



Trabajo Original

Paciente crítico

Eficacia y seguridad de dos emulsiones lipídicas de nutrición parenteral en pacientes críticos posquirúrgicos: Clinoleic® frente a SMOFlipid®

Effectiveness and safety of two lipid emulsions for parenteral nutrition in postsurgical critically ill patients: Clinoleic® versus SMOFlipid®

Fátima Martínez-Lozano Aranaga, María Jesús Gómez Ramos y María del Carmen Sánchez Álvarez

Hospital General Universitario Reina Sofía. Murcia

Resumen

Introducción: las emulsiones lipídicas (EL) pueden asociar distintos efectos inmunomoduladores dependiendo de su composición de ácidos grasos. Las EL enriquecidas con aceite de pescado y las basadas en aceite de oliva (EBAO) han mostrado ventajas frente a las derivadas del aceite de soja, aunque son muy escasos los estudios que las comparan entre sí y no existe ninguno en pacientes críticos quirúrgicos.

Objetivos: demostrar la no inferioridad de la eficacia terapéutica de SMOFlipid® (enriquecida con aceite de pescado) frente a Clinoleic® (EBAO) en relación con la aparición de infecciones nosocomiales y otros parámetros evolutivos. Demostrar la no inferioridad de la seguridad de SMOFlipid® frente a Clinoleic® expresada como aparición de mortalidad y acontecimientos adversos.

Material y método: ensayo clínico de fase III, de no inferioridad, realizado en pacientes críticos posquirúrgicos. Los sujetos se aleatorizaron para recibir SMOFlipid® o Clinoleic®. Para comparar variables cualitativas se obtuvieron la frecuencia y el porcentaje de casos, realizando la prueba del chi cuadrado o el test de Fisher. Las medias entre dos grupos se compararon empleando el test de la "t" de Student. Se consideró estadísticamente significativo un valor de p menor de 0,05. Para el análisis principal de no inferioridad de la variable principal se aplicaron los test de Farrington-Manning, Miettinen-Nurminen y Gart-Nam.

Resultados: se incluyeron 73 pacientes, de los cuales 37 recibieron Clinoleic® y 36 SMOFlipid®. En la variable "disminución de infecciones nosocomiales", SMOFlipid® demostró no ser inferior a Clinoleic®. En la variable principal "mortalidad", SMOFlipid® demostró no ser inferior a Clinoleic®. Tampoco existieron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la aparición de efectos adversos.

Conclusiones: en nuestro estudio, SMOFlipid® demostró no ser inferior a Clinoleic® en términos de eficacia y seguridad.

Palabras clave:

Nutrición parenteral.
Emulsión lipídica.
Aceite de oliva. Aceite de pescado. Paciente crítico. Ácidos grasos omega 3.

Abstract

Introduction: a lipid emulsion (LE) may result in different immunomodulatory effects depending on its fatty acid composition. LEs enriched with fish oil and those based on olive oil (OOBE) have shown advantages over those derived from soybean oil, although very few studies have compared these with each other, and none was performed in critically ill surgical patients.

Objectives: to demonstrate non-inferiority for the therapeutic efficacy of SMOFlipid® (enriched with fish oil) versus Clinoleic® (OOBE) in relation to the occurrence of nosocomial infection and other evolutionary parameters. To demonstrate non-inferiority in the safety profile of SMOFlipid® versus Clinoleic® in terms of mortality and adverse events.

Material and method: a phase-III, non-inferiority clinical trial performed in critically ill postsurgical patients. The subjects were randomized to receive SMOFlipid® or Clinoleic®. For comparison of qualitative variables case frequencies and percentages were obtained using the Chi-squared test or Fisher's exact test. Means were compared between groups using Student's t-test. A p-value lower than 0.05 was considered statistically significant. The Farrington-Manning, Miettinen-Nurminen, and Gart-Nam tests were applied in the main non-inferiority analysis of the primary endpoint.

Results: during de inclusion period 73 patients were selected, 37 of whom received Clinoleic® and 36 SMOFlipid®. Regarding the variable "decrease in nosocomial infections", SMOFlipid® proved to be non-inferior to Clinoleic®. Regarding the main variable "mortality", SMOFlipid® proved to be non-inferior to Clinoleic®. There were no statistically significant differences in the occurrence of adverse effects either.

Conclusions: in our study, SMOFlipid® proved to be non-inferior to Clinoleic® in terms of efficacy and safety.

Keywords:

Parenteral nutrition.
Lipid emulsion. Olive oil. Fish oil. Critical patient. Omega-3 fatty acids.

Recibido: 12/03/2020 • Aceptado: 25/10/2020

Financiación: el estudio recibió financiación mediante una beca del Instituto de Salud Carlos III (PI 1301551) y se ha incluido en el registro EudraCT con el nº 00912-27.

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

Martínez-Lozano Aranaga F, Gómez Ramos MJ, Sánchez Álvarez MC. Eficacia y seguridad de dos emulsiones lipídicas de nutrición parenteral en pacientes críticos posquirúrgicos: Clinoleic® frente a SMOFlipid®. Nutr Hosp 2021;38(1):5-10

DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.03077>

Correspondencia:

Fátima Martínez-Lozano Aranaga. C/ González Adalid, 19, 2º A. 30001 Murcia
e-mail: fatiaranaga@hotmail.com

INTRODUCCIÓN

En las últimas décadas se ha avanzado notablemente en la comprensión de los efectos biológicos y moleculares que ejercen los nutrientes sobre la homeostasis del paciente crítico. Esto ha propiciado que la nutrición se convierta en una verdadera “terapia nutricional” que pretende atenuar la respuesta metabólica al estrés, prevenir el daño celular por oxidación y modular favorablemente la respuesta inmune.

El uso de la nutrición parenteral (NP) es frecuente en el paciente crítico posquirúrgico por la necesidad que este tiene de reposo intestinal, por su situación hipercatabólica o por una combinación de ambas cosas. Los lípidos constituyen uno de sus componentes básicos por ser una eficiente fuente de energía y aportar ácidos grasos esenciales; pero además, desde hace años sabemos que ejercen otras funciones importantes, como formar parte de las membranas celulares, las enzimas y los receptores, y ser precursores de mediadores pro y antiinflamatorios (1,2).

Las emulsiones lipídicas (EL) son la forma en que los lípidos se vehiculizan en la NP. Las investigaciones sobre el papel de los ácidos grasos en la respuesta inflamatoria e inmunológica, y sus posibles consecuencias sobre los desenlaces clínicos, han dado como resultado la comercialización de EL con distintos componentes, como el aceite de pescado, rico en ácidos Ω_3 , o el aceite de oliva, rico en ácido oleico (Ω_9).

El ácido oleico posee las ventajas de ser resistente a la peroxidación lipídica y mostrar un efecto neutro sobre la función inmune (3). En los estudios clínicos, estas EL basadas en el aceite de oliva (EBAO) han mostrado efectos beneficiosos en distintos tipos de pacientes, incluidos los críticos (4,5).

El aceite de pescado, por su parte, es fuente de los AG Ω_3 eicopentaenoico (EPA) y docosahexaenoico (DHA), los cuales han demostrado que pueden afectar beneficiosamente a la respuesta inflamatoria, a la metabólica y al estrés oxidativo (6). La administración de EL con aceite de pescado disminuye significativamente los marcadores de inflamación y aumenta los marcadores de defensa inmunitaria, lo que en la clínica se traduce, como efecto más descrito, en una disminución de las infecciones nosocomiales y de la estancia hospitalaria (7).

Actualmente existe una fuerte fundamentación teórica a favor del uso de EL con AP en el paciente crítico posquirúrgico. Así lo manifestó un grupo de expertos en la cumbre “Lipids in parenteral nutrition” (2). Sin embargo, la mayoría de los estudios que se incluyen en los metaanálisis comparan el AP con los estándares anteriores (aceite de soja o MCT/LCT). Muy pocos estudios comparan las EBAO con las EL enriquecidas con aceite de pescado, y solo encontramos 2 estudios en pacientes quirúrgicos, aunque no críticos (8,9).

El objetivo de este estudio fue comparar la eficacia y la seguridad de dos EL distintas, utilizadas en la NP de los pacientes críticos posquirúrgicos: una enriquecida con aceite de pescado (SMOFlipid®) frente a otra basada en el aceite de oliva (Clinoleic®), analizando la aparición de infecciones nosocomiales, los parámetros analíticos y las variables evolutivas.

PACIENTES Y MÉTODO

DISEÑO DEL ESTUDIO

Ensayo clínico de fase III, de no inferioridad, unicéntrico, aleatorizado, ciego, controlado, con tratamiento activo y de grupos paralelos. La población estudiada la constituyeron los pacientes mayores de edad intervenidos de cirugía mayor abdominal e ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital General Universitario Reina Sofía de Murcia, entre mayo de 2014 y diciembre de 2017, que precisaron NP durante al menos 5 días.

El protocolo del estudio fue evaluado y aprobado por el Comité Ético de Investigaciones Clínicas de nuestro centro, y redactado de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

Todos los pacientes incluidos recibieron las explicaciones pertinentes y aportaron un consentimiento informado firmado por ellos mismos o por sus representantes.

El estudio recibió financiación mediante una beca del Instituto de Salud Carlos III (PI 1301551).

Los criterios de exclusión del estudio fueron: NP preoperatoria, obesidad mórbida, insuficiencia renal crónica con creatinina basal > 4 mg/dl o diálisis, hiperlipidemia sin control pese a tratamiento, inmunodeficiencia, pancreatitis aguda grave, enfermedad hepática, neoplasia con metástasis y quimio o radioterapia durante el mes anterior.

Los pacientes que cumplieron los criterios de ingreso se identificaron con un número según el orden de inclusión y se aleatorizaron en proporción de 1:1 para recibir una u otra EL mediante un método de aleatorización por bloques balanceados. El código de aleatorización fue custodiado por el farmacéutico hasta finalizar la fase de inclusión.

Las formulaciones de NP se individualizaron y solo difirieron en la EL: SMOFlipid®, compuesta por una mezcla de aceite de soja/MCT/aceite de oliva/aceite de pescado en una proporción del 30 %, 30 %, 25 % y 15 %, respectivamente, o Clinoleic®, compuesta por aceite de oliva/aceite de soja en proporción del 80 %/20 %. Las fórmulas individualizadas se ajustaron en su composición a las “Recomendaciones para el soporte nutricional y metabólico especializado del paciente crítico, consenso SEMICYUC-SENPE 2011” (10,11). Solo el preparador de la mezcla en la farmacia conocía el tipo de EL administrado a cada paciente. No se permitió ningún tratamiento concomitante con infusiones continuas de propofol ni otros fármacos vehiculizados en emulsión lipídica.

DESARROLLO DEL PROTOCOLO

Los datos y variables de los pacientes incluidos se recogieron según el siguiente protocolo:

- Al ingreso: consentimiento informado, datos antropométricos, motivo de ingreso, antecedentes, escalas de gravedad, analítica.
- A diario: composición de la NP, aparición de complicaciones.
- Cada semana: analítica.

- Al alta: estancia en la UCI y hospitalaria, días de ventilación mecánica (VM), sonda urinaria y vía central.
- Al mes y a los 6 meses: mortalidad.

EFICACIA Y SEGURIDAD

La eficacia terapéutica de las dos EL se determinó como criterio de valoración principal por la disminución de infecciones nosocomiales. Como criterios secundarios se compararon los parámetros evolutivos (estancias en UCI y hospital, días de VM) y analíticos (marcadores de inflamación: PCR y TNF α).

El criterio de valoración principal de la seguridad fue la mortalidad global (en UCI, en hospital y a los 6 meses). Como criterios secundarios se evaluaron la aparición de disfunción hepática, hipercolesterolemia o hipertrigliceridemia a los 7 y 14 días.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

La información recogida se introdujo en una base de datos generada con el programa estadístico SPSS v.22®. El análisis estadístico se realizó según el principio de intención de tratar.

Se emplearon métodos descriptivos básicos (porcentaje, media y desviación estándar) para el análisis descriptivo. La comparación de variables cualitativas se realizó mediante la prueba del chi cuadrado o el test de Fisher, añadiendo un factor kapa (variable control) para crear un análisis multidimensional. Las medias entre los grupos se compararon empleando el test de la "t" de Student. Los supuestos paramétricos de normalidad y homogeneidad de las varianzas se comprobaron con el test de Kolmogorov-Smirnov y el test de Levene. Para el análisis principal de no inferioridad de la variable principal se aplicaron los test de Farrington-Manning, Miettinen-Nurminen y Gart-Nam, con un nivel de significación de 0,05 y un límite de no inferioridad del 10 %.

RESULTADOS

Durante el periodo de reclutamiento se evaluaron un total de 99 pacientes, de los cuales se rechazaron 23 por cumplir algún

criterio de exclusión y 3 más que no aceptaron firmar el consentimiento informado, por lo que llegaron a la fase de aleatorización 73 pacientes: 37 recibieron Clinoleic® y 36 SMOFlipid®.

Las características de los pacientes se muestran en la tabla I. La causa que motivó el ingreso hospitalario con más frecuencia fue el abdomen agudo con un 41 % (n = 30), seguida de la cirugía programada (35,6 %, n = 26). La causa más frecuente de ingreso en la UCI fue el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS), con un 59 % (n = 43). No existieron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos para ninguna de estas variables.

Los dos grupos de pacientes recibieron una NP homogénea en cuanto a composición, sin diferencias en cuanto a los días de tratamiento (Tabla II).

EFICACIA

En nuestro estudio, un total de 37 pacientes presentó algún tipo de infección: 20 (54 %) en el grupo de Clinoleic® y 17 (47,2 %) en el grupo de SMOFlipid®, sin alcanzar la significación estadística ($p = 0,559$).

También se estudió si existía relación entre la aparición de infecciones nosocomiales y el haber recibido NP más o menos de 7 días. Al comparar los dos grupos de EL entre sí, no se observaron diferencias significativas; sin embargo, dentro del grupo de pacientes que recibieron SMOFlipid® sí que aparecieron más infecciones en los que habían recibido NP menos de 7 días, con una diferencia estadísticamente significativa (Tabla III).

Entre los criterios de evaluación secundaria de la eficacia, los parámetros evolutivos (disminución de los días de VM, disminución de la estancia en UCI y de la estancia hospitalaria) no mostraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos para ninguno de las variables comparadas (Tabla IV).

Tras 7 días de tratamiento, en el 44 % de los pacientes habían aumentado los valores de TNF α más de un 50 %, y en el 24 % habían disminuido más del 50 %, no existiendo diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos de tratamiento ($p < 0,05$).

Tabla I. Características de los pacientes

Variables	Clinoleic®	SMOFlipid®	Total	p
Edad (años)*	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 %)	
IMC (kg/m ²)*	27,56 (5,25)	28,22 (4,37)	27,89 (4,81)	0,56
Disfunción renal, n (%)	20 (54 %)	16 (44 %)	36 (49 %)	0,41
APACHE II*	16,27 (6,87)	16,83 (7,12)	16,55 (6,9)	0,73
SOFA*	4,65 (3,39)	5,53 (3,42)	5,09 (0,56)	0,27

*: media (DE).

Tabla II. Composición y duración de la nutrición parenteral

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, g/kg/día	0,18 (0,02)	0,17 (0,02)	0,18 (0,02)	0,70
Lípidos, g/kg/día	0,89 (0,1)	0,89 (0,08)	0,89 (0,09)	0,72
Glucosa, g/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†	13,03 (11,29)	11,86 (9,17)	12,44 (10,23)	0,20
Días de NP	11,84 (9,08)	13,14 (8,11)	12,48 (8,58)	0,39

*: media (DE); †: se contabilizan las U/día de insulina solo en aquellas NP que la llevaban (52 %).

Tabla III. Distribución de las infecciones según los días de nutrición parenteral

	Clinoleic®		SMOFlipid®		p
	No	Sí	No	Sí	
Menos de 7 días	4	4	2	7	0,17
7 días o más	13	16	17	10	0,23
p	0,75		0,034		

Tabla IV. Criterios de evaluación secundaria de la eficacia: parámetros evolutivos

	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).

Tampoco existieron diferencias significativas en las variaciones de la PCR entre los días 1 y 7 de tratamiento, habiendo mostrado un descenso mayor del 50 % el 16 % de los pacientes y un aumento mayor del 50 % el 33 % de los pacientes.

SEGURIDAD

Durante el periodo de seguimiento murieron un total de 28 pacientes (38 %): 14 (37,8 %) en el grupo de Clinoleic® y 14 (38,9 %) en el grupo SMOFlipid® (p = 0,95). De ellos, 16 (30 %) lo hicieron durante el ingreso en la UCI, 11 (15 %) durante su estancia en la planta y solo 1 paciente falleció

después del alta hospitalaria. No existieron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos para ninguna de estas variables.

Los criterios de valoración secundaria de la seguridad fueron las alteraciones de los parámetros analíticos de función hepática y la aparición de hipertrigliceridemia o hipercolesterolemia, medidos todos ellos el día 1, 7 y 14 de NP. En el grupo de Clinoleic®, el 29 % de los pacientes presentó aumento de la GOT, el 34 % de la GPT, el 25,9 % de la LDH, el 42 % de la fosfatasa alcalina y el 25 % de la bilirrubina total; para el grupo de SMOFlipid®, este aumento se produjo en el 20 % (p = 0,41), el 26,6 % (p = 0,51), el 21,4 % (p = 0,92), el 53 % (p = 0,68) y el 31 % (p = 0,85), respectivamente.

Tampoco existieron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos para la aparición de hipertrigliceridemia (16 % con Clinoleic® vs. 10 % con SMOFlipid®, p = 0,87) o hipercolesterolemia (ningún caso de nueva aparición en ninguno de los grupos).

DISCUSIÓN

Los resultados del presente estudio indican que las dos EL comparadas poseen un perfil de eficacia y seguridad similar.

Los estudios que comparan las EBAO con el aceite de pescado son escasos e incluyen pocos pacientes de características heterogéneas (8,9,12,13). Piper y cols., en 2009, compararon SMOFlipid® y Clinoleic® en un grupo de 44 pacientes no críticos, concluyendo que los que recibieron aceite de pescado presentaban menor elevación de enzimas hepáticas (9). En 2014, Deshpande y cols. hicieron lo mismo en un grupo de 30 neonatos, llegando a la conclusión de que el grupo de SMOFlipid® presentaba un menor índice de peroxidación lipídica (13). Otros estudios, como el de Badía-Tahull o el de Gultekin, compararon EBAO frente a EBAO más aceite de pescado. Badía-Tahull y cols. lo hicieron en 27 pacientes quirúrgicos (no críticos), mostrando un menor número de infecciones en los que recibieron la mezcla con aceite de pescado (8). Gultekin y cols. estudiaron 32 pacientes críticos sépticos, concluyendo que los que recibieron aceite de pescado mostraban unos niveles menores de marcadores inflamatorios (proteína C-reactiva y leucotrieno B₄) (12). En el estudio más reciente, Demirer y cols. administraron distintas EL (MCT/LCT, EBAO y EBAO + Ω_3) a 52 pacientes quirúrgicos no críticos con el único resultado estadísticamente significativo de que las EBAO conseguían mejorar el estado antioxidante de los pacientes (14).

Todos los pacientes de nuestra serie fueron postoperados de cirugía mayor abdominal, programada o urgente, que estuvieron ingresados en la UCI antes de la cirugía o durante el postoperatorio inmediato. En este tipo de pacientes existe evidencia de que un déficit calórico y proteico ejerce una influencia negativa sobre el pronóstico, disminuyendo las posibilidades de poder dar el alta para regresar al domicilio (15).

La causa más frecuente de ingreso en la UCI fue el SRIS; en ese escenario de estrés se produce una respuesta metabólica que lleva al paciente a una situación de riesgo nutricional en la que el soporte especializado se hace imprescindible (16,17). Por otra parte, la cirugía mayor puede en ocasiones inducir un SRIS que puede ser difícil de distinguir de las complicaciones sépticas precoces (18).

Los dos grupos de nuestro estudio fueron homogéneos en cuanto a la duración y la composición de la NP, que se formuló de manera individualizada de acuerdo con las recomendaciones de consenso de la SEMICYUC-SENPE de 2011 (10,11).

El criterio de valoración principal de la eficacia fue el número de infecciones nosocomiales. Se han publicado numerosos metaanálisis que incluyen este objetivo al enfrentar EL enriquecidas con AP con otras (aceite de soja y MCT/LCT, principalmente), pero ninguno de los estudios que comparan EBAO frente a EL enriquecidas con AP ha conseguido demostrar este efecto de forma estadísticamente significativa. En nuestra serie, aunque el grupo de SMOFlipid® presentó un menor número de infecciones, la diferencia tampoco resultó estadísticamente significativa.

Otro aspecto importante fue analizar si la duración de la NP podía tener efecto sobre la aparición de infecciones. En nuestro estudio no se observaron diferencias entre los dos grupos en función de la duración de la NP, mayor o menor de 7 días; sin embargo, dentro del grupo de pacientes que había recibido SMOFlipid®, aparecieron más infecciones en los que había recibido NP menos de 7 días, y esta diferencia sí fue estadísticamente

significativa. Este hallazgo nos parece muy interesante porque indicaría que los efectos beneficiosos del AP sobre la inmunidad y el descenso de las infecciones podría ser tiempo-dependiente. Klek y Waitzberg, en una revisión sobre el efecto de los Ω_3 en pacientes quirúrgicos, observó que, mientras que la influencia sobre los parámetros inmunológicos y de función hepática ya aparecía con infusiones más cortas, la disminución de las complicaciones y el acortamiento de la estancia hospitalaria precisaban tratamientos mayores de 5 días (19).

La eficacia de las dos EL también se comparó midiendo variables evolutivas y analíticas. Los días de VM, si bien presentaron una tendencia a ser menores en el grupo de SMOFlipid®, no difirieron de manera estadísticamente significativa. Algo parecido ocurrió con las estancias en UCI y hospitalaria, más cortas, aunque sin diferencia estadísticamente significativa, en el grupo de SMOFlipid®.

En nuestro estudio no se encontraron diferencias estadísticamente significativas al comparar las variaciones de los niveles plasmáticos de PCR y TNF α entre los días 1 y 7 entre los dos grupos. Al igual que en otros estudios, nuestros pacientes presentaron un descenso de los niveles de PCR y un ascenso del nivel de TNF α a lo largo de la primera semana (20). Las variaciones de la citoquina proinflamatoria TNF α y de la PCR se han utilizado con frecuencia para valorar la eficacia de las distintas EL y, hasta ahora, los resultados de los metaanálisis que comparan EL ricas en AP con otras EL eran prometedores y apuntaban que el AP podría disminuir el perfil inflamatorio del paciente crítico; sin embargo, al igual que en nuestro estudio, los resultados no fueron concluyentes cuando se compararon EBAO y AP (8,21).

El criterio de valoración principal de la seguridad fue la mortalidad. En nuestro estudio no existieron diferencias estadísticamente significativas en la mortalidad global, en UCI, en planta ni en los primeros 6 meses entre los dos grupos de tratamiento. El único estudio comparable que analizó la mortalidad es el de Badía-Tahull, con el mismo resultado (8).

En cuanto a las alteraciones de la función hepática, al 7º día de tratamiento, el grupo Clinoleic® mostró una tendencia no significativa hacia la elevación de la GOT, la GPT y la LDH. Sin embargo, las alteraciones de la fosfatasa alcalina y la bilirrubina fueron más frecuentes en el grupo SMOFlipid®. Este resultado se asemeja al de Badía-Tahull y cols., quienes también describieron un aumento no significativo de los niveles de GPT y GGT en el grupo con EBAO (8). Las complicaciones hepatobiliares de la NP son multifactoriales. Grau y cols., en un estudio de cohortes con más de 700 pacientes críticos, las relacionaron de forma independiente con la sepsis, el uso precoz de nutrición artificial y la administración de más de 25 kcal/kg de energía (22). Piper y cols. estudiaron la integridad hepatocelular de pacientes críticos quirúrgicos a los que administraron SMOFlipid® frente a Clinoleic®, describiendo un aumento significativo de la GOT, la GPT y la α -glutación-s-transferasa al cabo de 2 y 5 días de tratamiento con Clinoleic® (9).

La aparición de hipertrigliceridemia tampoco mostró diferencias estadísticamente significativas, aunque fue más frecuente en el grupo Clinoleic®. Del mismo modo, Piper y cols. describieron un menor aumento de las cifras de triglicéridos en los pacientes que

recibieron SMOFlipid® frente a los que recibieron Clinoleic® (9). En el estudio de Gultekin, los niveles de triglicéridos disminuyeron después de 6 días de tratamiento con EBAO + AP y aumentaron en el grupo que solo había recibido EBAO, aunque sin una diferencia estadísticamente significativa (12).

En relación al colesterol, ningún paciente presentó cifras de colesterol total dentro del rango patológico en los controles realizados a los 7 y 14 días. Este hallazgo coincide con los resultados del estudio de Gultekin (12).

Hasta el momento de esta revisión no se han publicado estudios que analicen la no inferioridad de SMOFlipid® frente a Clinoleic®. Nuestros resultados deberán extrapolarse con precaución ya que, en la seguridad y la eficacia de una técnica como la administración de la NP, participan muchos y muy distintos elementos que abarcan desde las características del paciente y la indicación, hasta la administración o el cuidado de la vía de acceso, además de otros factores intercurrentes que pueden condicionar la evolución de estos pacientes. Junto a esto, la limitación principal de nuestro estudio la constituye el escaso número de pacientes incluidos a lo largo de un extenso espacio de tiempo, por tratarse de un trabajo unicéntrico.

CONCLUSIONES

A pesar de la amplia literatura científica existente sobre el uso de EL enriquecidas con ácidos grasos Ω_3 , en la actualidad apenas existen estudios que las comparen con las EBAO.

Según los resultados de nuestro estudio, el uso de las dos emulsiones lipídicas comparadas (SMOFlipid® y Clinoleic®) es eficaz y seguro en los pacientes críticos quirúrgicos, y no existen diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la aparición de infecciones nosocomiales, mortalidad u otros parámetros de evolución clínica y analítica. De nuestro estudio se desprende que SMOFlipid® no es inferior a Clinoleic® en términos de eficacia y seguridad terapéuticas.

Los pacientes que recibieron SMOFlipid® durante 7 o más días presentaron un riesgo de desarrollar infecciones nosocomiales menor que el de aquellos otros que lo recibieron menos de 7 días.

BIBLIOGRAFÍA

- Calder PC, Waitzberg DL, Klek S, Martindale RG. Lipids in Parenteral Nutrition: Biological Aspects. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2020;44(Suppl 1):S21-7.
- Mayer K, Klek S, García-de-Lorenzo A, Rosenthal MD, Li A, Evans DC, et al. Lipid Use in Hospitalized Adults Requiring Parenteral Nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2020;44(Suppl 1):S28-38.
- Sala-Vila A, Barbosa VM, Calder PC. Olive oil in parenteral nutrition. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2007;10(2):165-74.
- Pontes-Arruda A, Dos Santos MFCF, 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* 2012;36(5):574-86.
- 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.
- Calder PC. Functional Roles of Fatty Acids and Their Effects on Human Health. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2015;39(1 Suppl):18S-32S.
- Calder PC. Intravenous Lipid Emulsions to Deliver Bioactive Omega-3 Fatty Acids for Improved Patient Outcomes. *Mar Drugs* 2019;17(5).
- 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.
- 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* 2009;26(12):1076-82.
- 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;35:17-21.
- 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* 2011;35(Suppl 1):42-7.
- 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.
- 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* 2014;58(2):177-82.
- Demirer S, Sapmaz A, Karaca AS, Kepenekci I, Aydinoglu S, Balci D, et al. Effects of postoperative parenteral nutrition with different lipid emulsions in patients undergoing major abdominal surgery. *Ann Surg Treat Res* 2016;91(6):309-15.
- 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* 2016;40(1):37-44.
- 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* 1992;101(6):1644-55.
- García de Lorenzo A. RMJ. Paciente críticamente enfermo: metabolismo y nutrición. Madrid: Ene ediciones; 2010. p.66.
- Mokart D, Merlin M, Sannini A, Brun JP, Delperro 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* 2005;94(6):767-73.
- Klek S, Waitzberg DL. Intravenous lipids in adult surgical patients. *World Rev Nutr Diet* 2015;112:115-9.
- 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* 2015;14:9.
- 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* 2017;74(12):904-18.
- 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.