



Trabajo Original

Paciente crítico

La suplementación parenteral con ácidos grasos omega-3 EPA/DHA mejora el pronóstico de recuperación en los pacientes críticos

Parenteral supplementation with EPA/DHA omega-3 fatty acids improves recovery prognosis in critically ill patients

Ethel Lira-Marcial^{1,2}, Iván Antonio García-Montalvo³, María de los Ángeles Contreras Oliveros¹, Michelle Macías Moreno¹

¹Servicio de Nutrición Clínica Parenteral. Hospital General de Puebla "Dr. Eduardo Vázquez Navarro". Puebla de Zaragoza, Puebla. México. ²Facultad de Medicina, Licenciatura en Nutrición Clínica. Benemérita Universidad Autónoma de Puebla. Puebla de Zaragoza, Puebla. México. ³División de Estudios de Posgrado e Investigación. Tecnológico Nacional de México/Instituto Tecnológico de Oaxaca. Oaxaca de Juárez, Oaxaca. México

Resumen

Introducción: la decisión de suplementar la nutrición parenteral total (NPT) con emulsiones de los ácidos grasos (AG) omega-3 (Ω 3) eicosapentaenoico (EPA) y docosahexaenoico (DHA) de origen marino se basa en los beneficios clínicos obtenidos en distintas situaciones médicas y quirúrgicas, entre los que destacan la reducción de la estancia hospitalaria, de los días de ventilación mecánica, de la incidencia de infecciones y de la mortalidad. Sin embargo, la evidencia en pacientes críticos aún es contradictoria.

Objetivo: el objetivo de este ensayo clínico fue analizar el efecto de la suplementación con AG Ω 3 EPA/DHA sobre los marcadores de pronóstico clínico: médicos, nutricionales y bioquímicos, en pacientes en estado crítico, en relación con el desenlace.

Método: ensayo clínico, controlado, aleatorizado y unicéntrico en 64 pacientes adultos con condición crítica, de los cuales 47 pacientes se aleatorizaron para recibir NPT suplementada con AG Ω 3 EPA/DHA a dosis de 0,1 g/kg/día ($n = 23$) o 0,2 g/kg/día ($n = 24$), comparados con un grupo de control histórico con NPT sin suplementación ($n = 17$). Se determinaron de manera basal y al final del soporte nutricional los marcadores de pronóstico clínico: médicos, nutricionales y bioquímicos.

Resultados: los dos grupos con suplementación mostraron una reducción estadísticamente significativa de la mortalidad ($p < 0,005$); los marcadores de pronóstico clínico: SOFA, APACHE II, SAPS 3, NUTRIC, RTL y CRS, fueron consistentes en mostrar una mejoría significativa ($p < 0,005$) del pronóstico con las dosis de 0,1 y 0,2 g/kg/día de AG Ω 3 EPA/DHA, respectivamente.

Conclusión: la suplementación de la nutrición parenteral con ácidos grasos AG Ω 3 EPA/DHA a dosis de 0,1 g y 0,2 g/kg/día mejora el pronóstico de la recuperación y la probabilidad de sobrevida en los pacientes críticos.

Palabras clave:

Nutrición parenteral total.
Ácidos grasos omega-3.
Paciente en estado crítico.
Marcadores pronósticos.
Sepsis. Mortalidad.

Recibido: 06/05/2022 • Aceptado: 15/10/2022

Conflictos de interés: los autores declaramos no tener ningún conflicto de interés.

Registro de ensayo clínico: aprobación del comité de investigación del HGP "Dr. Eduardo Vázquez Navarro", número de registro 99/ENS/INV/REV/2020.

Lira-Marcial E, García-Montalvo IA, Contreras Oliveros MÁ, Macías Moreno M. La suplementación parenteral con ácidos grasos omega-3 EPA/DHA mejora el pronóstico de recuperación en los pacientes críticos. *Nutr Hosp* 2023;40(1):3-12

DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.04227>

Correspondencia:

Ethel Lira Marcial. Servicio de Nutrición Clínica Parenteral. Hospital General de Puebla "Dr. Eduardo Vázquez Navarro". Antiguo camino a Guadalupe Hidalgo, 11350. CP 72490 Puebla de Zaragoza, Puebla. México
e-mail: nutricionclinicahgpsur@gmail.com

Abstract

Introduction: the decision to supplement total parenteral nutrition (TPN) with emulsions of omega-3 (Ω 3) eicosapentaenoic (EPA) and docosahexaenoic (DHA) fatty acids (FA) of marine origin is based on the clinical benefits obtained in different medical situations and surgical procedures, among which reductions in hospital stay, days of mechanical ventilation, incidence of infections and mortality stand out. However, the evidence in critically ill patients remains contradictory.

Objective: the objective of this clinical trial was to analyze the effect of supplementation with EPA/DHA Ω 3 FAs on clinical prognostic markers –medical, nutritional and biochemical– in critically ill patients, relating to outcome.

Method: a clinical, controlled, randomized, single-center trial in 64 critically ill adult patients, of which 47 patients were randomized to receive TPN supplemented with EPA/DHA Ω 3 FAs in doses of 0.1 g/kg/day (n = 23) and 0.2 g/kg/day (n = 24), compared with a historical control group with TPN without supplementation (n = 17). Clinical prognosis markers were determined at baseline and at the end of nutritional support (medical, nutritional and biochemical).

Results: the two groups with supplementation showed a statistically significant reduction in mortality ($p < 0.005$); the clinical prognostic markers SOFA, APACHE II, SAPS 3, NUTRIC, RTL and CRS were consistent in showing a significant improvement ($p < 0.005$), of prognosis with doses of 0.1 and 0.2 g/kg/day of EPA/DHA Ω 3 FAs, respectively.

Conclusion: supplementation of parenteral nutrition with EPA/DHA Ω 3 fatty acids at doses of 0.1 g and 0.2 g/kg/day improves recovery prognosis and the probability of survival in critically ill patients.

Keywords:

Total parenteral nutrition.
Omega-3 fatty acids.
Critically ill patient.
Prognostic markers. Sepsis.
Mortality.

INTRODUCCIÓN

Suplementar la nutrición humana con los AG Ω 3 EPA/DHA es cada vez más frecuente, debido a la evidencia de su utilidad en el manejo de enfermedades cardiovasculares, metabólicas y hepáticas, así como en patologías neurológicas, músculo-esqueléticas, inflamatorias e infecciosas (1-3). En el ámbito hospitalario, esta suplementación ha demostrado efectividad en el tratamiento de distintas situaciones médicas y quirúrgicas, al aplicarse con el fin terapéutico de mejorar el pronóstico de recuperación, el tiempo de estancia hospitalaria y la supervivencia (4-8), efectos que son considerados potencialmente benéficos para trasladar su uso a pacientes críticos, especialmente con sepsis grave (9).

En los últimos años se ha generado interés para evidenciar los mecanismos celulares reguladores que ejercen los AG Ω 3 EPA/DHA en el estado proinflamatorio que caracteriza al paciente en condición crítica, destacando en ellos la modificación de la estructura de las membranas celulares, la señalización de la respuesta inmunitaria e inflamatoria y los mecanismos de transcripción génica que involucran la síntesis del factor de necrosis tumoral (FNT- α) mediante la atenuación del factor nuclear kappa-beta (FN-kB), la síntesis de eicosanoides e interleucinas (IL) proinflamatorias y de proteínas de fase reactante como la proteína C-reactiva (PCR) (10-14).

Así también se ha obtenido evidencia en ensayos clínicos sobre la reducción de la incidencia de infecciones, del tiempo de ventilación mecánica asistida y de los días de estancia hospitalaria; Sin embargo, en los últimos metaanálisis se señala que los resultados son contradictorios y no concluyentes sobre la reducción de la tasa de mortalidad (15-18).

La mortalidad de los pacientes con estado crítico es atribuible de un 7 a un 17 % a la instauración del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS), siendo la tasa general en las unidades de cuidados intensivos (UCI) de un 25,8 %, elevándose esta a un 35 % cuando los pacientes presentan sepsis y alcanzando hasta un 50 % si se presenta SRIS con fallo del sistema compensador antiinflamatorio; sin embargo, si en la intervención clínica se logra instaurar de manera efectiva la compensación antiin-

flamatoria, la mortalidad se reduce a menos del 5 % (19-21). Debido a ello, las intervenciones terapéuticas en el paciente crítico se dirigen a modular la respuesta inflamatoria descontrolada para limitar el daño y mejorar la supervivencia. Por lo tanto, es necesario que estas intervenciones sean valoradas por medio de herramientas que determinen el pronóstico, en relación directa con la condición clínica, permitiendo evaluar la evolución, el riesgo de complicaciones y la mortalidad (22-32).

El objetivo de este ensayo clínico fue analizar el efecto de la suplementación con AG Ω 3 EPA/DHA, vía nutrición parenteral, sobre los marcadores de pronóstico clínico, médicos, nutricionales y bioquímicos, en pacientes con estado crítico, en relación con el desenlace.

MATERIAL Y MÉTODOS

POBLACIÓN DEL ESTUDIO

Se trató de un ensayo clínico controlado, aleatorizado y unicéntrico efectuado de julio de 2020 a marzo de 2022 en pacientes adultos ≥ 18 años con estado crítico de patología médica o quirúrgica y con requerimiento de soporte nutricional con NPT en un lapso no menor a 5 días. El ensayo clínico fue aprobado por el Comité de Investigación del Hospital General de Puebla “Dr. Eduardo Vázquez Navarro”, en acuerdo a la declaración de Helsinki; número de registro 99/ENS/INV/REV/2020.

El tamaño de la muestra se calculó de manera probabilística con un margen de error del 5 %, un nivel de confianza del 95 % y una heterogeneidad del 50 % con respecto a un tamaño de población de 72 pacientes en condiciones críticas que son atendidos por el Servicio de Nutrición Clínica Parenteral de la unidad hospitalaria en un período de 6 meses; sin embargo, debido a la reconversión de la unidad hospitalaria a unidad COVID, el tiempo destinado para alcanzar la muestra se extendió a 20 meses.

La muestra total se integró con 64 pacientes en condición crítica que cumplieron los criterios de selección; 47 se aleatorizaron para integrar los grupos de suplementación con AG Ω 3 EPA/DHA.

El soporte nutricional con NPT para todos los casos contenía una emulsión de lípidos a concentración del 20 %, la cual se compone de un 50 % de AG de cadena larga, provenientes del aceite de soja, y un 50 % de AG de cadena media, procedentes del aceite de coco (LTC/MTC). Para la suplementación de AG Ω 3 EPA/DHA se utilizó una emulsión al 10 % de aceite de pescado altamente refinado con un contenido promedio de 1,25 a 2,82 g de EPA y 1,44 a 3,09 g de DHA.

Las dosis de suplementación empleadas fueron de 0,1 g/kg/día de AG Ω 3 EPA/DHA ($n = 23$) y de 0,2 g/kg/día ($n = 24$); los resultados se compararon con un grupo de control histórico que cumplió con los criterios de selección y que recibió NPT sin suplementación ($n = 17$) en el periodo comprendido de febrero de 2018 a junio de 2020.

Los pacientes incluidos en los grupos de suplementación con AG Ω 3 EPA/DHA recibieron la explicación referente al ensayo clínico y su objetivo, obteniéndose de ellos el consentimiento informado, por voluntad propia o mediante la aceptación de su familiar responsable.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

Los criterios de inclusión para la totalidad de los grupos fueron: pacientes en condición crítica, hemodinámicamente estables, con patología médica aguda o posquirúrgica, que requirieran cuidados de paciente crítico dentro o fuera de la unidad de cuidados intensivos, con necesidad de soporte nutricional endovenoso; criterios de exclusión: pacientes oncológicos, alergia conocida al huevo o al pescado y trombocitopenia menor de $80 \times 10^3/\mu\text{L}$; criterios de eliminación: trombocitopenia aguda severa con evidencia de sangrado.

PROCEDIMIENTO

Se realizó el registro de fecha de ingreso a la unidad hospitalaria, fecha de solicitud de interconsulta al Servicio de Nutrición Clínica Parenteral, días previos de estancia antes del inicio del tratamiento con NPT, fecha de egreso y supervivencia a los 60 días o defunción.

Todas las variables fueron determinadas de manera basal y al final del tratamiento, las variables edad en años, sexo, diagnóstico, peso habitual en kg se registraron directamente del expediente clínico; la estatura en cm y peso en kg se estimaron por antropometría por medio de la medición de longitud rodilla-talón utilizando un antropómetro largo (Gráculus Antropometría® MEX) y la circunferencia media del brazo utilizando una cinta antropométrica metálica estándar.

Las variables hemodinámicas temperatura en grados centígrados (T°), frecuencia cardíaca en latidos/min (FC), frecuencia respiratoria en respiraciones/min (FR), presión arterial diastólica en mmHg (PAD), presión arterial sistólica en mmHg (PAS) y presión arterial media en mmHg (PAM), así como la escala de Glasgow, el uso de vasopresores en mcg/kg/min y el uso de apoyo mecánico ventilatorio (AMV) se determinaron diariamente a lo largo del tratamiento; sin embargo, para fines del estudio se emplearon los

registros basales y finales. La presión parcial de oxígeno (PaO_2), la fracción inspirada de oxígeno (FiO_2), la saturación de oxígeno (SatO_2) y el pH se determinaron por medio de la gasometría arterial.

La creatinina sérica en mg/dL (CRS), la albúmina sérica en g/dL (Alb), la bilirrubina total en mg/dL (BT), el colesterol total en mg/dL (CT), el sodio sérico en mmol/L (Na) y el potasio sérico en mmol/L (K) se determinaron por medio de análisis de química sanguínea; para el hematocrito en % (Hct), los linfocitos totales en $10^3/\mu\text{L}$ (RTL), los leucocitos totales en $10^3/\mu\text{L}$ (LT) y el número de plaquetas en $10^3/\mu\text{L}$ (PLT) se utilizó el análisis de citometría hemática.

Para la determinación de la excreción de nitrógeno urinario en g (NUU/24 h) y la creatinina total urinaria en mg/dL (CRU) se realizó una recolección de orina de 24 h de manera basal y con determinaciones posteriores cada siete días hasta el término del tratamiento; para fines del estudio se emplearon el valor basal y el final.

Los marcadores de pronóstico clínico médicos fueron: evaluación secuencial de falla orgánica (SOFA), evaluación de fisiología aguda y salud crónica II (APACHE II) y puntuación de fisiología aguda simplificada III (SAPS 3) (22-25); los marcadores de pronóstico nutricional fueron: riesgo nutricional en el enfermo crítico (NUTRIC), índice de riesgo nutricional Buzby (IRN), recuento total de linfocitos (RTL), excreción de nitrógeno (N_2) e índice creatinina/talla (ICT) (26-29,33); ambos fueron calculados y estratificados de manera basal y al final de la administración del tratamiento. Los marcadores bioquímicos CRS, CT y ALB fueron valorados y estratificados como índices del pronóstico de riesgo (30-32).

INTERVENCIÓN NUTRICIONAL

Para todos los grupos de estudio, el gasto metabólico basal se determinó utilizando la fórmula de Harris y Benedict (34), resultado al que se le aplicó el factor de Long de 1,6, correspondiente al paciente crítico (35), determinando así la necesidad energética total, valor final que corresponde a la meta de cobertura total del requerimiento energético al 100 % (GMT). La carga calórica de la NPT se incrementó cada tercer día hasta alcanzar la meta del GMT si las condiciones metabólicas lo permitían; para fines del estudio, se registró la cobertura final de GMT por NPT, kcal/kg/día alcanzadas y días totales de soporte nutricional con NPT.

El tratamiento fue administrado vía NPT a las dosis designadas previamente de manera aleatoria; la dosis se mantuvo sin variación a lo largo de los días totales del tratamiento. La carga proteica se cubrió manteniendo una relación de kcal no proteicas: nitrógeno, en un rango de 80 a 100:1 (kcal NP: N_2) y de acuerdo con el NUU/24 h, tratando de mantener balances nitrogenados positivos a lo largo del tratamiento.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis estadístico se realizó con el paquete SPSS versión 24.0 (IBM SPSS, Armonk, NY, EUA), estableciéndose un nivel de confianza del 95 % con margen de error del 5 %, con significancia estadística en $p < 0,05$.

Se efectuó una estadística descriptiva para conocer el supuesto de la distribución normal de cada variable del estudio utilizando la prueba de Kolmogorov-Smirnov y la prueba de Shapiro-Wilk para los marcadores de pronóstico clínico. Los datos cuantitativos se presentan como medias con desviación estándar (\pm DE) y los datos cualitativos se presentan en frecuencia y porcentaje.

Para el análisis de las variables clínicas, así como para los marcadores de pronóstico clínico, se estableció un nivel de confianza del 95 % con margen de error del 5 %, con significancia estadística en $p < 0,05$, empleándose la *t* de Student para muestras relacionadas en los datos con distribución normal y la prueba de Wilcoxon de muestras relacionadas para los datos no paramétricos.

El análisis de la supervivencia se estimó por el método de Kaplan-Meier, con prueba estadística de Log Rank, y para determinar la probabilidad de supervivencia se empleó el método actuarial con rango de 60 días e intervalos de 10 días.

RESULTADOS

Se incluyó un total de 64 pacientes con una media de edad general de $40,19 \pm 15,65$ años; la distribución entre hombres

y mujeres fue equitativa con el 50 % para ambos sexos; 47 pacientes consecutivos integraron aleatoriamente los grupos de suplementación de AG $\Omega 3$ EPA/DHA: 23 pacientes con dosis de 0,1 g/kg/día (48,9 %) y 24 pacientes con 0,2 g/kg/día (51,1 %); ninguno de los pacientes presentó trombocitopenia severa, por lo que el total de los pacientes concluyeron el ensayo clínico. El grupo de control histórico se integró por 17 pacientes de la misma unidad hospitalaria, los cuales recibieron NPT con emulsión de lípidos al 20 % LTC/MTC, sin suplementación, en el periodo inmediato anterior al inicio del ensayo clínico.

Los días de soporte nutricional con NPT para todos los grupos se estimaron en $16,02 \pm 10,73$, con una media de cobertura calórica del $85,94 \% \pm 14,67$ y una moda del 100 % de la meta del GMT; la carga calórica final media fue de $34,28 \pm 8,13$ kcal/kg/día, la pérdida de peso expresada en porcentaje se estimó en un $-2,85 \pm 7,35$ %. Por otro lado, el tiempo del ingreso previo a la solicitud de tratamiento con soporte nutricional fue de $6,43 \pm 6,97$ días. Los datos descriptivos de los tres grupos de estudio y las características del soporte nutricional con NPT se presentan en la tabla I.

El servicio con el mayor número de interconsultas para instaurar soporte nutricional con NPT fue Cirugía General con un 67,18 %, seguido de la unidad de cuidados intensivos (UCI)

Tabla I. Variables demográficas y característica del soporte nutricional

Variables	$\Omega 3$ 0,1 g/kg/día (n = 23)	$\Omega 3$ 0,2 g/kg/día (n = 24)	Control (n = 17)	Total (n = 64)	p < 0,05
Edad (años)	$42,24 \pm 17,34$	$40,91 \pm 14,78$	$38,04 \pm 15,60$	$40,19 \pm 15,64$	0,680
Hombres, n (%)	11 (47,8 %)	14 (41,2 %)	7 (41,2 %)	32 (50 %)	0,538
Mujeres, n (%)	12 (52,2 %)	10 (41,7 %)	10 (58,8 %)	32 (50 %)	
Sepsis, n (%)	21 (91,3 %)	20 (83,3 %)	13 (76,5 %)	54 (84,3 %)	0,435
Infección, n (%)	2 (8,7 %)	4 (16,7 %)	4 (23,5 %)	10 (15,62 %)	
Peso basal (kg)	$64,76 \pm 14,9$	$58,8 \pm 9,54$	$60,59 \pm 16,8$	$61,41 \pm 13,7$	0,326
Peso final (kg)	$60,81 \pm 14,0$	$57,95 \pm 8,0$	$59,34 \pm 16,5$	$59,35 \pm 12,7$	0,750
% PP	$-1,94 \pm 3,43$	$-5,65 \pm 8,14$	$-0,83 \pm 7,98$	$-2,85 \pm 7,35$	0,065
IMC (kg/m ²)	$23,79 \pm 3,67$	$22,41 \pm 4,69$	$23,73 \pm 3,52$	$23,26 \pm 4,04$	0,442
GMB (kcal)	1412 ± 227	1368 ± 185	1386 ± 272	1388 ± 223	0,803
NPT % cobertura GMT	$77,12 \pm 19,18$	$86,83 \pm 11,76$	$91,33 \pm 10,61$	$85,94 \pm 14,67$	0,007
Kcals totales de NPT	2093 ± 365	1917 ± 525	1945 ± 633	$1988 \pm 505,9$	0,458
Kcals/kg/día	$31,18 \pm 7,89$	$33,04 \pm 6,77$	$37,67 \pm 8,56$	$34,28 \pm 8,13$	0,025
Kcals NP/kg/día	$27,54 \pm 5,74$	$26,47 \pm 6,99$	$24,89 \pm 6,84$	$26,44 \pm 6,51$	0,450
Aminoácidos g/kg	$1,90 \pm 0,51$	$1,94 \pm 0,59$	$1,74 \pm 0,58$	$1,87 \pm 0,53$	0,502
Glucosa mg/kg/min	$2,79 \pm 0,79$	$2,5 \pm 0,90$	$2,30 \pm 0,87$	$2,55 \pm 0,87$	0,200
Glucosa g/kg/día	$4,02 \pm 1,13$	$3,61 \pm 1,28$	$3,29 \pm 1,26$	$3,67 \pm 1,24$	0,177
Lípidos g/kg/día	$1,40 \pm 0,26$	$1,41 \pm 0,39$	$1,43 \pm 0,38$	$1,41 \pm 0,34$	0,965
Días de estancia hospitalaria antes del inicio de la NPT	$5,47 \pm 4,54$	$5,13 \pm 5,36$	$8,37 \pm 9,21$	$6,43 \pm 6,97$	0,021
Días totales de NPT	$14,94 \pm 5,34$	$24,22 \pm 13,66$	$26,46 \pm 14,67$	$16,02 \pm 10,73$	0,210
Estancia hospitalaria Pacientes vivos	$29,6 \pm 14,6$	$35,5 \pm 16,7$	$20,73 \pm 6,8$	$28,8 \pm 14,7$	0,095

Las variables cuantitativas se expresan en medias \pm desviación estándar (DE); las variables cualitativas se presentan en frecuencia y porcentaje; NPT: nutrición parenteral total; %PP: porcentaje de pérdida de peso; IMC: índice de masa corporal; GMB: gasto metabólico basal; GMT: gasto metabólico total; Kcals NP: kilocalorías no proteicas.

con un 31,25 %. Los diagnósticos más frecuentes fueron: “sepsis de origen abdominal” con el 28,12 %, seguido por “fístulas enterocutáneas” con un 21,87 % y un 18,75 % para “lesión de la vía biliar”; el 84,38 % del total de los pacientes presentaron estado séptico al valorarse para inicio del tratamiento; el restante 15,62 % presentó algún grado de infección.

VARIABLES CLÍNICAS Y MARCADORES BIOQUÍMICOS DE PRONÓSTICO CLÍNICO

La estadística descriptiva y comparativa de las variables clínicas y los marcadores bioquímicos se presenta como medias \pm DE en la tabla II; para la determinación de la significancia estadística en los datos de distribución normal se emplearon la prueba de la t de Student y la prueba de Wilcoxon para datos no paramétricos. Las variables clínicas FC, FR, PAS y FiO_2 , así como la variable bioquímica PLT, presentaron diferencias significativas entre la determinación basal y la final con la dosis de suplementación de $\Omega 3$ de 0,1 g/kg/día ($p < 0,005$), ($p < 0,034$), ($p < 0,001$), ($p < 0,045$) y ($p < 0,038$), respectivamente. La variable pH ($p < 0,038$) muestra una diferencia significativa exclusivamente para la suplementación con dosis de $\Omega 3$ de 0,2 g/kg/día; la PaO_2 presentó una disminución significativa ($p < 0,044$) en el grupo de control; el resto de las variables clínicas no muestran diferencias significativas entre con o sin suplementación de AG $\Omega 3$ EPA/DHA.

En lo referente a los marcadores de pronóstico clínico bioquímicos, los niveles de CT no mostraron diferencia significativa para ninguno de los grupos del estudio; en cuanto a LT, se presenta diferencia entre el número basal y el final con la dosis de $\Omega 3$ de 0,1 g/kg/día ($p < 0,009$), con medias de $15,97 \pm 6,96$ y $11,51 \pm 4,40$, respectivamente.

Por último, los niveles de CRS muestran diferencia estadísticamente significativa con las dosis de suplementación de AG $\Omega 3$ EPA/DHA, con media basal de $1,64 \pm 2,43$ y final de $0,91 \pm 1,07$ para la suplementación con $\Omega 3$ a razón de 0,1 g/kg/día ($p < 0,004$), siendo las medias para la suplementación con $\Omega 3$ en dosis de 0,2 g/kg/día ($p < 0,008$) de $0,78 \pm 0,55$ y $0,67 \pm 0,63$ basal y final, respectivamente; el grupo de control no presenta diferencias significativas.

MARCADORES DE PRONÓSTICO CLÍNICO MÉDICOS

La tabla III muestra la estadística descriptiva y comparativa con medias \pm DE de los marcadores de pronóstico clínico médicos: SOFA, APACHE II y SAPS 3; se utilizó la prueba de Wilcoxon con una $p < 0,05$ para la significancia estadística. El total de los marcadores de pronóstico clínico médicos muestran diferencias significativas consistentes para los grupos de intervención con suplementación de AG $\Omega 3$ EPA/DHA. El marcador SOFA muestra una media de determinación basal de $5,39 \pm 4,15$ y una final de $3,61 \pm 3,79$

para la suplementación con $\Omega 3$ en dosis de 0,1 g/kg/día ($p < 0,002$), siendo las medias para la suplementación de $\Omega 3$ en dosis de 0,2 g/kg/día ($p < 0,013$) de $5,71 \pm 4,77$ y $2,96 \pm 2,95$, basal y final, respectivamente; en contraste, el grupo control no presenta diferencia significativa en las determinaciones basales $6,24 \pm 4,49$ y finales $5,06 \pm 4,68$ ($p < 0,319$).

Para el marcador APACHE II, la media de la determinación basal fue de $16,08 \pm 7,74$, con una final de $11,82 \pm 6,49$ para la suplementación de $\Omega 3$ en dosis de 0,1 g/kg/día ($p < 0,001$), siendo la media basal de $15,41 \pm 5,16$ y la final de $11,20 \pm 5,96$ para la suplementación de $\Omega 3$ en dosis de 0,2 g/kg/día ($p < 0,003$); APACHE II y SOFA no presentan diferencia significativa en las determinaciones del grupo de control: valor basal de $16,47 \pm 6,85$ y final de $15,17 \pm 6,69$ ($p < 0,338$).

Los resultados estadísticos de SAPS 3 muestran resultados significativos para ambas dosis de suplementación, con medias de determinación basal de $42,87 \pm 14,12$ y final de $32,78 \pm 13,98$ para la suplementación con $\Omega 3$ en dosis de 0,1 g/kg/día ($p < 0,000$); para la suplementación con $\Omega 3$ en dosis de 0,2 g/kg/día ($p < 0,000$), las medias fueron de $45,13 \pm 12,8$ y $32,71 \pm 13,87$, basal y final, respectivamente; el grupo de control no presenta diferencias significativas ($p < 0,059$) en las determinaciones.

MARCADORES DE PRONÓSTICO CLÍNICO NUTRICIONALES

Los resultados en los marcadores de pronóstico clínico nutricionales se presentan en las tablas IV y V, con estadística descriptiva mostrando medias \pm DE, utilizando la prueba de Wilcoxon con una $p < 0,05$ para la significancia estadística. Al igual que lo descrito para los marcadores médicos, los marcadores nutricionales NUTRIC y RTL muestran significancia estadística para ambos grupos de suplementación con AG $\Omega 3$ EPA/DHA.

El marcador clínico NUTRIC presentó una media basal de $2,82 \pm 2,18$ y una final de $2,13 \pm 1,76$ ($p < 0,009$) con la dosis de $\Omega 3$ de 0,1 g/kg/día, siendo para la dosis de $\Omega 3$ de 0,2 g/kg/día de $2,58 \pm 1,69$ y $1,79 \pm 1,21$, respectivamente, con significancia en $p < 0,049$; el grupo de control no presenta significancia estadística en la media de las determinaciones ($p < 0,719$). Los resultados de RTL fueron: basal de $1,12 \pm 0,88$ y final de $1,38 \pm 0,71$ con la dosis de $\Omega 3$ de 0,1 g/kg/día; con la dosis de $\Omega 3$ de 0,2 g/kg/día, se obtuvieron resultados basal y final de $1,11 \pm 0,88$ y $1,23 \pm 0,55$, respectivamente, mostrando significancia estadística ($p < 0,041$); igual que en NUTRIC, el marcador RTL en el grupo de control no presentó diferencia estadística entre las medias de las determinaciones ($p < 0,381$). En contraste, el marcador ICT mostró diferencia significativa exclusivamente con la dosis de $\Omega 3$ de 0,1 g/kg/día ($p < 0,002$); por su parte, el marcador ALB presentó diferencia en la misma dosis de suplementación, pero esta no fue estadísticamente significativa ($p < 0,051$). Los marcadores clásicos IRN y N2 no mostraron diferencia significativa para ninguno de los grupos del estudio.

Tabla II. Comparación de variables clínicas y bioquímicas, basales y al final de la intervención, para los grupos de suplementación con AG $\Omega 3$ y el grupo de control

Variables	$\Omega 3$ 0,1 g/kg/día (n = 23)			$\Omega 3$ 0,2 g/kg/día (n = 24)			Control (n = 17)		
	Basal	Final	< 0,05	Basal	Final	< 0,05	Basal	Final	< 0,05
	T° (°C)	36,73 ± 0,97	36,69 ± 0,81	0,735	36,87 ± 0,75	36,93 ± 0,91	0,821	36,86 ± 1,03	36,79 ± 1,15
FC (latidos/min)	84,3 ± 19,91	98,52 ± 17,40	0,005	96,63 ± 19,88	98,08 ± 18,95	0,733	100,24 ± 15,75	93,35 ± 18,06	0,099
FR (r/min)	19,00 ± 4,16	21,00 ± 4,16	0,034	20,21 ± 2,76	20,83 ± 2,91	0,44	25,88 ± 21,96	18,29 ± 1,92	0,181
PAS (mmHg)	121,7 ± 18,98	114,43 ± 15,31	0,001	110,54 ± 24,99	112,17 ± 11,43	0,961	112,82 ± 23,13	109,82 ± 22,89	0,967
PAD (mmHg)	69,52 ± 13,79	69,83 ± 12,68	0,394	70,83 ± 15,13	70,25 ± 8,36	0,532	67,88 ± 10,84	66,35 ± 12,74	0,605
PAM (mmHg)	86,91 ± 14,09	84,7 ± 12,32	0,285	84,07 ± 17,07	84,22 ± 7,41	0,576	82,86 ± 14,09	80,84 ± 15,49	0,913
Glasgow	12,17 ± 4,25	13,26 ± 3,38	0,068	12,04 ± 4,07	13,75 ± 2,83	0,052	11,24 ± 4,73	12,12 ± 4,55	0,362
PaO ₂ (mmHg)	80,96 ± 27,55	80,74 ± 24,75	0,985	92,56 ± 32,73	87,78 ± 28,66	0,795	91,29 ± 20,85	79,65 ± 24,79	0,044
FiO ₂ (%)	35,91 ± 19,90	32,7 ± 23,45	0,045	43,17 ± 23,19	33,29 ± 17,55	0,108	34,35 ± 11,04	42,65 ± 25,47	0,213
SaO ₂ (%)	94,87 ± 3,45	93,78 ± 7,05	0,948	95,29 ± 7,92	95,92 ± 2,02	0,379	95,35 ± 4,88	92,29 ± 7,92	0,232
pH arterial	7,39 ± 0,07	7,41 ± 0,09	0,532	7,38 ± 0,07	7,41 ± 0,05	0,038	7,38 ± 0,06	7,39 ± 0,08	0,345
BT (mg/dL)	2,75 ± 5,10	1,18 ± 1,65	0,094	1,61 ± 1,78	1,26 ± 2,03	0,185	1,33 ± 1,85	0,86 ± 0,82	0,32
PLT (10 ³ /μL)	281,91 ± 103,04	397,96 ± 132,86	0,038	302,38 ± 132,16	408,21 ± 224,37	0,902	244,06 ± 147,8	234,12 ± 137,57	0,955
Na (mmol/L)	138,52 ± 6,33	137,6 ± 5,26	0,423	137,25 ± 5,56	137,20 ± 7,59	0,67	136,78 ± 7,38	130,58 ± 7,53	0,07
K (mmol/L)	4,02 ± 0,93	4,15 ± 0,76	0,993	3,87 ± 0,77	4,36 ± 0,74	0,771	4,08 ± 0,64	4,25 ± 0,65	0,928
Hct (%)	34,90 ± 7,06	30,74 ± 4,72	0,071	32,63 ± 6,61	29,87 ± 6,28	0,484	33,15 ± 6,99	29,63 ± 4,44	0,066
*CRS (mg/dL)	1,64 ± 2,43	0,91 ± 1,07	0,004	0,78 ± 0,55	0,67 ± 0,63	0,008	0,77 ± 0,45	0,63 ± 0,46	0,235
*CT (mg/dL)	145,13 ± 135,41	98,65 ± 42,98	0,291	99,66 ± 57,19	103,79 ± 43,85	0,668	82,47 ± 27,53	80,23 ± 33,12	0,723
*LT (10 ³ /μL)	15,97 ± 6,96	11,51 ± 4,4	0,009	11,46 ± 7,27	11,2 ± 6,87	0,278	10,18 ± 4,65	9,99 ± 6,55	0,687

Las variables se expresan en medias ± desviación estándar (DE); T: temperatura; FC: frecuencia cardíaca en latidos/min; FR: frecuencia respiratoria en respiraciones/min; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica; PAM: presión arterial media; AMV: apoyo mecánico ventilatorio; PaO₂: presión parcial de oxígeno; FiO₂: fracción inspirada de oxígeno; SaO₂: saturación de oxígeno; BT: bilirrubina total; PLT: plaquetas; Na: sodio sérico; K: potasio sérico; Hct: hematocrito. *Marcadores de pronóstico clínico bioquímicos: CRS: creatinina sérica; CT: colesterol total; LT: leucocitos totales.

Tabla III. Efecto de la suplementación de AG Ω 3 EPA/DHA en marcadores de pronóstico clínico médicos

Dosis	SOFA 1 Media \pm DE	SOFA 2 Media \pm DE	p < 0,05	APACHE II 1 Media \pm DE	APACHE II 2 Media \pm DE	p < 0,05	SAPS 3 1 Media \pm DE	SAPS 3 2 Media \pm DE	p < 0,05
Control (n = 17)	6,24 \pm 4,49	5,06 \pm 4,68	0,319	16,47 \pm 6,85	15,17 \pm 6,69	0,338	48,35 \pm 16,2	42,41 \pm 15,9	0,059
Ω 30.1 (n = 23)	5,39 \pm 4,15	3,61 \pm 3,79	0,002	16,08 \pm 7,74	11,82 \pm 6,49	0,001	42,87 \pm 14,1	32,78 \pm 13,9	0,000
Ω 30.2 (n = 24)	5,71 \pm 4,77	2,96 \pm 2,95	0,013	15,41 \pm 5,16	11,20 \pm 5,96	0,003	45,13 \pm 12,8	32,71 \pm 13,8	0,000

Las variables se expresan en medias \pm desviación estándar (DE). Significancia estadística (< 0,05) por Wilcoxon; SOFA: evaluación secuencial de falla orgánica; APACHE II: evaluación de fisiología aguda y salud crónica II; SAPS: puntuación de fisiología aguda simplificada III.

Tabla IV. Efecto de la suplementación de AG Ω 3 EPA/DHA en marcadores de pronóstico clínico nutricionales

Dosis	NUTRIC 1 Media \pm DE	NUTRIC 2 Media \pm DE	p < 0,05	IRN 1 Media \pm DE	IRN 2 Media \pm DE	p < 0,05	RTL 1 Media \pm DE	RTL 2 Media \pm DE	p < 0,05
Control (n = 17)	2,76 \pm 2,07	2,58 \pm 1,69	0,719	72,41 \pm 11,62	70,70 \pm 15,16	0,551	0,92 \pm 0,50	1,07 \pm 0,52	0,381
Ω 30.1 (n = 23)	2,82 \pm 2,18	2,13 \pm 1,76	0,009	84,04 \pm 20,10	79,65 \pm 11,74	0,346	1,12 \pm 0,88	1,38 \pm 0,71	0,023
Ω 30.2 (n = 24)	2,58 \pm 1,69	1,79 \pm 1,21	0,049	72,16 \pm 13,13	80,87 \pm 23,28	0,103	1,11 \pm 0,88	1,23 \pm 0,55	0,041

Las variables se expresan en medias \pm desviación estándar (DE). Significancia estadística (< 0,05) por Wilcoxon; NUTRIC: riesgo nutricional en el enfermo crítico; IRN: índice de riesgo nutricional Buzby; RTL: recuento total de linfocitos.

Tabla V. Efecto de la suplementación de AG Ω 3 EPA/DHA en marcadores de pronóstico clínico nutricionales (bis)

Dosis	ICT 1 Media \pm DE	ICT 2 Media \pm DE	p < 0,05	N2 1 Media \pm DE	N2 2 media \pm DE	p < 0,05	ALB 1 Media \pm DE	ALB 2 Media \pm DE	p < 0,05
Control (n = 17)	70,21 \pm 33,68	70,96 \pm 31,98	0,735	14,32 \pm 6,10	14,16 \pm 6,49	1,00	2,2 \pm 0,47	2,15 \pm 0,59	0,959
Ω 30.1 (n = 23)	84,03 \pm 31,18	74,64 \pm 27,94	0,109	13,03 \pm 5,77	14,20 \pm 6,42	0,300	2,83 \pm 1,02	2,7 \pm 0,62	0,767
Ω 30.2 (n = 24)	69,49 \pm 31,68	54,33 \pm 24,67	0,002	15,53 \pm 8,76	14,35 \pm 7,17	0,588	2,27 \pm 0,60	2,87 \pm 1,51	0,051

Las variables se expresan en medias \pm desviación estándar (DE). Significancia estadística (< 0,05) por Wilcoxon; ICT: índice creatinina-talla; N2: nitrógeno ureico urinario de 24 h; ALB: albúmina sérica.

MORTALIDAD Y SUPERVIVENCIA

Los resultados de número de casos de sobrevida y defunciones, mediana de supervivencia y probabilidad de sobrevida y mortalidad se muestran en la tabla VI. Se realizaron un análisis de Kaplan-Meier y una prueba estadística Log Rank para determinar el riesgo de mortalidad y la probabilidad de supervivencia, estableciéndose un rango de sobrevida de 60 días.

La mediana de supervivencia es de 60 días para el grupo con suplementación de $\Omega 3$ en dosis de 0,1 g/kg/día, de 50 días para la dosis de $\Omega 3$ de 0,2 g/kg/día y de 20 días para el grupo de control; la probabilidad de sobrevida a 20 días es del 89 %, 77 % y 54 % en la suplementación con dosis de $\Omega 3$ de 0,1 g/kg/día y con dosis de $\Omega 3$ de 0,2 g/kg/día, y en el grupo de control, respectivamente. La comparación global en la prueba de igualdad

de distribución de la supervivencia para el grupo de control y en los distintos niveles de dosis de AG $\Omega 3$ EPA/DHA muestran significancia estadística con un Chi cuadrado de 10,68 ($p < 0,005$). La figura 1 presenta el gráfico de la función de supervivencia a 60 días.

ESTANCIA HOSPITALARIA

Los resultados de la estancia hospitalaria presentan una media de $29,6 \pm 14,59$ días para el grupo con dosis de suplementación de $\Omega 3$ de 0,1 g/kg/día ($n = 11$), media de $32,55 \pm 16,7$ días para la dosis de $\Omega 3$ de 0,2 g/kg/día ($n = 20$) y de $20,73 \pm 6,81$ días en el grupo de control; la diferencia entre los días de estancia hospitalaria no es significativa ($p < 0,095$), siendo la media general de $28,8 \pm 14,71$ días.

Tabla VI. Tabla de mortalidad, supervivencia e índice de riesgo

Dosis	Vivos	Defunciones	Mediana de supervivencia	Probabilidad de sobrevida	Probabilidad de mortalidad	Error estándar	Índice de riesgo	Error estándar	Sig. global
	N.º de casos (%)	N.º de casos (%)	a 60 días	a 20 días	a 20 días	a 20 días		a 20 días	< 0,05
$\Omega 3$ 0.1	20 (86,9 %)	3 (13,1 %)	60	0,89	0,11	0,11	0,01	0,01	Log rank
$\Omega 3$ 0.2	20 (83,3 %)	4 (16,6 %)	50	0,77	0,23	0,12	0,03	0,01	0,005
Control	11 (64,7 %)	6 (35,3 %)	20	0,54	0,46	0,14	0,6	0,02	

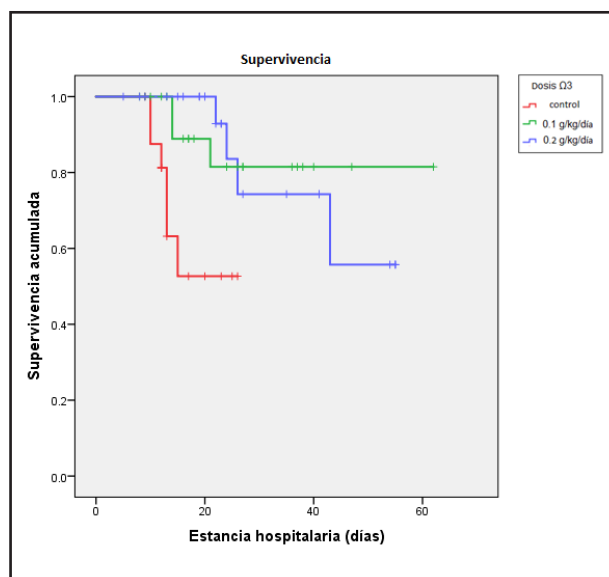


Figura 1.

Supervivencia a 20, 40 y 60 días de estancia hospitalaria: control sin suplementación frente a dosis de 0,1 g/kg/día y 0,2 g/kg/día de ácidos grasos omega-3 EPA y DHA.

DISCUSIÓN

En 2019, la Sociedad Europea de Nutrición Enteral y Parenteral (ESPEN) enunció que no hay evidencia sustancial para recomendar el uso rutinario de los AG $\Omega 3$ EPA/DHA en la NPT, argumentando que los estudios muestran un alto sesgo y un bajo nivel de evidencia (36); sin embargo, apoya el uso de ellos, tanto para pacientes quirúrgicos como no quirúrgicos, pero considera que es necesario realizar más investigaciones para contar con evidencia sólida. En acuerdo a lo enunciado por la ESPEN, en 2021, la Asociación Americana de Nutrición Enteral y Parenteral (ASPEN) establece una postura juiciosa sobre el empleo de los AG $\Omega 3$ EPA/DHA en pacientes críticos, debido a que la evidencia es contradictoria para el tiempo de estancia hospitalaria, los días de ventilación mecánica y la incidencia de infecciones y mortalidad (37).

Ante la disyuntiva de las recomendaciones internacionales y frente a la imperante necesidad de realizar intervenciones clínicas eficaces, este estudio pretende contribuir con evidencia existente y creciente que refuerce la decisión de suplementar la NPT con AG $\Omega 3$ EPA/DHA en el tratamiento de los pacientes en condición crítica por medio del enfoque sobre la valoración de los marcadores de pronóstico clínico de empleo cotidiano en las unidades hospitalarias, con el fin de que dicha suplementación

pueda considerarse como coadyuvante terapéutico útil frente a la respuesta inflamatoria descontrolada que presentan los pacientes en estado crítico, sin olvidar que la suplementación de cualquier nutracéutico debe soportarse con una base nutricional suficiente y adecuada.

Los resultados de la investigación muestran que la adición de AG $\Omega 3$ EPA/DHA en ambas dosis, 0,1 y 0,2 g/kg/día, aun en una intervención nutricional tardía, con una media de inicio de $6,43 \pm 6,97$ días posteriores al ingreso hospitalario, fue capaz de mejorar significativamente el pronóstico de recuperación evidenciado en distintos marcadores clínicos estudiados, así como de mejorar la probabilidad de supervivencia ($p < 0,005$). Sin embargo, no hubo diferencia significativa en el tiempo de estancia hospitalaria ($p < 0,095$), en contraste con lo reportado en las más recientes revisiones sistemáticas, metaanálisis y guías de práctica clínica de pacientes en cuidados críticos (36,38,39), probablemente debido a lo tardío de la instauración del soporte nutricional.

Con la finalidad de aportar, una base calórica suficiente y adecuada en la condición crítica, el requerimiento calórico se otorgó de manera individual, calculado por la fórmula de Harris y Benedict, lo que permitió conocer el porcentaje de cobertura del requerimiento energético basal y el progreso paulatino de acuerdo con las condiciones metabólicas particulares de cada paciente. La carga calórica media fue de $34,28 \pm 8,13$ kcal/kg/día, cubriendo el GMT en un $85,94 \pm 14,67$ %, con una moda del 100 %. En este punto cabe resaltar que la media calórica general fue de $1988,0 \pm 505,9$ kcal/día, con un valor mínimo de 702 kcal y un máximo de 3119 kcal/día, cubriendo el requerimiento considerado óptimo (70 al 100 % del GMT) de acuerdo a la recomendación para pacientes críticos (8,36). La heterogeneidad de la carga calórica deriva de la diferencia del peso corporal de cada paciente en nuestra población de estudio, que presentó una media de peso general de $61,26 \pm 13,3$ kg con un valor mínimo de 20,7 kg y máximo 98 kg.

La suplementación parenteral con AG $\Omega 3$ EPA/DHA en este estudio demostró una mejoría de la condición clínica evidenciada a través de los resultados en las variables clínicas como en la generalidad de los marcadores de pronóstico utilizados, así como en la disminución significativa de la probabilidad de mortalidad, elevando así la esperanza de sobrevida para ambas dosis estudiadas.

El comportamiento de los marcadores de pronóstico clínico SOFA, APACHE II, SAPS 3, NUTRIC, RTL y CRS fue consistente al mostrar una mejoría significativa del pronóstico en ambas dosis de suplementación, y fueron invariables con los resultados obtenidos para el grupo de control, al no presentar diferencia significativa en las determinaciones basal y final, infiriéndose así la efectividad de la suplementación de la NPT con AG $\Omega 3$ EPA/DHA de origen marino. Este resultado concuerda con lo obtenido en 2019 por Donoghue y cols. para el marcador SOFA; sin embargo, los resultados obtenidos por nuestro grupo de trabajo difieren para el APACHE II al igual que con los resultados obtenidos en el mismo año por Meng y cols., ya que no obtienen diferencias significativas en sus determinaciones de este marcador (17,40).

Por otro lado, los resultados referentes a SAPS 3 coinciden con lo obtenido en 2006 por Heller y cols., debido a que ellos obtienen resultados favorables en la reducción de la mortalidad predicha por SAPS II (41), marcador antecesor al utilizado en este trabajo. Los resultados obtenidos en los marcadores de pronóstico clínico SOFA, APACHE II, SAPS 3, NUTRIC, RTL y CRS muestran que se trata de herramientas potencialmente útiles para valorar la suplementación con los AG $\Omega 3$ EPA/DHA.

Los resultados obtenidos para la probabilidad de sobrevida y mortalidad, con determinación de significancia estadística con Chi cuadrado de 10,68 ($p < 0,005$), reflejan lo predicho en los resultados de los marcadores clínicos, al mejorar el pronóstico basal posterior a la administración de ambas dosis de suplementación de AG $\Omega 3$ EPA/DHA. Finalmente, es importante subrayar que, independientemente de lo demostrado para ambas dosis de suplementación con AG $\Omega 3$, la dosis de 0,1 g/kg/día presentó mejores resultados para el tiempo de sobrevida y la disminución de la mortalidad, así como en los parámetros clínicos FR, PAS, FiO_2 y el parámetro de resolución del estado infeccioso LT.

Las limitaciones del estudio estuvieron marcadas por las condiciones y el tiempo frente a la situación mundial de la pandemia de COVID-19, ya que este evento no permitió la aleatorización del grupo de control, por lo que se utilizó un grupo de control histórico menor que los grupos de intervención; por otro lado, el tiempo destinado al estudio se extendió tres veces lo previsto; aunado a lo dicho anteriormente, la instauración del soporte nutricional fue tardía.

Las perspectivas futuras con respecto a este estudio son: la necesidad de un número mayor de sujetos de estudio para definir las dosis óptimas y seguras, así como los tiempos mínimo y máximo seguros de suplementación; finalmente, es imprescindible realizar la determinación de la sensibilidad y especificidad de los marcadores de pronóstico clínico frente a la suplementación de AG $\Omega 3$ EPA/DHA.

CONCLUSIÓN

A manera de conclusión, podemos decir que la suplementación de la nutrición parenteral con los AG $\Omega 3$ EPA/DHA a dosis de 0,1 g/kg/día y 0,2 g/kg/día mejora el pronóstico de recuperación y la probabilidad de sobrevida de los pacientes críticos e influye positivamente en los parámetros clínicos de la función inmunológica, respiratoria, renal y de resolución del estado de infección.

BIBLIOGRAFÍA

1. Alex A, Abbott KA, McEvoy M, Schofield PW, Garg ML. Long-chain omega-3 polyunsaturated fatty acids and cognitive decline in non-demented adults: a systematic review and meta-analysis. *Nutr Rev* 2020;78(7):563-78. DOI: 10.1093/nutrit/nuz073
2. Gao L, Lin L, Shan N, Ren CY, Long X, Sun YH, et al. The impact of omega-3 fatty acid supplementation on glycemic control in patients with gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled studies. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2020;33(10):1767-73. DOI: 10.1080/14767058.2018.1526916

3. Tell S, Nadeau KJ, Eckel RH. Lipid management for cardiovascular risk reduction in type 1 diabetes. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2020;27(4):207-14. DOI: 10.1097/MED.0000000000000551
4. Zhao Y, Wang C. Effect of ω -3 polyunsaturated fatty acid-supplemented parenteral nutrition on inflammatory and immune function in postoperative patients with gastrointestinal malignancy: A meta-analysis of randomized control trials in China. *Medicine (Baltimore)* 2018;97(16):e0472. DOI: 10.1097/MD.00000000000010472
5. Mocellin MC, Camargo CQ, Nunes EA, Fiates GMR, Trindade EBSM. A systematic review and meta-analysis of the n-3 polyunsaturated fatty acids effects on inflammatory markers in colorectal cancer. *Clin Nutr* 2016;35(2):359-69. DOI: 10.1016/j.clnu.2015.04.013
6. Gong Q, Zhu P, Zhang B, Shu C, Ding Z, Wu J, et al. Safety and efficacy of n-3 fatty acid-based parenteral nutrition in patients with obstructive jaundice: a propensity-matched study. *Eur J Clin Nutr* 2018;72(8):1159-66. DOI: 10.1038/s41430-018-0256-1
7. Bai H, Li Z, Meng Y, Yu Y, Zhang H, Shen D, et al. Effects of parenteral ω -3 fatty acid supplementation in postoperative gastrointestinal cancer on immune function and length of hospital stay: a systematic review and meta-analysis. *Asia Pac J Clin Nutr* 2018;27(1):121-8. DOI: 10.6133/apjcn.022017.19
8. Mayer K, Klek S, García-de-Lorenzo A, Rosenthal MD, Li A, Evans DC, et al. Lipid Use in Hospitalized Adults Requiring Parenteral Nutrition. *J Parenter Enter Nutr* 2020;44(S1). DOI: 10.1002/jpen.1733
9. Manzanares W, Langlois PL. Emulsiones lipídicas con aceite de pescado en el paciente crítico: análisis crítico y perspectivas futuras. *Med Intensiva* 2016;40(1):39-45. DOI: 10.1016/j.medint.2015.07.006
10. Zhao J, Dong JN, Wang HG, Zhao M, Sun J, Zhu WM, et al. Docosahexaenoic Acid Attenuated Experimental Chronic Colitis in Interleukin 10-Deficient Mice by Enhancing Autophagy Through Inhibition of the mTOR Pathway. *J Parenter Enter Nutr* 2017;41(5):824-9. DOI: 10.1177/0148607115609308
11. Gutiérrez S, Svahn SL, Johansson ME. Effects of Omega-3 Fatty Acids on Immune Cells. *Int J Mol Sci* 2019;20(20):5028. DOI: 10.3390/ijms20205028
12. Hellwing C, Tigistu-Sahle F, Fuhrmann H, Käkelä R, Schumann J. Lipid composition of membrane microdomains isolated detergent-free from PUFA supplemented RAW264.7 macrophages. *J Cell Physiol* 2018;233(3):2602-12. DOI: 10.1002/jcp.26138
13. Zhixue G, Changqing G, Bing H, Zengwang Q, Yanjie K, Zhukova Y, et al. Effects of parenteral nutrition of ω -3 polyunsaturated fatty acid, arginine and glutamine on cellular immune status of patients following liver cancer surgery. *Trop J Pharm Res* 2018;17(3):507. DOI: 10.4314/tjpr.v17i3.17
14. Kulkarni AV, Anand L, Vyas AK, Premkumar M, Choudhury AK, Trehanpati N, et al. Omega-3 fatty acid lipid emulsions are safe and effective in reducing endotoxemia and sepsis in acute-on-chronic liver failure: An open-label randomized controlled trial. *J Gastroenterol Hepatol* 2021;36(7):1953-61. DOI: 10.1111/jgh.15400
15. Mayer K, Schaefer MB, Hecker M. Intravenous n-3 fatty acids in the critically ill. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2019;22(2):124-8. DOI: 10.1097/MCO.0000000000000550
16. Chen H, Wang W, Hong C, Zhang M, Hong Y, Wang S, et al. Omega-3 fish oil reduces mortality due to severe sepsis with acute gastrointestinal injury grade III. *Pharmacogn Mag* 2017;13(51):407. DOI: 10.4103/pm.pm_418_16
17. Donoghue V, Schleicher GK, Spruyt MGL, Malan L, Nel DG, Calder PC, et al. Four-oil intravenous lipid emulsion effect on plasma fatty acid composition, inflammatory markers and clinical outcomes in acutely ill patients: A randomised control trial (Foil fact). *Clin Nutr* 2019;38(6):2583-91. DOI: 10.1016/j.clnu.2018.12.010
18. Compher C, Bingham AL, McCall M, Patel J, Rice TW, Braunschweig C, et al. Guidelines for the provision of nutrition support therapy in the adult critically ill patient: The American Society for Parenteral and Enteral Nutrition. *J Parenter Enter Nutr* 2022;46(1):12-41. DOI: 10.1002/jpen.2267
19. García de Lorenzo y Mateos A. Respuesta inflamatoria sistémica y disfunción/fracaso multiorgánico tras una agresión: implicaciones metabólicas. *Nutr Hosp* 2017;34(1):244. DOI: 10.20960/nh.1001
20. Sakr Y, Jaschinski U, Wittebole X, Szakmany T, Lipman J, Namendys-Silva SA, et al. Sepsis in Intensive Care Unit Patients: Worldwide Data From the Intensive Care over Nations Audit. *Open Forum Infect Dis* 2018;5(12):ofy313. DOI: 10.1093/ofid/ofy313
21. Finkelsztain EJ, Jones DS, Ma KC, Pabón MA, Delgado T, Nakahira K, et al. Comparison of qSOFA and SIRS for predicting adverse outcomes of patients with suspicion of sepsis outside the intensive care unit. *Crit Care* 2017;21(1):73. DOI: 10.1186/s13054-017-1658-5
22. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça A, Bruining H, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. *INTENSIVE CARE Med* 1996;22(7):707-10. DOI: 10.1007/BF01709751
23. Muckart DJ, Bhagwanjee S. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference definitions of the systemic inflammatory response syndrome and allied disorders in relation to critically injured patients. *Crit Care Med* 1997;25(11):1789-95. DOI: 10.1097/00003246-199711000-00014
24. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985;13(10):818-29.
25. Metnitz PG, Moreno RP, Almeida E, Jordan B, Bauer P, Campos RA, et al. SAPS 3-From evaluation of the patient to evaluation of the intensive care unit. Part 1: Objectives, methods and cohort description. *Intensive Care Med* 2005;31(10):1336-44. DOI: 10.1007/s00134-005-2762-6
26. Pelekhaty S, Galvagno SM Jr, Hochberg E, Herr DL, Lantry JH, Kon ZN, et al. Nitrogen Balance During Venovenous Extracorporeal Membrane Oxygenation Support: Preliminary Results of a Prospective, Observational Study. *J Parenter Enter Nutr* 2020;44(3):548-53. DOI: 10.1002/jpen.1176
27. Canales C, Elsayes A, Yeh DD, Belcher D, Nakayama A, McCarthy CM, et al. Nutrition Risk in Critically Ill Versus the Nutritional Risk Screening 2002: Are They Comparable for Assessing Risk of Malnutrition in Critically Ill Patients? *J Parenter Enter Nutr* 2019;43(1):81-7. DOI: 10.1002/jpen.1181
28. Heyland DK, Dhaliwal R, Jiang X, Day AG. Identifying critically ill patients who benefit the most from nutrition therapy: the development and initial validation of a novel risk assessment tool. *Crit Care* 2011;15(6):R268. DOI: 10.1186/cc10546
29. Hohlstein P, Gussen H, Bartneck M, Warzecha KT, Roderburg C, Buendgens L, et al. Prognostic Relevance of Altered Lymphocyte Subpopulations in Critical Illness and Sepsis. *J Clin Med* 2019;8(3):353. DOI: 10.3390/jcm8030353
30. Cartin-Ceba R, Afessa B, Gajic O. Low baseline serum creatinine concentration predicts mortality in critically ill patients independent of body mass index*. *Crit Care Med*. 2007;35(10):2420-3. DOI: 10.1097/01.CCM.0000281856.78526.F4
31. Godínez-Vidal AR, Correa-Montoya A, Enriquez-Santos D, Pérez-Escobedo SU, López-Romero SC. ¿Es la albúmina un predictor de gravedad y de mortalidad en pacientes con sepsis abdominal? *Cir Cir* 2019;87(5):485-9. DOI: 10.24875/ciru.180003903
32. Yamano S, Shimizu K, Ogura H, Hirose T, Hamasaki T, Shimazu T, et al. Low total cholesterol and high total bilirubin are associated with prognosis in patients with prolonged sepsis. *J Crit Care* 2016;31(1):36-40. DOI: 10.1016/j.jcrc.2015.09.033
33. Iwasaki K, Seguchi O, Murata S, Nishimura K, Yoshitake K, Yagi N, et al. Effect of the Creatinine Excretion Rate Index, a Marker of Sarcopenia, on Prediction of Intracranial Hemorrhage in Patients with Advanced Heart Failure and a Continuous-Flow Left Ventricular Assist Device. *Circ J* 2020;84(6):949-57. DOI: 10.1253/circj.CJ-19-0930
34. Szczygiel B, Klek S, Skronski MK, Ukleja A, Słodkowski M. Re. 100-y anniversary of the Harris and Benedict equation. *Nutrition* 2020;73:110716. DOI: 10.1016/j.nut.2019.110716
35. Long CL, Schaffel N, Geiger JW, Schiller WR, Blakemore WS. Metabolic response to injury and illness: estimation of energy and protein needs from indirect calorimetry and nitrogen balance. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1979;3(6):452-6. DOI: 10.1177/014860717900300609
36. Singer P, Blaser AR, Berger MM, Alhazzani W, Calder PC, Casaer MP, et al. ESPEN guideline on clinical nutrition in the intensive care unit. *Clin Nutr* 2019;38(1):48-79. DOI: 10.1016/j.clnu.2018.08.037
37. Compher C, Bingham AL, McCall M, Patel J, Rice TW, Braunschweig C, et al. Guidelines for the provision of nutrition support therapy in the adult critically ill patient: The American Society for Parenteral and Enteral Nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2022;46(1):12-41. DOI: 10.1002/jpen.2267
38. Abbasoglu O, Hardy G, Manzanares W, Pontes-Arruda A. Fish Oil-Containing Lipid Emulsions in Adult Parenteral Nutrition: A Review of the Evidence. *J Parenter Enter Nutr* 2019;43(4):458-70. DOI: 10.1177/0148607117721907
39. Calder PC. Intravenous Lipid Emulsions to Deliver Bioactive Omega-3 Fatty Acids for Improved Patient Outcomes. *Mar Drugs* 2019;17(5):274. DOI: 10.3390/md17050274
40. Meng Z, Dong Y, Gao H, Yao D, Gong Y, Meng Q, et al. The effects of ω -3 fish oil emulsion-based parenteral nutrition plus combination treatment for acute paraquat poisoning. *J Int Med Res* 2019;47(2):600-14. DOI: 10.1177/0300060518806110
41. Heller AR, Rössler S, Litz RJ, Stehr SN, Heller SC, Koch R, et al. Omega-3 fatty acids improve the diagnosis-related clinical outcome. *Crit Care Med* 2006;34(4):972-9. DOI: 10.1097/01.CCM.0000206309.83570.45