

OR 737

Selección de emulsiones lipídicas en nutrición parenteral: parámetros bioquímicos y hematológicos

Lipid emulsions selection in parenteral nutrition. Biochemical and hematological parameters

Josep Llop Talaveron¹, Elisabet Leiva Badosa¹, Ana Novak², Núria Sanmartí-Martinez¹, Ramon Jódar Masanes¹, Josep Maria Suñé Negre², Josep Ramon Ticó Grau² y Maria B. Badia Tahull¹

¹Unidad de Nutrición Parenteral. Servicio de Farmacia. Hospital Universitari de Bellvitge. IDIBELL. L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona. ²Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica. Facultad de Farmacia. Universidad de Barcelona. Barcelona

Recibido: 21/11/2016

Aceptado: 11/04/2017

Correspondencia: Maria B. Badia Tahull. Unidad de Nutrición Parenteral. Servicio de Farmacia. Hospital Universitari de Bellvitge. IDIBELL. Carrer de la Feixa Llarga, s/n. 08907 L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona

e-mail: mbadia@bellvitgehospital.cat

DOI: 10.20960/nh.737

RESUMEN

Introducción: el patrón de ácidos grasos (AG) de las emulsiones lipídicas (EL) utilizadas en nutrición parenteral (NP) condiciona diferentes respuestas fisiológicas.

Objetivos: estudiar si los criterios clínicos de prescripción de EL en NP establecidos en nuestro protocolo abierto y basados en recomendaciones se correlacionan con marcadores bioquímicos y hematológicos iniciales.

Métodos: estudio observacional retrospectivo de cuatro años. Se recogieron variables demográficas, clínicas, nutricionales y analíticas al inicio de la NP. En pacientes con valores iniciales de los parámetros bioquímicos y hematológicos (PBHE), se hizo un análisis univariante y multivariante para estudiar la asociación entre sus valores iniciales y el patrón lipídico utilizado.

Resultados: de los 1.558 pacientes, 460 pacientes (29,5%) tenían PBHE al inicio de la NP y utilizaron mayoritariamente las combinaciones soja (AS) + triglicéridos de cadena media (MCT) + oliva (AO) +

pescado (AP) (37,4%) y AS+MCT+AO (35,6%). Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el patrón EL utilizado entre los pacientes con y sin PBHE: patrón de AG con AP 44,8% vs. 39,5%, respectivamente.

Las situaciones clínicas con proteína C-reactiva (PCR) elevada se asociaron con mayor uso de EL con AP: AS+AO+AP (OR: 4,52 [IC 95%: 1,43-13,91] y AS+MCT+AO+AP (OR: 3,34 [IC 95%: 2,10-5,33]). En situaciones clínicas complejas asociadas con paciente crítico se utilizó EL con MCT: afectación hepática (AS+MCT OR: 2,42 [IC 95%: 1,03-5,68]) y afectación renal (AS+MCT+AP OR: 3,34 [IC 95%: 1,12-9,99]).

Conclusiones: la inclusión protocolizada de PBHE al inicio de la NP permite complementar criterios clínicos y metabólicos en la elección de la EL.

Palabras clave: Nutrición parenteral. Emulsiones lipídicas intravenosas. Ácidos grasos omega-3. Parámetros biológicos. Paciente crítico. Paciente quirúrgico.

ABSTRACT

Introduction: Lipid emulsions (LE) are a component of parenteral nutrition (PN) and its fatty acid (FA) profile determines various physiological responses.

Objectives: Assess the adequacy of a clinical not restricted protocol in the choice of LE by studying complementary biochemical and hematological parameters (BHP) at the beginning of the PN.

Methods: A 4-year retrospective observational study of LE administered to patients with PN. Demographic, clinical, nutritional and analytical variables at the beginning of the PN were collected. Univariate and multivariate analyses were performed to study the correlation between the initial clinical and biochemical parameters and the LE profile used.

Results: Four hundred and sixty patients (29.5%) out of 1,558 had BHP at the beginning of PN and used mainly the LE combinations soybean (SO) + medium-chain triglycerides (MCT) + olive (OO) + fish (FO) (37.4%) and SO + MCT + OO (35.6%). Statistically significant differences on the LE pattern were observed between patients with and those without initial BHP (44.8% vs 39.5% received FO, respectively). Conditions regularly associated with elevated C-reactive protein (CRP) were associated with increased use of FO LE: SO+OO+FO (OR: 4.52 [95% CI: 1.43-13.91]) and SO+MCT+OO+FO (OR: 3.34 [95% CI: 2.10-5.33]). In those complex conditions related with the critical patient MCT were used: hepatic failure (SO+MCT OR: 2.42 [95% CI: 1.03-5.68]) and renal failure (SO+MCT+FO OR: 3.34 [95% CI: 1.12-9.99]).

Conclusions: The use of BCP at the beginning of PN treatment allows complementing the clinical and metabolic criteria in LE selection.

Key words: Parenteral nutrition. Fat emulsions. Intravenous fatty acids. Omega-3. Biomarkers. Critical illness. Postoperative period.

INTRODUCCIÓN

Desde mediados de los años 70, cuando las emulsiones lipídicas (EL) se introdujeron como un componente básico de la nutrición parenteral (NP), las ventajas y los riesgos que conlleva su utilización han sido fuente constante de debate.

Las EL son una fuente calórica eficiente y aportan ácidos grasos (AG) esenciales. Con su introducción en la NP se consiguió reducir las complicaciones asociadas a la administración de altas cargas de glucosa (1). Posteriormente, con el desarrollo y la comercialización de diferentes patrones lipídicos, su espectro de actividad ha variado y se ha introducido el concepto de farmaconutrición ligado a su administración. En función del patrón de AG utilizado se observan diferentes respuestas inmunológicas e inflamatorias, así como la modificación de rutas metabólicas y de la transducción de señales de ellas derivadas (1-3).

Las EL actuales pueden contener soja (AS), AG de cadena media (MCT), oliva (AO) o pescado (AP). Las EL con AS son las primeras que se utilizaron con éxito y se consideran EL de primera generación. Son ricas en el AG esencial linoleico, que es un AG poliinsaturado (AGPI) de la serie omega-6. Los AG de la serie omega-6 promueven la producción de prostanoïdes, leucotrienos, factor de necrosis tumoral (TNF- α) e interleucina (IL)-6, que aumentan la inflamación sistémica y el estrés oxidativo (1,4,5), y se correlacionan con acciones inmunosupresoras como la afectación del sistema reticuloendotelial y la inhibición de funciones de los linfocitos, macrófagos y neutrófilos (6). Las EL con MCT tienen un metabolismo energético más eficiente porque entran más fácilmente en la mitocondria (no dependen de carnitina), presentan un aclaramiento más rápido y no se almacenan como triglicéridos (TG) en tejido adiposo. Además, son resistentes a la peroxidación y no son precursores de mediadores inflamatorios (4,6). Estas EL con MCT se consideran de segunda generación y suelen formularse conjuntamente con AS en proporción 50:50. También de segunda generación son las EL que incorporan un patrón de AO y se formulan junto a AS en proporción 80:20. Esta formulación permite reducir el contenido de ácidos grasos omega-6 manteniendo el aporte de AG esenciales. El componente mayoritario del patrón AO es el ácido oleico, un AG monoinsaturado (AGMI) de la familia

omega-9 que se caracteriza por ser resistente a la peroxidación lipídica y no ser precursor de mediadores inflamatorios. Esta EL se comporta como inmunoneutra o incluso levemente antiinflamatoria (5). La última generación de EL está constituida por el patrón de AP que se formula solo o en combinación con alguna o todas las emulsiones anteriores. La EL con AP contiene cantidades significativas de AGPI omega-3: ácido linolénico, ácido eicosapentaenoico (EPA) y ácido docosahexaenoico (DHA). Esos AGPI inhiben la producción de citoquinas proinflamatorias (TNF α , IL-6 y IL-1 β) y, por tanto, mejoran la inflamación y la capacidad antioxidante (6,7), ya que pueden modular la vía de producción de eicosanoides (8) y de citoquinas antiinflamatorias (IL-10) inhibiendo la expresión nuclear del factor- κ B (1,3). Por otro lado, los AGPI omega-3 producen resolvinas y protectinas, que también tienen un papel importante en la resolución de la inflamación (3) y en la modulación de la producción de citoquinas (4,6). Estas EL suponen un cambio importante por su actividad farmaconutriente, que trasciende al mero aporte energético. También se postula que la administración intravenosa de AGPI omega-3 beneficia el perfil cardiovascular porque modifica el metabolismo lipídico, las concentraciones lipídicas plasmáticas y los parámetros de la coagulación (9-11).

El mejor conocimiento de las ventajas y limitaciones del soporte nutricional endovenoso ha llevado a estandarizar cada vez más la prescripción de estos preparados. No obstante, dada la coexistencia de diferentes EL y la posibilidad de elección, es importante establecer criterios adicionales de utilización que trasciendan los criterios exclusivamente económicos y logísticos.

A partir de la hipótesis de que no todas las EL tienen la misma indicación porque presentan actividades fisiológicas diferentes según el tipo de AG que las componen, pretendemos establecer qué parámetros bioquímicos y hematológicos, obtenidos al inicio de la terapia con NP, complementan los criterios clínicos-metabólicos establecidos en nuestro protocolo para la elección del tipo de EL. Estos criterios de inclusión basados en su actividad farmaconutriente no siempre están recogidos; así, en una reciente revisión en 22 hospitales catalanes (12) se observa que la media de utilización de patrones lipídicos por hospital es de 2.

Cuando en los protocolos se utilizan más de dos emulsiones lipídicas habría que proceder a su evaluación para ver si la utilización es correcta, especialmente cuando, como en el caso de nuestro hospital, la sistematización de la prescripción puede llevar a la desviación de los criterios de prescripción.

El presente trabajo es un estudio observacional de utilización de EL en pacientes hospitalizados tratados con NP. Su objetivo es estudiar si los criterios clínicos de prescripción de EL en NP establecidos en nuestro protocolo abierto y basado en recomendaciones (no restringido ni por

especialidad médica ni por tipo de lípido) se correlacionan con marcadores bioquímicos y hematológicos iniciales.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio observacional retrospectivo de todos los pacientes mayores de 18 años tratados con NP en un hospital de tercer nivel durante cuatro años (2005-2008). Las EL administradas en la NP durante este periodo se muestran en la tabla I.

Se recogieron las siguientes variables: demográficas (edad y peso), clínicas (diagnóstico, unidad de hospitalización, sepsis, afectación hepática inicial o afectación renal en el momento de inicio de la NP y mortalidad), nutricionales (tipo de EL administrada durante todo el tratamiento con NP) y analíticas al inicio de la NP (proteína C reactiva, PCR; prealbúmina; TG; glucemia; leucocitos; pruebas de función hepática [gamma-glutamyltransferasa, GGT; fosfatasa alcalina, FA; alanina-aminotransferasa, ALT; bilirrubina total, BIL]; y creatinina).

La variable sepsis se definió por la presencia de infección y, como mínimo, dos de los siguientes parámetros: temperatura $> 38\text{ }^{\circ}\text{C}$ o $< 36\text{ }^{\circ}\text{C}$, taquicardia (> 90 latidos/min), leucocitosis ($> 12 \times 10^9$) o leucopenia ($< 4 \times 10^9$), y taquipnea de > 20 respiraciones/min o presión parcial de $\text{CO}_2 < 4,2\text{ kPa}$ (13). La afectación hepática se definió como la elevación de bilirrubina $> 34\text{ }\mu\text{mol/l}$ o $> 2\text{ mg/dl}$, a partir de los criterios establecidos por la escala Child-Pugh (14). La afectación renal se definió como filtración glomerular $< 60\text{ ml/min/1,73 m}^2$, utilizando la fórmula CKD-EPI (15).

Las variables analíticas PCR, prealbúmina, TG y glucosa se categorizaron con los criterios siguientes:

- La PCR es una proteína plasmática que participa en la respuesta inmunológica y sus niveles pueden elevarse rápidamente después de una inflamación aguda (16). Se consideran valores normales concentraciones entre 5 y 10 mg/l. En infecciones leves y víricas los niveles pueden alcanzar los 10-40 mg/l; en inflamaciones graves e infecciones bacterianas, 40-200 mg/l; en infecciones bacterianas graves y en quemados los niveles superan los 200 mg/l (17). En el estudio se consideró $\text{PCR} \geq 200\text{ mg/l}$ como nivel de corte.

- La prealbúmina es un marcador de desnutrición, de inflamación aguda y de estrés metabólico (18,19). El rango normal oscila entre 170-420 mg/l (18). Dado que valores inferiores a 100 mg/l se asocian con desnutrición grave (20), fue este punto de corte el que se utilizó en el estudio, teniendo en cuenta que, al tratarse de una proteína inversa de fase aguda, estos valores se ven enmascarados en estados inflamatorios.

- La administración de lípidos en la NP debe equilibrarse con la utilización del sustrato y mantener una concentración plasmática de TG < 3 mmol/l (21). Con niveles > 4,5-5 mmol/l se recomienda parar el aporte lipídico (22,23). En el estudio, se estableció el corte a partir de niveles por encima de 3 mmol/l.

- La administración de glucosa en la NP tiene las mismas consideraciones metabólicas que la administración de lípidos. El objetivo es equilibrar el aporte con la utilización del sustrato para mantener niveles plasmáticos de 5-8 mmol/l (21). Cuando se superan 10 mmol/l, se consideran valores de hiperglucemia asociados a pronóstico negativo con riesgo incrementado de complicaciones infecciosas (24). En el estudio se consideró hiperglucemia a partir de niveles > 10 mmol/l.

Los criterios de utilización para las diferentes EL vienen establecidos por diferentes situaciones clínicas agrupadas en función del estrés metabólico y fracaso orgánico (Tabla II).

Las EL utilizadas se agruparon en seis categorías, teniendo en cuenta todas las combinaciones utilizadas:

- Patrón AS + MCT (Structolipid® o Structokabiven®)
- Patrón AS + MCT + AO Clinomel® y Structokabiven® secuencialmente
- Patrón AS + AO (Clinoleic® o Clinomel®)
- Patrón AS + AO + AP (Clinoleic® o Clinomel®) + Omegaven®
- Patrón AS + MCT + AP (Structolipid® o Structokabiven®) + Omegaven®
- Patrón AS + MCT + AO + AP (SMOFlipid®)

El protocolo establece la administración de 25 a 30 kcal/kg/d si el IMC es inferior a 25. Se administran lípidos entre 0,8-1 g/kg/d, glucosa entre 2-3 g/kg/d y proteínas entre 1-1,2 g/kg/d en paciente no crítico y 1,5 g/kg/día en paciente crítico. En insuficiencia renal y técnicas de depuración renal se ajustan las cantidades de proteínas administradas. Todas las nutriciones preparadas llevan vitaminas y elementos traza diariamente. En cuanto a electrolitos, en críticos solo se aditiva fosfato y magnesio y en el resto de los pacientes, sodio, potasio, fosfato, magnesio y calcio según necesidades y estabilidad de la elaboración.

En nuestro hospital, con un largo recorrido en la utilización de NP, se ha simplificado su prescripción. En el periodo estudiado se procedía a su petición mediante una receta de inicio (hoy en día informatizada) en la que el clínico tenía que especificar una de las diferentes opciones detalladas en la tabla II y que se basan en la elección de diferentes patrones de lípidos en función de la bibliografía existente sobre el tema, así como recogiendo los criterios de uso de los diferentes hospitales de la red pública de Cataluña (10). Nuestro laboratorio de bioquímica configuró un perfil nutricional específico

que se utiliza principalmente para el seguimiento clínico más que para la elección de las fórmulas de inicio.

Análisis estadístico

Las variables descriptivas categóricas se describieron como porcentajes y las continuas, como medias con su desviación estándar.

Se hizo un análisis univariante mediante análisis de la varianza de un factor (*one-way ANOVA*) para estudiar la asociación entre los valores iniciales de los parámetros clínicos y bioquímicos y el tipo de patrón lipídico utilizado. Se utilizó el test de Chi-cuadrado para determinar la asociación entre las variables clínicas categorizadas y el tipo de patrón lipídico. En esta aproximación univariante la variable patrón lipídico se categorizó en seis en función de las combinaciones de EL utilizadas. Se estableció la significación estadística para $p < 0,05$.

Se hizo un análisis multivariante construyendo seis modelos de regresión logística múltiple por pasos (*stepwise*). La variable dependiente de cada modelo fue el tipo de patrón lipídico y como variables independientes se incluyeron las variables clínicas y bioquímicas categorizadas. El criterio de inclusión fue $p < 0,2$, y la significación estadística se estableció mediante los intervalos de confianza del 95%.

Se utilizó el programa estadístico SPSS versión 19.0.

En este estudio se contempló la exención del consentimiento informado de los pacientes, dado que se trataba de un análisis retrospectivo de nuestra práctica clínica asistencial. Los datos de los pacientes se anonimizaron para los fines de este estudio. La información confidencial de los pacientes se trató de acuerdo con lo establecido por la normativa legal vigente en nuestro país en materia de protección de datos. Este manuscrito ha sido aprobado para su publicación por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario de Bellvitge.

RESULTADOS

Durante los cuatro años de estudio, recibieron NP 1.558 pacientes, de los cuales solo 460 (29,5%) presentaban parámetros bioquímicos y hematológicos (PBHE) de inicio. De estos últimos, 212 estuvieron ingresados en una unidad de críticos. El 65% eran hombres, la edad media era de 63 ± 15 años y la media del peso fue 72 ± 14 kg. La mortalidad fue del 13,5% (62 pacientes). El diagnóstico más frecuente fue neoplasia digestiva (207 pacientes, 45%) (Tabla III). Los valores iniciales de las variables clínicas y analíticas se muestran en la tabla IV.

Las combinaciones más utilizadas fueron AS+MCT+AO+AP en 172 (37,4%) pacientes y AS+MCT+AO en 164 (35,6%) pacientes (Tabla V). Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el patrón EL entre los pacientes que tenían PBHE iniciales y los que no. Un 44,8% de los pacientes con PBHE iniciales recibieron AP, en comparación con el 39,5% de pacientes que no tenían PBHE. El patrón exclusivamente con AO se administró en un 9,8% de pacientes con PBHE iniciales frente al 13,1% en los que no las tenían. Entre ambos grupos de pacientes no existían diferencias estadísticamente significativas en cuanto a días de tratamiento con NP, estancia en unidades de cuidados intensivos y *exitus*.

En el análisis univariante se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los valores iniciales de los parámetros bioquímicos y la utilización de los seis patrones lipídicos excepto en el caso de los TG, que solo mostraron tendencia a la significación (Tabla VI). Asimismo, en el análisis univariante de las variables clínicas categorizadas se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los patrones lipídicos para las variables PCR ≥ 200 mg/l, prealbúmina ≤ 100 mg/l, afectación renal y hepática. Las variables glucosa ≥ 10 mmol/l y sepsis mostraron una tendencia a la significación, mientras que la variable triglicéridos ≥ 3 mmol/l no mostró significación estadística (Tabla VI).

En el análisis multivariante con seis modelos de regresión logística (Tabla VII), la variable PCR ≥ 200 mg/l entró en los seis patrones con una asociación estadísticamente significativa en tres de ellos; dos con AP: AS+AO+AP (OR: 4,52 [IC 95%: 1,43-13,91] y AS+MCT+AO+AP (OR: 3,34 [IC 95%: 2,10-5,33] y uno sin AP: AS+MCT+AO (OR: 0,26 [IC 95%: 0,15-0,46]). Por lo tanto, los pacientes con PCR ≥ 200 mg/l tenían mayor probabilidad de recibir EL con AP, mientras que los pacientes con PCR < 200 mg/l tenían mayor probabilidad de recibir EL sin AP.

La variable prealbúmina ≤ 100 mg/l entró en tres patrones, dos de ellos sin AP. En ninguno de los tres casos, a pesar de mostrar tendencia, las diferencias fueron estadísticamente significativas (Tabla VII). Valores de prealbúmina ≤ 100 mg/l reducían la probabilidad de recibir EL sin AP y valores de prealbúmina > 100 mg/l aumentaban la probabilidad de recibir el patrón AS+MCT+AO+AP.

La variable afectación hepática entró en dos de los tres patrones lipídicos sin AP. Los pacientes con afectación hepática tenían mayor probabilidad estadísticamente significativa de recibir la combinación AS+MCT (OR: 2,42 [IC 95%: 1,03-5,68]).

La sepsis entró en dos patrones, pero únicamente en el patrón AS+MCT+AO con significación estadística, de tal forma que los pacientes sépticos tenían menos probabilidad (OR: 0,48 [IC 95%: 0,25-

0,94]) de recibir esta combinación. Sin significación estadística, los pacientes sépticos presentaban una tendencia a recibir uno de los patrones con AP (AS+MCT+AP).

La variable glucosa ≥ 10 mmol/l entró en tres patrones, pero la relación únicamente fue estadísticamente significativa en el patrón AS+MCT (OR: 0,35 [IC 95%: 0,12-1,00]). En los otros dos modelos, aunque la relación no era estadísticamente significativa, los pacientes con glucosa ≥ 10 mmol/l tenían una mayor probabilidad de recibir combinaciones con AP (AS+AO+AP o AS+MCT+AO+AP).

La variable afectación renal entró en dos patrones lipídicos con AP, con significación estadística en uno de ellos. Los pacientes con afectación renal tenían mayor probabilidad de recibir la combinación AS+MCT+AP (OR: 3,34 [IC 95%: 1,12-9,99]).

La variable triglicéridos ≥ 3 mmol/l solo entró y se asoció con el patrón AS+MCT+AO+AP sin relación estadísticamente significativa.

DISCUSIÓN

Actualmente, las EL en la NP, además de ser fuente calórica, se utilizan por sus propiedades como farmaconutrientes. Es bien conocido el papel de las diferentes EL en la respuesta inflamatoria, en la afectación del sistema inmune y de las rutas metabólicas y en la transducción de señales (1-3). Las EL con AP han demostrado su papel antiinflamatorio al inhibir la síntesis de citoquinas proinflamatorias, modular la producción de eicosanoides e inhibir la expresión de factores de transcripción nucleares (1,3,6-8).

Diversos ensayos clínicos han demostrado los efectos beneficiosos de la suplementación de la NP con AP en el paciente quirúrgico, tales como la modulación de los marcadores inflamatorios, la reducción de la estancia hospitalaria y la reducción de morbilidad infecciosa (3). En el paciente crítico los resultados son más controvertidos (3). En una revisión, Stapleton y cols. (2) analizaron el papel del AP administrado vía enteral o parenteral en los procesos inflamatorios en paciente críticos, especialmente en sépticos y en pacientes con insuficiencia respiratoria aguda, sin llegar a conclusiones firmes. En un metaanálisis de Pradelli y cols. (25) concluyeron que, en pacientes críticos y quirúrgicos, la administración de EL con AP se asocia con una reducción significativa de infecciones y de días de estancia hospitalaria. En otro metaanálisis en paciente crítico, Palmer y cols. (26) no encontraron una reducción significativa de mortalidad, infecciones ni días de estancia en UCI, mientras que Manzanares y cols. (27) en su metaanálisis encuentran diferencias significativas en la reducción de infecciones y una

cierta tendencia a la significación en la reducción de necesidad de ventilación mecánica y de los días de estancia hospitalaria.

Nuestros resultados evidencian que los pacientes con PBHE iniciales presentaban una mayor utilización de AP, a diferencia de aquellos en los que no se obtuvieron PBHE. Estos últimos recibieron más emulsiones no adaptadas a la fase de estrés. No obstante, hay que considerar un posible sesgo de selección, dado que a los pacientes más críticos se les solicitan más pruebas. También hay diferencias en los PBHE iniciales de los pacientes según la EL administrada. Las diferencias más destacables se encuentran en los valores de PCR, que se utiliza tanto como indicador de respuesta inflamatoria en paciente crítico o séptico, como en el seguimiento de la respuesta nutricional. En nuestro estudio, a los pacientes con una PCR inicial más elevada se les administró EL con AP, coincidiendo tanto con Gultekin y cols. (28) y Hall y cols. (29), que encontraban una disminución de la PCR en los pacientes sépticos tratados con EL con AP, como con Grau-Carmona y cols. (3), que en pacientes críticos observaron una disminución de la PCR al administrar EL con AP. En nuestro estudio con pacientes quirúrgicos (30) la disminución de la PCR no fue significativa, pero la administración de NP con EL que contienen AP se limitó a cinco días. Los resultados obtenidos y la bibliografía apuntan a que administrar EL con AP puede mejorar el perfil inflamatorio del paciente, pero faltan más estudios para confirmar estos resultados.

La prealbúmina es una proteína de vida media corta que refleja bien los cambios agudos en el estado nutricional del paciente, pero es también una proteína de fase aguda que disminuye en los procesos inflamatorios (18,19). En nuestro análisis univariante, los pacientes con los valores más bajos de prealbúmina recibieron EL con AP con diferencias estadísticamente significativas entre los diferentes patrones lipídicos. En el análisis multivariante, la prealbúmina se relacionó con tres patrones de EL, pero en ninguno de ellos con significación estadística. Pocos estudios analizan la relación entre EL y prealbúmina y los que lo hacen no encuentran asociaciones significativas (28,30). Por lo tanto, el parámetro prealbúmina no parece ser crítico para seleccionar la EL a administrar, aunque harían falta más estudios que analizaran específicamente la prealbúmina para confirmar los resultados.

Por lo que respecta a las tasas de infección, nuestro grupo (30), en un ensayo clínico en paciente quirúrgico, demostró que la incidencia de infecciones disminuye con significación estadística al suplementar la NP con AP. Aunque Palmer y cols. (26) en un metaanálisis de paciente crítico no encontraron una reducción significativa de mortalidad ni de infecciones, los últimos metaanálisis de Grau-Carmona y cols. (3) y de Manzanares y cols. (27) concluyen que se da una reducción de las infecciones en pacientes críticos tratados con EL con AP. En cuanto a la sepsis, que frecuentemente

precede al desarrollo de fallo multiorgánico como consecuencia de una inflamación descontrolada, Hall y cols. (29) encontraron que los pacientes tratados con AP presentaban una reducción significativa en la aparición de disfunción orgánica y en los valores máximos de PCR. En nuestro estudio univariante, la sepsis no fue un factor con relación estadísticamente significativa en la selección de un patrón lipídico frente a otro, pero sí que lo fueron la afectación hepática y la renal. Por otro lado, Gultekin y cols. (28) también observaron una disminución significativa de PCR, mientras que los resultados del resto de parámetros inflamatorios como prealbúmina, IL-6, TNF α y leucocitos no fueron significativos. Por lo tanto, estos estudios demuestran que en paciente quirúrgico y crítico se produce una disminución de parámetros inflamatorios y de infección administrando EL con AP.

En el análisis univariante, la asociación entre afectación hepática y el tipo de patrón lipídico fue significativa, y en el multivariante se confirmó que los pacientes con afectación hepática tenían más probabilidad de recibir el patrón lipídico MCT+AS que de recibir EL con AP. Las EL con MCT mejoran algunas de las características del metabolismo de las EL con AS. Entran más fácilmente en la mitocondria, se oxidan y aclaran más rápidamente, y no se almacenan como TG en el tejido adiposo (4,6). Gracias a las características de su metabolismo, MCT en el paciente con la función hepática alterada pueden ayudar a la nutrición sin sobrecargar el metabolismo hepático, preservando la función hepática (4,6,31). Las últimas guías de la European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN) en fracaso hepático recomiendan el uso de EL con AP en pacientes con alteraciones hepáticas (32).

El paciente crítico se asocia a un estrés catabólico y presenta una respuesta inflamatoria aumentada asociada a complicaciones como fracaso multiorgánico, hospitalización prolongada y elevada mortalidad (33). El fracaso renal es un elemento común en este fracaso multiorgánico del paciente crítico. En nuestro estudio, en el análisis univariante la relación entre la EL administrada y la afectación renal fue significativa, y en el multivariante se demostró que el paciente con afectación renal tenía más probabilidad de recibir EL con AP. En el estudio de Hall y cols. (29), la administración de EL con AP demostró atenuar los efectos de la inflamación exacerbada que se genera en el fracaso multiorgánico. Las guías ESPEN (34) describen que el hipercatabolismo presente en pacientes con fracaso renal agudo (por fracaso multiorgánico) podría estar generado por la respuesta inflamatoria y, por tanto, las EL con AP son una opción para tratar de controlar esta respuesta inflamatoria. Nuestros resultados coinciden con la propuesta de estas guías ESPEN ya que, según el análisis multivariante, los pacientes con afectación renal tienen más probabilidad de recibir EL con AP.

En nuestro estudio, los valores iniciales de TG no muestran diferencias significativas al comparar un patrón lipídico frente a otro y, aun cuando el aclaramiento de las EL con AP es *a priori* mejor (35), persiste una cierta controversia sobre los mecanismos de aclaramiento, por lo que las guías no proponen la utilización de EL con AP para contrarrestar la hipertrigliceridemia (22).

Una limitación del estudio es que no se evalúan las ventajas clínicas obtenidas con la elección de cada EL. No obstante, cabe destacar que el objetivo ha sido establecer el grado de cumplimiento de un protocolo basado en recomendaciones recogidas en la bibliografía y que nuestro interés es complementar los estudios efectuados por nuestro grupo y otros posteriores en cartera sobre los efectos de las EL con AP en situaciones clínicas que cursan con respuesta inflamatoria sistémica y en alteraciones de la función hepática.

CONCLUSIÓN

Los criterios clínicos establecidos en nuestro protocolo se correlacionan con los PBHE obtenidos al inicio de la terapia con NP. La utilización de parámetros de respuesta inflamatoria como la PCR, y los asociados a situaciones clínicas de estrés como glucosa, creatinina, bilirrubina y leucocitos son herramientas útiles en la modelización de fórmulas individualizadas.

Dado el reducido grupo de pacientes de los que se obtiene perfil nutricional inicial, nuestro estudio pone de manifiesto que la utilización protocolizada al inicio del tratamiento con NP de estos PBHE permitiría complementar los criterios clínicos y metabólicos en la elección de la EL a administrar. De todos los parámetros estudiados, la PCR es la que más se correlaciona con los diferentes escenarios de utilización de patrones de EL, mientras que la prealbúmina, parámetro utilizado de manera habitual como indicador de síntesis proteica, no ha resultado tan decisiva como criterio de elección.

Las situaciones que cursan con PCR elevadas se asocian con un mayor uso de EL con AP. En situaciones de complejidad clínica características del paciente crítico (fracaso hepático, fracaso renal, sepsis) se utilizan EL con MCT.

BIBLIOGRAFÍA

1. 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 Enteral Nutr* 2014;38(1):20-8.
2. Stapleton RD, Martin JM, Mayer K. Fish oil in critical illness: Mechanisms and clinical applications. *Crit Care Clin* 2010;26(3):501-14.

3. 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(1):31-9.
4. Calder PC. Lipids for intravenous nutrition in hospitalised adult patients: A multiple choice of options. *Proc Nutr Soc* 2013;72(3):263-76.
5. 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(10):1683-94.
6. Hippalgaonkar K, Majumdar S, Kansara V. Injectable lipid emulsions-advancements, opportunities and challenges. *AAPS Pharm Sci Tech* 2010;11(4):1526-40.
7. Giraldo Villa A, Henao Roldan C, García Loboguerrero F, Martínez Volkmar MI, Contreras Ramírez M, Ruiz Navas P; Grupo de Soporte Nutricional Pediátrico. Uso de una emulsión lipídica de nutrición parenteral a base de ácidos grasos omega 3 en pacientes menores de 18 años hospitalizados con alteración de las pruebas hepáticas asociada a la nutrición parenteral total. *Nutr Hosp* 2014;29(4):844-51.
8. Turner P. Providing optimal nutritional support on the intensive care unit: Key challenges and practical solutions. *Proc Nutr Soc* 2010;69(4):574-81.
9. Calder PC. Throw another fish on the fire: The role of n-3 in inflammation. Rationale and use of n-3 fatty acids in artificial nutrition. *Proc Nutr Soc* 2011;70:282.
10. Sanmarti N, Novak A, Pitarch E, Leiva E, Badia MB, Llop JM, et al. Nutrición parenteral: Lípidos administrados en los hospitales de Cataluña. XXXI Congreso Nacional de la Sociedad Española de Nutrición Parenteral y Enteral (SENPE). Poster 5-7 mayo. Barcelona, 2016.
11. Coquerel D, Kušíková E, Mulder P, Coëffier M, Renet S, Dechelotte P, et al. Omega-3 polyunsaturated fatty acids delay the progression of endotoxic shock-induced myocardial dysfunction. *Inflammation* 2013;36(4):932-40.
12. Jiménez Jiménez FJ, Cervera Montes M, Blesa Malpica AL. Guidelines for specialized nutritional and metabolic support in the critically-ill patient: Update. Consensus SEMICYUC-SENPE: Cardiac patient. *Nutr Hosp* 2011;26(Suppl 2):76-80.
13. Bone RC, Balk RA, Cerra FB. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference. *Chest* 1992;101(6):1644-55.

14. Cholongitas E, Papatheodoridis GV, Vangeli M, Terreni N, Patch D, Burroughs AK. Systematic review: The model for end-stage liver disease - Should it replace Child-Pugh's classification for assessing prognosis in cirrhosis? *Aliment Pharmacol Ther* 2005;22(11-12):1079-89.
15. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. Disponible en: http://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/pdf/CKD/KDIGO_2012_CKD_GL.pdf. Consultado el 16 de noviembre de 2016.
16. Keshet R, Boursi B, Maoz R, Shnell M, Guzner-Gur H. Diagnostic and prognostic significance of serum C-reactive protein levels in patients admitted to the Department of Medicine. *Am J Med Sci* 2009;337(4):248-55.
17. Clyne B, Olshaker JS. The C-reactive protein. *J Emerg Med* 1999;17(6):1019-25.
18. Sánchez Nava VM, Gutiérrez Marfileño J, Arzola C. Prealbúmina como marcador de seguimiento nutricional en pacientes críticamente enfermos. *Rev Asoc Mex Med Crit y Ter Int* 2006;20(1):41-5.
19. Ruiz-Santana S, Arboleda Sánchez JA, Abilés J. Guidelines for specialized nutritional and metabolic support in the critically-ill patient: update. Consensus SEMICYUC-SENPE: Nutritional assessment; Metabolism and Nutrition Working Group of the Spanish Society of Intensive Care Medicine and Coronary units. *Nutr Hosp* 2011;26(Supl 2):12-5.
20. Sánchez López AM, Moreno-Torres Herrera R, Pérez de la Cruz AJ, Orduña Espinosa R, Medina T, López Martínez C. Prevalencia de desnutrición en pacientes ingresados en un hospital de rehabilitación y traumatología. *Nutr Hosp* 2005;20:121-30.
21. Plauth M, Cabré E, Campillo B, Kondrup J, Marchesini G, Schütz T, et al. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: Hepatology. *Clin Nutr* 2009;28(4):436-44.
22. Bonet Saris A, Márquez Vácaro JA, SerónArbeloa C. Guidelines for specialized nutritional and metabolic support in the critically-ill patient: Update. Consensus SEMICYUC-SENPE: macronutrient and micronutrient requirements. Metabolism and Nutrition Working Group of the Spanish Society of Intensive Care Medicine and Coronary units. *Nutr Hosp* 2011;26(Supl 2):16-20.
23. Braga M, Ljungqvist O, Soeters P, Fearon K, Weimann A, Bozzetti F. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: surgery. *Clin Nutr* 2009;28(4):378-86.
24. 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* 2009;28(4):387-400.
25. 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(5):R184.

26. Palmer AJ, Ho CK, 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* 2013;41(1):307-16.
27. Manzanares W, Langlois PL, Dhaliwal R, Heyland DK. Intravenous fish oil lipid emulsions in critically ill patients: An updated systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 2015;19:167.
28. 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(2):299-304.
29. 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* 2015;39(3):301-12.
30. 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* 2010;104(5):737-41.
31. Chan S, McCowen KC, Bistrain B. Medium-chain triglyceride and n-3 polyunsaturated fatty acid-containing emulsions in intravenous nutrition. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 1998;1(2):163-9.
32. Montejo González JC, Mesejo A, Bonet Sari A. Guidelines for specialized nutritional and metabolic support in the critically-ill patient. Update. Consensus SEMICYUC-SENPE: Liver failure and liver transplantation. *Nutr Hosp* 2011;26(Supl 2):27-31.
33. 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: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.). *JPEN* 2016;40(2): 159-211.
34. Cano NJM, Aparicio M, Brunori G, Carrero JJ, Cianciaruso B, Fiaccadori E, et al. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: Adult Renal Failure. *Clin Nutr* 2009;28:401-14.
35. 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* 2008;27(3):424-30.

Tabla I. Marcas de EL administradas durante el estudio

Marca comercial	Laboratorio	Composición			
		Aceite de oliva	Aceite de soja	Triglicéridos de cadena media	Aceite de pescado
<i>Structolipid®/Structokabiven®¹</i>	Fresenius Kabi Bad Homburg, Germany	-	36%	64%	-
<i>Clinoleic®/Oliclinomel®¹</i>	Baxter Lessines, Belgium	80%	20%	-	-
<i>SMOFlipid®</i>	Fresenius Kabi Bad Homburg, Germany	25%	30%	30%	15%
<i>Omegaven®</i>	Fresenius Kabi Bad Homburg, Germany	-	-	-	100%

¹Bolsas tricompartmentales de nutrición parenteral con aminoácidos, glucosa y lípidos.

Nutrición Hospitalaria

Tabla II. Protocolo de utilización de emulsiones lipídicas para la nutrición parenteral durante el periodo de estudio

<i>Fórmula</i>	<i>Criterios</i>	<i>Emulsión lipídica recomendada</i>	<i>Patrón lipídico</i>
Mantenimiento	Intervención quirúrgica no compleja sin complicaciones infecciosas	Clinoleic® o Clinomel®	AS+AO
Estrés moderado	Postcirugía compleja ¹ Infecciones, fístula	Structolipid® o Structokabiven®	AS+MCT
Estrés grave	Paciente crítico ²	SMOFlipid®	AS+MCT+AO+AP
Estrés grave + fracaso orgánico	Paciente crítico + <i>shock</i> séptico o fracaso orgánico (renal, distrés respiratorio, etc.)	(Clinoleic® o Clinomel®) + Omegaven® o (Structolipid® o Structokabiven®) + Omegaven®	AS+AO+AP o AS+MCT+AP ³

AS: aceite de soja; AO: aceite de oliva; MCT: triglicéridos de cadena media; AP: aceite de pescado.

¹Trasplante hepático, *bricker*, esofagectomía, gastrectomía total, duodenopancreatectomía, resección intestino delgado, etc. ²Ingreso en unidades críticos, ventilación mecánica, infecciones, politraumatismo. ³Patrones suplementados con aceite de pescado a dosis mayores a SMOFlipid®.

Tabla III. Diagnósticos

<i>Diagnóstico</i>	<i>n (%)</i>
Neoplasia digestiva	207 (45)
Patología digestiva no tumoral	162 (35,2)
Neoplasia no digestiva	25 (5,4)
Traumatismo	17 (3,7)
Patología cardiovascular	17 (3,7)
Infecciones	15 (3,3)
Otros	11 (2,4)
Trasplante	6 (1,3)
<i>Total</i>	<i>460 (100)</i>

**Nutrición
Hospitalaria**

Tabla IV. Valores iniciales de las variables clínicas y analíticas

<i>Parámetros clínicos y bioquímicos iniciales</i>	
<i>Datos iniciales</i>	<i>media ± desviación estándar</i>
Proteína C reactiva (mg/l)	135,9 ± 108,9
Prealbúmina (mg/l)	129,7 ± 73,4
Triglicéridos (mmol/l)	2,2 ± 1,2
Glucosa (mmol/l)	8,3 ± 3,1
Filtración glomerular (ml/min)	89,0 ± 31,4
Bilirrubina (μmol/l)	33,6 ± 75,9
<i>Variables clínicas categorizadas</i>	
<i>Datos iniciales</i>	<i>n (%)</i>
Proteína C reactiva ≥ 200 mg/l	126 (27,4%)
Prealbúmina ≤ 100 mg/l	195 (42,4%)
Triglicéridos ≥ 3 mmol/l	87 (18,9%)
Glucosa ≥ 10 mmol/l	95 (20,7%)
Sepsis	61 (13,3%)
Afectación hepática	42 (9,1%)
Afectación renal	50 (10,9%)

Tabla V. Patrones utilizados

<i>Patrón</i>	<i>PBHE iniciales n (%)</i>		<i>p</i>
	<i>SI (n = 460)</i>	<i>NO (n = 1.098)</i>	
AS + MCT + AO + AP	172 (37,4%)	393 (35,8%)	0,01
AS + MCT + AP	21 (4,6%)	24 (2,2%)	
AS + AO + AP	13 (2,8%)	17 (1,5%)	
AS+ MCT + AO	164 (35,6%)	436 (39,7%)	
AS + MCT	45 (9,8%)	84 (7,7%)	
AS + AO	45 (9,8%)	144 (13,1%)	

PBHE: parámetros bioquímicos y hematológicos; AS: aceite de soja; AO: aceite de oliva; MCT: triglicéridos de cadena media; AP: aceite de pescado.

**Nutrición
Hospitalaria**

Tabla VI. Análisis univariante de los patrones lipídicos y las variables continuas y categóricas

	AS+AO (n = 45)	AS+MCT (n = 45)	AS+MCT+AO (n = 164)	AS+AO+AP (n = 13)	AS+MCT+AP (n = 21)	AS+MCT+AO+AP (n = 172)	p
A. VARIABLES CONTINUAS (*)							
<i>Datos iniciales</i>	<i>Media ± DE</i>	<i>Media ± DE</i>	<i>Media ± DE</i>	<i>Media ± DE</i>	<i>Media ± DE</i>	<i>Media ± DE</i>	
PCR (mg/l)	94,2 ± 96,8	119,6 ± 92,8	92,1 ± 81,7	208,5 ± 97,4	204,5 ± 137,9	179,3 ± 112,9	0,00
Prealbúmina (mg/l)	158,2 ± 65,4	127,69 ± 66,9	143,3 ± 67,9	108,2 ± 70,9	112,6 ± 71,1	113,7 ± 78,3	0,00
Triglicéridos (mmol/l)	1,98 ± 0,9	1,94 ± 1,5	2,3 ± 1,1	1,8 ± 0,9	2,4 ± 1,6	2,4 ± 1,20	0,06
Glucosa (mmol/l)	8,3 ± 3,4	7,34 ± 2,2	7,9 ± 2,9	8,8 ± 3,2	8,5 ± 3,1	8,8 ± 3,3	0,02
FG (ml/min)	102,7 ± 31,0	85,25 ± 31,8	89,7 ± 26,3	8,7 ± 36,9	6,1 ± 42,8	88,7 ± 32,4	0,00
Bilirrubina (µmol/l)	15,9 ± 4,3	52,20 ± 138,9	25,3 ± 56,7	13,2 ± 12,2	64,3 ± 105,2	39,0 ± 74,3	0,03
B. VARIABLES CATEGÓRICAS (**)							
<i>Datos</i>	<i>n (%)</i>	<i>n (%)</i>	<i>n (%)</i>	<i>n (%)</i>	<i>n (%)</i>	<i>n (%)</i>	
PCR ≥ 200 mg/l	6 (13,3%)	7 (15,6%)	19 (11,6%)	8 (61,5%)	10 (47,6%)	76 (44,2%)	0,00
Prealbúmina ≤ 100 mg/l	11 (24,4%)	20 (44,4%)	52 (31,7%)	9 (69,2%)	10 (47,6%)	93 (37,4%)	0,00
Triglicéridos ≥ 3 mmol/l	6 (13,3%)	6 (13,3%)	29 (33,3%)	1 (7,7%)	4 (19%)	41 (23,8%)	0,33
Glucosa ≥ 10 mmol/l	9 (20%)	4 (8,9%)	28 (17,1%)	5 (38,5%)	5 (23,8%)	44 (25,6%)	0,07
Sepsis	6	6	13 (7,9%)	2 (15,4%)	8 (38,1%)	26 (15,1%)	0,07
Afectación hepática	1 (2,2%)	8 (17,8%)	12 (7,3%)	0 (-)	4 (19,0%)	17 (9,9%)	0,04

Afectación renal	3 (6,7%)	7 (15,6%)	12 (7,3%)	3 (23,1%)	8 (38,1%)	17 (9,9%)	0,00
------------------	----------	-----------	-----------	-----------	-----------	-----------	------

(*) Análisis de la varianza de un factor, estadístico F de Snedecor. (**) Tablas de contingencia, estadístico Ji cuadrado.

**Nutrición
Hospitalaria**

Tabla VII. Análisis multivariante de cada patrón lipídico

	<i>Patrones lipídicos</i>											
	<i>AS + AO (n = 45)</i>		<i>AS + MCT (n = 45)</i>		<i>AS + MCT + AO (n = 164)</i>		<i>AS + AO + AP (n = 13)</i>		<i>AS + MCT + AP (n = 21)</i>		<i>AS + MCT + AO + AP (n = 172)</i>	
<i>Datos iniciales</i>	<i>OR (IC 95%)</i>	<i>p</i>	<i>OR (IC 95%)</i>	<i>p</i>	<i>OR (IC 95%)</i>	<i>p</i>	<i>OR (IC 95%)</i>	<i>P</i>	<i>OR (IC 95%)</i>	<i>p</i>	<i>OR (IC 95%)</i>	<i>p</i>
PCR ≥ 200 mg/l	0,47 (0,18-1,20)	0,11	0,48 (0,21-1,11)	0,08	0,26 (0,15-0,46)	0,00	4,52 (1,43-13,91)	0,01	2,08 (0,83-5,19)	0,11	3,34 (2,10-5,33)	0,00
Prealbúmina ≤ 100mg/l	0,54 (0,25-1,14)	0,10	-----	--	0,74 (0,48-1,14)	0,17	-----	--	-----	--	1,46 (0,95-2,23)	0,08
Afectación hepática	0,23 (0,03-1,71)	0,15	2,42 (1,03-5,68)	0,04	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--
Sepsis	-----	--	-----	--	0,48 (0,25-0,94)	0,03	-----	--	2,52 (0,85-7,43)	0,09	-----	--
Glucosa ≥ 10 mmol/l	-----	--	0,35 (0,12-1,00)	0,05	-----	--	2,33 (0,72-7,52)	0,16	-----	--	1,54 (0,95-2,49)	0,08
Afectación renal	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	3,34 (1,12-9,99)	0,03	0,60 (0,31-1,17)	0,136
Triglicéridos ≥ 3 mmol/l	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	1,53 (0,93-2,51)	0,09