



PUNTO DE VISTA

Emulsiones lipídicas con aceite de pescado en el paciente crítico: análisis crítico y perspectivas futuras



W. Manzanares^{a,*} y P.L. Langlois^b

^a Cátedra de Medicina Intensiva, Hospital de Clínicas: Dr. Manuel Quintela, Facultad de Medicina, Universidad de la República, Montevideo, Uruguay

^b Department of Anesthesia and Reanimation, Faculté de Médecine et des Sciences de la Santé, Université de Sherbrooke, Centre Hospitalier Universitaire de Sherbrooke-Hospital Fleurimont, Québec, Canadá

Recibido el 25 de mayo de 2015; aceptado el 21 de julio de 2015

PALABRAS CLAVE

Emulsión lipídica;
Ácidos grasos
omega-3;
Aceite de pescado;
Nutrición parenteral;
Paciente crítico

KEYWORDS

Lipid emulsion;
Omega-3 fatty acids;
Fish oils;
Parenteral nutrition;
Critically ill patient

Resumen Las emulsiones lipídicas (EL) de tercera generación son una estrategia para disminuir el aporte de ácidos grasos de la serie omega-6 que presentan un efecto antiinflamatorio e inmunomodulador. En la actualidad la evidencia que sustenta el uso de las EL ricas en aceite de pescado (AP) en pacientes críticos que requieren nutrición parenteral o que reciben nutrición enteral (estrategia farmacológica) deriva mayormente de pequeños ensayos clínicos fase II. En los últimos 3 años han sido publicados diferentes revisiones sistemáticas y metaanálisis explorando los efectos clínicos de estas emulsiones. Recientemente, ha sido demostrado que estas EL podrían ser capaces de disminuir significativamente la incidencia de complicaciones infecciosas, así como los tiempos de ventilación mecánica y estancia hospitalaria. Sin embargo, se requiere de evidencia más robusta antes de una recomendación definitiva. Creemos que un estudio dosis respuesta es necesario antes de la realización de nuevos ensayos clínicos fase III comparando el uso de estas emulsiones ricas en AP contra EL ricas en soja en pacientes críticos. © 2015 Elsevier España, S.L.U. y SEMICYUC. Todos los derechos reservados.

Fish oil containing lipid emulsions in critically ill patients: Critical analysis and future perspectives

Abstract Third-generation lipid emulsions (LE) are soybean oil sparing strategies with immunomodulatory and antiinflammatory effects. Current evidence supporting the use of intravenous (i.v) fish oil (FO) LE in critically ill patients requiring parenteral nutrition or receiving enteral nutrition (pharmakonutrient strategy) mainly derives from small phase II clinical trials in heterogeneous intensive care unit patient's population. Over the last three years, there have been published different systematic reviews and meta-analyses evaluating the effects of FO containing LE in the critically ill. Recently, it has been demonstrated that i.v FO based LE may be able

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: wmanzanares@adinet.com.uy (W. Manzanares).

to significantly reduce the incidence of infections as well as mechanical ventilation days and hospital length of stay. Nonetheless, more robust evidence is required before giving a definitive recommendation. Finally, we strongly believe that a dosing study is required before new phase III clinical trials comparing i.v FO containing emulsions versus other soybean oil strategies can be conducted.

© 2015 Elsevier España, S.L.U. and SEMICYUC. All rights reserved.

Efectos biológicos de los ácidos grasos poliinsaturados de la serie omega-3

Las emulsiones lipídicas (EL) de tercera generación han sido desarrolladas como un tipo de EL para disminuir el aporte de ácidos grasos poliinsaturados (PUFA) de la serie omega-6 (PUFA- Ω 6), los que presentan un impacto negativo sobre la función inmunitaria y la respuesta inflamatoria en el paciente crítico^{1,2}. Estas EL enriquecidas con aceite de pescado (AP) se caracterizan por presentar un elevado contenido de ácidos grasos omega-3; estos son el ácido eicosapentaenoico (EPA) y el ácido docosahexaenoico (DHA) los cuales se encuentran en diferentes concentraciones al 10, el 15 y el 100% en las presentaciones comerciales actualmente disponibles en el mercado³.

El EPA y el DHA ejercen efectos antiinflamatorios e inmunomoduladores comprometiendo la expresión de ciertos genes en las células inmunitarias, por lo que son capaces de afectar tanto la inmunidad celular como humoral¹. El efecto antiinflamatorio ha sido demostrado, entre otros por Mayer et al.^{4,5}, quienes en monocitos de pacientes sépticos demostraron la disminución en la producción de interleucinas (IL) 1, 6 y 8 sin afectar la síntesis de la citocina antiinflamatoria IL-10. Los efectos antiinflamatorios pueden ser resumidos en los siguientes puntos: a) inhibición del factor de transcripción nuclear kappa-B (NF- κ B) controlando la expresión de genes proinflamatorios⁶; b) síntesis de mediadores tales como protectinas y resolvinas de la serie D y resolvinas de la serie E (cuyo precursor es el EPA)⁷, y c) modulación del tono vagal reestableciendo la actividad parasimpático-mimética la cual ejerce un reconocido efecto antiinflamatorio^{8,9}.

El análisis de estos datos revela que la nutrición parenteral (NP) con EL ricas en AP ejerce efectos inmunomoduladores en un grupo heterogéneo de pacientes críticos y en modelos animales de inflamación sistémica (tabla 1)¹⁰⁻¹⁴.

¿Qué es lo que muestra la evidencia actual sobre el uso de emulsiones lipídicas ricas en aceite de pescado?

De acuerdo con el análisis de los ensayos clínicos incluidos en nuestro último metanálisis¹⁵, el uso de EL que contienen AP podría tener un efecto beneficioso en un grupo heterogéneo de pacientes críticos, en particular en aquellos con sepsis/sepsis grave, pancreatitis aguda severa y síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) (tabla 2). El análisis

crítico de esos ensayos clínicos¹⁶⁻²⁵ muestra que el empleo de estas emulsiones en pacientes críticos con NP o con nutrición enteral (NE) podría ser capaz de mejorar *end point* clínicos relevantes tales como el tiempo de ventilación mecánica (VM), la estancia hospitalaria y la incidencia de infecciones nosocomiales. Dentro de estos estudios, hasta el momento actual el ensayo clínico aleatorizado (ECA) más importante ha sido el ICU LIPIDS²⁵, un elegante estudio multicéntrico español que enroló a 159 pacientes críticos médicos y quirúrgicos con un APACHE II > 13 que requerirían NP por un período no menor a 5 días. En dicho estudio, Grau-Carmona et al.²⁵ demostraron que cuando se administró una EL con 10% de AP vs. una EL sin AP, la EL rica en AP fue capaz de reducir de modo significativo la incidencia de infecciones (21,0% vs. 37,2%, $p = 0,035$), así como prolongar el tiempo libre de infección (21 ± 2 vs. 16 ± 2 días, $p = 0,03$)²⁵. Sin embargo, el grupo de pacientes que recibió la EL rica en AP exhibió una mayor mortalidad en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) (32,5%), en tanto que la misma fue del 20,5% en los que recibieron la EL rica en soja, aunque este incremento no fue significativo ($p = 0,106$). Por otra parte, el análisis de los resultados revela que la mortalidad hospitalaria y a los 6 meses fue igual en ambos grupos; sin embargo, la supervivencia a los 6 meses fue mayor, aunque no de modo significativo en los pacientes que recibieron la EL rica en soja ($137,2 \pm 7,6$ días vs. $117,7 \pm 8,5$ días, $p = 0,082$)²⁵.

En los últimos 3 años han sido publicados diferentes revisiones sistemáticas de la literatura y metaanálisis, los cuales han explorado el impacto clínico de la adición de AP en la NP o como estrategia farmaconutriente en pacientes críticos con NE. En 2012, Pradelli et al.²⁶, después de agregar 23 ECA en pacientes quirúrgicos electivos y críticos concluyeron que las EL ricas en AP eran capaces de reducir de modo significativo las infecciones (riesgo relativo [RR] 0,61; IC del 95%, 0,45-0,84, $p = 0,002$). Por otra parte, Pradelli et al.²⁶ constataron un efecto clínicamente significativo sobre la estancia en la UCI y hospitalaria, aunque no se encontró efecto sobre la mortalidad global.

Un año más tarde, Palmer et al.²⁷, después de agregar 9 ECA evaluando el impacto de las EL con AP en pacientes críticos, no fueron capaces de demostrar ningún efecto significativo sobre las infecciones nosocomiales, ni sobre la mortalidad y la estancia en UCI.

En 2013, después de agregar 6 ECA realizados en pacientes críticos, nuestro grupo demostró que las EL ricas en AP mostraban una tendencia a disminuir la mortalidad ($p = 0,08$), así como a acortar los tiempos de VM²⁸. Por su parte, en el presente año hemos actualizado el

Tabla 1 Hallazgos de laboratorio derivados de estudios de experimentación animal y ensayos clínicos en pacientes críticos con emulsiones lipídicas ricas en aceites de pescado

Referencia	Tipo de estudio	Hallazgo de laboratorio en animales o pacientes que recibieron EL con AP
Mayer et al., 2003 ⁸	Clínico (pacientes con sepsis/sepsis grave y NP)	↓AA ↑EPA y DHA en membrana de monocitos, ↓ TNF- α , IL-1, IL-6, IL-8
Friesecke et al., 2008 ¹⁷	Clínico (pacientes con SIRS y NP por más de 6 d)	No diferencias en la expresión HLA-DR e IL-6
Wang et al., 2008 ¹⁰	Clínico (pacientes con PA grave y NP)	↓ PCR
Barbosa et al., 2010 ¹⁹	Clínico (pacientes con sepsis y necesidad de NP)	↑EPA luego de 5 días de NP con AP ↑EPA al día 6: IL-6, IL-1 β y TNF- α
Han et al., 2012 ¹¹	Clínico (pacientes quirúrgicos críticos que requieren NP)	↓IL-1, IL-8, y IFN- γ día 4 del PO y ↓IL-1, IL-8, IFN- γ , IL-6, TNF- α día 7 del PO
Terashima et al., 2013 ¹²	Experimental (modelo de sepsis en ratas) tratadas con NP con diferentes EL	↑n3/n6 en membranas de células de MO; ↓apoptosis de neutrófilos en MO
Kohama et al., 2014 ¹³	Experimental (LPA en ratas con NP con EL rica en AP)	↓ LB5 liberados de neutrófilos (eicosanoide antiinflamatorio); ↓ expresión ICAM-1 y TNF- α ; ↓ infiltración de PMN pulmonar
Hecker et al., 2014 ¹⁴	Experimental (SDRA en ratones con 3 EL diferentes, una con AP)	↓ TNF- α y MIP-2 en LBA ↑EPA y DHA 4 h postinducción del SDRA
Gultekin et al., 2014 ²³	Clínico (pacientes con sepsis grave y NP por más de 5 d)	↓LTB4, PCR, IL-6, TNF- α

AA: ácido araquidónico; AP: aceite de pescado; DHA: ácido docosahexaenoico; EL: emulsión lipídica; EPA: ácido eicosapentaenoico; HLA-DR: human leukocyte antigen; ICAM: molécula de adhesión intracelular; IFN- γ : interferón gamma; IL: interleucina; LBA: lavado bronquiolo alveolar; LPA: lesión pulmonar aguda; LTB: leucotrieno B; MIP-2: proteína inflamatoria de macrófagos-2; n3/n6: relación omega 3:omega 6; NP: nutrición parenteral; PCR: proteína C reactiva; SDRA: síndrome de distrés respiratorio agudo; SIRS: síndrome de respuesta inflamatoria sistémica; TNF- α : factor de necrosis tumoral alfa.

metaanálisis previo incluyendo en la presente revisión un total de 10 ECA (n = 733 pacientes)¹⁵; en el presente estudio, nuestro grupo concluyó que el uso de las EL ricas en AP eran capaces de disminuir de modo significativo la incidencia de complicaciones infecciosas (RR = 0,64; IC del 95%, 0,44 a 0,92; p = 0,02; heterogeneidad $I^2 = 0\%$). Asimismo, después de agregar 6 ECA que reportaron tiempos de VM, pudimos apreciar una tendencia a reducir los tiempos de VM (*weighted mean difference*, WMD, -1,14; IC del 95%, -2,67 a 0,38; p = 0,14; heterogeneidad $I^2 = 0\%$). De modo similar, se apreció una tendencia en la reducción de los tiempos de estancia hospitalaria (WMD = -3,71; IC del 95% IC, -9,31 a 1,88; p = 0,19; heterogeneidad $I^2 = 87\%$, p < 0,0001)¹⁵. Sin embargo, no observamos diferencias en la mortalidad, así como tampoco en los tiempos de estancia en la UCI. Por otra parte, en el análisis de subgrupos nuestro estudio concluyó que en aquellos ensayos clínicos en los que las EL ricas en AP fueron utilizadas en pacientes con NE u oral (estrategia farmaconutrientes), su uso se asociaba a una tendencia a la reducción de la mortalidad (RR = 0,69; IC del 95%, 0,40 a 1,18; p = 0,18; heterogeneidad $I^2 = 35\%$)¹⁵. Asimismo, el análisis comparativo de los ensayos clínicos en ambos grupos (NP vs. NE) confirma la tendencia a la reducción de la mortalidad cuando las EL ricas en AP son administradas en pacientes con NE (p = 0,19)¹⁵. Por otra parte, el análisis de subgrupos de acuerdo con los estudios definidos como de alta

calidad o estudios de nivel I (aleatorización oculta, adjudicación doble ciego y análisis de acuerdo con el principio de intención de tratar) y de baja calidad o nivel II mostró que el efecto sobre la reducción de las infecciones nosocomiales y la estancia hospitalaria era significativo solamente en los estudios de nivel I. Por su parte, el análisis comparativo entre subgrupos solo evidenció diferencia de significación estadística a favor de las EL con AP en la estancia hospitalaria (p = 0,001)¹⁵. Finalmente, es importante destacar que la señal derivada de nuestro metaanálisis es muy débil y preliminar, por lo que el efecto de estas emulsiones ricas en AP como estrategia farmaconutrientes deberá ser explorada en futuros ECA que deberán ser bien diseñados y con fuerza suficiente para evaluar el efecto de esta estrategia sobre la mortalidad. Entre las limitaciones mayores de nuestro metaanálisis se destacan: a) escaso número de ECA analizados con tamaño muestral pequeño (solo 2 ECA tienen un n mayor a 100)^{17,25}, por lo que estos ensayos clínicos son inadecuados para detectar un efecto sobre la mortalidad; b) heterogeneidad de las intervenciones realizadas en los diferentes ECA; c) el efecto positivo sobre las infecciones depende mayormente del estudio de Grau-Carmona et al.²⁵, el cual explica el 52% de la señal, y d) resultados contradictorios de algunos de los ensayos clínicos analizados.

En 2011, el documento de consenso de la Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades

Tabla 2 Ensayos clínicos aleatorizados que evaluaron el uso de emulsiones lipídicas con aceite de pescado en pacientes críticos

Ensayo clínico	Población estudiada	Intervención incluyendo EL con AP	Hallazgos clínicos más significativos
Greco et al. ¹⁶ , 2003	N = 54, pacientes con sepsis grave abdominal	NP con Omegaven® (10% AP) + TCL vs. NP con TCL	PCR (16,2 ± 2,8 mg/dl vs. 15,4 ± 2,2 mg/dl en AP y controles); mortalidad: 7,14% en AP vs. 8,66% en controles (p = NS). Día 5: PCR: 1,9 ± 0,3 vs. 9,8 ± 2,7, p = 0,01). AP: menos reintervenciones (2/28 vs. 8/26; p < 0,05), menor estancia en UCI (3 ± 1 vs. 9 ± 3 días; p < 0,05) y hospitalaria (12 ± 2 vs. 20 ± 3 día; p < 0,05) en el grupo intervenido y control, respectivamente
Friesecke et al. ¹⁷ , 2008	N = 166, pacientes médicos	NP con Lipofundin® (50% TCL, 50% TCM) + Omegaven® (10% AP) vs. NP con Lipofundin®	No diferencias en infecciones, estancia en UCI, días de VM y mortalidad a los 28 días entre ambos grupos
Wang et al. ¹⁸ , 2009	N = 56, pacientes con pancreatitis severa	NP con Omegaven® (10% AP) + Lipovenos® (TCL, soja) n3:n6 1:4 vs. NP con Lipovenos®	No diferencias en la mortalidad en UCI, infecciones y requerimientos de cirugía entre ambos grupos
Barbosa et al. ¹⁹ , 2010	N = 25, pacientes con SIRS/sepsis	Aporte de lípidos (1 g/kg/día) NP con Lipoplus® (50% TCM, 40% TCL, 10% AP) vs. NP con Nutriflex Lipid Special® (50% TCM, 50% TCL (soja). Aporte de lípidos (1 g/kg/día)	Estancia hospitalaria, estancia en UCI, días de VM y mortalidad no mostraron diferencias entre ambos grupos
Gupta et al. ²⁰ , 2011	N = 82, pacientes con SDRA	NE (dieta estándar) + Omegaven® 10% vs. NE (dieta estándar)	Mejoría del PaO2/FiO2 al día 14 con relación al valor basal (145/129 vs. 199/95; p = 0,0004). No diferencias en estancia en UCI, hospitalaria ni días de VM. No diferencias en la mortalidad
Khor et al. ²¹ , 2011	N = 28, pacientes con sepsis grave y shock séptico	Omegaven® 10% 100 mL vs. 10 ml solución salina al 0,9%. Ambos grupos (intervención y control) recibieron NE y/o dieta oral	Reducción del APACHE-II en grupo AP al d 3 (10,1 ± 5,9 vs. 3,9 ± 3,7; p = 0,004), día 5 (11,2 ± 6,1 vs. 6,6 ± 4,6; p = 0,032), día 7 (12,9 ± 6,7 vs. 7,3 ± 5,1; p = 0,03) y del SAPS II (p = 0,019) al día 7. Estancia en UCI: 10,3 (IC del 95%, 6-14,5) días vs. 19,6 (IC del 95%, 15,9-23,4) días, p = 0,573 en grupo AP y control, respectivamente. Estancia hospitalaria: 8,4 (IC del 95%, 5-11,8 días) vs. 17,5 (IC del 95%, 14,3-20,6 días), p = 0,299 en grupos AP y control, respectivamente

Tabla 2 (continuación)

Ensayo clínico	Población estudiada	Intervención incluyendo EL con AP	Hallazgos clínicos más significativos
Burkhardt et al. ²² , 2014	N = 50, pacientes con sepsis/sepsis grave	Omegaven® 2 ml/kg/día vs. tratamiento estándar por 7 días. Ambos grupos recibieron NP y/o NE sin agregado de AP (según criterio médico)	No diferencias en delirium por sepsis. No diferencias en mortalidad (48% en cada grupo)
Gultekin et al. ²³ , 2014	N = 58, pacientes críticos con NP	NP con Omegaven® (10% AP) + ClinOleic® 80% oliva, 20% soja vs. NP con ClinOleic®	Estancia hospitalaria: 31,6 ± 4,3 días vs. 23,7 ± 3,8 días, p = NS, en el grupo intervenido y control, respectivamente. No diferencias en mortalidad (43% vs. 50%, p = NS)
Hall et al. ²⁴ , 2014	N = 60, pacientes con sepsis grave	Omegaven® (0,2 g/kg/día) a 0,05 g/kg/h vs. No AP. Ambos grupos recibieron NE y/o NP de acuerdo con el criterio clínico	Δ-SOFA 2,2 ± 2,2 vs. 1,0 ± 1,5, p = 0,005 y máximo SOFA 10,1 ± 4,2 vs. 8,1 ± 3,2, p = 0,041 en los grupos AP y control, respectivamente. No diferencias en la incidencia de DOM, estancia en UCI ni mortalidad entre ambos grupos
Grau-Carmona et al. ²⁵ , 2015	N = 175 pacientes quirúrgicos y médicos	NP con Lipoplus® (50% TCM, 40% TCL, 10% AP) vs. NP con Lipofundin® (50% TCL + 50% TCM)	Infecciones nosocomiales (21,0% vs. 37,2%, p = 0,035); tiempo libre de infección (21 ± 2 vs. 16 ± 2 días, p = 0,03). Menor riesgo de infección en grupo AP (RR = 0,4; IC del 95%, 0,19-0,86; p = 0,019); días libre de antibióticos: 1,7 ± 3,3 vs. 1,3 ± 2,2 en el grupo AP y control respectivamente. No diferencias en estancia en UCI, hospitalaria ni mortalidad a los 6 meses

AP: aceite de pescado; APACHE: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation; DOM: disfunción orgánica múltiple; EL: emulsión lipídica; IC: intervalo de confianza; NE: nutrición enteral; NP: nutrición parenteral; NS: no significativa; PCR: proteína C reactiva; RR: riesgo relativo; SAPS: Simplified Acute Physiologic Score; SOFA: Sequential Organ Failure Assessment; TCL: triglicéridos de cadena larga; TCM: triglicéridos de cadena media; UCI: unidad de cuidados intensivos; VM: ventilación mecánica; Δ-SOFA: variación del score SOFA.

Coronarias (SEMICYUC) y la Sociedad Española de Nutrición Parenteral y Enteral (SENPE)²⁹ recomendaba para los pacientes críticos un aporte parenteral de grasas de 0,7 a 1,5 g/kg/día (IIa) administrados en concentraciones del 30 o el 20%. Con relación al tipo de formulaciones comerciales, las recomendaciones de la SEMICYUC/SENPE sugerían las mezclas con triglicéridos de cadena larga (TCL) y media (TCM) con AP o aceite de oliva las que deberían emplearse con preferencia a los TCL aislados, en virtud de que las mismas demostraron ser bien toleradas. Sin embargo, en 2011 las guías de la SEMICYUC/SENPE reconocían como difícil hacer una elección específica y definitiva sobre el tipo de EL a utilizar debido a la ausencia de ventajas significativas

de alguna de ellas frente a las otras (IIb)²⁹. En efecto, de acuerdo con el conocimiento actual uno de los aspectos más relevantes que no permiten avanzar hacia una recomendación más precisa es la ausencia de ECA que comparen EL pobres en soja entre sí, a excepción de algún pequeño ECA recientemente publicado. En España el uso de este tipo de EL es una práctica extendida en las diferentes UCI. En tal sentido, en 2013 Vaquerizo Alonso et al.³⁰ en el análisis de los patrones de práctica clínica de la NP en 12 UCI españolas concluyeron que las EL ricas en AP son preferidas por un alto porcentaje de los médicos intensivistas españoles. En efecto, ante la pregunta de cuál era la emulsión de preferencia para los pacientes críticos, el 42% optó por la EL

con soja, triglicéridos de cadena media, oliva y AP (SMOF®, Fresenius Kabi Alemania), en tanto que el 17% prefirió las mezclas TCL/TCM/PUFA- Ω 3³⁰.

En el presente año, las actuales recomendaciones canadienses³¹ señalan que en los pacientes críticos con indicación de NP, las EL pobres en soja deberían ser consideradas frente a las estrategias convencionales ricas en TCL. Sin embargo, estas guías no son capaces de recomendar la EL de elección³¹. Esto es así puesto que la evidencia actual sobre EL, y en particular sobre emulsiones ricas en AP, deriva mayormente de ensayos clínicos fase II, unicéntricos, con escaso número de pacientes y con patologías heterogéneas; todos estos aspectos debilitan las conclusiones que pueden extraerse de los mismos, por lo que más y mejor evidencia es necesaria previo a la realización de una recomendación definitiva³¹.

Perspectivas futuras y agenda de investigación

El estado actual del conocimiento con relación a las EL en pacientes críticos indica que nuevos ensayos clínicos multicéntricos e internacionales evaluando el impacto de las EL ricas en AP en pacientes críticos con NP o NE son necesarios. Sin embargo, antes de avanzar en esa dirección, deberemos ser capaces de definir la dosis óptima de los ácidos grasos omega-3 por vía intravenosa; para tales fines, el desarrollo de un estudio dosis-respuesta evaluando el perfil farmacocinético y farmacodinámico del EPA y DHA por vía parenteral parece ser obligatorio.

Recientemente, la American Society of Parenteral and Enteral Nutrition (ASPEN) ha fijado su posición sobre el uso de las EL pobres en soja; en tal sentido, la ASPEN ha alentado la realización de estudios dosis-respuesta capaces de evaluar el perfil de seguridad de los ácidos grasos omega-3 administrados por vía parenteral. El objetivo de tal estudio debería ser la definición de la mejor dosis capaz de optimizar la función inmunitaria y de modular la respuesta inflamatoria, mejorando de este modo los resultados clínicos sin los efectos colaterales atribuibles a dosis excesivas del EPA y DHA. Hasta el momento, pequeños ensayos clínicos fase II^{32,33} en pacientes sometidos a cirugía cardíaca con circulación extracorpórea han demostrado que la infusión perioperatoria de una EL 100% AP parece ser una estrategia segura y efectiva, capaz de modular la respuesta inmunoinflamatoria, promover una recuperación metabólica más temprana y proteger el músculo cardíaco durante el período postoperatorio. La dosis comúnmente utilizada de AP por vía parenteral en los diferentes ECA, así como en la práctica clínica es de 0,15-0,20 g/kg/día; sin embargo, una dosis mayor puede ser necesaria con vistas a obtener mayores beneficios y esta dosis debe ser evaluada en el estudio dosis respuesta, habiéndose propuesto como dosis tentativa 0,5 g/kg/día³⁴.

Conclusiones

Existe actualmente evidencia creciente derivada de los recientes metaanálisis que permite alentar el concepto de que las EL ricas en AP serían una opción más dentro del arsenal terapéutico en el paciente crítico. Dichas emulsiones deben ser consideradas en los pacientes críticos que requieren NP o incluso en aquellos pacientes con NE,

donde las mismas podrían ser utilizadas como estrategia farmacológica asociada. Sin embargo, antes de realizar una recomendación definitiva se requiere una evidencia más robusta. En tal sentido, en el futuro próximo creemos que la investigación sobre las EL con reducción del aporte de ácidos grasos omega-6 en pacientes críticos, y específicamente sobre aquellas emulsiones ricas en AP debe transcurrir por los siguientes hitos: a) estudio dosis respuesta en búsqueda de la dosis óptima de EPA y DHA por vía parenteral; b) ensayo clínico fase III comparando la dosis óptima derivada del estudio previo contra una estrategia basada en soja (TCL) y, finalmente, c) una tercera etapa en la que seamos capaces de realizar un análisis comparativo entre diferentes EL con reducción del aporte de ácidos grasos omega-6.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen conflictos de intereses con relación a este artículo.

Bibliografía

- Teitelbaum DH, Guenter P, Griebel D, Abrams SA, Bark S, Baker M, et al. Proceedings from FDA/A.S.P.E.N. Public workshop: clinical trial design for intravenous fat emulsion products, October 29, 2013. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2014; Epub ahead of print.
- 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.* 2013;39:1683-94.
- Ren T, Cong L, Wang Y, Tang Y, Tian B, Lin X, et al. Lipid emulsions in parenteral nutrition: Current applications and future developments. *Expert Opin Drug Deliv.* 2013;10:1533-49.
- Mayer K, Gokorsch S, Fegbeutel C, Hattar K, Rosseau S, Walrath D, et al. Parenteral nutrition with fish oil modulates cytokine response in patients with sepsis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;167:1321-8.
- Mayer K, Fegbeutel C, Hattar K, Sibelius U, Krämer HJ, Heuer KU, et al. Omega-3 vs. omega-6 lipid emulsions exert differential influence on neutrophils in septic shock patients: Impact on plasma fatty acids and lipid mediator generation. *Intensive Care Med.* 2003;29:1472-81.
- Lee JY, Sohn KH, Rhee SH, Hwang D. Saturated fatty acids, but not unsaturated fatty acids, induce the expression of cyclooxygenase-2 mediated through Toll-like receptor 4. *J Biol Chem.* 2001;276:16683-9.
- Gonzalez-Periz A, Planaguma A, Gronert K, Miquel R, López-Parra M, Titos E, et al. Docosahexaenoic acid (DHA) blunts liver injury by conversion to protective lipid mediators: Protectin D1 and 17S-hydroxy-DHA. *FASEB J.* 2006;20:2537-9.
- O'Keefe JH Jr, Abuissa H, Sastre A, Steinhaus DM, Harris WS. Effects of omega-3 fatty acids on resting heart rate, heart rate recovery after exercise, and heart rate variability in men with healed myocardial infarctions and depressed ejection fractions. *Am J Cardiol.* 2006;97:1127-30.
- Singer P, Shapiro H, Theilla M, Anbar R, Singer J, Cohen J. Anti-inflammatory properties of omega-3 fatty acids in critical illness: Novel mechanisms and an integrative perspective. *Intensive Care Med.* 2008;34:1580-92.
- Wang X, Li W, Li N, Li J. Omega-3 fatty acids-supplemented parenteral nutrition decreases hyperinflammatory response and attenuates systemic disease sequelae in severe acute pancreatitis: A randomized and controlled study. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2008;32:236-41.

11. Han YY, Lai SL, Ko WJ, Chou CH, Lai HS. Effects of fish oil on inflammatory modulation in surgical intensive care unit patients. *Nutr Clin Pract*. 2012;27:91–8.
12. Terashima M, Aoyama-Ishikawa M, Ueda T, Hagi A, Usami M, Nakao A, et al. The effects of n-3 polyunsaturated fatty acid-rich total parenteral nutrition on neutrophil apoptosis in a rat endotoxemia. *J Clin Biochem Nutr*. 2013;52:154–9.
13. Kohama K, Nakao A, Terashima M, Aoyama-Ishikawa M, Shimizu T, Harada D, et al. Supplementation of parenteral nutrition with fish oils attenuates acute lung injury in a rat model. *J Clin Biochem Nutr*. 2014;54:116–21.
14. Hecker M, Ott J, Sondermann C, Schaefer MB, Obert M, Hecker A, et al. Immunomodulation by fish-oil containing lipid emulsions in murine acute respiratory distress syndrome. *Crit Care*. 2014;18:R85.
15. Manzanares W, Langlois PL, Dhaliwal R, Lemieux M, Heyland DK. Intravenous fish oil lipid emulsions in critically ill patients: An updated systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2015;19:167.
16. Grecu I, Mirea L, Grintescu I. Parenteral fish oil supplementation in patients with abdominal sepsis [abstract]. *Clin Nutr*. 2003;22:S23.
17. Friesecke S, Lotze C, Kohler J, Heinrich A, Felix SB, Abel P. Fish oil supplementation in the parenteral nutrition of critically ill medical patients: A randomized controlled trial. *Intensive Care Med*. 2008;34:1411–20.
18. Wang X, Li W, Zhang F, Pan L, Li N, Li J. Fish oil-supplemented parenteral nutrition in severe acute pancreatitis patients and effects on immune function and infectious risk: A randomized controlled trial. *Inflammation*. 2009;32:304–9.
19. Barbosa VM, Miles EA, Calhau C, Lafuente E, Calder PC. Effects of fish oil containing lipid emulsion on plasma phospholipid fatty acids, inflammatory markers, and clinical outcomes in septic patients: A randomized, controlled clinical trial. *Crit Care*. 2010;14:R5.
20. Gupta A, Govil D, Bhatnagar S, Gupta S, Goyal J, Patel S, et al. Efficacy and safety of parenteral omega-3 fatty acids in ventilated patients with acute lung injury. *Indian J Crit Care Med*. 2011;15:108–13.
21. Khor BS, Liaw SJ, Shih HC, Wang LS. Randomized, double blind, placebo-controlled trial of fish-oil based lipid emulsion infusion for treatment of critically ill patients with severe sepsis. *Asian J Surg*. 2011;34:1–10.
22. Burkhart CS, Dell-Kuster S, Siegemund M, Pargger H, Marsch S, Strebel SP, et al. Effect of n-3 fatty acids on markers of brain injury and incidence of sepsis-associated delirium in septic patients. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2014;58:689–700.
23. 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*. 2014;30:299–304.
24. Hall TC, Bilku DK, Al-Leswas D, Neal CP, Horst C, Cooke J, et al. A randomized controlled trial investigating the effects of parenteral fish oil on survival outcomes in critically ill patients with sepsis: A pilot study. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2015;39:301–12.
25. 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*. 2015;43:32–9.
26. 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*. 2012;16:R184.
27. Palmer AJ, Ho CKM, Ajibola O, Avenell A. The role of n-3 fatty acid supplemented parenteral nutrition in critical illness in adults: A systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med*. 2013;41:307–16.
28. 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. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2014;38:20–8.
29. 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*. 2011; 35 (Supl 1):17-21.
30. Vaquerizo Alonso C, Mesejo A, Acosta Escribano J, Ruiz Santana S, Grupo de trabajo PARENTTE. Manejo de la nutrición parenteral en las Unidades de Cuidados Intensivos en España. *Nutr Hosp*. 2013;28:1498–507.
31. Canadian Clinical Practice Guidelines [consultado Julio 2015]. Disponible en: www.criticalcarenutrition.com.
32. Berger MM, Delodder F, Liaudet L, Tozzi P, Schlaepfer J, Chiolero RL, et al. Three short perioperative infusions of n-3 PUFAs reduce systemic inflammation induced by cardiopulmonary bypass surgery: A randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr*. 2013;97:246–54.
33. Larsen BM, Goonewardene LA, Joffe AR, Van Aerde JE, Field CJ, Olstad DL, et al. Pre-treatment with an intravenous lipid emulsion containing fish oil (eicosapentaenoic and docosahexaenoic acid) decreases inflammatory markers after open-heart surgery in infants: A randomized, controlled trial. *Clin Nutr*. 2012;31:322–9.
34. Fish OIL optimal dose Determination study. *Clinical Trials.gov* NCT01146821 [consultado 27 Jun 2015]. Disponible en: www.criticalcarenutrition.com.