

Asociación Panameña de Nutrición Parenteral y Enteral. Ciudad Panamá. Panamá

SOBRE EL LUGAR Y LA EFECTIVIDAD DE LOS ÁCIDOS GRASOS ω 3 EN LA NUTRICIÓN ARTIFICIAL

Alfredo Matos Adames¹.

RESUMEN

Las propiedades farmacológicas de los ácidos grasos poliinsaturados (AGPI) de la serie ω 3 (AG ω 3) han sido explotadas en diversas aplicaciones de la Nutrición artificial. Los AG ω 3 se han incorporado en preparaciones enterales empleadas como adyuvantes de la citorreducción tumoral y la contención de la inflamación, la sepsis y la injuria. Los AG ω 3 también se han utilizado como soluciones parenterales en situaciones clínico-quirúrgicas metabólicamente complejas como el trauma, la quemadura, y la injuria pulmonar aguda. La efectividad de los AG ω 3 como agentes farmacológicos vehiculados en una matriz nutricional se ha establecido mediante modelos *in vitro*, tras experimentación animal, y gracias a estudios en voluntarios sanos. La efectividad de los AG ω 3 también se ha medido del acortamiento de la estadía hospitalaria, la reducción de la duración de la ventilación mecánica, y la disminución del uso de antibióticos; en los pacientes críticamente enfermos, o aquellos que evolucionan después de una cirugía de elevado impacto nutricional. Los AG ω 3 pueden aminorar la respuesta inflamatoria sistémica desatada tras la agresión, y proteger al endotelio y el alvéolo del daño pro-inflamatorio y pro-oxidante, asegurando así una mejor perfusión tisular por un lado, y una mejor ventilación e intercambio de gases, por el otro. La administración de las soluciones parenterales de AG ω 3 (como especies químicas únicas o combinadas con otras familias de AGPI) es segura, y se asocia a una baja tasa de complicaciones. La efectividad de las preparaciones enterales que incorporan AG ω 3 depende de las características del régimen de infusión, la vía de administración que se emplee, la dosis a instilar, la constancia del medio interno, y la tolerancia del enfermo. Lo anteriormente dicho no presupone que los AG ω 3 sean universalmente efectivos. Los grupos básicos de trabajo deben elaborar pautas locales que sean trazables hasta las recomendaciones de los cuerpos de expertos y las sociedades profesionales para la elección del mejor momento del uso de un producto que contiene AG ω 3, la definición de los objetivos terapéuticos a alcanzar con el mismo, las condiciones para el uso seguro, el seguimiento regular, y la verificación del impacto logrado. **Matos Adames A.** *Sobre el lugar y la efectividad de los ácidos grasos ω 3 en la Nutrición artificial.* RCAN Rev Cubana Aliment Nutr 2019;29(1):167-190. RNPS: 2221. ISSN: 1561-2929.

Palabras clave: *Lípidos / Nutrición artificial / Nutrición enteral / Nutrición parenteral / Ácidos grasos poli-insaturados ω 3.*

¹Médico. Especialista en Cirugía General. Especialista en Cuidados Intensivos. Profesor de Medicina de la Universidad Médica de Panamá.

Recibido: 4 de Abril del 2019. Aceptado: 14 de Mayo del 2019.

Alfredo Matos Adames. Asociación Panameña de Nutrición Parenteral y Enteral. Ciudad Panamá. República de Panamá.

Correo electrónico: alfredomatos28@gmail.com.

INTRODUCCIÓN

En los 1970s Bang y Dyeberg examinaron la composición lipídica de los alimentos incluidos en la dieta de los esquimales (reconocidos como *inuits* en la lengua nativa) que habitaban en la zona de hielos perpetuos de Groenlandia, ante los reportes publicados de tasas disminuidas de eventos cardiovasculares mortales entre ellos.¹⁻³ En contraste, los *inuits* que se asentaban en las ciudades de la periferia de los hielos árticos mostraban un riesgo significativamente elevado de fallecer de un infarto coronario agudo.⁴⁻⁶ La tasa de mortalidad coronaria entre los *inuits* urbanizados era, curiosamente, similar a la de los daneses.⁷ Estudios epidemiológicos posteriores trazaron este comportamiento sanitario a la dieta *inuit* tradicional que incorporaba carnes y grasas de animales marinos con un contenido elevado de ácidos grasos poliinsaturados de la serie ω 3 (AG ω 3), como los ácidos eicosapentanoico (EPA), docosahexanoico (DHA), y docosapentanoico (DPA).⁸ La presencia de los AG ω 3 en la dieta *inuit* tradicional se trasladaría entonces a un perfil lipídico antiaterogénico dado por valores plasmáticos reducidos de colesterol total, triglicéridos, y de las partículas lipoproteicas transportadoras de triglicéridos y colesterol libre (léase también no esterificado).⁹ Por su parte, Simopoulos (1999), después de estudiar las costumbres dietéticas de las comunidades rurales de la cuenca mediterránea, postuló similarmente que la baja tasa de mortalidad cardiovascular

observada en esta región podría explicarse por las fuentes alimenticias de aceites y grasas, y la preponderancia de los AG ω 3 y los ácidos grasos poliinsaturados de la familia ω 9 (AG ω 9) en los alimentos consumidos.¹²⁻¹⁶

Junto con los investigadores anteriormente citados, Calder *et al.* (1994, 1998) reportaron que los AG ω 3 podrían atenuar la respuesta inflamatoria secundaria al trauma inducido en modelos animales.¹⁷⁻¹⁹ La atenuación de la respuesta inflamatoria sería seguida de un menor hipermetabolismo e hipercatabolismo, y con ello, la preservación de la masa magra corporal, y la supervivencia del paciente críticamente enfermo.²⁰

En los 1990s aparece en el mercado la primera formulación enteral que incorporaba AG ω 3 con una intención farmacológica como adyuvante de la citorreducción tumoral no quirúrgica para la paliación de la mucositis tóxica.²¹⁻²² Al mismo tiempo, se publicaron los resultados de un ensayo clínico sobre la efectividad de un producto enteral que incorporaba EPA y ácido γ -linolénico (GLA): un ácido graso poliinsaturado de la familia ω 6 (AG ω 6), en el tratamiento ancilar del distrés respiratorio agudo (ARDS por sus siglas en inglés *Acute Respiratory Distress Syndrome*).²³

Desde ese entonces, se han acumulado más 40 años de experiencias y conocimientos en la explotación de las propiedades farmacológicas de los AG ω 3 en numerosas situaciones clínico-quirúrgicas de alto impacto metabólico y nutricional. Hoy se dispone de una gran variedad de formulaciones (tanto enterales como parenterales) que incorporan AG ω 3 en cantidades farmacológicas.²⁴ Por todo lo anterior, el autor ha percibido conveniente presentar en este ensayo las características bioquímicas de los AG ω 3, las rutas metabólicas de síntesis y utilización celular, las propiedades farmacológicas de los mismos, los campos de aplicación, y las

* La noción de una conexión entre la dieta esquimal y el riesgo disminuido de enfermedad cardiovascular aguda ha sido cuestionada en años recientes. Para más detalles: Consulte las referencias [10]-[11]. No obstante, se ha de reconocer que los trabajos de Bang & Dyeberg fueron los primeros en llamar la atención sobre la probable relación entre la presencia de los ácidos grasos poliinsaturados ω 3 en la dieta humana y el riesgo cardiovascular.

experiencias alcanzadas. La revisión se extiende al estado actual del uso de los AG ω 3, y las recomendaciones emitidas para un empleo efectivo.

Sobre las características bioquímicas de los ácidos grasos poliinsaturados

Los ácidos grasos están incluidos dentro de los lípidos[†]: una categoría química conformada por especies químicas insolubles en agua que están constituidas principalmente por átomos de carbono e hidrógeno.²⁵⁻²⁶ Los ácidos grasos presentan en su estructura molecular una función carboxílica (propia de los ácidos orgánicos), y una cadena hidrocarbonada lateral R de longitud variable. La longitud de la cadena R determina el carácter lipofílico (léase también liposoluble) del ácido graso correspondiente; mientras más larga sea la cadena R, más liposoluble (y por complementariedad, menos hidrosoluble) será el ácido graso.

La longitud de la cadena hidrocarbonada R permite una primera clasificación de los ácidos grasos.²⁷ Se tienen entonces los ácidos grasos de cadena corta (integrados por ácidos grasos con una cadena R de 6 átomos de C (a lo sumo); los ácidos grasos de cadena media (cadena R conformada por 8 – 12 átomos de C); y los ácidos grasos de cadena larga (R constituida por 14 o más átomos de C)[‡].

Los ácidos grasos se pueden clasificar también según la naturaleza química de los enlaces C-C presentes en la cadena lateral R. Se tienen así ácidos grasos tanto totalmente saturados como parcialmente insaturados. La distinción taxonómica se debe a la presencia

de al menos un enlace insaturado (léase doble) en la cadena R[§]. De acuerdo al número de enlaces insaturados en la cadena R, los ácidos grasos se pueden clasificar como monoinsaturados (MUFA del inglés *mono-unsaturated fatty acids*) por la presencia de un solo doble enlace en la cadena R, y poliinsaturados (PUFA del inglés *poly-unsaturated fatty acids*) por la existencia de dos o más dobles enlaces en esta cadena R.

La posición del primer enlace insaturado en la cadena R daría lugar a un cuarto nivel de ruptura en los sistemas de clasificación taxonómica de los ácidos grasos. Si se considera al átomo de C del grupo metilo en el extremo opuesto al grupo carboxílico como el carbono ω , entonces el primer enlace insaturado se puede presentar a 3, 6, o 9 átomos de C de distancia respecto del carbono ω de la cadena hidrocarbonada R. De ahí los nombres decantados en la literatura internacional como ácidos grasos ω 3, ácidos grasos ω 6, y ácidos grasos ω 9; respectivamente^{**}.

[§] La disposición espacial de los átomos de H unidos a los de C en el plano geométrico que sostiene el doble enlace C-C daría lugar aún a otra clasificación de los ácidos grasos. Se tendrían ácidos grasos *cis* en los que los átomos de H se disponen del mismo lado del plano geométrico. Por el contrario, en los ácidos grasos *trans* los átomos de H ocuparían posiciones contrarias. Se hace notar que los ácidos grasos *trans* se originan de la hidrogenación industrial de aceites vegetales. Mediante la hidrogenación industrial los aceites vegetales (líquidos naturalmente y susceptibles a la oxidación, sobre todo si están compuestos de ácidos grasos de cadena media) se transforman en margarinas (léase también mantecas vegetales) que son sólidas y resistentes a la oxidación. Las grasas *trans* son activamente proaterogénicas. Para más detalles: Consulte la referencia [28].

^{**} El sistema internacional de nomenclatura de los ácidos grasos coloca al carbono adyacente al grupo carboxílico como el carbono α llegada la hora de referir la posición del primer enlace insaturado. Así, se tienen los ácidos grasos Δ 6 (esto es: el primer enlace insaturado se sitúa a 6 átomos de C respecto del átomo C α), Δ 9, Δ 12, y Δ 15; respectivamente.

[†] Los lípidos comprenden los ácidos grasos, las grasas (ésteres del glicerol) y las ceras, los esteroides (compuestos relacionados con/derivados de, el colesterol), los carotenos, y los tocoferoles.

[‡] Se ha creado la familia de los ácidos grasos de cadena muy larga para designar aquellos que tienen 22 o más átomos de C en la cadena lateral R.

Tabla 1. Ácidos grasos notables.

Presencia de enlaces C-C insaturados	Número de átomos de C en la cadena R	Ejemplos
Saturados	De cadena corta: Entre 2 – 4 átomos de C	Ácido acético (C2) Ácido acetoacético (C3) Ácido β -hidroxi-butírico (C4)
	De cadena media: Entre 6 – 12 átomos de C	Ácido caproico (C6) Ácido caprílico (C8) Ácido cáprico (C10) Ácido laúrico (C12)
	De cadena larga: Entre 14 – 20 átomos de C	Ácido mirístico (C14) Ácido palmítico (C16) Ácido esteárico (C18) Ácido araquídico (C20) (Sin.: Ácido eicosanoico)
	De cadena muy larga: 22 y más átomos de C	Ácido behénico (C22) (Sin.: Ácido docosanoico) Ácido lignocérico (C24) (Sin.: Ácido tetracosanoico) Ácido cerótico (C26) (Sin.: Ácido hexacosanoico)
Insaturados		
Primer enlace insaturado en C ω 9 Sin.: Monoinsaturados ω 9	De cadena larga: Entre 14 – 20 átomos de C De cadena muy larga: 22 y más átomos de C	Ácido oleico (18:1 n9) Ácido erúrico (22:1 n9)
Primer enlace insaturado en C ω 3 Sin.: Poliinsaturados ω 3	De cadena larga: Entre 14 – 20 átomos de C De cadena muy larga: 22 y más átomos de C	ALA: Ácido α -linolénico (18:3 n3) EPA: Ácido eicosapentaenoico (20:5 n3) Ácido docosapentaenoico (22:5 n3) DHA: Ácido docosahexaenoico (22:6 n3)
Primer enlace insaturado en C ω 6 Sin.: Poliinsaturados ω 6	De cadena larga: Entre 14 – 20 átomos de C	Ácido linoleico (18:2 n6) GLA: Ácido γ -linolénico (18:3 n6) AA: Ácido araquidónico (20:4 n6)

Sobre las rutas metabólicas de síntesis y utilización celular de los ácidos grasos poliinsaturados

La estructura molecular de los ácidos grasos determina su utilización metabólica. Los ácidos grasos de cadena par se combustionan completamente hasta CO₂ y H₂O mediante la β -oxidación mitocondrial de los ácidos grasos seguida de la oxidación del fragmento bicarbonado (como ácido acético activado como acetil-CoA) dentro del ciclo de Krebs.²⁹ En el caso de la

combustión de ácidos grasos de cadena impar, la β -oxidación transcurriría hasta la aparición de un fragmento tricarbonado (ácido propiónico). Mediante varias reacciones químicas consecutivas, el ácido propiónico se convierte en ácido succínico:³⁰ un fragmento de 4 átomos de carbono que entonces es utilizado dentro del ciclo de Krebs. De esta manera, la β -oxidación mitocondrial de los ácidos grasos libera enormes cantidades de energía metabólica con una gran efectividad termodinámica, razón por la cual los triglicéridos representan

una importante fuente de energía para el organismo, y muchas células y órganos (como el corazón y el diafragma) consumen naturalmente ácidos grasos como sustratos energéticos.³¹⁻³²

Se hace notar que la hidrofobicidad del ácido graso (una propiedad química determinada por la longitud de la cadena hidrocarbonada R) pudiera determinar la entrada del mismo a la matriz mitocondrial para ser “quemado” en la β -oxidación de los ácidos grasos. Los ácidos grasos de cadena corta y media (de comportamiento polar) atraviesan libremente la membrana mitocondrial. Por el contrario, los ácidos grasos de cadena larga (dada su naturaleza apolar) necesitan de un sistema especializado de lanzadera (vinculado con la carnitina) en la membrana mitocondrial externa para el ingreso de estas especies químicas al interior de la mitocondria para su metabolismo y utilización.³³⁻³⁴

Una vez absorbidos e internalizados, los ácidos grasos pueden emplearse para la síntesis de triglicéridos y la deposición posterior en el citoplasma de células especializadas como el adipocito, o el espesor de las membranas biológicas. Alternativamente, los ácidos grasos internalizados pueden sufrir insaturaciones y elongaciones reguladas enzimáticamente para originar los distintos miembros de las familias de los ácidos grasos poliinsaturados. Así, el ácido oleico (C18:1 ω 9) sería el sillar estructural de los ácidos grasos que integran la familia ω 9 como el ácido eicosatrienoico (C20:3 ω 9)^{††}. Por su parte, el ácido linoleico

(C18:2 ω 6) daría lugar al ácido γ -linolénico (C18:3 ω 6), el ácido di-homo- γ -linolénico (C20:3 ω 6) y el ácido araquidónico (C20:4 ω 6); mientras que el ácido α -linolénico (C18:3 ω 3) originaría el ácido eicosapentaenoico (C20:5 ω 3), el ácido docosapentaenoico (C22:5 ω 3), y el ácido docosahexaenoico (C22:6 ω 3).

La actividad fermentativa de la microbiota intestinal produce ácidos grasos de cadena corta (el ácido β -hidroxi-butírico entre ellos) a partir de la fibra dietética soluble que sirven de sustrato natural a los colonocitos que tapizan la mucosa del intestino grueso.

Sobre los requerimientos de los ácidos grasos poliinsaturados

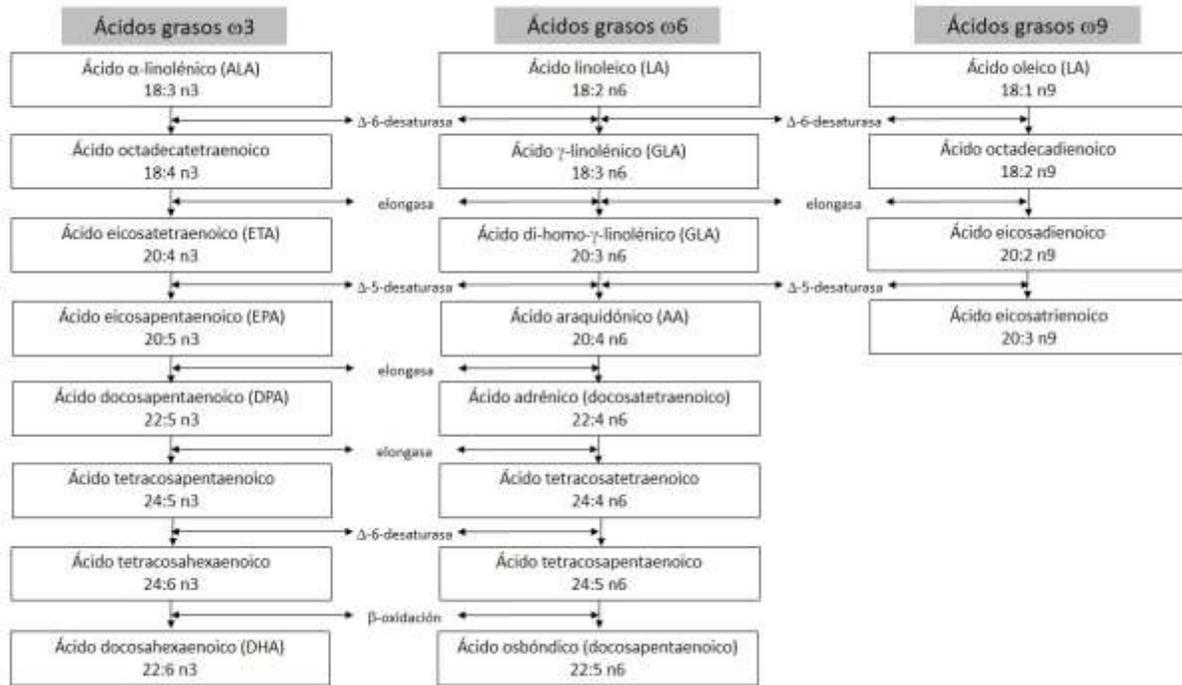
Los ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga de las familias ω 3 y ω 6 son esenciales^{††}: esto es, no pueden ser sintetizados por la economía humana en vista de que los mamíferos no pueden introducir dobles enlaces en la cadena R antes de la posición que ocupa el carbono 9, y por lo tanto, deben ser incorporados en la dieta regular.

^{††} Las células de los mamíferos (el ser humano entre ellos) pueden sintetizar ácido palmítico (C16) a partir de fragmentos bicarbonados (activados en forma de acetil-CoA) mediante la ruta citoplasmática de la síntesis de los ácidos grasos. El ácido palmítico, a su vez, puede originar el ácido esteárico (C18) por elongación, y el ácido palmitoleico (C16:1 ω 3) por insaturación. Por su parte, el ácido esteárico puede convertirse en ácido oleico (C18:1 ω 9) por insaturación. Sin embargo, la conversión del ácido

oleico en ácido linoleico (C18:2 ω 6), y la de éste en ácido α -linolénico (C18:3 ω 3) está reprimida en los mamíferos. Luego, el ácido linoleico y el ácido α -linolénico son considerados como ácidos grasos esenciales.

^{‡‡} Los ácidos grasos poliinsaturados de la familia ω 9 no son tenidos como esenciales debido a que pueden sintetizarse en el organismo a partir de otras especies insaturadas.

Figura 1. Rutas bioquímicas de interconversión de los ácidos grasos poliinsaturados.



Se han emitido recomendaciones para los ingresos diarios de las distintas especies químicas que integran estas familias.³⁵⁻³⁶ Se ha avanzado que la presencia en la dieta de los ácidos grasos ω3 y ω6 debe obedecer una proporción 1:1 (o a lo sumo de 1:2)^{§§}. Los requerimientos diarios de ingresos de los ácidos grasos poliinsaturados también se pueden formular como porcentajes de los ingresos diarios de energía. Así, si se parte de una recomendación de ingreso diario de energía propio de una dieta saludable en forma de grasas de entre 25 – 30%, entonces los ingresos recomendados de especies monoinsaturadas deberían ser del 10%, y otro tanto para las especies poliinsaturadas.

Sobre las acciones farmacológicas de los ácidos grasos poliinsaturados

Los ácidos grasos poliinsaturados han sido reconocidos como importantes sustratos energéticos, a la vez que componentes imprescindibles de las membranas biológicas. Los ácidos grasos también intervienen como sillares estructurales de numerosos compuestos bioquímicos con significativas propiedades biológicas. Sin embargo, hoy ha cobrado singular relevancia el estudio de las propiedades farmacológicas de los ácidos grasos poliinsaturados.³⁷

§§ La dieta “occidental” se caracteriza por una razón 15 – 20:1 entre los ácidos grasos ω6 y ω3.

Tabla 2. Requerimientos diarios para el ingreso de los ácidos grasos poliinsaturados de las familias $\omega 3$ y $\omega 6$.

Especie química	Requerimientos diarios
Ácido linoleico, gramos.24 horas ⁻¹	Cualquier sexo: 4.0 – 5.0 2.0 – 3.0% de las necesidades energéticas diarias
Ácido α -linolénico, gramos.24 horas ⁻¹	Hombres: 1.6 Mujeres: 1.1 0.5 – 2.0% de las necesidades energéticas diarias
EPA + DHA, [¶] gramos.24 horas ⁻¹	Cualquier sexo: 2.0 – 3.0

[¶] No se tienen recomendaciones exactas sobre los requerimientos diarios de EPA + DHA debido a su condición de derivados del ácido α -linolénico.

Gracias a la acción del sistema enzimático de la ciclooxigenasa/lipooxigenasa (COX/LOX)^{***}, los ácidos grasos poliinsaturados pueden convertirse en eicosanoides con poderosas acciones farmacológicas.³⁸ Partiendo de un ácido graso poliinsaturado de 20 átomos de C, la actividad COX origina prostanoïdes^{†††} como las prostaglandinas, prostaciclina y tromboxanos.³⁹ Por su parte, la actividad LOX origina leucotrienos.

Las prostaglandinas (PGs) fueron aislados y descritos por primera vez en extractos de la próstata de seres humanos,⁴⁰ aunque hoy se reconocen como productos moleculares de las células nucleadas de la economía. Las PGs ejercen actividad hormonal paracrina sobre numerosos tejidos y órganos, entre ellos, el endotelio arterial y la musculatura lisa uterina. Las PGs también pueden modular la actividad de las plaquetas. La PGE2 es la especie predominante entre las PGs.

^{***} El ácido acetil-salicílico (el principio activo de la aspirina) es un poderoso inhibidor de la COX. Ello explicaría el efecto analgésico y antiinflamatorio de la aspirina (y por extensión de los salicilatos).

^{†††} Los prostanoïdes se destacan por la inclusión de un ciclo dentro de la estructura química. En el caso de las prostaglandinas se trata de un ciclo homogéneo de 5 átomos de C. En lo que respecta a los tromboxanos, se introduce un heterociclo de 6 átomos que incluye la presencia de oxígeno.

Los tromboxanos (TXs) son otras de las especies químicas incluidas dentro de los prostanoïdes que resultan de la actividad COX sobre un ácido graso poliinsaturado de 20 átomos de C en las plaquetas, y que se distinguen de las PGs por la presencia de un heterociclo de 6 átomos en su estructura química.⁴¹ Los TXs son potentes estimuladores de la agregación plaquetaria, a la vez que vasoconstrictores e hipertensores. Los leucotrienos (LTs) se originan de la actividad LOX en los leucocitos, y pueden actuar sobre la musculatura lisa bronquial^{†††}.⁴²

Según sea el ácido graso que actúe como alimentador del sistema COX/LOX, así serán la estructura molecular y las propiedades farmacológicas del producto enzimático. Si el alimentador es el ácido araquidónico (C20:4 n6), entonces los prostanoïdes y los leucotrienos expresarán en su estructura química 2 ó 4 enlaces insaturados, y mostrarán actividades proinflamatorias, miocontráctiles, vasoconstrictoras, bronconstrictoras, y protrombóticas. Por el contrario, si el alimentador es el ácido eicosapentaenoico (20:5 n3), entonces los prostanoïdes y los leucotrienos expresarán 3 ó 5 enlaces insaturados, y se destacarán por promover la

^{†††} Los leucotrienos son estructuras químicamente lineales.

relajación de la musculatura lisa, y con ello, la vasodilatación y la broncodilatación^{§§§}.

Los prostanoïdes y leucotrienos derivados del ácido eicosapentaenoico tendrían también actividad hipotensora, antiinflamatoria, y antiagregante. En vista de todo lo anterior, los ácidos grasos poliinsaturados de la familia ω 3 serían vistos como antiinflamatorios naturales, y una dieta que provea cantidades supramáximas de tales especies químicas, o la suplementación con preparaciones farmacéuticas de las mismas, podría servir para contener daños autoinmunes o derivados de estados proinflamatorios.

del daño inducido por las citoquinas proinflamatorias, y remueven las especies moleculares vehiculadas por los neutrófilos y los linfocitos T durante las fases activas de la respuesta a la agresión.

Impacto de los ácidos grasos poliinsaturados sobre la cascada de eventos post-injuria

El ser humano está expuesto numerosos estresores de diferentes orígenes. La acción de un estresor causa injuria y daño. El organismo tiende a contener el efecto de la injuria mediante una respuesta

Tabla 3. Principales prostanoïdes y leucotrienos con acciones farmacológicas según la naturaleza química del alimentador del sistema COX/LOX.

Eicosanoïdes	Derivados de los ácidos grasos ω 6	Derivados de los ácidos grasos ω 3
Prostanoïdes [¶]	Prostaglandina E2 (PGE2) Prostaglandina I2 (PGI2)	Prostaglandina E3 (PGE3) Prostaglandina I3 (PGI3)
Tromboxanos [¶]	Tromboxano A2 (TXA2)	Tromboxano A3 (TXA3)
Leucotrienos [¶]	Leucotrieno B4 (LTB4) Leucotrieno C4 (LTC4) Leucotrieno E4 (LTE4)	Leucotrieno B5 (LTB5) Leucotrieno C5 (LTC5) Leucotrieno E5 (LTE5)

[¶] Productos de la actividad ciclooxigenasa (COX).

[¶] Productos de la actividad lipooxigenasa (LOX).

Referencia: [37].

Hoy se le presta atención a las resolvinas.⁴³ Las resolvinas son productos de la transformación enzimática de los ácidos grasos ω 3 que ayudan a la resolución de la inflamación. Dentro de las resolvinas se encuentran lipoxinas, resolvinas de la serie E, resolvinas de la serie D, protectinas y neuroprotectinas, y maresinas. Las resolvinas actúan localmente para controlar la extensión y la intensidad de la respuesta inflamatoria, protegen los tejidos y células

inflamatoria local que incluye la movilización de leucocitos en respuesta a señales quimiotácticas, la activación de fibrocitos para la síntesis y despliegue de un cerco de fibrina alrededor del foco primario, la salida de líquido hacia el intersticio para así diluir el efecto nocivo de los agentes causantes de la injuria, y la vasodilatación local con aumento de la permeabilidad capilar para facilitar la afluencia de las células inmunocompetentes al sitio de la lesión.⁴⁴ Sin embargo, bien sea por la falla de los mecanismos locales de contención de la injuria, o bien por la intensidad de la agresión, se instala una respuesta

^{§§§} El ácido docosapentaenoico (C22:5 n3) puede servir de alimentador del sistema COX/LOX después de las transformaciones enzimáticas correspondientes.

inflamatoria sistémica que engloba a todo el organismo, y que, de no contenerse, desemboca en la disfunción (seguida de falla e insuficiencia) orgánica, y con ello, la imposibilidad de sostener la constancia del medio interno, y la muerte. El SIRS (del inglés *Systemic Inflammatory Response Syndrome*) es una condición temida en el paciente críticamente enfermo, y se asocia a una elevada mortalidad en la práctica de la UCI.⁴⁵⁻⁴⁷

El SIRS tendría otro efecto colateral no deseado sobre la economía humana. La injuria, y la respuesta inflamatoria subsiguiente, producen la movilización de aminoácidos glucogénicos desde sitios tan sensibles como el intestino delgado, el diafragma, y otros grupos musculares esqueléticos.⁴⁸ La hipercatabolia así desatada tiene como objetivo primario proveer a las células involucradas en la contención de la injuria de ingentes cantidades de energía para sostener las tasas elevadas de replicación y maduración. Pero de no ser intervenida, la hipercatabolia puede conducir al enfermo a una falla ventilatoria aguda, y con ella, la necesidad de intubación y ventilación mecánica.⁴⁹ La muerte puede sobrevenir en el paciente ventilado debido a la inmunodepresión presente y la sobreinfección bacteriana sobreañadida.

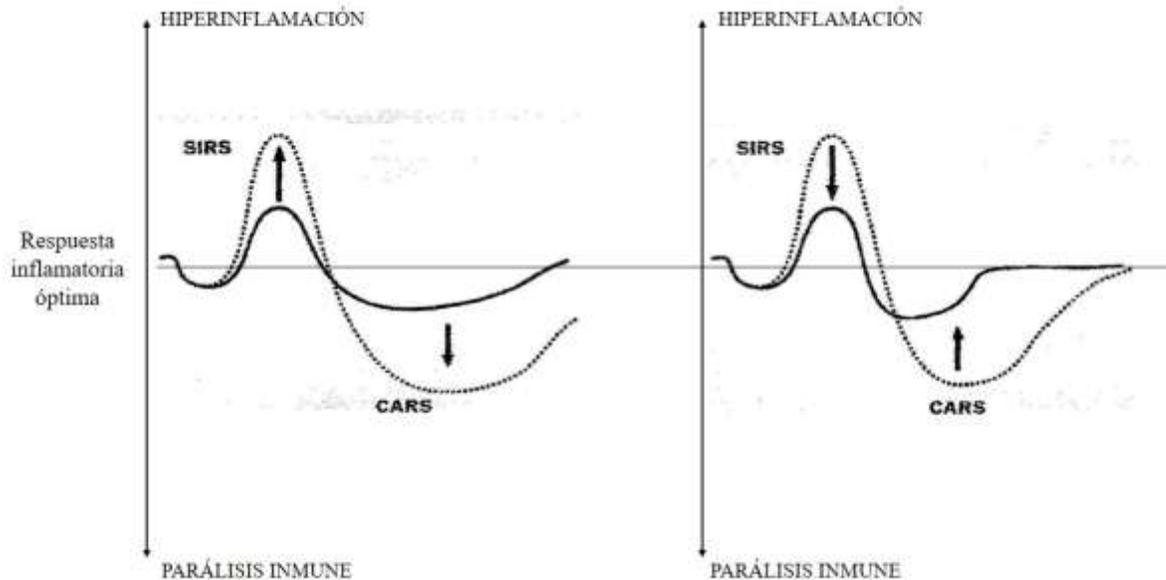
Hoy se ha descrito que el SIRS se complementa con otro fenómeno como el CARS (del inglés *Compensatory Anti-inflammatory Response Syndrome*).⁵⁰ Mientras el SIRS es un síndrome proinflamatorio que sostiene la respuesta del organismo ante la agresión sufrida, y contribuye a la neutralización y la ulterior eliminación de los microorganismos infecciosos que se involucraron/desencadenaron la injuria inicial, el CARS se ocuparía de limitar el daño colateral del SIRS, a la vez que auxiliar a la economía en la restauración de la homeostasis inicial, y la recuperación y la cicatrización subsiguientes. Un SIRS

descontrolado puede anular la respuesta CARS, y de esta manera, conducir al paciente inexorablemente a la muerte.

Se ha de hacer notar que la respuesta inflamatoria ante la agresión se sostiene, intensifica y perpetúa mediante diferentes mediadores moleculares, entre ellos el ácido araquidónico.⁵¹ Los estresores/agresores de diverso tipo estimulan la fosfolipasa A2 presente en las membranas celulares para liberar cantidades ingentes de este ácido. El ácido araquidónico liberado, a su vez, alimenta el sistema COX/LOX para producir señales proinflamatorias específicamente diseñadas para intervenir en cada uno de los diferentes puntos de la respuesta a la agresión. Es inmediato comprobar que una agresión desproporcionada resultaría en la liberación de cantidades tan exageradas de ácido araquidónico que el organismo sucumbiría ante los efectos indeseables de la inflamación, la constricción de la musculatura lisa y la coagulación sostenidos por los prostanoïdes y leucotrienos derivados de este precursor.

El uso de las emulsiones tradicionales de lípidos parenterales (a expensas en su totalidad de ácidos grasos $\omega 6$ provenientes del aceite de soja y/o girasol) puede exacerbar el SIRS, a la vez que suprimir aún más el CARS, al infundir en el sistema cantidades suprafarmacológicas de precursores del ácido araquidónico como el ácido linoleico. En contraposición con estos efectos promotores de la injuria y la respuesta inflamatoria sistémica desproporcionada, las emulsiones parenterales de ácidos grasos $\omega 3$ podrían atenuar la intensidad y la duración del SIRS, a la vez favorecer la aparición temprana del CARS, y la prolongación de su duración;^{16,20} redundando en un acortamiento de la respuesta a la agresión, y una transición rápida hacia la recuperación y la cicatrización.

Figura 2. Modelo hipotético para explicar el efecto modulador de las emulsiones parenterales de ácidos grasos poliinsaturados de la familia $\omega 3$ sobre la respuesta a la agresión. *Izquierda*: Efecto farmacológico observado después del uso de emulsiones parenterales contentivas de ácidos grasos poliinsaturados $\omega 6$. *Derecha*: Efecto farmacológico observado después del uso de emulsiones parenterales de ácidos grasos poliinsaturados $\omega 3$. El uso de estas emulsiones se traduce en un aminoramiento de la intensidad de SIRS y del CARS, y una recuperación anticipada. Para más detalles: Consulte el texto del presente ensayo.



Reproducido con modificaciones de: Referencia[18]

Sobre la inclusión de los ácidos grasos poliinsaturados de la familia $\omega 3$ en las emulsiones parenterales de lípidos

La inclusión de los ácidos grasos poliinsaturados de la familia $\omega 3$ fue inmediata después de la aparición en la literatura internacional de un cuerpo importante de evidencias sobre las propiedades antiinflamatorias de estas especies químicas.^{16,20,24,52-53} Las emulsiones originarias de lípidos parenterales se componían de triglicéridos de aceite de algodón, girasol y soja; o de mezclas racémicas de triglicéridos derivados de los

aceites de soja y de coco.⁵⁴ Baxter (EEUU) puso a punto ClinOleic® (también distribuido como ClinoLipid®) como una emulsión de lípidos que contiene aceite de oliva como fuente de ácidos grasos $\omega 9$ (80.0%) y aceite de soja (20.0%) para el aporte de ácidos grasos $\omega 6$.⁵⁵

Fresenius Kabi (Suecia) fue la primera compañía en colocar en el mercado internacional Omegaven® como una solución de lípidos parenterales compuesta enteramente de aceite de pescado.⁵⁶ Junto con Omegaven®, Fresenius Kabi (Suecia) desarrolló también SMOF Lipid® que reúne en una sola formulación farmacéutica

triglicéridos de cadena media (30.0%) provenientes del aceite de coco, triglicéridos de aceite de oliva (25.0%) como fuente de ácidos grasos de la familia $\omega 9$, triglicéridos de aceite de soja (20.0%) como fuente de ácidos grasos $\omega 6$, triglicéridos de aceite de pescado (15.0%) para el aporte de ácidos grasos $\omega 3$.⁵⁷ Lipoplus® (BBRAUN Melsungen, Alemania): la tercera generación de lípidos parenterales de esta compañía farmacéutica, incorpora aceites de coco (50.0%) como fuente de triglicéridos de cadena media, de soja (40.0%) como fuente de ácidos grasos $\omega 6$, y de pescado (10.0%) para el aporte de ácidos grasos $\omega 3$.⁵⁸

Los ácidos grasos $\omega 3$ han sido incluidos en las emulsiones parenterales de lípidos mediante 2 estrategias industriales diferentes. En la primera de ellas, la emulsión parenteral se construye mediante la mezcla de aceites de diferente origen hasta lograr la formulación con las propiedades farmacológicas deseadas. Los varios ejemplos de emulsiones elaboradas según esta tecnología se han expuesto en el párrafo precedente. Fresenius Kabi (Suecia) también ha desarrollado la tecnología de los lípidos estructurados mediante la cual la molécula del glicerol se esterifica en las 3 posiciones con diferentes ácidos grasos: uno de cadena media, otro de $\omega 3$, y el tercero de $\omega 6$. Structolipid® fue la fórmula resultante, y se hizo disponible en el mercado internacional en los 2000s.⁵⁹

Sobre los efectos terapéuticos de las emulsiones parenterales de ácidos grasos poliinsaturados de la familia $\omega 3$

En virtud de las (percibidas) propiedades antiinflamatorias de los ácidos grasos poliinsaturados $\omega 3$, las emulsiones parenterales contentivas de estas especies químicas han sido empleadas en situaciones clínico-quirúrgicas donde se anticipa un elevado estrés metabólico, como la cirugía

electiva, la sepsis y la infección, la falla de órganos, y la ventilación mecánica.⁶⁰

La literatura especializada abunda en reportes de trabajos completados en pacientes sujetos a cirugía electiva por diferentes causas, y que recibieron durante el tránsito post-operatorio diferentes emulsiones parenterales de lípidos enriquecidos con ácidos grasos $\omega 3$. Pradelli *et al.* (2012) acumularon 23 estudios con 1,502 pacientes (el 50.7% de ellos atendidos en unidades de cuidados críticos) que evaluaron el uso de emulsiones enriquecidas con ácidos grasos $\omega 3$ respecto de aquellas consideradas como “tradicionales”.⁶¹ A pesar de la heterogeneidad clínica (se incluyeron tanto pacientes que recibieron las emulsiones en el postoperatorio de cirugías electivas como durante el tránsito por las unidades de cuidados críticos) y procedural (se emplearon diferentes emulsiones de ácidos grasos $\omega 3$ de varios desarrolladores), el uso de las soluciones $\omega 3$ se trasladó a una tasa disminuida de infecciones intrahospitalaria y una estadía institucional acortada.⁶¹ El uso de las emulsiones $\omega 3$ también contribuyó a la reducción de los valores de los indicadores de la respuesta inflamatoria, y mejoría en la funcionalidad hepática, el *status* anti-oxidante, y la composición de los fosfolípidos del plasma.⁶¹

Jiang *et al.* (2010) evaluaron el efecto de una emulsión $\omega 3$ en la respuesta a la cirugía electiva colorrectal.⁶² El uso de la emulsión $\omega 3$ se asoció con un menor número de infecciones postquirúrgicas, una menor incidencia del SIRS, y una estadía hospitalaria acortada.⁶² Sin embargo, los beneficios observados no se trasladaron a menores costos hospitalarios,⁶² tal vez debido al costo superior de las emulsiones $\omega 3$.

Tabla 4. Emulsiones parenterales de lípidos disponibles en el mercado internacional.

Emulsión	Desarrollador	Ácidos grasos			
		Cadena media, %	ω 6, %	ω 3, %	ω 9, %
Intralipid [®]	Fresenius-Kabi (Alemania)	---	100.0 Aceite de soja	---	---
Liposyn [®]	Ross Laboratories (Estados Unidos)	---	100.0 Aceite de cártamo	---	---
Lipofundin [®]	BBRAUN (Alemania)	50.0 Aceite de coco	50.0 Aceite de soja	---	---
ClinOleic [®]	Baxter (Estados Unidos)	---	20.0 Aceite de soja	---	80.0 Aceite de oliva
Omegaven [®]	Fresenius-Kabi (Alemania)	---	---	100.0 Aceites de pescado	---
LIPOPLUS [®]	BBRAUN (Alemania)	50.0 Aceite de coco	40.0 Aceite de soja	10.0 Aceites de pescado	---
SMOF-Lipid [®]	Fresenius-Kabi (Alemania)	30.0 Aceite de coco	20.0 Aceite de soja	15.0 Aceites de pescado	25.0 Aceite de oliva

Fuente: Elaboración propia del autor.

Wei *et al.* (2010) reunieron los resultados de 6 ensayos clínicos con 611 pacientes para evaluar el efecto de las emulsiones ω 3 en la evolución post-operatoria de diferentes procedimientos quirúrgicos electivos (*Citorreducción quirúrgica: 2; Cirugía angiológica: 1*).⁶³ El uso de las emulsiones ω 3 se asoció con una reducción significativa de las complicaciones infecciones postquirúrgicas, y estadías acortadas en las unidades de cuidados críticos, y la propia institución.⁶³ Aunque los autores del metaanálisis concluyeron que el acortamiento en la estadía hospitalaria no fue significativo después del uso de las emulsiones ω 3, no es menos cierto que una reducción de 2 días en una unidad de cuidados intensivos, y de 3 días en el hospital, puede significar ahorros monetarios y fiscales importantes.⁶³

Ma *et al.* (2012) examinaron el efecto de una emulsión lipídica compuesta (triglicéridos de cadena media + AG ω 3 + AG ω 6 + AG ω 9) en pacientes sujetos a citorreducción electiva de tumores gastrointestinales.⁶⁴ La emulsión lipídica compuesta empleada fue similar en su impacto a la empleada regularmente.⁶⁴

Li *et al.* (2014) agregaron 21 ensayos clínicos con 1,487 participantes sujetos a cirugía gastrointestinal electiva (*Citorreducción tumoral: 38.1%*).⁶⁵ El uso de las emulsiones ω 3 se asoció con una menor tasa de infecciones, una estancia hospitalaria reducida, y valores disminuidos de los indicadores de la función hepática como la bilirrubina total y las enzimas hepáticas.⁶⁵ Un análisis por subgrupo según el tipo de emulsión empleada falló en observar los resultados destacados para la toda serie de estudio, probablemente debido

a la representación muestral en cada subgrupo.⁶⁵ Tampoco se pudo demostrar un efecto neto sobre la mortalidad postquirúrgica.⁶⁵

Tabla 5. Efectos farmacológicos, terapéuticos, y sanitarios observados con las emulsiones parenterales de ácidos grasos $\omega 3$. Leyenda: AG: Ácidos grasos. NP: Nutrición parenteral.

Indicador	Efecto
Triglicéridos séricos	↓↓
Incorporación de AG $\omega 3$ en la membrana plasmática	↑↑
Balance nitrogenado	↓↔
Enfermedad hepática asociada al uso de la NP	↓↓
Respuesta inflamatoria sistémica	↓
Distrés respiratorio	↓
Destete del ventilador	↑
Estadía en una unidad de Cuidados críticos	↓
Estadía hospitalaria	↓
Complicaciones postquirúrgicas	↓
Complicaciones infecciosas	↓
Mortalidad intrahospitalaria	↓

Las propiedades cardioprotectoras y antitrombóticas de los ácidos grasos $\omega 3$ podrían ser explotadas en la cirugía reparadora de aneurismas de la aorta abdominal. Berger *et al.* (2010) asignaron 24 pacientes a cualquiera de dos ramas de tratamiento (Triglicéridos de cadena media + AG $\omega 6$ vs. Triglicéridos de cadena media + Ácidos grasos $\omega 6$ + Ácidos grasos $\omega 3$) después de la corrección electiva de un aneurisma de la aorta abdominal.⁶⁶ El tratamiento con la emulsión que incorporó $\omega 3$ se asoció con una estadía hospitalaria acortada.⁶⁶

Las emulsiones enriquecidas con de ácidos grasos $\omega 3$ también se han propuesto para mejorar la evolución y la supervivencia de los pacientes críticamente enfermos. Edmunds *et al.* (2014) completaron un

estudio multicéntrico prospectivo con 451 pacientes críticamente enfermos que permanecieron ingresados en una unidad de cuidados críticos durante más de 72 horas, y que requirieron ventilación mecánica dentro de las primeras 48 horas de estancia en la unidad.⁶⁷ Los pacientes fueron asignados a varias ramas de tratamiento según el tipo de emulsión lipídica administrada.⁶⁷ Los pacientes que recibieron las emulsiones $\omega 3$ mostraron estadías acortadas dentro de la unidad, una mayor probabilidad de egresar vivo, y una mejor respuesta a la ventilación mecánica.⁶⁷ Además, se encontró una mayor sobrevida a los 60 días en los pacientes que recibieron esquemas NP sin lípidos respecto de aquellos en los que los lípidos aportados con la NP provenían del aceite de soja: una fuente de AG $\omega 6$.⁶⁷ Por su parte, Hall *et al.* (2016) reportaron los resultados de un ensayo clínico con 30 pacientes críticamente enfermos que ingresaron consecutivamente en una unidad hospitalaria de cuidados críticos para evaluar el efecto de la infusión parenteral diaria de una emulsión enriquecidas con ácidos grasos $\omega 3$ en el tratamiento de la sepsis.⁶⁸ La infusión de la emulsión de ácidos grasos $\omega 3$ se asoció con una tasa disminuida (numéricamente) de mortalidad (Ácidos grasos $\omega 3$: 13.3% vs. Cuidados médicos recomendados: 26.7%; $\Delta = -13.4\%$; $p > 0.05$).⁶⁸ La infusión de ácidos grasos $\omega 3$ se trasladó al aumento de las concentraciones de EPA + DHA en la composición lipídica de la fosfatidil-colina plasmática, de los ácidos grasos no esterificados circulantes en el plasma de los pacientes, y de las células mononucleares periféricas.⁶⁸ El aumento de las concentraciones de EPA + DHA en los *pooles* de lípidos ensayados resultó en una disminución del cociente AA/(EPA + DHA).⁶⁸ Los pacientes con los valores menores del cociente AA/(EPA + DHA) fueron los que mostraron un riesgo disminuido de fallecer.⁶⁸ La Tabla 5 resume

los efectos terapéuticos de las emulsiones lipídicas enriquecidas con AG $\omega 3$.

Palmer *et al.* (2013) condujeron una revisión temática seguida de meta-análisis con 8 ensayos clínicos en los que se incluyeron 391 pacientes para evaluar el efecto de las emulsiones de ácidos grasos $\omega 3$ sobre la evolución y la respuesta terapéutica de los pacientes críticamente enfermos.⁶⁹ El uso de las emulsiones $\omega 3$ no produjo cambios en la tasa de mortalidad, ni en la tasa de complicaciones infecciosas, ni en la estadía en la unidad de cuidados críticos.⁶⁹ De forma interesante, el uso de las emulsiones $\omega 3$ significó una menor estancia hospitalaria.⁶⁹ La calidad metodológica de los estudios incluidos en el meta-análisis (Artículos publicados *in-toto*: 5 vs. Artículos publicados como *abstracts*: 3).

Manzanares *et al.* (2014) y Manzanares *et al.* (2015) concluyeron sendas revisiones temáticas acompañadas de meta-análisis sobre el impacto del uso de emulsiones parenterales de ácidos grasos $\omega 3$ sobre la evolución del paciente críticamente enfermo.⁷⁰⁻⁷¹ En el primero de los trabajos citados, y recurriendo a los resultados de 6 ensayos clínicos con 390 pacientes, los autores postularon que el uso de emulsiones parenterales de ácidos grasos $\omega 3$ podría asociarse con una menor tasa de mortalidad hospitalaria, y un tiempo acortado de ventilación mecánica, pero sin cambios en la tasa de infecciones, ni tampoco en la duración de la estancia en la unidad de cuidados intensivos.⁷⁰ El segundo trabajo: una actualización del anterior citado al incluir 10 ensayos clínicos y 733 participantes, encontró una reducción de la tasa de infecciones y el acortamiento de la estadía hospitalaria en los trabajos de mejor calidad metodológica.⁷¹

Los beneficios documentados previamente sobre la inclusión de los ácidos grasos $\omega 3$ en los cuidados del paciente séptico podrían trasladarse a ahorros

económicos. A tal efecto, Kyeremanteng *et al.* (2018) reunieron 12 ensayos clínicos con 925 pacientes diagnosticados con sepsis a los que se les administró emulsiones de ácidos grasos $\omega 3$ durante la estancia en una unidad de cuidados críticos.⁷² Los pacientes que recibieron las emulsiones de ácidos grasos $\omega 3$ mostraron costos menores de atención en la unidad (*Tratados con emulsiones $\omega 6$ de lípidos*: \$18,172.00 vs. *Tratados con emulsiones $\omega 3$ de lípidos*: \$15,274.00; Ahorros: +\$2,897.00), a la vez que de hospitalización (*Tratados con emulsiones $\omega 6$ de lípidos*: \$19,778.00 vs. *Tratados con emulsiones $\omega 3$ de lípidos*: \$17,088.00; Ahorros: +\$2,690.00).⁷² Lamentablemente, los ensayos clínicos todavía estuvieron permeados de un riesgo elevado de sesgos, lo que pudiera oscurecer los resultados encontrados.⁷²

Las emulsiones enriquecidas con ácidos grasos $\omega 3$ también se han empleado en la reversión del daño hepatotóxico inducido por otras emulsiones de lípidos basadas principalmente en ácidos grasos $\omega 6$.⁷³ Los niños prematuros con disfunción intestinal y/o aquejados de síndrome de intestino corto que reciben nutrición parenteral con emulsiones enriquecidas con ácidos grasos $\omega 6$ son los que se encuentran en riesgo aumentado de daño hepatotóxico inducido/asociado a la nutrición parenteral.⁷⁴

Puder *et al.* (2009) completaron un ensayo clínico abierto para evaluar el efecto terapéutico de una emulsión de ácidos grasos $\omega 3$ en niños con un síndrome de intestino corto que desarrollaron colestasis mientras se encontraban sujetos a nutrición parenteral con ácidos grasos $\omega 6$.⁷⁵ Se logró revertir la colestasis en el 50.0% de los niños tratados con los $\omega 3$ (*Tratados con $\omega 6$* : 5.6%; $\Delta = +44.4\%$; $p < 0.05$).⁷⁵ En la cohorte tratada con ácidos grasos $\omega 3$ ocurrieron 3 muertes (*Tratados con $\omega 6$* : 33.3%; $\Delta = +25.4\%$; $p < 0.05$) y un trasplante hepático (*Tratados con $\omega 6$* : 16.7%; $\Delta = +14.0\%$; $p < 0.05$);

respectivamente.⁷⁵ El uso de las emulsiones $\omega 3$ no se asoció con las complicaciones metabólicas que se observaron en los tratados con $\omega 6$.⁷⁵

de Meijer *et al.* (2010) agregaron los resultados observados en 40 pacientes a la conclusión de 6 reportes de casos y dos estudios de cohorte para examinar el efecto terapéutico de las emulsiones $\omega 3$ en la prevención del daño hepatotóxico asociado a la nutrición parenteral,⁷⁶ y concluyeron que la seguridad y la tolerancia de estas emulsiones no solo la hacían útiles para revertir este daño, sino además, para ser incorporados en los esquemas prolongados de nutrición parenteral.

Sobre las preparaciones enterales enriquecidas con ácidos grasos poliinsaturados de la familia $\omega 3$

El interés en las aplicaciones farmacológicas de los ácidos grasos $\omega 3$ ha estado centrado siempre en la nutrición parenteral basada en soluciones puras de triglicéridos de aceites de pescado, o mezclas que incorporan tales especies químicas junto con triglicéridos de cadena media y de aceite de soja. Sin embargo, también se encuentran disponibles fórmulas enterales que incorporan ácidos grasos $\omega 3$.^{21-22,77}

Se han descrito los resultados del uso de tales fórmulas enriquecidas con ácidos grasos $\omega 3$ en la cirugía electiva, la citorreducción tumoral, y los cuidados intensivos. Se ha de señalar en este punto que los efectos de una fórmula enteral enriquecidas con ácidos grasos $\omega 3$ pueden demorarse en hacerse patentes (por lo menos toma hasta 3 días), y que la presencia de otros farmaconutrientes puede modificar el efecto terapéutico de los mismos. No obstante, se han descrito claras sinergias positivas entre el aminoácido arginina y los AG $\omega 3$ en varios ensayos clínicos.

Pontes-Arruda *et al.* (2008) agregaron 3 ensayos clínicos con 296 pacientes para examinar el impacto de una fórmula enteral enriquecidas con ácidos $\omega 3$ + antioxidantes en pacientes críticamente enfermos que habían requerido ventilación mecánica debido a una injuria pulmonar aguda.⁷⁸ El uso de la fórmula enteral se asoció con una reducción de la mortalidad a los 28 días de evolución y del riesgo de que otro órgano fallara; y un acortamiento de la estadía hospitalaria y de la duración de la estadía hospitalaria.⁷⁸

Zhu *et al.* (2014) identificaron 7 ensayos clínicos con 955 adultos para examinar el impacto del uso de fórmulas enterales enriquecidas con ácidos grasos $\omega 3$ sobre la mortalidad a los 28 días de estancia en una unidad hospitalaria de cuidados críticos.⁷⁹ El uso de las fórmulas $\omega 3$ no modificó la mortalidad *por-todas-las-causas* a los 28 días de estancia en la unidad,⁷⁹ ni tampoco se trasladó a una reducción significativa del riesgo de fallecer durante los primeros 28 días de admisión en la unidad.⁷⁹ El uso de las fórmulas $\omega 3$ tampoco significó un número mayor de días libres-de-ventilación mecánica,⁷⁹ ni de días libres-de-cuidados críticos.⁷⁹ De forma interesante, el uso de las fórmulas $\omega 3$ se asoció con un cociente PaO₂/FiO₂ aumentado en los días 4 y 7 de ventilación mecánica.⁷⁹ Los autores del meta-análisis alertaron sobre el alto riesgo de sesgo de los ensayos clínicos en el meta-análisis.

Yu *et al.* (2017) reunieron 9 ensayos clínicos con 623 pacientes para evaluar el efecto de una fórmula enteral enriquecidas con ácidos grasos $\omega 3$ en la evolución post-operatoria de la citorreducción de neoplasias gastrointestinales.⁸⁰ El uso de los ácidos grasos $\omega 3$ resultó en mejoría de los indicadores del estado nutricional (como la albúmina sérica), el estado inmune (linfocitos CD3 y CD4, y cociente CD4/CD8), y el estado inflamatorio

(proteína C reactiva e IL6).⁸⁰ La mejoría de los indicadores debería trasladarse a una mejor evolución postquirúrgica.⁸⁰

En una revisión temática seguida de meta-análisis que ha aparecido recientemente, Koekkoek *et al.* (2019) reunieron 24 ensayos clínicos que abarcaron 3,574 pacientes para evaluar la efectividad de las formulaciones enterales enriquecidas con ácidos grasos ω 3 sobre diferentes indicadores del tratamiento de los pacientes críticamente enfermos.⁸¹ El uso de una fórmula enteral suplementada con ácidos grasos ω 3 se asoció con una menor estancia en la unidad de cuidados intensivos, y la reducción de la duración de la ventilación mecánica.⁸¹ Los efectos beneficiosos de los nutrientes enterales enriquecidos con ácidos grasos ω 3 fueron marcados en los pacientes atendidos con un síndrome de distrés respiratorio del adulto (SDRA).⁸¹ Sin embargo, los ácidos grasos ω 3 administrados enteralmente no afectaron la mortalidad hospitalaria.⁸¹ Los resultados observados fueron dependientes de la calidad metodológica del ensayo clínico.⁸¹

Finalmente, Langlois *et al.* (2019)⁸² concluyeron una revisión sistemática seguida de meta-análisis de 12 estudios (con 1280 pacientes) donde se emplearon formulaciones enterales enriquecidas con AG ω 3 para el tratamiento del SDRA. Los autores concluyeron que, en los pacientes críticamente enfermos con SDRA, los AG ω 3 incorporados dentro de las dietas enterales de inmunomodulación pueden asociarse con una mejoría de la relación PaO₂/FiO₂ temprana y tardía.⁸² El estudio también encontró tendencias hacia el acortamiento de la duración de la ventilación mecánica, y por traslación, de la estadía en la unidad de cuidados intensivos.⁸² Teniendo en cuenta estos resultados, la infusión enteral de AG ω 3 parece ser una estrategia razonable en el tratamiento del SDRA.

Posiciones de expertos y recomendaciones de las organizaciones globales dedicadas al apoyo nutricional y la nutrición artificial

La disponibilidad creciente de productos destinados a la nutrición artificial que contienen ácidos grasos ω 3, las numerosas publicaciones sobre los efectos de los mismos en los distintos dominios del tratamiento integral y nutricional de los pacientes hospitalizados, y la conflictividad de los resultados reportados; han hecho que las organizaciones globales dedicadas al apoyo nutricional y la nutrición artificial emitan recomendaciones sobre el lugar de tales productos dentro del arsenal terapéutico, las indicaciones para su uso, y los modos de administración y verificación de los resultados.

En la opinión de ASPEN (*American Society for Parenteral and Enteral Nutrition*), las fórmulas enterales que contengan ácidos grasos ω 3 no deberían usarse de forma rutinaria en los pacientes críticamente enfermos (ni siquiera en la subpoblación-diana que serían precisamente aquellos enfermos que desarrollan un SDRA o una injuria pulmonar aguda), dada la heterogeneidad de los métodos de uso y administración, la conflictividad de los resultados, y el elevado sesgo metodológico de los ensayos publicados^{****}.⁸³ En contraste con lo anterior, ASPEN ha adoptado una posición más cautelosa sobre el uso de las emulsiones parenterales de ácidos grasos ω 3. Aunque disputadas, las conclusiones de los ensayos clínicos completados hasta la fecha apuntan hacia el plausible efecto beneficioso de las emulsiones ω 3 sobre la respuesta a la sepsis, la evolución post-quirúrgica, y la

**** Esta recomendación de la ASPEN justificaría el uso individualizado de las fórmulas enterales ω 3. Por otro lado, el uso de fórmulas enterales genéricas como primera instancia de apoyo nutricional enteral respondería a cuestiones pragmáticas y de costo-efectividad.

estadía hospitalaria. Sin embargo, la ausencia de tales emulsiones en el territorio norteamericano ha dificultado la conducción de los ensayos clínicos necesarios para afirmar las ventajas de las mismas^{††††}.

ESPEN (*European Society for Parenteral and Enteral Nutrition*, hoy renombrada como *European Society for Clinical Nutrition and Metabolism*), en sus recientes “Guías de Terapia Médica Nutricional en el paciente crítico”, ha avanzado el uso de los AG ω 3 en las cantidades que sean requeridas para satisfacer las necesidades diarias de estos nutrientes,⁸⁵ pero no recomienda la administración enteral de los mismos en dosis supranutrimientales de manera rutinaria, y mucho menos en bolos enterales de altas dosis. Sin embargo, y en lo que respecta a las emulsiones de lípidos ω 3, ESPEN recomienda que las emulsiones parenterales de EPA + DHA en cantidades de entre 0.1 – 0.2 g.Kg⁻¹.día⁻¹ pueden administrarse a los pacientes que requieren nutrición parenteral.⁸⁵

La Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias (SEMICYUC) y la Sociedad Española de Nutrición Parenteral y Enteral (SENPE) han elaborado recomendaciones sobre el uso de los ácidos grasos ω 3 como valor agregado de los esquemas hospitalarios de apoyo nutricional.⁸⁶ Las recomendaciones conciernen, entre otras subpoblaciones de

pacientes, los pacientes sépticos, los que han sufrido traumas, y los considerados para cirugía gastrointestinal electiva. Siempre de acuerdo con la SEMICYUC y la SENPE, las fórmulas enterales enriquecidos con ácidos grasos ω 3 (entre otros fármacos nutrientes) podrían ser beneficiosas para los pacientes sépticos.⁸⁷ Asimismo, en los pacientes sépticos se recomendaría el uso de lípidos parenterales con bajos contenidos de ácidos grasos ω 6.⁸⁷ La inclusión de los ácidos grasos ω 3 en los esquemas de nutrición artificial también podría significar una mejor evolución de los pacientes que han sufrido un trauma.⁸⁸ Igualmente, el uso de los ácidos grasos ω 3 podría mejorar los resultados de la cirugía gastrointestinal, en particular, la citorreducción tumoral quirúrgica.⁸⁹

CONCLUSIONES

La incorporación de los ácidos grasos ω 3 dentro de formulaciones químicas destinadas al apoyo nutricional ha abierto las puertas a la inmunonutrición, y con ello, la posibilidad de la creación de valores agregados durante la conducción de esquemas de nutrición artificial en diferentes escenarios clínico-quirúrgicos tales como la modulación de la respuesta inflamatoria a la agresión, y con ello, la protección de órganos y sistemas vitales para la economía respecto de los estresores/agresores. Tales efectos deberían trasladarse a impactos mensurables de la gestión sanitaria como la tasa de infecciones hospitalarias, la estadía hospitalaria, y la supervivencia al egreso. El uso de los omega-3 enteral o en emulsiones parenterales ha demostrado ser sobre todo seguro, lo que justificaría la utilización de los mismos en esquemas prolongados en el tiempo. Futuras investigaciones ayudarían a refinar las indicaciones para el uso de las preparaciones farmacológicas de ácidos grasos ω 3 y una mejor realización de sus beneficios. También serán necesarios

^{††††} Desde el bando de la FDA (*Federal Drug Administration*) que prohibió el uso de lípidos parenterales tras el reporte de daño hepático masivo asociado al uso de una solución de lípidos derivados del aceite de algodón en los 1960s, los nutricionistas norteamericanos han descansado en emulsiones de lípidos basadas enteramente en aceite de soja (como fuente de AG ω 6). La escasez de emulsiones parenterales dedicadas (en un país en el que cerca de 350 mil personas dependen de nutrición parenteral a domicilio) ha obligado a la propia FDA a permitir el uso de emulsiones mixtas de lípidos provistas por los laboratorios europeos a título compasivo. Para más detalles: Consulte: [84].

estudios de costo-efectividad para una apreciación realista de los ácidos grasos $\omega 3$ dentro del arsenal terapéutico de la Cirugía, la Oncología y los Cuidados intensivos.

AGRADECIMIENTOS

Dr. Sergio Santana Porbén, Editor-Ejecutivo de la RCAN Revista Cubana de Alimentación y Nutrición, por la invaluable ayuda en la redacción de este ensayo.

SUMMARY

Pharmacological properties of poly-unsaturated fatty acids of the $\omega 3$ serie (PUFA-3) have been exploited in different Artificial nutrition applications. PUFA-3 have been incorporated in enteral preparations used as adjuvants of tumor cytoreduction and containment of inflammation, sepsis and injury. PUFA-3 have also been used as parenteral solutions in metabolically complex clinical-surgical situations such as trauma, burn, and acute lung injury. Effectiveness of PUFA-3 as pharmacological agents vehicled within a nutrient matrix has been established by means of in vitro models, after animal experimentation, and thanks to studies in healthy volunteers. Effectiveness of PUFA-3 has been also measured from shortening of hospital length of stay, reduction of the duration of mechanical ventilation, and diminishment of the use of antibiotics; in critically ill patients, or those ones evolving after high metabolic impact-surgery. PUFA-3 can ameliorate systemic inflammatory response brought about after aggression, and protect the endothelium and the alveoli from pro-inflammatory and pro-oxidant damage, thus ensuring a better tissue perfusion on one hand, and better ventilation and gas exchange on the other. Infusion of PUFA-3 containing-parenteral solutions (as single chemical species or combined with PUFA families) is safe, and is associated with a low rate of complications. Effectiveness of enteral preparations incorporating PUFA-3 depends upon the features of the infusion regime, route of administration to be used, dose to be infused, constancy of the inner milieu, and tolerance of the patient. The aforementioned does not

presuppose PUFA-3 are to be universally effective. Medical care teams should elaborate local guidelines traceable to recommendations issued by bodies of experts and professional societies for selecting the best moment for using a PUFA-3 containing-product, definition of the therapeutic targets to achieve from its use, conditions for safe use, regular follow-up, and assessment of the achieved impact. Matos Adames A. On the place and effectiveness $\omega 3$ fatty acids in Artificial nutrition. RCAN Rev Cubana Aliment Nutr 2019;29(1):167-90. RNPS: 2221. ISSN: 1561-2929.

Subject headings: Lipids / Artificial nutrition / Enteral nutrition / Parenteral nutrition / $\omega 3$ Poly-unsaturated fatty acids.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bang HO, Dyerberg J. Lipid metabolism and ischemic heart disease in Greenland Eskimos. En: Advances in nutritional research. Springer. Boston [MA]: 1980. pp 1-22.
2. Bang HO, Dyerberg J. Plasma lipids and lipoproteins in Greenlandic west coast Eskimos. Acta Med Scand 1972;192: 85-94.
3. Bang HO, Dyerberg J, Hjørne N. The composition of food consumed by Greenland Eskimos. Acta Med Scand 1976;200:69-73.
4. Feskens EJ, Kromhout D. Epidemiologic studies on Eskimos and fish intake. Ann NY Acad Sci 1993;683:9-15.
5. Bjerregaard P, Mulvad G, Pedersen HS. Cardiovascular risk factors in Inuit of Greenland. Int J Epidemiol 1997;26: 1182-90.
6. Cruikshank J. The circumpolar Inuit: Health of a population in transition [Editores: Bjerregaard P, Kue Young T]. Polar Record 1999;35:355-7.
7. Andersen KK, Andersen ZJ, Olsen TS. Age-and gender-specific prevalence of cardiovascular risk factors in 40102 patients with first-ever ischemic stroke:

- A nationwide Danish study. *Stroke* 2010; 41:2768-74.
8. Dyerberg J, Bang HO, Stoffersen E, Moncada S, Vane JR. Eicosapentaenoic acid and prevention of thrombosis and atherosclerosis? *The Lancet* 1978; 312(8081):117-9.
 9. Dyerberg J, Bang HO, Hjørne N. Fatty acid composition of the plasma lipids in Greenland Eskimos. *Am J Clin Nutr* 1975;28:958-66.
 10. Fodor JG, Helis E, Yazdekhasti N, Vohnout B. "Fishing" for the origins of the "Eskimos and heart disease" story: Facts or wishful thinking? *Canad J Cardiol* 2014;30:864-8.
 11. Bjerregaard P, Young TK, Hegele RA. Low incidence of cardiovascular disease among the Inuit- What is the evidence? *Atherosclerosis* 2003;166:351-7.
 12. Simopoulos AP. Evolutionary aspects of omega-3 fatty acids in the food supply. *Prostaglandin Leukotri Essential Fatty Acids* 1999;60:421-9.
 13. Simopoulos AP. Importance of the omega-6/omega-3 balance in health and disease: evolutionary aspects of diet. En: *Healthy agriculture, healthy nutrition, healthy people*. Volume 102. Karger Publishers. Berlin: 2011. pp 10-21.
 14. Simopoulos AP. Evolutionary aspects of diet, essential fatty acids and cardiovascular disease. *Eur Heart J Suppl* 2001;3(Suppl D):D8-D21.
 15. Simopoulos AP. The Mediterranean diets: What is so special about the diet of Greece? The scientific evidence. *J Nutr* 2001;131(11 Suppl):S3065-S3073.
 16. Adkins Y, Kelley DS. Mechanisms underlying the cardioprotective effects of omega-3 polyunsaturated fatty acids. *J Nutr Biochem* 2010;21:781-92.
 17. Calder PC. n-3 fatty acids, inflammation, and immunity- Relevance to postsurgical and critically ill patients. *Lipids* 2004; 39:1147-61.
 18. Calder PC. The 2008 ESPEN Sir David Cuthbertson Lecture: Fatty acids and inflammation- From the membrane to the nucleus and from the laboratory bench to the clinic. *Clin Nutr* 2010;29: 5-12.
 19. Calder PC. Marine omega-3 fatty acids and inflammatory processes: Effects, mechanisms and clinical relevance. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids* 2015;1851:469-84.
 20. Mayer K, Schaefer MB, Seeger W. Fish oil in the critically ill: From experimental to clinical data. *Curr Op Clin Nutr Metab Care* 2006;9:140-8.
 21. Kim JM, Sung MK. The efficacy of oral nutritional intervention in malnourished cancer patients: A systemic review. *Clin Nutr Res* 2016;5:219-36.
 22. Laviano A, Rianda S, Molfino A, Fanelli FR. Omega-3 fatty acids in cancer. *Curr Op Clin Nutr Metab Care* 2013;16: 156-161.
 23. Gadek JE, DeMichele SJ, Karlstad MD, Pacht ER, Donahoe M, Albertson TE; *et al*. Effect of enteral feeding with eicosapentaenoic acid, gamma-linolenic acid, and antioxidants in patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 1999;27:1409-20.
 24. Calder PC. Rationale and use of n-3 fatty acids in artificial nutrition. *Proc Nutr Soc* 2010;69:565-73.
 25. Mead JF. *Lipids: Chemistry, biochemistry, and nutrition*. Plenum Press. Londres: 1986.
 26. Sikorski ZE, Kolakowska A. *Chemical and functional properties of food lipids*. CRC Press. Londres: 2010.
 27. Fahy E, Cotter D, Sud M, Subramaniam S. Lipid classification, structures and tools. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids* 2011;1811:637-47.
 28. Ruiz Alvarez V. Ácidos grasos trans. Recomendaciones para reducir su consumo. *RCAN Rev Cubana Aliment Nutr* 2009;19:364-9.

29. Schulz H. Beta oxidation of fatty acids. *Biochim Biophys Acta Lipids Lipid Metab* 1991;1081:109-20.
30. Barnett JA, Kornberg HL. The utilization by yeasts of acids of the tricarboxylic acid cycle. *Microbiology* 1960;23:65-82.
31. Kelley DE. Skeletal muscle triglycerides. *Ann NY Acad Sci* 2002;967:135-45.
32. Badin PM, Langin D, Moro C. Dynamics of skeletal muscle lipid pools. *TIBS Trends Endocrinol Metab* 2013;24:607-15.
33. Kerner J, Hoppel C. Fatty acid import into mitochondria. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids* 2000;1486:1-17.
34. Bremer J. Carnitine- Metabolism and functions. *Physiol Rev* 1983;63:1420-80.
35. Czernichow S, Thomas D, Bruckert E. n-6 Fatty acids and cardiovascular health: A review of the evidence for dietary intake recommendations. *Brit J Nutr* 2010;104:788-96.
36. Simopoulos AP. Human requirement for n-3 polyunsaturated fatty acids. *Poult Sci* 2000;79:961-70.
37. Cicero AF, Reggi A, Parini A, Borghi C. Application of polyunsaturated fatty acids in internal medicine: Beyond the established cardiovascular effects. *Arch Med Sci* 2012;8:784-93.
38. Tapiero H, Ba GN, Couvreur P, Tew KD. Polyunsaturated fatty acids (PUFA) and eicosanoids in human health and pathologies. *Biomed Pharmacother* 2002;56:215-22.
39. Smyth EM, Grosser T, Wang M, Yu Y, Fitzgerald GA. Prostanoids in health and disease. *J Lipid Res* 2009;50(Suppl):S423-S428.
40. Van Dorp DA, Beerthuis RK, Nugteren DH, Vonkeman H. The biosynthesis of prostaglandins. *Biochim Biophys Acta* 1964;90:204-7.
41. Needleman P, Minkes M, Raz A. Thromboxanes: Selective biosynthesis and distinct biological properties. *Science* 1976;193(4248):163-5.
42. Samuelsson B. Leukotrienes: Mediators of immediate hypersensitivity reactions and inflammation. *Science* 1983;220(4597):568-75.
43. Serhan CN, Hong S, Gronert K, Colgan SP, Devchand PR, Mirick G, Moussignac RL. Resolvins: A family of bioactive products of omega-3 fatty acid transformation circuits initiated by aspirin treatment that counter proinflammation signals. *J Exp Med* 2002;196:1025-37.
44. Nathan C, Tracey KJ, Coussens LM, Werb Z, Libby P, Benoit C; *et al.* Points of control in inflammation. *Nature* 2002;420:846-52.
45. Rangel-Frausto MS, Pittet D, Costigan M, Hwang T, Davis CS, Wenzel RP. The natural history of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS): A prospective study. *JAMA* 1995;273:117-23.
46. Papadopoulos P, Pistiki A, Theodorakopoulou M, Christodouloupoulou T, Damoraki G, Goukos D; *et al.* Immunoparalysis: Clinical and immunological associations in SIRS and severe sepsis patients. *Cytokine* 2017;92:83-92.
47. Hattori Y, Hattori K, Suzuki T, Matsuda N. Recent advances in the pathophysiology and molecular basis of sepsis-associated organ dysfunction: Novel therapeutic implications and challenges. *Pharmacol Therap* 2017;177:56-66.

48. Majetschak M, Waydhas C. Infection, bacteremia, sepsis, and the sepsis syndrome: Metabolic alterations, hypermetabolism, and cellular alterations. En: Multiple organ failure. Springer. New York: 2000. pp 101-107. Disponible en: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-1-4612-1222-5_11. Fecha de última visita: 7 de Marzo del 2018.
49. Macklem PT. The diaphragm in health and disease. J Lab Clin Med 1982;99: 601-10.
50. Ward NS, Casserly B, Ayala A. The compensatory anti-inflammatory response syndrome (CARS) in critically ill patients. Clin Chest Med 2008;29: 617-25.
51. Sullivan TJ, Parker CW. Possible role of arachidonic acid and its metabolites in mediator release from rat mast cells. J Immunol 1979;122:431-6.
52. Calder PC, Jensen GL, Koletzko BV, Singer P, Wanten GJA. Lipid emulsions in parenteral nutrition of intensive care patients: Current thinking and future directions. Intensive Care Med 2010;36: 735-49.
53. Waitzberg DL, Torrinhas RS, Jacintho TM. New parenteral lipid emulsions for clinical use. JPEN J Parenter Enter Nutr 2006;30:351-67.
54. Santana Porbén S, Alfonso Novo A, Álvarez Rodríguez A, Guerra Hidalgo M. Los lípidos en la Nutrición parenteral. Mitos y evidencias. La experiencia cubana [Resúmenes de un Simposio: Santiago de Cuba ´2009]. RCAN Rev Cubana Aliment Nutr 2010;20(1 Supl 2): S1-S28.
55. Munck A, Marinier E, Perennec V, Béréziat G, Le Brun A, Dutot G; *et al.* Comparison of fatty acid status in TPN-dependent children receiving two lipid emulsions with different essential fatty acid (EFA) content. Clin Nutr 1993;12: 25-32. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/0261-5614\(93\)90229-W](https://doi.org/10.1016/0261-5614(93)90229-W). Fecha de última visita: 7 de Marzo del 2018.
56. Mayser P, Mayer K, Mahloudjian M, Benzing S, Kramer HJ, Schill WB; *et al.* A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of n-3 versus n-6 fatty acid-based lipid infusion in atopic dermatitis. JPEN J Parenter Enter Nutr 2002;26:151-8.
57. Schlotzer E, Kanning U. Elimination and tolerance of a new parenteral lipid emulsion (SMOF)- A double-blind cross-over study in healthy male volunteers. Ann Nutr Metab 2004;48:263-8.
58. Wichmann M, Tul P, Czarnetzki HD, Morlion B, Kemen M, Jauch KW. Evaluation of clinical safety and beneficial effects of a fish oil containing lipid emulsion (Lipoplus, MLF541): Data from a prospective, randomized, multicenter trial. Crit Care Med 2007;35: 700-6.
59. Hultin M, Müllertz A, Zundel MA, Olivecrona G, Hansen TT, Deckelbaum, RJ; *et al.* Metabolism of emulsions containing medium-and long-chain triglycerides or interesterified triglycerides. J Lipid Res 1994;35: 1850-60.
60. Pontes-Arruda A. Using parenteral fish oil to modulate inflammatory response. JPEN J Parenter Enter Nutr 2010;34: 344-5.

61. Pradelli L, Mayer K, Muscaritoli M, Heller AR. n-3 fatty acid-enriched parenteral nutrition regimens in elective surgical and ICU patients: A meta-analysis. *Crit Care* 2012;16:R184. Disponible en: <https://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/cc11668>. Fecha de última visita: 8 de Marzo del 2018.
62. Jiang ZM, Wilmore DW, Wang XR, Wei JM, Zhang ZT, Gu ZY; *et al.* Randomized clinical trial of intravenous soybean oil alone versus soybean oil plus fish oil emulsion after gastrointestinal cancer surgery. *Brit J Surg* 2010;97:804-9.
63. Wei C, Hua J, Bin C, Klassen K. Impact of lipid emulsion containing fish oil on outcomes of surgical patients: Systematic review of randomized controlled trials from Europe and Asia. *Nutrition* 2010;26:474-81.
64. Ma CJ, Sun LC, Chen FM, Lu CY, Shih YL, Tsai HL; *et al.* A double-blind randomized study comparing the efficacy and safety of a composite vs. a conventional intravenous fat emulsion in postsurgical gastrointestinal tumor patients. *Nutr Clin Pract* 2012;27:410-5.
65. Li NN, Zhou Y, Qin XP, Chen Y, He D, Feng JY, Wu XT. Does intravenous fish oil benefit patients post-surgery? A meta-analysis of randomised controlled trials. *Clin Nutr* 2014;33:226-39.
66. Berger MM, Tappy L, Revelly JP, Koletzko BV, Gepert J, Corpataux JM; *et al.* Fish oil after abdominal aorta aneurysm surgery. *Eur J Clin Nutr* 2008;62:1116-23.
67. Edmunds CE, Brody RA, Parrott JS, Stankorb SM, Heyland DK. The effects of different IV fat emulsions on clinical outcomes in critically ill patients. *Crit Care Med* 2014;42:1168-77.
68. Hall TC, Bilku DK, Neal CP, Cooke J, Fisk HL, Calder PC, Dennison AR. The impact of an omega-3 fatty acid rich lipid emulsion on fatty acid profiles in critically ill septic patients. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2016;112:1-11. Disponible en: <http://doi:10.1016/j.plefa.2016.07.001>. Fecha de última visita:8 de Marzo del 2018.
69. Palmer AJ, Ho CK, Ajibola O, Avenell A. The role of omega-3 fatty acid supplemented parenteral nutrition in critical illness in adults: A systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med* 2013;41:307-16.
70. Manzanares W, Dhaliwal R, Jurewitsch B, Stapleton RD, Jeejeebhoy KN, Heyland DK. Parenteral fish oil lipid emulsions in the critically ill: A systematic review and meta-analysis. *JPEN J Parenter Enter Nutr* 2014;38:20-8.
71. Manzanares W, Langlois PL, Dhaliwal R, Lemieux M, Heyland DK. Intravenous fish oil lipid emulsions in critically ill patients: An updated systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 2015;19:167-167. Disponible en: <https://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13054-015-0888-7>. Fecha de última visita: 7 de Marzo del 2018.
72. Kyeremanteng K, Shen J, Thavorn K, Fernando SM, Herritt B, Chaudhuri D, Tanuseputro P. Cost analysis of omega-3 supplementation in critically ill patients with sepsis. *Clin Nutr* 2018;25:63-7.
73. de Meijer VE, Gura KM, Le HD, Meisel JA, Puder M. Fish oil-based lipid emulsions prevent and reverse parenteral nutrition-associated liver disease: The Boston experience. *JPEN J Parenter Enter Nutr* 2009;33:541-7.

74. Fallon EM, Le HD, Puder M. Prevention of parenteral nutrition-associated liver disease: Role of ω -3 fish oil. *Curr Op Organ Transplant* 2010;15:334-40.
75. Puder M, Valim C, Meisel JA, Le HD, De Meijer VE, Robinson EM; *et al.* Parenteral fish oil improves outcomes in patients with parenteral nutrition associated liver injury. *Ann Surg* 2009; 250:395-402.
76. de Meijer VE, Gura KM, Meisel JA, Le HD, Puder M. Parenteral fish oil monotherapy in the management of patients with parenteral nutrition-associated liver disease. *Arch Surg* 2010; 145:547-51.
77. Martin JM, Stapleton RD. Omega-3 fatty acids in critical illness. *Nutr Rev* 2010; 68:531-41.
78. Pontes-Arruda A, Demichele S, Seth A, Singer P. The use of an inflammation-modulating diet in patients with acute lung injury or acute respiratory distress syndrome: A meta-analysis of outcome data. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2008; 32:596-605.
79. Zhu D, Zhang Y, Li S, Gan L, Feng H, Nie W. Enteral omega-3 fatty acid supplementation in adult patients with acute respiratory distress syndrome: A systematic review of randomized controlled trials with meta-analysis and trial sequential analysis. *Intensive Care Med* 2014;40:504-12.
80. Yu J, Liu L, Zhang Y, Wei J, Yang F. Effects of omega-3 fatty acids on patients undergoing surgery for gastrointestinal malignancy: A systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer* 2017;17(1):271-271. Disponible en: <https://bmccancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12885-017-3248-y>. Fecha de última visita: 8 de Marzo del 2018.
81. Koekkoek KW, Panteleon V, van Zanten AR. Current evidence on ω -3 fatty acids in enteral nutrition in the critically ill: A systematic review and meta-analysis. *Nutrition* 2019;59:56-68. Disponible en: <http://doi:10.1016/j.nut.2018.07.013>. Fecha de última visita: 14 de Abril del 2018.
82. Langlois PL, D'Aragon F, Hardy G, Manzanares W. Omega-3 polyunsaturated fatty acids in critically ill patients with acute respiratory distress syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Nutrition* 2019;61:84-92.
83. 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 (ASPEN). *JPEN J Parenter Enter Nutr* 2016;40:159-211.
84. Calhoun AW, Sullivan JE. Omegaven for the treatment of parenteral nutrition associated liver disease: A case study. *J Ky Med Assoc [Kentucky: USA]* 2009;107:55-7.
85. 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;38:48-79.
86. Mesejo A, Alonso CV, Escribano JA, Leiba CO, González JM. Recomendaciones para el soporte nutricional y metabólico especializado del paciente crítico: Actualización. Consenso SEMICYUC-SENPE: Introducción y metodología. *Nutrición Hospitalaria [España]* 2011;26:1-6.

87. Leyba CO, Gonzalez JM, Alonso CV. Recomendaciones para el soporte nutricional y metabólico especializado del paciente crítico: Actualización. Consenso SEMICYUC-SENPE: Paciente séptico. *Nutrición Hospitalaria* [España] 2011;26:67-71.
88. Malpica AB, de Lorenzo AG, González AR. Recomendaciones para el soporte nutricional y metabólico especializado del paciente crítico: Actualización. Consenso SEMICYUC-SENPE: Paciente politraumatizado. *Nutrición Hospitalaria* [España] 2011;26:63-6.
89. Álvarez CS, de Aguirre MZM, Laguna LB. Recomendaciones para el soporte nutricional y metabólico especializado del paciente crítico: Actualización. Consenso SEMICYUC-SENPE: Cirugía del aparato digestivo. *Nutrición Hospitalaria* [España] 2011;26:41-5.