referencia el estudio ICULIPID que comparó 159 pacientes críticos médicos y quirúrgicos a los que habían administrado de forma aleatoria MCT/LCT/AP vs MCT/LCT; este estudio mostró una reducción del riesgo de presentar infección nosocomial en el grupo que había recibido AP, aunque no incluía EBAO en su comparación(70).

Tal y como se expone en la introducción, son varios los metaanálisis que incluyen la aparición de infecciones como objetivo. Los de Chen Wei, Pradelli, Ning Ning, y Hye Hung Bae, todos con pacientes quirúrgicos, muestran un descenso en la aparición de infecciones nosocomiales en aquellos que recibieron NP enriquecida con AP(72–

74,76). De ellos sólo el de Pradelli y el de Hye Hung Bae incluían EBAO entre las EL comparadas(73,76).

Por el contrario, entre los estudios que comparan AP vs EBAO, solo uno tiene como objetivo la aparición de infecciones. Badía-Tahull estudió 27 pacientes quirúrgicos: 13 de ellos recibieron EBAO enriquecida con AP, y 14 recibieron EBAO simple, durante al menos 5 días. En sus resultados describen una disminución significativa de la aparición de infecciones en el grupo suplementado con AP (3% vs 11%, p 0.007)(66).

En nuestro estudio, un total de 37 pacientes presentó algún tipo de infección: 20 (54%) en el grupo Clinoleic® y 17 (47.2%) en el grupo SMOFlipid®. Aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa (p 0.559), si podemos encontrar que existe una tendencia a disminuir las infecciones nosocomiales en el grupo SMOFlipid®; esta tendencia se confirma si comparamos el número de infecciones en lugar del número de pacientes: un total de 40 infecciones (15.44%) en el grupo Clinoleic®, y 33(13.09%) en el grupo SMOFlipid®.

La infección más frecuente en conjunto fue la aparición de un absceso intraperitoneal (23.9% del total de infecciones), seguido por la infección de la herida quirúrgica (19.17%), la bacteriemia primaria (16.85%) y la bacteriemia relacionada con catéter (16.32%). Esta distribución muestra que las infecciones más frecuentes fueron secundarias al procedimiento quirúrgico en sí (absceso intraabdominal de nueva aparición o infección de la herida quirúrgica), lo que contrasta con la mayoría de los registros en los que la infección nosocomial más frecuente en UCI normalmente es la NAVM. Así lo muestra por ejemplo el informe ENVIN-HELICS 2017, que recoge información de 24616 pacientes quirúrgicos y médicos (coronarios incluidos) ingresados en 205 UCIs españolas entre Abril y Junio de 2017, y constituye un reflejo fidedigno de los que ocurra en nuestro país en cuanto a infecciones nosocomiales(25).

Los mismos resultados se observaron el estudio ICULIPID también la infección más frecuente fue la NAVM; el absceso intraabdominal apareció únicamente en el 6% del total de los pacientes quirúrgicos, y un 10.8% presentó infección de la herida quirúrgica(70).

Este resultado se interpreta de forma positiva en el marco de los esfuerzos que en los últimos años se están haciendo para disminuir el número de NAVM y bacteriemia relacionada con catéter con los proyectos Neumonía ZERO y Bacteriemia ZERO(25). Dada la atención la alta incidencia de complicaciones quirúrgicas respecto a otros estudios, se deberían en analizar las causas y revisar los protocolos de atención al paciente postquirúrgico en nuestro medio.

Otro aspecto importante fue analizar si la duración de la NP podría tener un distinto efecto sobre la aparición de infecciones según la EL prescrita. En una revisión de Klek y Waitzberg sobre el efecto de los Ω_3 en pacientes quirúrgicos adultos, se observó que mientras la influencia sobre parámetros inmunológicos y de función hepática ya aparecía con infusiones menores de 5 días, la disminución de complicaciones y acortamiento de la estancia hospitalaria precisaba una infusión más larga (5-7 días)(165).

En nuestro estudio no se objetivaron diferencias entre los dos grupos en función de la duración de la NP mayor o menor de 7 días; sin embargo, dentro de los pacientes que recibieron SMOFlipid®, sí que aparecieron proporcionalmente más infecciones nosocomiales en los que habían recibido NP menos de 7 días, con una diferencia estadísticamente significativa. Este hallazgo nos parece muy interesante porque indicaría que los efectos beneficiosos del AP sobre la inmunidad y el descenso de infecciones en el paciente crítico postquirúrgico son tiempo-dependientes.

Otra forma de comprobar si existían diferencias entre los dos grupos de tratamiento respecto al criterio de valoración primaria de la eficacia, fue demostrar la no inferioridad de un lípido sobre otro con los test de Farrington-Manning, Miettinen-Nurminen y Gat-Nam. Estas pruebas confirmaron que en nuestro estudio no existe diferencia entre ambos grupos en la variable principal de eficacia: porcentaje de infecciones. A fecha de la revisión no se han encontrado estudios que analicen la no inferioridad de SMOFlipid® frente a Clinoleic®.

5.4.2 Criterios de valoración secundaria de la eficacia

5.4.2.1 Criterios de evolución clínica

-Criterio de valoración secundaria 1: Disminución de los días de ventilación mecánica.

En nuestro trabajo, el grupo que recibió NP con Clinoleic® precisó soporte ventilatorio una media de 17.57 días ($DE \pm 38.98$), y el grupo SMOFlipid® una media de 12.56 días ($DE \pm 20.31$). Aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa ($p 0.22$), se aprecia una disminución de los días de VM en los pacientes que recibieron SMOFlipid®.

Ninguno de los estudios que comparan específicamente EBAO vs AP incluyen la disminución de los días de VM entre sus objetivos, aunque sí lo encontramos en metaanálisis como el de Manzanares, quien mostró una reducción no significativa de la duración de la VM en el grupo que había recibido AP, y una reducción significativa de este parámetro en el grupo tratado con EBAO frente a otras EL(58). También en el estudio ICULIPID se comparó la duración de la VM, aunque no encontraron diferencias significativas(70).

La importancia de la duración de la VM como factor determinante en la evolución de los pacientes críticos deriva del hecho de que sus complicaciones son directamente dependientes del tiempo(166). Durante la primera semana de ventilación artificial la incidencia de neumonía asociada al ventilador es algo superior al 5%, llegando al 19% a las 2 semanas. También la aparición de barotrauma se relaciona, junto con otros factores, con la duración de la VM(166). Y lo mismo podemos decir de la debilidad del paciente crítico, cuya aparición se ha relacionado de forma independiente con la duración de la VM, aunque no pueda establecerse una relación directa de causalidad(167). Por último, la VM prolongada se identifica como marca clínica distintiva del recientemente descrito paciente crítico crónico(168).

-Criterio de valoración secundaria 2: Disminución de la estancia en UCI.

En nuestro estudio el grupo que recibió NP con Clinoleic® permaneció ingresado en UCI una media de 21.86 días ($DE \pm 40.38$), y el grupo SMOFlipid® una media de 15.17 días ($DE \pm 17.64$). Aunque no existió una diferencia estadísticamente significativa (p

0.16), sí apreciamos una tendencia hacia el acortamiento de la estancia en UCI en los pacientes que recibieron SMOFlipid®.

En ninguno de los estudios que comparan específicamente EBAO vs AP, se incluye la disminución de la estancia en UCI como objetivo, aunque esta variable se encuentra con frecuencia en los estudios que comparan las distintas EL en pacientes críticos.

Los pacientes de Grau et al, en su estudio ICULIPID, permanecieron ingresados en UCI una mediana de 15 días y tampoco consiguieron demostrar una reducción de la estancia en UCI en los pacientes que recibieron AP frente a otras EL(70).

Bo Chen en un metaanálisis de 13 estudios sobre pacientes quirúrgicos, sí reveló una reducción de la estancia en UCI en los pacientes que recibieron una EL con AP frente a los que recibieron otras EL, entre las que no se encontraban EBAO(71).

Aunque la estancia en UCI es multifactorial y no puede atribuirse a un único factor como el tipo de EL, analizar su posible relación es importante porque se ha demostrado que la prolongación de la estancia en UCI se relaciona con el desarrollo de complicaciones, un aumento de la morbilidad y de los costes(169). Más si cabe que, como se ha comentado anteriormente, los avances científicos y tecnológicos en el ámbito de los cuidados intensivos han dado lugar a la aparición de un nuevo concepto de paciente “crítico crónico”.

La enfermedad crónica del paciente crítico es un síndrome que afecta a los pacientes ingresados en las unidades de cuidados intensivos por un largo periodo de tiempo, tras haber sobrevivido a un episodio crítico agudo, pero sin lograr la recuperación clínica completa(170). Aunque en la actualidad no existe consenso sobre la duración de la estancia en UCI que lo define, lo que sí parece un hecho es que la permanencia del paciente en UCI se relaciona con un aumento de la mortalidad, una merma en la capacidad funcional de los supervivientes, y un aumento de los costes(168).

-Criterio de valoración secundaria 3: Disminución de la estancia hospitalaria.

En nuestro estudio, el grupo que recibió NP con Clinoleic® permaneció ingresado en el hospital una media de 38.76 días (DE $\pm$ 50.65), y el grupo SMOFlipid® una media de

32.50 días (DE ± 25.67), no existiendo una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos (p 0.12) aunque sí puede apreciarse una tendencia a disminuir la estancia hospitalaria en los pacientes del grupo SMOFlipid®.

En este sentido la mayoría de los metaanálisis que estudian el efecto de las EL con AP en el paciente crítico, muestran una disminución de la estancia hospitalaria frente a otras EL. De ellos, solo el metaanálisis de Pradelli y el de Hye Jung Bae incluyeron EBAO entre las EL comparadas(73,76).

La estancia hospitalaria prolongada, aparte del sobre coste económico que conlleva, se relaciona con la aparición de infecciones nosocomiales y con el deterioro funcional y psíquico del paciente, y constituye un factor de riesgo independiente de mortalidad(171). Todo esto hace que la disminución de la estancia hospitalaria constituya un objetivo habitual en los estudios que intentan mostrar la eficacia de un tratamiento.

5.4.2.2 *Parámetros analíticos*

- Criterio de valoración secundaria 4: Mejoría de los marcadores de respuesta nutricional.

En nuestra serie las cifras de albúmina no aumentaron en ninguno de los pacientes ni en la primera ni en la segunda semana, como reflejo de la severidad del proceso al que estaban sometidos. Este resultado coincide con estudios como el de Cheng-Jen Ma et al con 99 pacientes postquirúrgicos de cáncer gástrico o colorectal, en el también se aprecia un descenso de las cifras de albúmina entre el día-1 y día 7 de tratamiento con NP(172).

En el estudio de Gultekin et al sin embargo existió un aumento significativo de los niveles de proteínas totales y albúmina en los pacientes que recibieron EBAO + AP frente a los que recibieron solo EBAO, después de 6 días de tratamiento(95). Este resultado es llamativo tratándose de pacientes críticos ya que, como se explica en la introducción, las variaciones de la proteína visceral están condicionadas por cambios agudos de la situación del paciente y lo habitual es que los niveles de albúmina sean bajos en la fase aguda de la enfermedad crítica(1).

Los niveles de prealbúmina sin embargo aumentaron en el 38.35% de los pacientes a lo largo de la primera semana no existiendo diferencias significativas entre los dos grupos. Esto coincide con los resultados de Badía Tahull que muestran un aumento no significativo de prealbúmina en los pacientes tratados con AP(66).

La prealbúmina, por su vida media más corta, sería más sensible que la albúmina a los cambios en el estado nutricional, por lo que se ha propuesto como marcador de riesgo nutricional en pacientes hospitalizados no críticos. Los niveles de prealbúmina caen rápidamente al inicio del proceso agudo como consecuencia de una disminución de su síntesis por prioridad de la formación de proteínas de fase aguda como la PCR. Pero en el paciente crítico, al igual que la albúmina, la prealbúmina se ve afectada por el aumento de la permeabilidad capilar y otras situaciones agudas como cambios en la volemia, insuficiencia renal, etc., por lo que su valor como marcador nutricional no ha podido establecerse(22).

Tal como muestran nuestros resultados, en el paciente crítico es habitual un aumento de la prealbúmina tras el inicio del soporte nutricional, que puede ser interpretado como una mejoría de su situación metabólica, o como una optimización de su estatus nutricional. Algunos estudios relacionan este aumento de la prealbúmina con un balance nitrogenado positivo. En concreto un aumento de más de 40g/L se ha relacionado con un soporte nutricional adecuado. Sin embargo, no existe unanimidad respecto a si el aumento de albúmina se correlacionaría con parámetros evolutivos favorables como la disminución de la estancia en UCI(22).

-Criterio de valoración secundaria 5: Evolución del perfil lipídico.

En nuestro estudio, entre la medición basal y el control a los 7 días apreciamos que las cifras de colesterol total aumentaron en el 30.5% de los pacientes sin sobrepasar los niveles normales, y se mantuvieron estables en el 50%. En la segunda semana el 78.9% de los pacientes mantuvieron los niveles de colesterol estables. En ningún caso existieron diferencias significativas entre los dos grupos.

En la literatura se describe que, de forma frecuente la NP se asocia a incrementos en los niveles de colesterol y sobre todo de triglicéridos que, aunque a corto plazo no

suelen ser preocupantes, en las NP de larga duración sí pueden ser fuente de complicaciones y condicionar modificaciones en la formulación(1,9,60).

En los estudios que comparan las distintas EL es habitual medir los niveles de lípidos. Aunque hay evidencia que sugiere que el aceite de oliva podría ser beneficioso para mantener los niveles de colesterol en límites normales, las pruebas respecto a los triglicéridos son menos claras(60). Mientras algunos trabajos como el de García de Lorenzo en quemados o el de Piper en postquirúrgicos, muestran un ascenso significativo de los triglicéridos en los pacientes que recibieron EBAO, otros como Huschak, Puiggros o Reimund no mostraron diferencias significativas entre los grupos estudiados(53,55,56,82,173). Nuestros resultados, por tanto, serían acordes a estos últimos.

Contrastan sin embargo los resultados de Gultekin, quien muestra una disminución no significativa de los niveles plasmáticos de colesterol total, LDL y VLDL, y significativa de HDL, en los pacientes sépticos que habían recibido NP con EBAO +AP(95). Es frecuente que el colesterol total disminuya tanto en el paciente crítico como después del trauma quirúrgico. En los niveles de colesterol del paciente crítico postquirúrgico influyen muchas variables como la síntesis hepática, la hemodilución, la colestasis o el balance entre el aporte de colesterol y su utilización en el metabolismo(5). En cualquier caso la fisiopatología de la hipocolesterolemia en este escenario es compleja y su valor pronóstico discutible(174).

La única diferencia entre los dos grupos, aunque no fue estadísticamente significativa, consistió en un aumento de la ApoB en el grupo tratado con SMOFlipid® (53.8% frente a 33.3%). Este resultado concuerda con el hecho de que los niveles de Apolipoproteína B se relacionan con los niveles de colesterol total y LDL, ya que como vemos en los resultados, estos también fueron ligeramente más elevados en el grupo SMOFlipid®(147). No hemos encontrado en la literatura mediciones de apolipoproteínas en estudios que comparan EL en NP.

-Criterio de valoración secundaria 6: Variación de los marcadores de inflamación.

En nuestro estudio no encontramos diferencias estadísticamente significativas al comparar las variaciones de los niveles plasmáticos de TNF α ni PCR entre los días 1 y 7º en los dos grupos. Al igual que en estudio de Ma et al en el que se compara Ω 3 vs otras EL en pacientes operados de cáncer gástrico y colorrectal, a lo largo de la primera semana los niveles de CPR de nuestros pacientes mostraron un ligero descenso y los de TNF α un ligero ascenso (172).

En el estudio de Gultekin tampoco encontraron diferencias estadísticamente significativas en los niveles de TNF α , aunque sí describen una disminución de la PCR en los pacientes sépticos que habían recibido EBAO + AP frente a EBAO simple(95).

Nuestro resultado coincide también con Badía Tahull et al, quienes tampoco consiguieron demostrar una disminución significativa de la PCR al añadir AP a una EBAO(66). Sin embargo, y a pesar de que no existe una evidencia unánime que lo justifique, este grupo de autores concluyeron en otro estudio observacional de 1.558 pacientes, que a aquellos que tenían la PCR elevada en la analítica basal, se les pautaba con mayor frecuencia una EL con AP(140).

Las variaciones de la citokina proinflamatoria TNF α y de la PCR, se han utilizado con frecuencia para valorar la eficacia de distintas EL. Hasta ahora los resultados de los metaanálisis que comparaban AP frente a otras EL eran prometedores y apuntaban que el AP podría mejorar el perfil inflamatorio del paciente crítico, pero como se aprecia en nuestro estudio, los resultados no son concluyentes cuando la comparación se hace entre EBAO y AP(76).

5.5 SEGURIDAD

5.5.1 Criterio de valoración principal de la seguridad: Mortalidad

En nuestro estudio no existieron diferencias significativas en la mortalidad global, en UCI, en planta ni a los 6 meses entre los dos grupos de tratamiento. Este resultado coincide con el de Badía Tahull, que en su estudio comparando una NP con EBAO vs EBAO + AP en 27 pacientes quirúrgicos, no mostró diferencias significativas en la mortalidad (66).

En el estudio ICULIPID los pacientes que recibieron MCT/LCT/AP vs MCT/LCT mostraron una tendencia no significativa a reducir la mortalidad en UCI, sobre todo a expensas de los pacientes con diagnóstico de pancreatitis; si bien en nuestro estudio solo un paciente del grupo Clinoleic® ingresó con ese diagnóstico(70).

En un metaanálisis que incluyó 6 ensayos clínicos controlados, Manzanares también mostró una tendencia no significativa a disminuir la mortalidad en pacientes críticos con nutrición tanto enteral como parenteral suplementados con AP, frente a los que habían sido tratados con NE *standard* o NP con MCT/LCT. Este metaanálisis no incluyó EBAO(75).

Para constatar que no existían diferencias entre los dos grupos de tratamiento respecto al criterio de valoración primaria de la seguridad, se realizaron también los test de Farrington-Manning, Miettinen- Nurminen y Gat-Nam. Estas pruebas confirmaron que en nuestro estudio no existe diferencia entre ambos grupos en la variable principal de eficacia: mortalidad. Hasta el momento de esta revisión no se han encontrado estudios que analicen la no inferioridad de SMOF lipid® frente a Clinoleic®.

4.6.2 Criterios de valoración secundaria de la seguridad

-Criterio de valoración secundaria 1: Alteración de la función hepática

En nuestro estudio el 7º día de tratamiento los resultados muestran una tendencia no significativa a aumentar GOT, GPT y LDH en el grupo Clinoleic®, así como bilirrubina total y FA en el grupo SMOFlipid®. A los 14 días de tratamiento encontramos una tendencia a aumentar GOT y LDH en el grupo Clinoleic®, y GPT y bilirrubina en el grupo SMOFlipid®. En ningún caso existió una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos.

Nuestro resultado se asemeja al de Badía Tahull, quien también describe un aumento de los niveles de GPT y GGT tras 5 días con NP pero sin diferencias significativas entre los dos grupos (EBAO ± AP)(66).

Las complicaciones hepatobiliares relacionadas con la nutrición parenteral en el paciente crítico han sido ampliamente comunicadas. Existen muchos mecanismos patogénicos que intentan explicarla, pero su etiología todavía permanece poco clara, más aún cuando el paciente crítico puede presentar disfunción hepática como parte de un síndrome de disfunción multiorgánica propio de su situación crítica(1,14,82).

En este sentido Grau et al realizaron un estudio prospectivo de cohortes en 725 pacientes críticos con nutrición artificial. De los 303 que habían recibido NP, el 30% presentó algún grado de disfunción hepática. En el análisis multivariado, la disfunción hepática (definida como patrón bioquímico de colostasis, patrón bioquímico de necrosis hepática, o mixto) se relacionó de forma independiente con la NP, con la sepsis, con el uso precoz de nutrición artificial (primeras 24h), y con la administración de >25kcal/kg/día de energía(175).

En otro estudio Piper et al analizaron la integridad hepatocelular en 44 pacientes quirúrgicos ingresados en UCI a los que administraron Clinoleic® vs SMOFlipid®. Estos autores describen un aumento significativo de GOT, GPT y α glutation s-transferasa a los 2 y 5 días de tratamiento con Clinoleic® frente a SMOFlipid®(82).

En un metaanálisis de 13 estudios sobre pacientes quirúrgicos, Bo Chen mostró reducción de las cifras de GOT y GPT en los pacientes que habían recibido AP frente a otras EL, pero en sus comparaciones no incluía EBAO(71). Por otro lado Pradelli, en su metaanálisis de 23 estudios, también describe una disminución significativa de las cifras de GOT y GPT en los pacientes que recibieron AP, aunque el único estudio con EBAO es el de Badía Tahull que, como se ha comentado antes, no muestra diferencias significativas(66,73).

-Criterio de valoración secundaria 2: Aparición de hipertrigliceridemia o hipercolesterolemia.

A los 7 días de tratamiento con NP, 5 pacientes del grupo Clinoleic® (15.6%) y 3 del grupo SMOFlipid® (10%) presentaron hipertrigliceridemia, sin que existiera diferencia significativa entre ambos grupos. Esta incidencia se encuentra en el rango descrito para esta complicación, que se ha establecido entre el 6 y 38%(176).

La hipertrigliceridemia es una complicación metabólica frecuentemente asociada a la NP, que puede aparecer cuando la velocidad de infusión de los lípidos excede la capacidad de aclaramiento del plasma, siendo múltiples los factores que aumentan su riesgo en el paciente crítico: fracaso renal, sepsis, pancreatitis, hiperglicemia, obesidad, alcoholismo, FMO... así como algunos fármacos(176). También las distintas EL parecen influir en la aparición de esta complicación; en este sentido Mateu de Antonio administró SMOFlipid® a un grupo de 38 pacientes (no críticos) que habían desarrollado hipertrigliceridemia >250 mg/dl mientras recibían NP con Clinoleic®: los pacientes presentaron una reducción significativa de las cifras de trigliceridemia sin repercusión sobre la cantidad total de energía administrada(176).

Entre los estudios que comparan EBAO con AP, Piper et al mostraron un menor aumento de las cifras de triglicéridos en pacientes quirúrgicos que habían recibido SMOFlipid® frente a Clinoleic®(82). En el estudio de Gultekin por otra parte, los niveles de triglicéridos disminuyeron a los 6 días de tratamiento con EBAO + AP, y aumentaron en el grupo que había recibido solo EBAO, aunque no existió una diferencia estadísticamente significativa(95).

Hasta la fecha no existen recomendaciones específicas sobre cómo actuar ante la aparición de hipertrigliceridemia durante el soporte con NP. La suspensión parcial o total del aporte de lípidos se ha propuesto ante distintos valores en un rango que va desde los 400mg/dl hasta 1000mg/dl.

En relación al colesterol, en nuestro estudio ningún paciente presentó cifras de colesterol total en rango patológico en los controles a los 7 y 14 días. Este resultado coincide con el de Gultekin et al, en el que los niveles de colesterol también permanecieron en rango normal(95).

Aunque los estudios que comparan distintas EL incluyen la medición de los niveles de colesterol, no es frecuente que estos se encuentren en por encima de los niveles normales. García de Lorenzo por ejemplo mostró una elevación de los niveles de colesterol total en un grupo de pacientes quemados que recibieron EBAO frente a MCT/LCT, aunque sin superar el rango normal(56). Tampoco en los trabajos de

Puiggròs et al ni de Ma et al los pacientes que habían recibidos las distintas EL presentaron elevaciones significativas en los niveles de colesterol(53,172).

CONCLUSIONES

6. CONCLUSIONES

6.1 En nuestro estudio no existieron diferencias entre las distintas EL respecto a parámetros evolutivos como el número de infecciones nosocomiales, los días de ventilación mecánica, la duración del ingreso en UCI o en el hospital.

6.2 Los grupos comparados no mostraron diferencias en la aparición de efectos adversos como las alteraciones de la función hepática, hipertrigliceridemia o hipercolesterolemia.

6.3 La administración de las dos EL no causó diferencias en los parámetros de respuesta nutricional analizados.

6.4 No existieron diferencias en la respuesta del perfil lipídico ante los distintos tipos de emulsiones.

6.5 En nuestro estudio la administración de las distintas EL no causó diferencias en las variaciones de los marcadores de inflamación estudiados.

Con los datos obtenidos concluimos que SMOFlipid® no es inferior a Clinoleic® en eficacia ni en seguridad.

ANEXO 1: CRDCUADERNO DE RECOGIDA DE DATOS

1.- DATOS DEL PACIENTE

Número pacienteFecha de inclusión

Edad

Varón ☐Mujer ☐

Peso

Talla

IMC

Pérdida de peso previa %

DIABÉTICO	NO	HIPERLIPEMIA	SI
	SI. insulina		
	Si, adb orales		NO

Causa ingreso hospital	
Causa ingreso UCI	
APACHE II (ingreso)	

2.- FECHA DE TOMA DE MUESTRAS

	DIA 1	DIA 7	DIA 14	DIA 21	DIA 28
SANGRE					
ORINA					

3.-COMPOSICIÓN DE LA NUTRICIÓN PARENTERAL

1ª semana: 25 Kcal/Kg real o estimado si IMC>30.

Relación Kcal/N 110, 1'4g proteínas/Kg peso/día

Relación HC/lípidos 60/40

2ª semana: 30 Kcal/kg real o estimado si IMC>30.

Relación Kcal/N 130, 1'2 g proteínas/Kg peso/día

Relación HC/lípidos 60/40

DIA						
Energia						
Nitrógeno						
Lípidos						
Glucosa						
Glutamina						
Volumen						
Na (mEq)						
K (mEq)						
Ca (mEq)						
Mg (mEq)						
P (mmol)						
Zn (mEq)						
Se (mEq)						
Vitaminas						
Oligoelementos						
Insulina UI						

DIA						
Glucosa						
Urea/creat						
Na/K						
Linfocitos						
Hb/Hto						
Complicaciones						

4.- PARÁMETROS NUTRICIONALES

	Día 1	Día 7	Día 14	Día 21	Día 28
FECHA					
Albúmina					
Prealbúmina					
Transferrina					

5. PARÁMETROS LIPIDICOS

	Día 0	Día 7	Día 14	Día 21	Día 28
Colesterol					
Triglicéridos					
HDL Colest					
LDL Colest					
Apo A					
Apo B					
Apo/ApoB					

6.- PARÁMETROS HEPÁTICO

	Día 0	Día 7	Día 14	Día 21	Día 28
FA					
GGT					
GOT					
GPT					
LDH					
Brb Total					

7.- BIOIMPEDANCIA

DIA 1

DIA 7

DIA 14

DIA 21

8.- REACCIONES ADVERSAS

En caso afirmativo añadir anexo de reacciones adversas

9. EVOLUCION CLINICA

¿Abandona el estudio precozmente? Si No

¿Por qué?

Días de VM:

Días de sonda urinaria:

número de sondas:

Días totales de catéter central:

número de catéteres centrales:

DIAS	1	7	14	21	28	ALTA UCI	ALTA HOSPITA	6 MESES
SOFA								
Neumonía asociada a VM								
Infección urinaria								
Bacteriemia primaria								
Infección catéter								
Absceso intraabdominal y/o peritonitis								
Infección herida Qx								
Otras								

Ingreso:

Alta UCI:

Alta Hospital:

Valoración antropométrica al alta: Peso

Talla

IMC

Estancia UCI:

Estancia hospitalaria:

Situación a los 6 meses:

Vive SI/NO

Peso

Exitus:

Fecha:

Causa:

ANEXO 2: APROBACIÓN DEL CEIC

 Región de Murcia Consejería de Sanidad y Política Social	 ÁREA DE SALUD VI MURCIA ESTE HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO MURCIA	 Servicio Murciano de Salud
Dra. M^a Jesús Gómez Ramos Investigadora Principal		
En Murcia, a 10 de febrero de 2014		
Reunido el CEIC, con fecha 29 de enero de 2014, para la evaluación del ensayo clínico titulado: "Análisis de eficacia y seguridad de una nutrición parenteral formulada con dos lípidos distintos: SMOF (mezcla de ácidos grasos rico en ácidos grasos provenientes del pescado) vs Clinoleic (EBAO) (mezcla de ácidos grasos ricos en ácido oleico). Estudio sobre lípidos plasmáticos", investigadora principal en el centro, Dra. M^a Jesús Gómez Ramos.		
Este Comité acuerda la siguiente <u>solicitud de aclaraciones</u>:		
- <i>Aportar la póliza de seguro del estudio actualizada.</i>		
Atentamente,		
La Presidenta del C.E.I.C.  Fdo.: M^a Concepción Maeztu Sardiña		

ANEXO 3. CONSENTIMIENTO INFORMADO

HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE Y CONSENTIMIENTO INFORMADO

ANÁLISIS DE EFICACIA Y SEGURIDAD DE DISTINTOS LÍPIDOS EN NUTRICIÓN PARENTERAL

INTRODUCCIÓN

Usted ha sido intervenido y precisa de nutrición parenteral por vía intravenosa, dado que no podrá comer durante varios días. La nutrición parenteral lleva en su composición los mismos nutrientes que la nutrición oral: hidratos de carbono, grasas (lípidos) y proteínas, además de vitaminas, minerales y agua. Esta es una técnica utilizada desde hace más de 40 años de manera rutinaria, habiendo evolucionado a lo largo de éste periodo. Actualmente se utilizan diferentes tipos de lípidos, de todos los cuales se ha comprobado sus características beneficiosas, aunque no existen todavía estudios comparando dos de ellos en concreto: unos enriquecidos con ácidos grasos omega 3, y otros enriquecidos con ácido oleico.

El objetivo de este estudio es comprobar que existe una igualdad en la eficacia y seguridad de ambos tratamientos, y es por eso que le pedimos que participe en este él.

Usted tiene la posibilidad de recibir la nutrición parenteral de de dos formas:

- a) GRUPO 1: Recibirá nutrición parenteral con el lípido enriquecido en omega 3
- b) GRUPO 2: Recibirá nutrición parenteral con el lípido enriquecido en ácido oleico

Tiene las mismas probabilidades de hacerlo en un grupo u otro (50%).

Ambos grupos llevarán la misma composición de hidratos de carbono, proteínas, vitaminas y minerales.

Por favor, lea atentamente este documento de consentimiento y haga todas las preguntas que necesite antes de tomar una decisión. Si decide que quiere participar en este estudio le pediremos que firme el documento de consentimiento para confirmar que ha sido correctamente informado, que se ha contestado a todas sus preguntas y que acepta participar. Usted recibirá una copia del formulario de consentimiento firmado.

DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

Este estudio será llevado a cabo en el Hospital Universitario Reina Sofía de Murcia, en el servicio de Medicina Intensiva, por un médico intensivista.

Una vez que se comprueba que el paciente necesita nutrición parenteral y que cumple los criterios de inclusión, se le propone su participación en el estudio. Todos los datos se recogen de la historia clínica, no necesitando hacer ninguna exploración complementaria adicional.

Una vez concedido el permiso para ello, se solicita al Servicio de Farmacia que asigne aleatoriamente a un grupo de lípido u otro para formular la nutrición parenteral; ésta se hará acorde a las necesidades del paciente, y durante todo el tiempo que la precise la nutrición llevará el lípido asignado. Ni el paciente ni los investigadores pueden decidir ni saber qué tipo de nutrición recibe.

Se seguirá el protocolo habitual con las analíticas que se hacen de rutina para el control de la nutrición parenteral. Se recogerán los datos bioquímicos el día 1, 5 y cada 7 días después, siempre que continúe con la nutrición parenteral. También se recogerán datos de la evolución clínica. Si ésta se termina por paso a vía oral o enteral, se finalizará el estudio, aunque posteriormente se le hará una visita al alta del hospital y se tomará información de su situación a los 6 meses mediante llamada telefónica.

Este estudio no supondrá molestias adicionales a las que ya tiene que sufrir por causa de su estado, y tampoco supondrá tratamientos, pruebas o procedimientos diferentes al de resto de pacientes que no participan en él.

EVALUACIÓN RIESGO/BENEFICIO

La nutrición con cualquiera de estos lípidos se utiliza de forma habitual en los hospitales, por lo que no será expuesto a un riesgo diferente al de cualquier paciente no incluido en el estudio. Este estudio permitirá avanzar en el conocimiento de los lípidos y puede reportar beneficios para los pacientes en el futuro.

No se espera ninguna reacción adversa diferente a las conocidas para las nutriciones parenterales, y para las cuales el centro está preparado para detectar y tratar oportuna y efectivamente.

Las reacciones adversas directamente relacionadas con cualquier lípido pueden ser de dos tipos: unas inmediatas como reacción alérgica, náuseas, vómitos, dolor de cabeza, rubor, sudoración escalofríos, somnolencia, dolor en tórax y espalda; y otras más tardías como la inflamación de hígado y vías biliares e ictericia. En todos casos ocurre muy raramente, y se está alerta sobre la presentación de cualquiera de ellos para actuar de inmediato.

GASTOS, PAGO POR LA PARTICIPACIÓN Y BENEFICIOS

La participación en el estudio no le supondrá coste alguno. Usted no recibirá ninguna compensación económica, ni directa ni indirecta. La recogida de su información no implica riesgo o beneficio alguno para usted. Los datos obtenidos pueden ser de interés científico.

No existe compensación económica ni directa ni indirecta para los investigadores del estudio.

CONFIDENCIALIDAD

El investigador garantizará la confidencialidad de los datos de los sujetos y velará porque se cumpla en todo momento con lo establecido por la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal.

La información recogida en este estudio será empleada para determinar la efectividad y la seguridad de la nutrición parenteral con ambos lípidos. Se recogerán

datos bioquímicos y de la evolución de su enfermedad. Esta información solo se empleará para la investigación clínica y adicionalmente para su comunicación a las Autoridades Sanitarias Nacionales.

Los documentos e información que de usted pudieran recogerse durante la realización del estudio se manejarán de forma estrictamente confidencial y serán, en cualquier caso, tratados de forma anónima, puesto que no se recogerán ni su nombre, ni sus iniciales, ni cualquier otro dato que permita identificarle. Por tanto la publicación de los resultados del estudio en ningún caso podrá permitir su identificación.

Conforme a las disposiciones legales, usted tiene derecho a conocer los datos del estudio que sobre usted se recojan, a obtener una copia, y a conocer el uso que puedan darse a los mismos. Dicha información le será suministrada por el investigador.

ABANDONO / PARTICIPACIÓN VOLUNTARIA

Su participación en este estudio es voluntaria. Usted tiene derecho a no participar en él, y si participa, tiene derecho a retirar su consentimiento y suspender su participación en cualquier momento. En ninguno de los dos casos su decisión supondrá perjuicio alguno ni pérdida de beneficios a los que legítimamente tiene derecho en el cuidado de su salud. Si decide suspender su participación en el estudio debe informar primero a su médico del estudio.

POLITICA DE PUBLICACIÓN

El investigador principal del estudio se compromete a publicar los resultados, tanto positivos como negativos, de este ensayo clínico autorizado en revistas científicas y se mantendrá en todo momento el anonimato de los sujetos participantes.

Los resultados o conclusiones del ensayo clínico se comunicarán preferentemente en publicaciones científicas antes de ser divulgados al público no sanitario. No se darán a conocer de modo prematuro o sensacionalista procedimientos de eficacia todavía no determinada ni se exagerará ésta.

PREGUNTAS

Si tiene cualquier pregunta relacionada con su participación en este estudio, con sus derechos como participante o si en cualquier momento piensa que ha padecido una reacción adversa del tratamiento al que está siendo sometido, póngase en contacto con:

Dra. M^a Jesús Gómez Ramos/Dra. Carmela Sánchez Álvarez (Investigadores principales del estudio) Teléfono de contacto: 968 35 9000 extensión 910025

CONSENTIMIENTO INFORMADO

He leído esta información. Mis preguntas han sido contestadas. Accedo voluntariamente a participar en este estudio y recibiré una copia firmada y fechada de este documento de consentimiento. Certifico que no participo actualmente en otro estudio de investigación y que he hablado con el médico del estudio sobre las consecuencias de tal actividad.

Con la firma de este formulario de consentimiento no renuncio a ninguno de mis derechos legales. Al firmar este impreso de consentimiento informado, yo en mi propio nombre o a través de representante en su caso, autorizo el acceso a mis datos clínicos en los términos expuestos en este documento.

Firma del sujeto

Fecha: dd/mm/aaaa

Nombre del sujeto en letra de imprenta

Firma del representante legal (si fuera necesario)

Fecha: dd/mm/aaaa

Nombre del representante legal en letra de imprenta (si fuera necesario)

Firma del investigador que explica el consentimiento

Fecha: dd/mm/aaaa

Nombre del investigador que explica el consentimiento en letra de imprenta

BIBLIOGRAFÍA

BIBLIOGRAFÍA

1. García de Lorenzo A. RMJ. Paciente críticamente enfermo: metabolismo y nutrición. Madrid: Ene ediciones; 2010. 66 p.
2. Weimann A, Braga M, Carli F, Higashiguchi T, Hübner M, Klek S, et al. ESPEN guideline: Clinical nutrition in surgery. *Clin Nutr.* junio de 2017;36(3):623-50.
3. Montejo González JC, Culebras-Fernández JM, García de Lorenzo y Mateos A. Recomendaciones para la valoración nutricional del paciente crítico. *Rev Médica Chile* [Internet]. agosto de 2006 [citado 21 de diciembre de 2018];134(8). Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872006000800016&lng=en&nrm=iso&tlng=en
4. Acosta Escribano J, Gómez-Tello V, Ruiz Santana S. [Nutritional assessment of the severely ill patient]. *Nutr Hosp.* junio de 2005;20 Suppl 2:5-8.
5. Giovannini I, Boldrini G, Chiarla C, Giulianti F, Vellone M, Nuzzo G. Pathophysiologic correlates of hypocholesterolemia in critically ill surgical patients. *Intensive Care Med.* julio de 1999;25(7):748-51.
6. McClave SA, Taylor BE, Martindale RG, Warren MM, Johnson DR, Braunschweig C, et al. Guidelines for the Provision and Assessment of Nutrition Support Therapy in the Adult Critically Ill Patient (ASPEN). *J Parenter Enter Nutr.* 1 de febrero de 2016;40(2):159-211.
7. Kondrup J. ESPEN Guidelines for Nutrition Screening 2002. *Clin Nutr.* agosto de 2003;22(4):415-21.
8. 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 Lond Engl.* 2011;15(6):R268.
9. Singer P, Blaser AR, Berger MM, Alhazzani W, Calder PC, Casaer MP, et al. ESPEN guideline on clinical nutrition in the intensive care unit. *Clin Nutr* [Internet]. septiembre de 2018 [citado 27 de octubre de 2018]; Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0261561418324324>
10. Braunschweig CL, Levy P, Sheean PM, Wang X. Enteral compared with parenteral nutrition: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr.* 1 de octubre de 2001;74(4):534-42.
11. Elia M. The MUST report. Nutritional screening for adults: a multidisciplinary responsibility. Development and use of the "Malnutrition Universal Screening Tool (MUST) for adultsment. Redditch, UK: BAPEN; 2003.
12. Gramlich L, Kichian K, Pinilla J, Rodych NJ, Dhaliwal R, Heyland DK. Does enteral

nutrition compared to parenteral nutrition result in better outcomes in critically ill adult patients? A systematic review of the literature. *Nutrition*. octubre de 2004;20(10):843-8.

13. Peter JV, Moran JL, Phillips-Hughes J. A metaanalysis of treatment outcomes of early enteral versus early parenteral nutrition in hospitalized patients. *Crit Care Med*. enero de 2005;33(1):213-20; discussion 260-261.

14. Gil Hernandez. A. Tratado de Nutrición. 5 Tomos. Edición: 3. Editorial Médica Panamericana S.A.; 2017. 3980 p.

15. Dudrick SJ, Palesty JA. Historical highlights of the development of total parenteral nutrition. *Surg Clin North Am*. junio de 2011;91(3):693-717.

16. García de Lorenzo A, Ayúcar A, Sagalés M, Zarazaga A, BAXTER, SENPE. [II BAXTER-SENPE workshop: peripheral parenteral nutrition]. *Nutr Hosp*. abril de 2007;22(2):213-6.

17. Biesalski HK, Bischoff SC, Boehles HJ, Muehlhoefer A, Working group for developing the guidelines for parenteral nutrition of The German Association for Nutritional Medicine. Water, electrolytes, vitamins and trace elements - Guidelines on Parenteral Nutrition, Chapter 7. *Ger Med Sci GMS E-J*. 18 de noviembre de 2009;7:Doc21.

18. Food and Drug Administration. Vitamin and mineral chart [Internet]. [citado 11 de enero de 2019]. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/scripts/InteractiveNutritionFactsLabel/factsheets/Vitamin_and_Mineral_Chart.pdf

19. Hoeger J, Simon T-P, Beeker T, Marx G, Haase H, Schuerholz T. Persistent low serum zinc is associated with recurrent sepsis in critically ill patients - A pilot study. *PloS One*. 2017;12(5):e0176069.

20. Clara Vaquerizo Alonso AM. Manejo De La Nutrición Parenteral En Las Unidades De Cuidados. *Nutr Hosp*. 1 de septiembre de 2013;(5):1498–1507.

21. Davis CJ, Sowa D, Keim KS, Kinnare K, Peterson S. The use of prealbumin and C-reactive protein for monitoring nutrition support in adult patients receiving enteral nutrition in an urban medical center. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. marzo de 2012;36(2):197-204.

22. Shenkin A. Serum Prealbumin: Is It a Marker of Nutritional Status or of Risk of Malnutrition? *Clin Chem*. 26 de octubre de 2006;52(12):2177-9.

23. Lim SH, Lee JS, Chae SH, Ahn BS, Chang DJ, Shin CS. Prealbumin is not sensitive indicator of nutrition and prognosis in critical ill patients. *Yonsei Med J*. 28 de febrero de 2005;46(1):21-6.

24. Wenzel RP, Edmond MB. Team-Based Prevention of Catheter-Related Infections. *N Engl J Med*. 28 de diciembre de 2006;355(26):2781-3.
25. ENVIN-HELICS INFORME 2017. Disponible en: http://www.semicyuc.org/sites/default/files/envin-uci_infome17_ok_final_0.pdf
26. Álvarez-Lerma F, Oliva G, Ferrer JM, Riera A, Palomar M, Catalunya CA del P. Resultados de la aplicación del proyecto Bacteriemia Zero en Catalunya. *Med Clínica*. julio de 2014;143:11-6.
27. Fernández López, López Otero M.J., Álvarez Vázquez P., Arias Delgado J. Síndrome de realimentación. *Farm Hosp*. 2009;33(4):183-9.
28. Fell GL, Nandivada P, Gura KM, Puder M. Intravenous Lipid Emulsions in Parenteral Nutrition. *Adv Nutr Bethesda Md*. septiembre de 2015;6(5):600-10.
29. Xavier Mateu de Antonio. Emulsiones lipídicas en nutrición parenteral [Internet]. *Nutri Info*. Fresenius Kabi; 2010 [citado 31 de mayo de 2018]. Disponible en: <https://studylib.es/doc/5696836/nutri-info-nutri-info---fresenius-kabi-españa>
30. Eritsland J. Safety considerations of polyunsaturated fatty acids. *Am J Clin Nutr*. 2000;71(1 Suppl):197S-201S.
31. Cavicchi M, Beau P, Crenn P, Degott C, Messing B. Prevalence of liver disease and contributing factors in patients receiving home parenteral nutrition for permanent intestinal failure. *Ann Intern Med*. 4 de abril de 2000;132(7):525-32.
32. Stanley JC. Should we be concerned about the dietary ω -6: ω -3 polyunsaturated fatty acid ratio? *Lipid Technol*. mayo de 2007;19(5):112-3.
33. Burdge GC, Calder PC. Introduction to fatty acids and lipids. *World Rev Nutr Diet*. 2015;112:1-16.
34. Joan Sabater Riera. Tesis doctoral. Síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA). El papel de los eicosanoides y su modulación mediante una nutrición parenteral enriquecida con ácidos grasos omega-3. [Barcelona]; 2014.
35. Singer P, Berger MM, Van den Berghe G, Biolo G, Calder P, Forbes A, et al. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: intensive care. *Clin Nutr Edinb Scotl*. agosto de 2009;28(4):387-400.
36. Clarke DL, Dakshinamurti S, Larsson A-K, Ward JE, Yamasaki A. Lipid metabolites as regulators of airway smooth muscle function. *Pulm Pharmacol Ther*. octubre de 2009;22(5):426-35.
37. Vanek VW, Borum P, Buchman A, Fessler TA, Howard L, Jeejeebhoy K, et al. A.S.P.E.N. position paper: recommendations for changes in commercially available parenteral multivitamin and multi-trace element products. *Nutr Clin Pract Off Publ Am*

Soc Parenter Enter Nutr. agosto de 2012;27(4):440-91.

38. Jarstrand C, Berghem L, Lahnborg G. Human granulocyte and reticuloendothelial system function during intralipid infusion. JPEN J Parenter Enteral Nutr. noviembre de 1978;2(5):663-70.

39. Nordenström J, Jarstrand C, Wiernik A. Decreased chemotactic and random migration of leukocytes during Intralipid infusion. Am J Clin Nutr. diciembre de 1979;32(12):2416-22.

40. Calder PC, Adolph M, Deutz NE, Grau T, Innes JK, Klek S, et al. Lipids in the intensive care unit: Recommendations from the ESPEN Expert Group. Clin Nutr Edinb Scotl. febrero de 2018;37(1):1-18.

41. Wretling A. Development of fat emulsions. JPEN J Parenter Enteral Nutr. junio de 1981;5(3):230-5.

42. Furukawa K, Yamamori H, Takagi K, Hayashi N, Suzuki R, Nakajima N, et al. Influences of soybean oil emulsion on stress response and cell-mediated immune function in moderately or severely stressed patients. Nutr Burbank Los Angel Cty Calif. marzo de 2002;18(3):235-40.

43. Battistella FD, Widergren JT, Anderson JT, Siepler JK, Weber JC, MacColl K. A prospective, randomized trial of intravenous fat emulsion administration in trauma victims requiring total parenteral nutrition. J Trauma. julio de 1997;43(1):52-8; discussion 58-60.

44. Heyland DK, MacDonald S, Keefe L, Drover JW. Total parenteral nutrition in the critically ill patient: a meta-analysis. JAMA. 16 de diciembre de 1998;280(23):2013-9.

45. Grau T, Ruiz de Adana JC, Zubillaga S, Fuerte S, Girón C. [Randomized study of two different fat emulsions in total parenteral nutrition of malnourished surgical patients;effect of infectious morbidity and mortality]. Nutr Hosp. junio de 2003;18(3):159-66.

46. Wanten GJ, Curfs JH, Meis JF, Naber AH. Phagocytosis and killing of *Candida albicans* by human neutrophils after exposure to structurally different lipid emulsions. JPEN J Parenter Enteral Nutr. febrero de 2001;25(1):9-13.

47. Wanten GJ, Geijtenbeek TB, Raymakers RA, van Kooyk Y, Roos D, Jansen JB, et al. Medium-chain, triglyceride-containing lipid emulsions increase human neutrophil beta2 integrin expression, adhesion, and degranulation. JPEN J Parenter Enteral Nutr. agosto de 2000;24(4):228-33.

48. Waitzberg DL, Torrinhas RS, Jacintho TM. New parenteral lipid emulsions for clinical use. JPEN J Parenter Enteral Nutr. agosto de 2006;30(4):351-67.

49. Göbel Y, Koletzko B, Böhles H-J, Engelsberger I, Forget D, Le Brun A, et al.

Parenteral fat emulsions based on olive and soybean oils: a randomized clinical trial in preterm infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* agosto de 2003;37(2):161-7.

50. Webb AN, Hardy P, Peterkin M, Lee O, Shalley H, Croft KD, et al. Tolerability and safety of olive oil-based lipid emulsion in critically ill neonates: a blinded randomized trial. *Nutr Burbank Los Angel Cty Calif.* diciembre de 2008;24(11-12):1057-64.

51. Buenestado A, Cortijo J, Sanz M-J, Naim-Abu-Nabah Y, Martinez-Losa M, Mata M, et al. Olive oil-based lipid emulsion's neutral effects on neutrophil functions and leukocyte-endothelial cell interactions. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* agosto de 2006;30(4):286-96.

52. Garnacho-Montero J, Ortiz-Leyba C, Garnacho-Montero MC, Garcia-Garmendia JL, Pérez-Paredes C, Moyano-Del Estad MR, et al. Effects of three intravenous lipid emulsions on the survival and mononuclear phagocyte function of septic rats. *Nutr Burbank Los Angel Cty Calif.* septiembre de 2002;18(9):751-4.

53. Puiggròs C, Sánchez J, Chacón P, Sabín P, Roselló J, Bou R, et al. Evolution of lipid profile, liver function, and pattern of plasma fatty acids according to the type of lipid emulsion administered in parenteral nutrition in the early postoperative period after digestive surgery. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* octubre de 2009;33(5):501-12.

54. Jia Z-Y, Yang J, Xia Y, Tong D-N, Zaloga GP, Qin H-L, et al. Safety and efficacy of an olive oil-based triple-chamber bag for parenteral nutrition: a prospective, randomized, multi-center clinical trial in China. *Nutr J.* 14 de noviembre de 2015;14:119.

55. Huschak G, Zur Nieden K, Hoell T, Riemann D, Mast H, Stuttmann R. Olive oil based nutrition in multiple trauma patients: a pilot study. *Intensive Care Med.* septiembre de 2005;31(9):1202-8.

56. García-de-Lorenzo A, Denia R, Atlan P, Martinez-Ratero S, Le Brun A, Evard D, et al. Parenteral nutrition providing a restricted amount of linoleic acid in severely burned patients: a randomised double-blind study of an olive oil-based lipid emulsion v. medium/long-chain triacylglycerols. *Br J Nutr.* agosto de 2005;94(2):221-30.

57. Pontes-Arruda A, Dos Santos MCFC, Martins LF, González ERR, Kliger RG, Maia M, et al. Influence of parenteral nutrition delivery system on the development of bloodstream infections in critically ill patients: an international, multicenter, prospective, open-label, controlled study--EPICOS study. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* septiembre de 2012;36(5):574-86.

58. Manzanares W, Dhaliwal R, Jurewitsch B, Stapleton RD, Jeejeebhoy KN, Heyland DK. Alternative lipid emulsions in the critically ill: a systematic review of the evidence. *Intensive Care Med.* octubre de 2013;39(10):1683-94.

59. Umpierrez GE, Spiegelman R, Zhao V, Smiley DD, Pinzon I, Griffith DP, et al. A double-blind, randomized clinical trial comparing soybean oil-based versus olive oil-based lipid emulsions in adult medical-surgical intensive care unit patients requiring parenteral nutrition. *Crit Care Med.* junio de 2012;40(6):1792-8.
60. Cai W, Calder P, Cury-Boaventura M, De Waele E, Jakubowski J, Zaloga G. Biological and Clinical Aspects of an Olive Oil-Based Lipid Emulsion—A Review. *Nutrients.* 15 de junio de 2018;10(6):776.
61. Hagi A, Nakayama M, Shinzaki W, Haji S, Ohyanagi H. Effects of the omega-6:omega-3 fatty acid ratio of fat emulsions on the fatty acid composition in cell membranes and the anti-inflammatory action. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* junio de 2010;34(3):263-70.
62. Calder PC. Long-chain fatty acids and inflammation. *Proc Nutr Soc.* mayo de 2012;71(2):284-9.
63. Din JN, Newby DE, Flapan AD. Omega 3 fatty acids and cardiovascular disease--fishing for a natural treatment. *BMJ.* 3 de enero de 2004;328(7430):30-5.
64. Weiss G, Meyer F, Matthies B, Pross M, Koenig W, Lippert H. Immunomodulation by perioperative administration of n-3 fatty acids. *Br J Nutr.* enero de 2002;87 Suppl 1:S89-94.
65. Jiang ZM, Wilmore DW, Wang XR, Wei JM, Zhang ZT, Gu ZY, et al. Randomized clinical trial of intravenous soybean oil alone versus soybean oil plus fish oil emulsion after gastrointestinal cancer surgery. *Br J Surg.* junio de 2010;97(6):804-9.
66. Badía-Tahull MB, Llop-Talaverón JM, Leiva-Badosa E, Biondo S, Farran-Teixidó L, Ramón-Torrell JM, et al. A randomised study on the clinical progress of high-risk elective major gastrointestinal surgery patients treated with olive oil-based parenteral nutrition with or without a fish oil supplement. *Br J Nutr.* septiembre de 2010;104(5):737-41.
67. Zhu M-W, Tang D-N, Hou J, Wei J-M, Hua B, Sun J-H, et al. Impact of fish oil enriched total parenteral nutrition on elderly patients after colorectal cancer surgery. *Chin Med J (Engl).* enero de 2012;125(2):178-81.
68. Kłęk S, Kulig J, Szczepanik AM, Jedrys J, Kołodziejczyk P. The clinical value of parenteral immunonutrition in surgical patients. *Acta Chir Belg.* abril de 2005;105(2):175-9.
69. Zhu X-H, Wu Y-F, Qiu Y-D, Jiang C-P, Ding Y-T. Liver-protecting effects of omega-3 fish oil lipid emulsion in liver transplantation. *World J Gastroenterol.* 14 de noviembre de 2012;18(42):6141-7.
70. Grau-Carmona T, Bonet-Saris A, García-de-Lorenzo A, Sánchez-Alvarez C,

Rodríguez-Pozo A, Acosta-Escribano J, et al. Influence of n-3 polyunsaturated fatty acids enriched lipid emulsions on nosocomial infections and clinical outcomes in critically ill patients: ICU lipids study. *Crit Care Med.* enero de 2015;43(1):31-9.

71. Chen B, Zhou Y, Yang P, Wan H, Wu X. Safety and efficacy of fish oil-enriched parenteral nutrition regimen on postoperative patients undergoing major abdominal surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* agosto de 2010;34(4):387-94.

72. Wei C, Hua J, Bin C, Klassen K. Impact of lipid emulsion containing fish oil on outcomes of surgical patients: Systematic review of randomized controlled trials from Europe and Asia. *Nutrition.* mayo de 2010;26(5):474-81.

73. Pradelli L, Mayer K, Muscaritoli M, Heller AR. n-3 fatty acid-enriched parenteral nutrition regimens in elective surgical and ICU patients: a meta-analysis. *Crit Care Lond Engl.* 4 de octubre de 2012;16(5):R184.

74. Li N-N, Zhou Y, Qin X-P, Chen Y, He D, Feng J-Y, et al. Does intravenous fish oil benefit patients post-surgery? A meta-analysis of randomised controlled trials. *Clin Nutr.* abril de 2014;33(2):226-39.

75. Manzanares W, Dhaliwal R, Jurewitsch B, Stapleton RD, Jeejeebhoy KN, Heyland DK. Parenteral Fish Oil Lipid Emulsions in the Critically Ill: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Parenter Enter Nutr.* enero de 2014;38(1):20-8.

76. Bae HJ, Lee GY, Seong J-M, Gwak HS. Outcomes with perioperative fat emulsions containing omega-3 fatty acid: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Health-Syst Pharm AJHP Off J Am Soc Health-Syst Pharm.* 15 de junio de 2017;74(12):904-18.

77. Tian H, Yao X, Zeng R, Sun R, Tian H, Shi C, et al. Safety and efficacy of a new parenteral lipid emulsion (SMOF) for surgical patients: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutr Rev.* diciembre de 2013;71(12):815-21.

78. Palmer AJ, Ho CKM, Ajibola O, Avenell A. The role of ω -3 fatty acid supplemented parenteral nutrition in critical illness in adults: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med.* enero de 2013;41(1):307-16.

79. Manzanares W, Langlois PL, Hardy G. Intravenous lipid emulsions in the critically ill: an update. *Curr Opin Crit Care.* agosto de 2016;22(4):308-15.

80. Heller AR, Rössel T, Gottschlich B, Tiebel O, Menschikowski M, Litz RJ, et al. Omega-3 fatty acids improve liver and pancreas function in postoperative cancer patients. *Int J Cancer.* 10 de septiembre de 2004;111(4):611-6.

81. Han Y-Y, Lai S-L, Ko W-J, Chou C-H, Lai H-S. Effects of fish oil on inflammatory modulation in surgical intensive care unit patients. *Nutr Clin Pract Off Publ Am Soc*

Parenter Enter Nutr. febrero de 2012;27(1):91-8.

82. Piper SN, Schade I, Beschmann RB, Maleck WH, Boldt J, Röhm KD. Hepatocellular integrity after parenteral nutrition: comparison of a fish-oil-containing lipid emulsion with an olive-soybean oil-based lipid emulsion. *Eur J Anaesthesiol.* diciembre de 2009;26(12):1076-82.

83. Badia-Tahull MB, Llop-Talaveron J, Leiva-Badosa E. Impact of intravenous lipid emulsions on liver function tests: Contribution of parenteral fish oil. *Nutr Burbank Los Angel Cty Calif.* septiembre de 2015;31(9):1109-16.

84. Ma C-J, Sun L-C, Chen F-M, Lu C-Y, Shih Y-L, Tsai H-L, et al. A double-blind randomized study comparing the efficacy and safety of a composite vs a conventional intravenous fat emulsion in postsurgical gastrointestinal tumor patients. *Nutr Clin Pract Off Publ Am Soc Parenter Enter Nutr.* junio de 2012;27(3):410-5.

85. Nakhla G MA. SMOFlipid versus Intralipid in Postoperative ICU Patients. *Enliven J Anesth Crit Care Med.* 2014(1):15.

86. Wu M-H, Wang M-Y, Yang C-Y, Kuo M-L, Lin M-T. Randomized clinical trial of new intravenous lipid (SMOFlipid 20%) versus medium-chain triglycerides/long-chain triglycerides in adult patients undergoing gastrointestinal surgery. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2014;38(7):800-8.

87. von Schacky C, Fischer S, Weber PC. Long-term effects of dietary marine omega-3 fatty acids upon plasma and cellular lipids, platelet function, and eicosanoid formation in humans. *J Clin Invest.* octubre de 1985;76(4):1626-31.

88. Veljović M, Mihajlović I, Subota V, Antunović M, Jevdjić J, Udovčić I, et al. Effect of pretreatment with omega-3 polyunsaturated fatty acids (PUfas) on hematological parameters and platelets aggregation in patients during elective coronary artery bypass grafting. *Vojnosanit Pregl.* abril de 2013;70(4):396-402.

89. Martina Wendel ARH. Impact of total parenteral nutrition including omega-3 fatty acids on the regulation of plasma lipoproteins and glycemic control after major abdominal surgery. *E-SPEN.* 2007(2):e103-10.

90. Ocón Bretón MJ, Ilundain Gonzalez AI, Altemir Trallero J, Agudo Tabuenca A, Gimeno Orna JA. Predictive factors of hypertriglyceridemia in in-hospital patients during total parenteral nutrition. *Nutr Hosp.* 05 de 2017;34(3):505-11.

91. Xu Z, Harvey KA, Pavlina TM, Zaloga GP, Siddiqui RA. Tocopherol and tocotrienol homologs in parenteral lipid emulsions. *Eur J Lipid Sci Technol EJLST.* enero de 2015;117(1):15-22.

92. Nanhuck RM, Doublet A, Yaqoob P. Effects of lipid emulsions on lipid body formation and eicosanoid production by human peripheral blood mononuclear and

polymorphonuclear cells. Clin Nutr. octubre de 2009;28(5):556-64.

93. Buschmann K, Poeschl J, Braach N, Hudalla H, Kuss N, Frommhold D. The olive oil-based lipid clinoleic blocks leukocyte recruitment and improves survival during systemic inflammation: a comparative in vivo study of different parenteral lipid emulsions. Mediators Inflamm. 2015;2015:757059.

94. Moyes LH, Hamid R, Clutton J, Oien KA, McKee RF, Forrest EH. Improvement of parenteral nutrition-associated cholestasis in an adult using fish oil-based parenteral nutrition. Frontline Gastroenterol. abril de 2012;3(2):94-7.

95. Gultekin G, Sahin H, Inanc N, Uyanik F, Ok E. Impact of Omega-3 and Omega-9 fatty acids enriched total parenteral nutrition on blood chemistry and inflammatory markers in septic patients. Pak J Med Sci. marzo de 2014;30(2):299-304.

96. Deshpande G, Simmer K, Deshmukh M, Mori TA, Croft KD, Kristensen J. Fish Oil (SMOFlipid) and olive oil lipid (Clinoleic) in very preterm neonates. J Pediatr Gastroenterol Nutr. febrero de 2014;58(2):177-82.

97. Unal S, Demirel N, Erol S, Isik DU, Kulali F, Iyigun F, et al. Effects of two different lipid emulsions on morbidities and oxidant stress statuses in preterm infants: an observational study. J Matern-Fetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet. abril de 2018;31(7):850-6.

98. Padrón Municipal de habitantes de la Región de Murcia. Datos municipales: Población según zonas básicas de salud, municipio y área de salud 22/1/2014. Centro Regional de Estadística de Murcia (CREM). Disponible en: www.carm.es/econet.

99. Maraví Poma E, Zubia Olascoaga F, Petrov MS, Navarro Soto S, Laplaza Santos C, Morales Alava F, et al. SEMICYUC 2012. Recommendations for intensive care management of acute pancreatitis. Med Intensiva. abril de 2013;37(3):163-79.

100. Conn HO C, Lieberthal MM. The hepatic coma syndromes and lactulose. Baltimore: Williams and Wilkins; 1979.

101. Cancer Staging Manual. 6th edition. American Joint Committee on Cancer. 2002.

102. 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. julio de 1996;22(7):707-10.

103. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. Crit Care Med. octubre de 1985;13(10):818-29.

104. OMS. Prevention of hospital-acquired infections. A practical guide. 2002.

105. Bonet Saris A, Márquez Vácaro JA, Serón Arbeloa C. Recomendaciones para el soporte nutricional y metabólico especializado del paciente crítico. Actualización. Consenso SEMICYUC-SENPE: Requerimientos de macronutrientes y micronutrientes. Med Intensiva. noviembre de 2011;35:17-21.
106. Sánchez Álvarez C, Zabarte Martínez de Aguirre M, Bordejé Laguna L, Spanish Society of Intensive Care Medicine and Coronary Units-Spanish Society of Parenteral and Enteral Nutrition (SEMICYUC-SENPE). [Guidelines for specialized nutritional and metabolic support in the critically-ill patient. Update. Consensus of the Spanish Society of Intensive Care Medicine and Coronary Units-Spanish Society of Parenteral and Enteral Nutrition (SEMICYUC-SENPE): gastrointestinal surgery]. Med Intensiva. noviembre de 2011;35 Suppl 1:42-7.
107. Jacobi J, Bircher N, Krinsley J, Agus M, Braithwaite SS, Deutschman C, et al. Guidelines for the use of an insulin infusion for the management of hyperglycemia in critically ill patients: Crit Care Med. diciembre de 2012;40(12):3251-76.
108. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. Crit Care Lond Engl. 2007;11(2):R31.
109. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P, Acute Dialysis Quality Initiative workgroup. Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. Crit Care Lond Engl. agosto de 2004;8(4):R204-212.
110. Council for International Organizations of Medical Sciences. International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects. Geneva, Switzerland:World Health Organization; 2002.
111. Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero [Internet]. Disponible en: <https://www.boe.es/eli/es/rd/2004/02/06/223/con>
112. Duncan N. 200th WMA Council Session, Oslo, April 2015. World Medical Journal 2015; 61 (2):42-51.
113. Ley Orgánica de Protección de Datos de Carácter Personal. Ley 15/1999 de 13 de diciembre. Boletín Oficial del Estado, nº298, (14-12-1999).
114. van der Meij BS, van Bokhorst-de van der Schueren MAE, Langius JAE, Brouwer IA, van Leeuwen PAM. n-3 PUFAs in cancer, surgery, and critical care: a systematic review on clinical effects, incorporation, and washout of oral or enteral compared with parenteral supplementation. Am J Clin Nutr. noviembre de 2011;94(5):1248-65.
115. Dai Y-J, Sun L-L, Li M-Y, Ding C-L, Su Y-C, Sun L-J, et al. Comparison of Formulas

Based on Lipid Emulsions of Olive Oil, Soybean Oil, or Several Oils for Parenteral Nutrition: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Adv Nutr Bethesda Md.* marzo de 2016;7(2):279-86.

116. María Vicente Ruiz. Tesis doctoral. Factores de riesgo de dehiscencia de sutura en cirugía de cáncer de colon. [Murcia]: Murcia; 2015.

117. López-Soto A, Sacanella E, Pérez Castejón JM, Nicolás JM. El anciano en la unidad de cuidados intensivos. *Rev Esp Geriatria Gerontol.* junio de 2009;44:27-33.

118. Valverde JC, Tormo M-J, Navarro C, Rodríguez-Barranco M, Marco R, Egea J-M, et al. Prevalence of diabetes in Murcia (Spain): a Mediterranean area characterised by obesity. *Diabetes Res Clin Pract.* febrero de 2006;71(2):202-9.

119. Durán Alonso JC. Prevalencia de diabetes mellitus en pacientes geriátricos institucionalizados en la provincia de Cádiz. Estudio Diagerca. *Rev Esp Geriatria Gerontol.* mayo de 2012;47(3):114-8.

120. Félix-Redondo FJ, Grau M, Baena-Díez JM, Dégano IR, de León AC, Guembe MJ, et al. Prevalence of obesity and associated cardiovascular risk: the DARIOS study. *BMC Public Health [Internet].* diciembre de 2013 [citado 19 de diciembre de 2018];13(1). Disponible en: <http://bmcpublikealth.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2458-13-542>

121. Machado-Villarroel L, Montano-Candia M. Diabetes mellitus y su impacto en la etiopatogenia de la sepsis. septiembre de 2017;15(3).

122. Vegazo O, Banegas JR, Civeira F, Serrano Aisa PL, Javier Jiménez F, Luengo E. Prevalencia de dislipemia en las consultas ambulatorias del Sistema Nacional de Salud: Estudio HISPALIPID. *Med Clínica.* septiembre de 2006;127(9):331-4.

123. Yeh DD, Fuentes E, Quraishi SA, Cropano C, Kaafarani H, Lee J, et al. Adequate Nutrition May Get You Home: Effect of Caloric/Protein Deficits on the Discharge Destination of Critically Ill Surgical Patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* enero de 2016;40(1):37-44.

124. Braga M, Wischmeyer PE, Drover J, Heyland DK. Clinical evidence for pharmaconutrition in major elective surgery. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* septiembre de 2013;37(5 Suppl):66S-72S.

125. Holst M, Rasmussen HH, Irtun O. Advances in clinical nutrition in GI surgery. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* abril de 2015;9(4):467-73.

126. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, et al. Definitions for Sepsis and Organ Failure and Guidelines for the Use of Innovative Therapies in Sepsis. *Chest.* junio de 1992;101(6):1644-55.

127. Mokart D, Merlin M, Sannini A, Brun JP, Delpero JR, Houvenaeghel G, et al.

Procalcitonin, interleukin 6 and systemic inflammatory response syndrome (SIRS): early markers of postoperative sepsis after major surgery. *Br J Anaesth.* junio de 2005;94(6):767-73.

128. Sánchez-Casado M, Hostigüela-Martín VA, Raigal-Caño A, Labajo L, Gómez-Tello V, Alonso-Gómez G, et al. Escalas pronósticas en la disfunción multiorgánica: estudio de cohortes. *Med Intensiva.* abril de 2016;40(3):145-53.

129. On behalf of the GenOSept and GAINs Investigators, Tridente A, Bion J, Mills GH, Gordon AC, Clarke GM, et al. Derivation and validation of a prognostic model for postoperative risk stratification of critically ill patients with faecal peritonitis. *Ann Intensive Care* [Internet]. diciembre de 2017 [citado 17 de diciembre de 2018];7(1). Disponible en: <http://annalsofintensivecare.springeropen.com/articles/10.1186/s13613-017-0314-1>

130. Bonet A, Grau T, Grupo de Trabajo de Metabolismo y Nutrición de la Sociedad Española de, Medicina Intensiva Critica y Unidades Coronarias. [Multicenter study on incidence of total parenteral nutrition complications in the critically-ill patient. ICOMEP study. Part I]. *Nutr Hosp.* agosto de 2005;20(4):268-77.

131. Huang S-T, Ke T-Y, Chuang Y-W, Lin C-L, Kao C-H. Renal complications and subsequent mortality in acute critically ill patients without pre-existing renal disease. *CMAJ Can Med Assoc J J Assoc Medicales Can.* 10 de septiembre de 2018;190(36):E1070-80.

132. Mas-Font S, Ros-Martinez J, Pérez-Calvo C, Villa-Díaz P, Aldunate-Calvo S, Moreno-Clari E, et al. Prevention of acute kidney injury in Intensive Care Units. *Med Intensiva.* marzo de 2017;41(2):116-26.

133. Zhang Y, Jiang L, Wang B, Xi X. Epidemiological characteristics of and risk factors for patients with postoperative acute kidney injury: a multicenter prospective study in 30 Chinese intensive care units. *Int Urol Nephrol.* julio de 2018;50(7):1319-28.

134. Ozrazgat-Baslanti T, Thottakkara P, Huber M, Berg K, Gravenstein N, Tighe P, et al. Acute and Chronic Kidney Disease and Cardiovascular Mortality After Major Surgery. *Ann Surg.* diciembre de 2016;264(6):987-96.

135. Aranceta-Bartrina J, Pérez-Rodrigo C, Alberdi-Aresti G, Ramos-Carrera N, Lázaro-Masedo S. Prevalencia de obesidad general y obesidad abdominal en la población adulta española (25–64 años) 2014–2015: estudio ENPE. *Rev Esp Cardiol.* junio de 2016;69(6):579-87.

136. Allison D, Faith M, Heo M. Hypothesis concerning the U-shaped relation between body mass index and mortality. *Am J Epidemiol.* 1997;(146):339-46.

137. A. Mesejo Arizmendi, M. Argüeso García, H. Martínez Maicas. Soporte

nutricional en el paciente obeso crítico. *Nutr Hosp Supl.* 2010;3(1):62-71.

138. Yin M, Si L, Qin W, Li C, Zhang J, Yang H, et al. Predictive Value of Serum Albumin Level for the Prognosis of Severe Sepsis Without Exogenous Human Albumin Administration: A Prospective Cohort Study. *J Intensive Care Med.* diciembre de 2018;33(12):687-94.

139. Chiang JM, Chang CJ, Jiang SF, Yeh CY, You JF, Hsieh PS, et al. Pre-operative serum albumin level substantially predicts post-operative morbidity and mortality among patients with colorectal cancer who undergo elective colectomy. *Eur J Cancer Care (Engl).* marzo de 2017;26(2):e12403.

140. Llop Talaveron J, Leiva Badosa E, Novak A, Sanmarti Martinez N, Jódar Masanes R, Suñé Negre JM, et al. Selección de emulsiones lipídicas en nutrición parenteral: parámetros bioquímicos y hematológicos. *Nutr Hosp* [Internet]. 28 de julio de 2017 [citado 12 de noviembre de 2018];34(4). Disponible en: <http://revista.nutricionhospitalaria.net/index.php/nh/article/view/737>

141. Schmid M, Hefti ML, Gattiker R, Kistler HJ, Senning A. BENIGN POSTOPERATIVE INTRAHEPATIC CHOLESTASIS. *N Engl J Med.* 18 de marzo de 1965;272:545-50.

142. Baue AE. Multiple, progressive, or sequential systems failure. A syndrome of the 1970s. *Arch Surg Chic Ill 1960.* julio de 1975;110(7):779-81.

143. Dahn MS, Lange MP, Wilson RF, Jacobs LA, Mitchell RA. Hepatic blood flow and splanchnic oxygen consumption measurements in clinical sepsis. *Surgery.* marzo de 1990;107(3):295-301.

144. Wang P, Ba ZF, Ayala A, Chaudry IH. Hepatocellular dysfunction persists during early sepsis despite increased volume of crystalloid resuscitation. *J Trauma.* marzo de 1992;32(3):389-96; discussion 396-397.

145. Tapper EB, Sengupta N, Bonder A. The Incidence and Outcomes of Ischemic Hepatitis: A Systematic Review with Meta-analysis. *Am J Med.* diciembre de 2015;128(12):1314-21.

146. Qi K, Fan C, Jiang J, Zhu H, Jiao H, Meng Q, et al. Omega-3 fatty acid containing diets decrease plasma triglyceride concentrations in mice by reducing endogenous triglyceride synthesis and enhancing the blood clearance of triglyceride-rich particles. *Clin Nutr Edinb Scotl.* junio de 2008;27(3):424-30.

147. Oram JF, Yokoyama S. Apolipoprotein-mediated removal of cellular cholesterol and phospholipids. *J Lipid Res.* diciembre de 1996;37(12):2473-91.

148. Sánchez FM, Albo Castaño MI, Casallo Blanco S, Vizuite Calero A, Matías Salces L de. [The importance of A1 and B apoproteins as cardiovascular risk markers]. *An Med Interna Madr Spain* 1984. abril de 2008;25(4):199-200.

149. Chenaud C, Merlani PG, Roux-Lombard P, Burger D, Harbarth S, Luyasu S, et al. Low apolipoprotein A-I level at intensive care unit admission and systemic inflammatory response syndrome exacerbation. *Crit Care Med.* marzo de 2004;32(3):632-7.
150. Prieto MF, Kilstein J, Bagilet D, Pezzotto SM. [C-reactive protein as a marker of mortality in intensive care unit]. *Med Intensiva.* diciembre de 2008;32(9):424-30.
151. Warschkow R, Beutner U, Steffen T, Müller SA, Schmied BM, Güller U, et al. Safe and Early Discharge After Colorectal Surgery Due to C-Reactive Protein: A Diagnostic Meta-Analysis of 1832 Patients. *Ann Surg.* agosto de 2012;256(2):245-50.
152. Sapin F, Biston P, Piagnerelli M. Predictive value of C-reactive protein in critically ill patients after abdominal surgery. *Clin Sao Paulo Braz.* 1 de enero de 2017;72(1):23-9.
153. Hinrichs C, Kotsch K, Buchwald S, Habicher M, Saak N, Gerlach H, et al. Perioperative Gene Expression Analysis for Prediction of Postoperative Sepsis. *Clin Chem.* 1 de abril de 2010;56(4):613-22.
154. El Shazly AN, Soliman DR, Mohammed SA, Zakaria RM, Awais FEM. Evaluation of BCL2 and TNF α as mRNA biomarkers for monitoring the immune response in critically ill children. *Ann Med Surg.* diciembre de 2018;36:122-8.
155. Grimm H, Mertes N, Goeters C, Schlotzer E, Mayer K, Grimminger F, et al. Improved fatty acid and leukotriene pattern with a novel lipid emulsion in surgical patients. *Eur J Nutr.* febrero de 2006;45(1):55-60.
156. Gregorio Varela Moreiras. Valoración de la Dieta Española de acuerdo al Panel de Consumo Alimentario. Ministerio de Medio Ambiente y Medio Rural y Marino Secretaría General Técnica Centro de Publicaciones; 2007.
157. Wichmann MW, Thul P, Czarnetzki H-D, Morlion BJ, Kemen M, Jauch K-W. Evaluation of clinical safety and beneficial effects of a fish oil containing lipid emulsion (Lipoplus, MLF541): data from a prospective, randomized, multicenter trial. *Crit Care Med.* marzo de 2007;35(3):700-6.
158. Linseisen J, Hoffmann J, Lienhard S, Jauch KW, Wolfram G. Antioxidant status of surgical patients receiving TPN with an omega-3-fatty acid-containing lipid emulsion supplemented with alpha-tocopherol. *Clin Nutr Edinb Scotl.* junio de 2000;19(3):177-84.
159. Goodyear-Bruch C, Pierce JD. Oxidative stress in critically ill patients. *Am J Crit Care Off Publ Am Assoc Crit-Care Nurses.* noviembre de 2002;11(6):543-51; quiz 552-3.
160. Krishnan JA, Parce PB, Martinez A, Diette GB, Brower RG. Caloric intake in medical ICU patients: consistency of care with guidelines and relationship to clinical

outcomes. *Chest*. julio de 2003;124(1):297-305.

161. Grupo de gestión SENPE. Proceso de nutrición clínica. Guía de autoevaluación.

162. Gentile LF, Cuenca AG, Efron PA, Ang D, Bihorac A, McKinley BA, et al. Persistent inflammation and immunosuppression: a common syndrome and new horizon for surgical intensive care. *J Trauma Acute Care Surg*. junio de 2012;72(6):1491-501.

163. Mas N, Olaechea P, Palomar M, Alvarez-Lerma F, Rivas R, Nuvials X, et al. Análisis comparativo de pacientes ingresados en Unidades de Cuidados Intensivos españolas por causa médica y quirúrgica. *Med Intensiva*. junio de 2015;39(5):279-89.

164. Yaqoob P. Monounsaturated fatty acids in parenteral nutrition; evaluation of risks and benefits. *Br J Nutr*. diciembre de 2005;94(6):867-8.

165. Klek S, Waitzberg DL. Intravenous lipids in adult surgical patients. *World Rev Nutr Diet*. 2015;112:115-9.

166. Ramos Gómez LA, Benito Vales S. Fundamentos de la ventilación mecánica [Internet]. 2012 [citado 19 de noviembre de 2018]. Disponible en: <http://site.ebrary.com/lib/interpuertoricosp/Doc?id=11335475>

167. Ballve LPD, Dargains N, Inchaustegui JGU, Bratos A, Percas M de los M, Ardariz CB, et al. Weakness acquired in the intensive care unit. Incidence, risk factors and their association with inspiratory weakness. Observational cohort study. *Rev Bras Ter Intensiva* [Internet]. 2017 [citado 19 de noviembre de 2018];29(4). Disponible en: <http://www.gnresearch.org/doi/10.5935/0103-507X.20170063>

168. Nelson JE, Cox CE, Hope AA, Carson SS. Chronic critical illness. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 de agosto de 2010;182(4):446-54.

169. Iwashyna TJ, Viglianti EM. Patient and Population-Level Approaches to Persistent Critical Illness and Prolonged Intensive Care Unit Stays. *Crit Care Clin*. octubre de 2018;34(4):493-500.

170. Carrillo R, Peñaherrera C.A., Tamariz L.E. Enfermedad crítica crónica. *Med Interna México*. 2014;(30):176-90.

171. López Pardo P, Socorro García A, Baztán Cortés JJ. [Influence of length of hospital stay on mortality after discharge in older patients with acute medical diseases]. *Gac Sanit*. octubre de 2016;30(5):375-8.

172. Ma C-J, Wu J-M, Tsai H-L, Huang C-W, Lu C-Y, Sun L-C, et al. Prospective double-blind randomized study on the efficacy and safety of an n-3 fatty acid enriched intravenous fat emulsion in postsurgical gastric and colorectal cancer patients. *Nutr J*. 21 de enero de 2015;14:9.

173. Reimund J-M, Rahmi G, Escalin G, Pinna G, Finck G, Muller CD, et al. Efficacy and safety of an olive oil-based intravenous fat emulsion in adult patients on home parenteral nutrition. *Aliment Pharmacol Ther.* 15 de febrero de 2005;21(4):445-54.
174. López-Martínez J, Sánchez-Castilla M, García-de-Lorenzo A. Hypcholesterolemia in critically ill patients. *Intensive Care Med.* febrero de 2000;26(2):259-60.
175. Grau T, Bonet A, Rubio M, Mateo D, Farré M, Acosta JA, et al. Liver dysfunction associated with artificial nutrition in critically ill patients. *Crit Care Lond Engl.* 2007;11(1):R10.
176. Mateu-de Antonio J, Florit-Sureda M. New Strategy to Reduce Hypertriglyceridemia During Parenteral Nutrition While Maintaining Energy Intake. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2016;40(5):705-12.