

TESIS DOCTORAL



ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO

Programa de Doctorado en Ciencias de la Salud

Análisis de la influencia del tipo de lípidos constituyentes
de fórmulas parenterales en el estado nutricional,
inflamatorio y oxidativo del paciente crítico.

Autora:

Nerea Cuartero Corbalán

Directores:

Dra. D^a. Juana María Morillas Ruíz

Dra. D^a. María Carmen Sánchez Álvarez

Murcia, Septiembre de 2025

TESIS DOCTORAL



ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO

Programa de Doctorado en Ciencias de la Salud

Análisis de la influencia del tipo de lípidos constituyentes
de fórmulas parenterales en el estado nutricional,
inflamatorio y oxidativo del paciente crítico.

Autora:

Nerea Cuartero Corbalán

Directores:

Dra. D^a. Juana María Morillas Ruíz

Dra. D^a. María Carmen Sánchez Álvarez

Murcia, Septiembre de 2025



AUTORIZACIÓN DE LOS DIRECTORES DE LA TESIS DOCTORAL PARA SU PRESENTACIÓN Y DEFENSA

La Dra. D^a. Juana María Morillas Ruíz y Dra. D^a. María Carmen Sánchez Álvarez como Directores de la Tesis Doctoral titulada Análisis de la influencia del tipo de lípidos constituyentes de fórmulas parenterales en el estado nutricional, inflamatorio y oxidativo del paciente critico, realizada por D. Nerea Cuartero Corbalán en el Programa de Doctorado en Ciencias de la Salud, **autorizan su presentación a trámite** dado que reúne las condiciones necesarias para su defensa.

Lo que firmo, para dar cumplimiento al Real Decreto 99/2011 de 28 de enero, en Murcia a 24 de Septiembre de 2025.

Maria Carmen Sanchez Alvarez
24086360r

Firmado por MORILLAS RUIZ JUANA MARIA - ***2983** el día 07/11/2025 con un certificado emitido por AC FNMT Usuarios

RESUMEN

Título: Análisis de la influencia del tipo de lípidos constituyentes de fórmulas parenterales en el estado nutricional, inflamatorio y oxidativo del paciente crítico.

Introducción: El paciente crítico cursa con una severa desregulación metabólica, donde la respuesta inflamatoria sistémica y el estrés oxidativo actúan como ejes centrales de la fisiopatología, conduciendo a un estado hipercatabólico que agrava la disfunción orgánica y ensombrece el pronóstico. En este escenario, cuando la vía digestiva no es funcional, la nutrición parenteral (NP) trasciende su rol de soporte calórico-proteico para convertirse en una terapia metabólica activa y moduladora, y en este contexto, la composición de su fórmula es de crucial importancia, actuando como una terapia metabólica activa. Específicamente, la composición lipídica de la emulsión parenteral es un elemento clave, debido a su demostrada capacidad para influir en la evolución clínica. La selección del perfil de ácidos grasos puede modular directamente los parámetros de estrés oxidativo e inflamatorio, ya sea atenuando o exacerbando la agresión sistémica. Por tanto, la presente investigación se enfoca en evaluar el impacto de distintas formulaciones lipídicas sobre biomarcadores de inflamación y oxidación, con el fin de establecer una estrategia de farmaconutrición que contribuya a mejorar el pronóstico y la recuperación del paciente en estado crítico.

Objetivo: Analizar si la nutrición parenteral con dos emulsiones lipídicas diferentes tiene efecto distinto sobre marcadores bioquímicos del estado nutricional, oxidativo e inflamatorio en el paciente quirúrgico crítico que precisa nutrición parenteral.

Materiales y métodos: Ensayo clínico fase IV-V, de eficacia y seguridad, de no igualdad, unicéntrico en las condiciones de uso autorizadas, prospectivo, aleatorizado, ciego y comparativo.

Resultados: Se realizó un ensayo clínico aleatorizado en 54 pacientes críticos postoperatorios para comparar los efectos de dos emulsiones lipídicas en la nutrición

parenteral: Clinoleic (F1, n=29) y SMOFlipid (F2, n=25), durante un periodo de 7 días. Al inicio del estudio, ambos grupos eran homogéneos en sus características demográficas, clínicas, bioquímicas y de composición corporal. La población de estudio presentaba al ingreso un estado de malnutrición, con elevados marcadores de estrés oxidativo (8-OHdG, isoprostanos) e inflamación (IL-1 β , IL-6). Tras 7 días de tratamiento, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos en la mayoría de los parámetros analizados, incluyendo la evolución clínica global, la composición corporal y los marcadores de estrés oxidativo. Ambas fórmulas demostraron ser eficaces, logrando una mejoría en los marcadores nutricionales (prealbúmina, transferrina) y una reducción significativa de la inflamación sistémica (descenso de IL-1 β e IL-6). No obstante, se observaron algunas diferencias puntuales: el grupo tratado con SMOFlipid (F2) mostró un descenso significativamente mayor de la interleuquina IL-1 β . Por su parte, el grupo Clinoleic (F1) fue el único que evidenció un aumento significativo de la albúmina y de la capacidad antioxidante total. A pesar de estos efectos bioquímicos distintos, no se tradujeron en diferencias clínicas o de composición corporal relevantes en el periodo de estudio.

Conclusiones: Los hallazgos de este estudio permiten concluir que la composición lipídica de la nutrición parenteral es un factor que modula la respuesta metabólica y oxidativa del paciente crítico. Sin embargo, las formulaciones estudiadas demostraron ser comparables en seguridad y eficacia clínica general. Las sutiles diferencias observadas a nivel bioquímico no se tradujeron en un impacto significativo sobre la evolución clínica o la composición corporal del paciente a corto plazo.

Palabras clave Lípidos, estrés oxidativo, inflamación, bioimpedancia, nutrición parenteral, pacientes críticos.

ABSTRACT

Title: Analysis of the Influence of Lipid Types in Parenteral Nutrition Formulas on the Nutritional, Inflammatory, and Oxidative Status of Critically Ill Patients.

Introduction: Critically ill patients experience severe metabolic dysregulation, where systemic inflammatory response and oxidative stress act as central axes of pathophysiology, leading to a hypercatabolic state that worsens organ dysfunction and compromises prognosis. In this scenario, when the digestive tract is not functional, parenteral nutrition (PN) goes beyond its role as a caloric-protein support and becomes an active and modulatory metabolic therapy. In this context, the composition of the formula is crucial, acting as a metabolic intervention. Specifically, the lipid composition of the parenteral emulsion is a key factor due to its proven capacity to influence clinical outcomes. The selection of the fatty acid profile can directly modulate oxidative stress and inflammatory parameters, either attenuating or exacerbating systemic aggression. Therefore, this study focuses on evaluating the impact of different lipid formulations on inflammation and oxidation biomarkers, aiming to establish a pharmaconutrition strategy that improves prognosis and recovery in critically ill patients.

Objective: To analyze whether parenteral nutrition with two different lipid emulsions has differential effects on biochemical markers of nutritional, oxidative, and inflammatory status in critically ill surgical patients requiring parenteral nutrition.

Materials and Methods: Phase IV–V clinical trial assessing efficacy and safety, non-inferiority design, single-center under authorized use conditions, prospective, randomized, blinded, and comparative.

Results: A randomized clinical trial was conducted in 54 critically ill postoperative patients to compare the effects of two lipid emulsions in parenteral nutrition: Clinoleic (F1, n=29) and SMOFlipid (F2, n=25) over a 7-day period. At baseline, both groups were homogeneous in demographic, clinical, biochemical,

and body composition characteristics. The study population presented with malnutrition at admission, with elevated oxidative stress markers (8-OHdG, isoprostanes) and inflammation markers (IL-1 β , IL-6). After 7 days of treatment, no statistically significant differences were observed between the two groups in most analyzed parameters, including overall clinical course, body composition, and oxidative stress markers. Both formulas proved effective, showing improvement in nutritional markers (prealbumin, transferrin) and a significant reduction in systemic inflammation (decrease in IL-1 β and IL-6). However, some specific differences were observed: the group treated with SMOFlipid (F2) showed a significantly greater decrease in interleukin IL-1 β . The Clinoleic (F1) group was the only one to show a significant increase in albumin and total antioxidant capacity. Despite these distinct biochemical effects, no clinically relevant differences or differences in body composition were observed during the study period.

Conclusions: The findings of this study conclude that the lipid composition of parenteral nutrition is a factor that modulates the metabolic and oxidative response in critically ill patients. However, the formulations studied proved to be comparable in overall clinical safety and efficacy. The subtle biochemical differences observed did not translate into a significant impact on short-term clinical outcomes or body composition.

Keywords: Lipids, oxidative stress, inflammation, bioimpedance, parenteral nutrition, critically ill patients.

AGRADECIMIENTOS

A lo largo de este duro proceso de investigación, he tenido la suerte de contar con el apoyo de muchas personas que han contribuido de diferentes maneras a la culminación de esta tesis doctoral.

En primer lugar, me gustaría expresar mi más profundo agradecimiento a la Universidad Católica San Antonio de Murcia y al Departamento de Nutrición Humana, por ofrecerme la oportunidad y los recursos necesarios para llevar a cabo este gran proyecto.

Agradecer también a todo el personal de UCI, farmacia y nutrición del Hospital Universitario Reina Sofía de Murcia. Y al departamento de Bioquímica y Biología Molecular "B." inmunología en especial a Francisco Avilés-Plaza.

Quisiera expresar mi más sincero reconocimiento a mis directoras de tesis, Dra. D^a. Juana María Morillas Ruíz y Dra. D^a. María Carmen Sánchez Álvarez, por su paciencia, orientación y consejos durante estos años de investigación, por su implicación tanto profesional como personal, su apoyo constante y su confianza en mí han sido un motor indispensable en este camino. Su amplia experiencia en el ámbito y dedicación han sido clave para el desarrollo de este proyecto.

También quiero expresar mi profundo agradecimiento a María Ángeles Núñez, cuya generosidad y ayuda han sido decisivas para la culminación de esta tesis.

A Soledad Arias, quiero dedicarle un agradecimiento muy especial. Su inestimable colaboración y su generosidad fueron un pilar clave para poder finalizar este trabajo.

A mi familia, que constituye el cimiento más sólido de mi vida, y especialmente a mis abuelos. En especial, a mis abuelos, por su cariño y enseñanzas que siempre me acompañan.

Y lo más importante gracias infinitas a mis padres, por ser un pilar fundamental

en mi vida, por ser mi refugio, mi fuerza y mi inspiración, por su amor incondicional y su apoyo moral. Su fe en mí, incluso en los momentos más difíciles, ha sido imprescindible para este logro. Cada logro de esta tesis lleva impreso su apoyo silencioso, sus abrazos reconfortantes y su fe infinita en mí, incluso en los momentos en que yo mismo dudaba. No existen palabras suficientes para expresar la gratitud que siento por todo lo que me han dado: su amor ha sido mi fuerza, su confianza mi impulso, y su ejemplo, mi inspiración diaria.

A mi pareja, que ha compartido conmigo este largo camino y ha estado a mi lado en cada etapa del proceso, por su comprensión, paciencia y apoyo durante estos años de investigación. Gracias por estar a mi lado en los momentos de duda, por escucharme, comprenderme y sostenerme con paciencia y cariño.

"Siempre parece imposible hasta que se hace".
-Nelson Mandela (1918-2013).

ÍNDICE GENERAL

RESUMEN	7
I Introducción	37
1.1. Paciente crítico	39
1.2. Nutrición artificial	42
1.2.1. Nutrición Enteral	43
1.2.2. Nutrición Parenteral	45
1.2.2.1. Composición de la nutrición parenteral	47
1.2.2.1.1. Agua y electrolitos	47
1.2.2.1.2. Macronutrientes	48
1.2.2.1.3. Micronutrientes	51
1.2.2.1.4. Oligoelementos	53
1.2.2.2. Selección de la fórmula de nutrición parenteral	54
1.2.2.3. Selección de pacientes	54
1.3. Variable cuantificables en los pacientes críticos	55
1.3.1. Variables antropométricas	56
1.3.2. Variables bioquímicas	59
1.3.3. Variables cuantificables de gravedad del paciente crítico.	65
1.4. Composición corporal en paciente crítico	69
1.4.1. Medidas de composición corporal mediante Tomografía axial computarizada.	71
1.4.2. Medidas de composición corporal mediante Interactancia infrarroja próxima.	72
1.4.3. Medidas de composición corporal mediante Densitometría Ósea	73
1.4.4. Medidas de composición corporal mediante Densitometría hidrostática	74

1.4.5. Medidas de composición corporal mediante técnicas de activación de neutrones para análisis de elementos in vivo.	75
1.4.6. Medidas de composición corporal mediante Pletismografía de desplazamiento de aire	77
1.4.7. Medidas de composición corporal mediante Conductancia eléctrica corporal total (TOBEC)	77
1.4.8. Medidas de composición corporal mediante ecografía	79
1.4.9. Medidas de composición corporal mediante Resonancia magnética . . .	79
1.4.10. Medidas de composición corporal mediante BIA	80
1.4.10.1. BIA en pacientes críticos	84
1.5. Estrés oxidativo en el paciente crítico	85
1.6. Estrés oxidativo	86
1.6.1. Biomarcadores de estrés oxidativo.	90
1.6.1.1. 8-Hidroxideoxiguanosina (8-OHdG)	91
1.6.1.2. Isoprostanos	91
1.6.1.3. Estado antioxidante total plasmático	92
1.6.2. Estrés oxidativo en el paciente crítico	93
1.6.3. Grasas y estrés oxidativo en el paciente crítico	94
1.7. Inflamación en el paciente crítico	99
II Justificación	101
III Objetivos	105
3.1. OBJETIVO PRINCIPAL	107
3.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS	107
IV Material y Método	109
4.1. Diseño del estudio	111
4.1.1. Fase de tratamiento activo (o aleatorización)	112
4.1.2. Criterios de inclusión	115
4.1.3. Criterios de exclusión	115
4.1.4. Criterios de suspensión, abandono y fin de estudio	116

4.1.5. Variables de estudio	116
4.1.6. Tamaño de la muestra	118
4.1.7. Identificación y aleatorización de los pacientes	119
4.1.8. Acontecimientos Adversos	120
4.1.9. Aspectos éticos	120
4.1.10. Limitaciones del estudio	120
4.2. Análisis de la composición corporal	121
4.3. Análisis de marcadores bioquímicos séricos	124
4.3.1. Extracción y preparación de muestras	124
4.3.2. Isoprostanos y 8-OHdG	124
4.3.2.1. Determinación de 8-hidroxideoxiguanosina	126
4.3.2.2. Determinación de Isoprostanos	129
4.3.3. Determinación de MCP-1	131
4.3.4. Determinación de Interleuquina 1-beta	136
4.3.5. Determinación de Interleuquina 6.	138
4.3.6. Determinación de TNF- α	140
4.3.7. Determinación de la capacidad antioxidante total.	143
4.4. Análisis estadístico de datos	145
 V Resultados	 147
5.1. Muestra poblacional	149
5.2. Características generales de la muestra poblacional	150
5.3. Resultados analíticos	151
5.4. Análisis de la composición corporal mediante BIA	163
5.5. Evolución clínica	167
5.6. Análisis factorial: Análisis FAMD	168
5.6.1. Primer caso: Análisis factorial mixto (FAMD) entre incrementos de citocinas inflamatorias, apoproteínas, marcadores oxidativos y variables clínicas de soporte.	169
5.6.2. Segundo caso: Análisis factorial mixto (FAMD) entre incrementos inflamatorios/oxidativos y complicaciones infecciosas.	173

5.6.3. Tercer caso: Análisis factorial mixto (FAMD) entre Duración del soporte y marcadores inflamatorios/estrés oxidativo/apoproteínas.	176
5.6.4. Cuarto caso: Análisis factorial mixto entre marcadores inflamatorios/ oxidativos y parámetros nutricionales.	179
5.6.5. Quinto caso: Análisis factorial mixto (FAMD) entre marcadores de incrementos lipídicos e inflamatorios.	182
VI Discusión	187
VII Conclusiones	201
VIII Limitaciones y Futuras líneas de investigación	205
IX Anexos	209
X Referencias Bibliográficas	221

SIGLAS Y ABREVIATURAS

8-OHdG - 8-Hidroxideoxiguanosina

AA - Aminoácidos

ACT - Agua corporal total

ADN - Ácido desoxirribonucleico

AGMI - Ácidos grasos monoinsaturados

AGPI - Ácidos grasos poliinsaturados

AGS - Ácidos grasos saturados

AGT - Ácidos grasos Trans

Apo A - Apoproteína A

Apo B - Apoproteína B

BIA - Análisis de Bioimpedancia

BCM - Masa celular corporal

BCMI - Índice de masa celular corporal

BMR - Metabolismo Basal

BPC - Normas de Buenas Prácticas Clínicas

Ca - Calcio

CAT - Catalasa

CC - Composición Corporal

COOH - Grupo carboxilo

COX - Enzima ciclooxigenasa

CTEm - Cadena de transporte de electrones mitocondrial

Cu - Cobre

CVC - Catéter venoso central

DH - Densitometría hidrostática

DHA - Ácido Docosahexaenoico

DMO - Densidad mineral ósea

DO - Densitometría Ósea

DXA - Absorciometría de rayos

ECV - Enfermedad Cardiovascular

ECW - Agua Extracelular

ELISA - Ensayo inmuno absorbente enzimático

EO - Estrés oxidativo

EOM - Enfermedad ósea metabólica

EPA - Ácido Eicosapentaenoico

EROs - Especies reactivas de oxígeno

F1 - Clinoleic/fórmula 1/OO-ILE

F2 - SMOF-lipid/fórmula 2/SMOF-ILE

Fe - Hierro

FG - Fibrinógeno

GGT - Gamma-glutamyl transferasa

GOT - Glutámico-oxalacético transaminasa

GPT - Glutámico-pirúvico transaminasa

GPx - Glutación peroxidasa

GSH - Glutathion reducido

GSSH - Glutathion oxidado

H₂O₂ - Peróxido de hidrógeno

HC - Hidratos de carbono

IVNAA - In-Vivo Neutron Activation Analysis

IMC - Índice de masa corporal

ICW - Agua intracelular

IL-1 - Interleuquina-1

IL-2 - Interleuquina-2

IL-6 - Interleuquina-6

IL-8 - Interleuquina-8

IL-10 - Interleuquina 10

ILE - Emulsiones lipídicas intravenosas

LPO - Lipoperóxidos

LPS - Endotoxina

LOPX - Lipoxigenasa

MCP - Proteína quimioatrayente de monocitos

MG - Masa grasa

MLG - Masa libre de grasa

MM - Masa muscular

NA - Nutrición Artificial

NADPH - Nicotinamida adenina dinucleótido

NE - Nutrición Enteral

NH₂ - Grupo amino

NO - Óxido nítrico

NOF - National Osteoporosis Foundation

NP - Nutrición Parenteral

OH - Hidroxilo

PH - Peso hidrostático

PM - Peso molecular

PCR - Proteína C reactiva

PCT - Potasio corporal total

RL - Radicales libres

RLO - Radicales libres de oxígeno

SOD - Superóxido dismutasa

SER - Sociedad española de reumatología

SN - Sistema de nutrición

TAC - Tomografía Axial Computarizada

TAS - Estado antioxidante total

TNF - Factor de necrosis tumoral

TOBEC - Conductancia eléctrica corporal total

UCI - Unidad de Cuidados Intensivos

R - Resistencia

RMN - Resonancia magnética nuclear

VGI - Volumen gastrointestinal

VR - Volumen residual pulmonar

Xc - Reactancia

ÍNDICE DE FIGURAS, DE TABLAS Y DE ANEXOS

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Escala Apache II	67
Figura 2: Generación de ERO a partir de la reducción de oxígeno	87
Figura 3: Esquema de producción de las especies reactivas de oxígeno . . .	88
Figura 4: Metabolismo de los AGPI	98
Figura 5: Etiqueta de la composición nutricional de la fórmula en la bolsa de NP	115
Figura 6: Creación de bloques balanceados	119
Figura 7: Analizador de composición corporal	121
Figura 8: Situación del sujeto para la medición de BIA	122
Figura 9: Lugares de ubicación de los electrodos en pie y mano	123
Figura 10: Equipo autoanalizador de microplacas modelo DS2® 2-Plate ELISA	125
Figura 11: Distribución de blanco, patrones y muestras en la placa de micropocillos para 8-hidroxideoxiguanosina	127
Figura 12: Procedimiento para el análisis de 8-hidroxiguanosina	128
Figura 13: Distribución de blanco(B), patrones (S) y muestras (U) en la placa de micropocillos para isoprostanos.	131
Figura 14: Diluciones seriadas de muestra.	133
Figura 15: Determinación MCP-1	135
Figura 16: Preparación de patrones de IL-1	137
Figura 17: Preparación de patrones de IL-6.	139
Figura 18: Diluciones de solución estándar	141
Figura 19: Determinación de TNF- α	143

Figura 20: Flujograma de reclutamiento y pérdidas de pacientes durante el seguimiento del ensayo clínico	149
Figura 21: Marcadores bioquímicos cardiovasculares al ingreso (rojo) y tras 7 días de tratamiento nutricional (azul). Línea discontinua roja representa valor de referencia normal o valor de riesgo pronostico, según el analito	155
Figura 22: Marcadores renales al ingreso (rojo) y tras 7 días de tratamiento nutricional (azul). Línea discontinua roja representa valor de referencia normal o valor de riesgo pronostico, según el analito	156
Figura 23: Marcadores hepáticos al ingreso (rojo) y tras 7 días de tratamiento nutricional (azul). Línea discontinua roja representa valor de referencia normal o valor de riesgo pronostico, según el analito	156
Figura 24: Marcadores nutricionales bioquímicos al ingreso (rojo) y a los 7 días de intervención nutricional (azul). Línea discontinua roja representa valor de referencia normal o valor de riesgo pronostico, según el analito	159
Figura 25: Marcadores bioquímicos de estrés oxidativo al ingreso (rojo) y a los 7 días de estancia hospitalaria (azul). Línea discontinua roja representa valor de referencia normal o valor de riesgo pronostico, según el analito	161
Figura 26: Marcadores bioquímicos de estrés inflamatorio al ingreso (rojo) y a los 7 días de estancia hospitalaria (azul). Línea discontinua roja representa valor de referencia normal o valor de riesgo pronostico, según el analito	162
Figura 27: Datos de Resistencia y reactancia al ingreso (rojo) y a los 7 días de estancia hospitalaria (azul) en los pacientes de los dos grupos de estudio. Línea discontinua roja representa valor de referencia normal o valor de riesgo pronostico, según el analito	165

Figura 28: Datos de Masa magra, masa grasa y masa muscular al ingreso (rojo) y a los 7 días de estancia hospitalaria (azul) en los pacientes de los dos grupos de estudio. Línea discontinua roja representa valor de referencia normal o valor de riesgo pronostico, según el analito	165
Figura 29: Agua corporal total, agua intracelular y agua extracelular al ingreso (rojo) y a los 7 días de estancia hospitalaria (azul). Línea discontinua roja representa valor de referencia normal o valor de riesgo pronostico, según el analito	166
Figura 30: BMR, BMC, ECM/BCM, BCMI al ingreso (rojo) y a los 7 días de estancia hospitalaria (azul). Línea discontinua roja representa valor de referencia normal o valor de riesgo pronostico, según el analito	166
Figura 31: Gráfico de correlaciones de Spearman entre contempla las variables incrementos de (IL6, IL1B, Apo A, Apo B, 8OHdG, MCP1, CAT, TNF) y las variables Dias UCI, Dias VM, NAVM, ITU, Inf Cat, Inf qx.	170
Figura 32: FAMD Estandarizado. Varianza explicada por cada componente principal	170
Figura 33: FAMD. Contribución de las variables a la componente 1	171
Figura 34: FAMD. Contribución de las variables a la componente 2	171
Figura 35: FAMD Biplot. Gráfico de variables e individuos	172
Figura 36: Gráfico de correlaciones de Spearman entre contempla las variables incrementos de (IL6, IL1B, Apo A, Apo B, 8oH, MCP1, ABTS, TNF) y las variables NAVM, ITU, Inf Cat, Inf qx.	173
Figura 37: FAMD Estandarizado. Segundo caso. Varianza explicada por cada componente principal.	174
Figura 38: FAMD Estandarizado. Segundo caso. Contribución de las variables a la componente 1.	174

Figura 39: FAMD Estandarizado. Segundo caso. Contribución de las variables a la componente 2.	175
Figura 40: FAMD Biplot. Segundo caso. Gráfico de variables e individuos. . .	175
Figura 41: Gráfico de correlaciones de Spearman entre contempla las variables incrementos de (IL6, IL1B, Apo A, Apo B, 8-OHdG, MCP1, CAT oABTS, TNF) y las variables Dias UCI, Dias VM. . . .	176
Figura 42: FAMD Estandarizado. Tercer caso. Varianza explicada por cada componente principal.	177
Figura 43: FAMD Estandarizado. Tercer caso. Contribución de las variables a la componente 1.	177
Figura 44: FAMD Estandarizado. Tercer caso. Contribución de las variables a la componente 2.	178
Figura 45: FAMD Biplot. Tercer caso. Gráfico de variables e individuos. . . .	178
Figura 46: Gráfico de correlaciones de Spearman entre contempla las variables incrementos de (IL6, IL1B, Apo A, Apo B, 8-OHdG, MCP1, CAT o ABTS, TNF) y las variables incrementos albúmina, transferrina, prealbumina, colesterol, linfocitos.	179
Figura 47: FAMD Estandarizado. Cuarto caso. Varianza explicada por cada componente principal.	180
Figura 48: FAMD Estandarizado. Cuarto caso. Contribución de las variables a la componente 1.	180
Figura 49: FAMD Estandarizado. Cuarto caso. Contribución de las variables a la componente 2.	181
Figura 50: FAMD Biplot. Cuarto caso. Gráfico de variables e individuos. . . .	181
Figura 51: Gráfico de correlaciones de Spearman entre contempla las variables incrementos de (IL6, IL1B, Apo A, Apo B, 8oH, MCP1, ABTS, TNF) y las variables incremento colesterol, TG, HDL, LDL. . . .	182
Figura 52: FAMD Estandarizado. Quinto caso. Varianza explicada por cada componente principal.	183

Figura 53: FAMD Estandarizado. Quinto caso. Contribución de las variables a la componente 1.	183
Figura 54: FAMD Estandarizado. Quinto caso. Contribución de las variables a la componente 2.	184
Figura 55: FAMD Biplot. Quinto caso. Gráfico de variables e individuos. . . .	184

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1:	Factores relacionados con el paciente y su estancia en UCI	41
Tabla 2:	Dosis recomendada de electrolitos	48
Tabla 3:	Clasificación de la desnutrición según la gravedad de la alteración de los parámetros nutricionales	65
Tabla 4:	Escala SOFA	68
Tabla 5:	Puntaje Total SOFA e interpretación	68
Tabla 6:	Comparación de técnicas de estudio de la composición corporal . .	78
Tabla 7:	Características de los modelos de impedancia bioeléctrica o BIA . .	83
Tabla 8:	Clasificación de los antioxidantes	89
Tabla 9:	Composición de las fórmulas parenterales	114
Tabla 10:	Preparación de diluciones de Isoprostanos	130
Tabla 11:	Preparación de patrones de MCP-1.	133
Tabla 12:	Características generales de la población de estudio al ingreso hospitalario	150
Tabla 13:	Marcadores bioquímicos cardiovasculares y de función renal y hepática al ingreso hospitalario	153
Tabla 14:	Marcadores bioquímicos cardiovasculares y de función renal y hepática a los 7 días	154
Tabla 15:	Incrementos marcadores bioquímicos cardiovasculares y de función renal y hepática	157
Tabla 16:	Marcadores nutricionales bioquímicos al ingreso	158
Tabla 17:	Marcadores nutricionales bioquímicos a los 7 días de intervención nutricional	158
Tabla 18:	Incrementos de Marcadores nutricionales bioquímicos	160
Tabla 19:	Marcadores bioquímicos de estrés oxidativo e inflamatorio de la población de estudio al ingreso	160
Tabla 20:	Marcadores oxidativos e inflamatorios a los 7 días de intervención nutricional	161

Tabla 21: Incremento de marcadores bioquímicos de estrés oxidativo e inflamatorio	163
Tabla 22: Análisis de la composición corporal por bioimpedancia en la población de estudio al ingreso	164
Tabla 23: Análisis de la composición corporal por bioimpedancia en la población de estudio a los 7 días	164
Tabla 24: Incrementos del análisis de la composición corporal por bioimpedancia en la población de estudio	167
Tabla 25: Evolución de las características clínicas y resultados de la población estudiada	168

ÍNDICE DE ANEXOS

Anexo 1. CUADERNO DE RECOGIDA DE DATOS	211
1. DATOS DEL PACIENTE	211
2. FECHA DE TOMA DE MUESTRAS	211
3. COMPOSICIÓN DE LA NUTRICIÓN PARENTERAL	212
4. PARÁMETROS NUTRICIONALES	213
5. PARÁMETROS LIPÍDICOS	213
6. PARÁMETROS HEPÁTICO	214
7. BIOIMPEDANCIA	214
8. REACCIONES ADVERSAS	214
9. EVOLUCION CLINICA	214
Anexo 2. Consentimiento informado	216

I – INTRODUCCIÓN

I – INTRODUCCIÓN

1.1. PACIENTE CRÍTICO

Desde una perspectiva clínica puede definirse al paciente crítico como aquel individuo que cursa con una patología de elevada gravedad, en la que la vida se encuentra comprometida a causa de la disfunción de uno o más órganos. En virtud de esta condición, requiere de una atención continua, así como de intervenciones terapéuticas complejas que deben ser administradas en un entorno especializado, como la UCI [1, 2]. Este tipo de pacientes se caracteriza por presentar un estado de hipermetabolismo junto con un catabolismo intensificado, procesos que conducen a una instauración rápida de desnutrición y deterioro del estado nutricional [3, 4].

Como consecuencia de esta situación clínica, se produce un incremento en los requerimientos metabólicos del paciente, por lo que una nutrición adecuada se convierte en un componente esencial de todo abordaje terapéutico. La malnutrición hospitalaria presenta una elevada prevalencia y se asocia con la depresión del sistema inmunitario, una menor respuesta a los tratamientos, así como con un aumento tanto de la morbilidad como de los costes sanitarios [5]. En este contexto, la desnutrición puede originar inmunodeficiencia, deterioro de la función respiratoria con prolongación de la dependencia de la ventilación mecánica, además de un incremento significativo en las tasas de morbilidad y mortalidad [3, 4].

El estado de estrés que caracteriza al paciente crítico se distingue, entre otros aspectos, por una alteración significativa de la competencia inmunológica. Esta situación se manifiesta mediante un incremento en las concentraciones plasmáticas de citocinas proinflamatorias, tales como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), la interleucina-6 (IL-6) y la interleucina-8 (IL-8), acompañado de una disminución en los niveles de citocinas reguladoras, como la interleucina-1

(IL-1), la interleucina-2 (IL-2) y la interleucina-10 (IL-10). Asimismo, se observa una reducción del índice de filtración glomerular (IFG), una activación excesiva del sistema monocito-macrófago, un descenso en la proliferación linfocitaria y una menor capacidad bactericida de los neutrófilos [6, 7].

También presenta una serie de desórdenes metabólicos, especialmente hiperglucemia y resistencia a la insulina, aumentando la susceptibilidad a infecciones severas y fracaso multiorgánico [8]. Como consecuencia de las alteraciones descritas, se instaura un estado de inmunosupresión relativa que, al asociarse con el hipercatabolismo característico de las situaciones de estrés, convierte al paciente crítico en un individuo de manejo clínico y nutricional particularmente complejo [6, 7].

El paciente crítico presenta con frecuencia alteraciones neuromusculares de manera multifactorial a lo largo de su evolución clínica. Estas tienen importantes consecuencias en su supervivencia y el desarrollo de diversas complicaciones derivadas de su enfermedad. Actualmente se considera que la debilidad de los pacientes críticos no se debe solamente a la afección muscular sino en la mayoría de los casos existe una afección nerviosa periférica denominada como neuromiopatía del paciente crítico, aunque no es la más habitual, es más conocido como la de “debilidad muscular adquirida en la UCI”, DMA-UCI. Puede definirse como “un cuadro de debilidad muscular detectada clínicamente en pacientes críticos que no puede ser atribuida a otros factores diferentes a la enfermedad crítica” [9].

La debilidad muscular y la caquexia representan, tanto de forma combinada como independiente, desafíos clínicos significativos en el manejo del paciente crítico crónico. Entre los múltiples factores que contribuyen a la aparición de debilidad muscular (Tabla 1), destacan especialmente la disfunción de múltiples órganos, la prolongada dependencia de ventilación mecánica, la extensión de la estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), la presencia de procesos sépticos, la hiperglucemia sostenida y la utilización de ciertos medicamentos.

Tabla 1: Factores relacionados con el paciente y su estancia en UCI [9].

En función de las características del paciente
Edad avanzada Sexo femenino Gravedad (puntuación alta en escalas) Disfunción/fracaso multiorgánico Shock Sepsis Hipoalbuminemia Insuficiencia renal
En función de los tratamientos aplicados durante la estancia en la UCI
Técnicas de depuración renal Tiempo de inmovilización/reposo en cama Duración de la ventilación mecánica Duración de la estancia en UCI Tratamiento nutricional hipocalórico/hipoproteico Fármacos: - Glucocorticoides - Relajantes musculares - Inotropos/vasopresores - Aminoglucósidos - Midazolam - Metronidazol - Furosemida
En función de las complicaciones durante la estancia en la UCI
Hiperglucemia

1.2. NUTRICIÓN ARTIFICIAL

La población de la UCI suele ser muy heterogénea: sujetos que precisan o no de ventilación mecánica, estancias cortas o prolongadas, pacientes de tipo quirúrgico o médico, así como también obesos o con desnutrición. No sólo en el paciente hospitalizado la situación nutricional repercute de forma negativa en el estado general y en la evolución de su enfermedad, sino también, y de forma más alarmante, en el enfermo crítico que experimenta estrés catabólico y sistémico, que a su vez alteran la morfología y fisiología del tracto GI (motilidad, digestión o absorción, situación frecuente que afecta aproximadamente al 60% de los pacientes en estado crítico) [10].

El paciente de UCI con deterioro nutricional experimenta alteración de la función inmune, disminución de la capacidad respiratoria; como resultado se produce mayor dependencia de ventilación mecánica, riesgo de aspiración pulmonar, infecciones que pueden conducir a sepsis, fallo multiorgánico e incluso la muerte [11].

Por tanto, el apoyo nutricional constituye un cuidado adyuvante fundamental, aunque el aporte de macronutrientes sea insuficiente en periodos de estrés metabólico. Una inadecuada nutrición (por defecto o por exceso) en esta población tendrá diferentes efectos en la respuesta inmunoinflamatoria, asociada con un aumento de comorbilidades y efectos negativos en la supervivencia.

La subalimentación repercute de forma negativa en la regeneración del epitelio respiratorio y por tanto provoca la disfunción de los músculos respiratorios y una mayor dependencia de ventilación artificial y disminución del retraso de cicatrización de las heridas, tanto en profundidad como en superficie, frecuentes son en el enfermo crítico las úlceras por presión. Por otro lado, aportar más del 25% de las calorías recomendadas aumenta significativamente el riesgo de infección del torrente sanguíneo, además de provocar trastornos metabólicos como hipertrigliceridemia, hiperglucemia y azoemia [8, 12].

El soporte nutricional consiste en la administración de los nutrientes esenciales para preservar las funciones vitales, ya sea mediante NP, nutrición enteral (NE) o una combinación de ambas, y se indica cuando la alimentación convencional no resulta posible o adecuada [13]. Diversos estudios realizados en los últimos años han evidenciado que la NE presenta ventajas sobre la NP en el paciente crítico, mostrando una reducción de la morbilidad, especialmente de las complicaciones infecciosas, una disminución en la duración de la estancia hospitalaria y de los días de ventilación mecánica, así como beneficios demostrados en análisis de coste-efectividad [14, 15].

1.2.1. Nutrición Enteral

La NE se define como la administración de nutrientes, total o parcialmente digeridos, a través de la vía oral o mediante sonda, con el objetivo de garantizar un aporte nutricional adecuado [16, 17]. La selección cuidadosa de los pacientes constituye el primer paso para implementar la NE de manera efectiva. Esta modalidad está indicada en aquellos individuos que no pueden, no deben o no desean alimentarse por vía oral, siempre que mantengan un intestino funcional. No es necesario que todo el tubo digestivo esté plenamente operativo; basta con que el intestino delgado conserve una actividad mínima con capacidad de absorción para considerar la instauración de la NE como medida de soporte nutricional. Resulta fundamental evaluar la enfermedad de base del paciente, dado que, en la mayoría de los casos, tanto la patología subyacente como los tratamientos requeridos pueden limitar la funcionalidad digestiva mínima necesaria para la administración de la NE [8, 12].

Las contraindicaciones de la NE son:

- Obstrucción completa del intestino delgado o grueso. En el caso de obstrucción del intestino proximal (esófago o estómago), el soporte nutricional de elección será enteral, mediante sonda por ostomía distal a la obstrucción.

- Íleo paralítico. Sin una motilidad intestinal adecuada, existe riesgo de aspiración de la NE y de sobrecrecimiento bacteriano. Puede ser necesaria la NP hasta que se recupere la motilidad, aunque gran parte de los pacientes responden bien a una nutrición en yeyuno unido a procinéticos.
- Peritonitis difusa.
- Vómitos incoercibles (se puede intentar NE de doble luz, con un cabo distal en yeyuno para alimentación enteral y un cabo en estómago para vaciado gástrico).
- Fístulas entéricas de débito alto.
- Enteritis aguda grave por radiación, quimioterapia o infección. Requiere reposo intestinal y NP. Más dudosa es la contraindicación en la enfermedad inflamatoria intestinal grave activa, habiéndose obtenido buenos resultados con NE. En cuanto remite la fase más aguda se puede reiniciar la NE como paso previo a la dieta oral.
- Pancreatitis aguda grave hemorrágica o necrotizante. Es una contraindicación relativa ya que en un gran porcentaje de casos se puede instaurar una nutrición en yeyuno con aspiración gástrica simultánea. Cuando esto no es posible, se administrará NP.
- Malabsorción grave. Es una contraindicación relativa, existiendo la posibilidad de instaurar una nutrición mixta enteral y parenteral, aportando los sustratos que el intestino no tolera por vía parenteral y el resto por vía enteral.
- Perforación gastroduodenal.
- Hemorragia digestiva aguda grave activa.
- Isquemia gastrointestinal.
- Durante el shock séptico.

1.2.2. Nutrición Parenteral

La NP constituye una modalidad de soporte nutricional que permite la administración directa de nutrientes al torrente sanguíneo en aquellos pacientes cuyo tracto gastrointestinal no está disponible o no permite cubrir la totalidad de los requerimientos nutricionales mediante vía oral y/o enteral. Esta estrategia se considera generalmente como una medida de último recurso, dado que es la opción menos fisiológica y no contribuye al mantenimiento del trofismo intestinal [18, 19].

Hay que tener presente que siempre que sea posible, en caso de existir un tracto digestivo funcional, debe utilizarse la NE. La NP está indicada en pacientes cuyo tracto gastrointestinal no es utilizable para la administración, digestión o absorción de nutrientes, o cuando siendo el tracto gastrointestinal utilizable se desea mantener en reposo por razones terapéuticas [20].

El éxito de la NP está condicionado por la aplicación estricta de un protocolo detallado, que especifique de forma precisa cada etapa del procedimiento, desde la determinación de la indicación hasta la supervisión de los controles clínicos, abarcando también los cuidados del catéter, la preparación adecuada de las soluciones nutricionales y la prevención y manejo de posibles complicaciones [21].

La NP puede administrarse a través de accesos venosos periféricos o centrales. La elección del tipo de vía debe fundamentarse en diversos criterios, incluyendo la duración estimada del soporte nutricional, las necesidades nutricionales individuales del paciente, la patología subyacente, el estado nutricional y la disponibilidad de accesos vasculares adecuados[22]:

- **Vía periférica:** Se puede usar cuando la osmolaridad del preparado sea menor de 800 mOsm/l. Está indicada en pacientes con buen estado nutricional previo, con necesidades calóricas y proteicas no muy elevadas, durante un corto período de tiempo y sin restricción de volumen; también se utiliza en la fase de transición de NP central a enteral, cuando los requerimientos del paciente

son bajos por ser un complemento de la NE o porque no se pueden lograr accesos venosos centrales [22, 23].

- **Vía central:** El acceso central suele ser el de elección. Requiere la implantación de un catéter en una vena de grueso calibre cuyo mantenimiento y manipulación debe realizarse con unas normas rigurosas de asepsia. La cateterización de la vena cava inferior a través de la vena femoral se asocia con una alta incidencia de infección y sepsis, por lo que debe desecharse. Los catéteres en el brazo limitan la movilidad del paciente, pero al mismo tiempo tienen una técnica de inserción más sencilla y actualmente los hay de doble luz. Se prefiere la cateterización de la vena cava superior. A nivel de la cava superior se puede optar por la vía basílica, cefálica, yugular externa, yugular interna y subclavia, según la experiencia del médico y características del paciente; en general se prefiere el acceso por subclavia infraclavicular que permite una buena fijación y libertad de movimientos [23, 24, 25].

Las complicaciones que se asocian al uso de NP pueden deberse bien al uso de catéter central o bien a la composición de la mezcla de nutrición. Las complicaciones de la NP se dividen en tres grandes grupos:

- **Mecánicas.** Son aquellas asociadas con la colocación y el mantenimiento del catéter venoso central (CVC), que constituye la vía de administración utilizada para la NP.
- **Infecciosas.** Son aquellas situaciones de septicemia vinculadas al uso del catéter.
- **Metabólicas.** Alteraciones debidas a desequilibrios en la fórmula, acidosis, enfermedad hepática y enfermedad ósea metabólica (EOM)[26].

1.2.2.1. Composición de la nutrición parenteral

La NP se compone principalmente de agua y electrolitos, micronutrientes y macronutrientes.

1.2.2.1.1. Agua y electrolitos

Los requerimientos hídricos de un paciente adulto se calculan en función de su edad, índice de masa corporal (IMC), estado de hidratación, estado nutricional, pero son aproximadamente de 1.2-1.5 ml por caloría ingerida, aunque estas necesidades pueden variar mucho dependiendo de la situación del paciente por pérdidas extras, es importante prestar atención en pacientes con IR, cardíaca o problemas hepáticos. Las soluciones de aminoácidos (AA), glucosa y electrolitos contienen cantidades variables de agua, existiendo fórmulas de NP sobre todo en el caso de la glucosa y AA que contienen distintas concentraciones, lo que permite variar el volumen de NP y modificarlo a las necesidades hídricas de cada paciente. Incluso pudiendo añadir preparaciones de agua estéril para llegar al volumen prescrito de cada paciente. Aunque esto último no se suele utilizar en la práctica por la posibilidad de desestabilizar la emulsión lipídica. [27, 28, 29].

La NP debe incluir sodio, potasio, calcio, fósforo y magnesio excepto en el caso de existan contraindicaciones para el paciente por concentraciones plasmáticas elevadas o exceso en las concentraciones de alguno de ellos. La cantidad de cada uno de ellos se determina según la situación metabólica del paciente, en una situación con un equilibrio hidroelectrolítico normal se siguen las recomendaciones generales, en el caso que la dosis de electrolitos a administrar sea mayor a la recomendada deberá hacerse aparte para evitar problemas de compatibilidad con la NP (Tabla 2) [27, 30, 29, 31].

Tabla 2: Dosis recomendada de electrolitos [30].

Electrolito	Dosis
Sodio	60-150 mmol
Magnesio	4-12 Mmol
Potasio	40-100 Mmol
Calcio	2.5-7.5 Mmol
Fósforo	10-30 Mmol

1.2.2.1.2. Macronutrientes

Son sustancias que aportan la mayor parte de energía al organismo para su correcto funcionamiento. Forman parte de los macronutrientes los HC, proteínas y lípidos.

Hidratos de carbono

Los hidratos de carbono (HC) son la fuente de energía más importante en los humanos, se recomienda unas cantidades similares en pacientes sanos, sin superar los 5mg/Kg/min. La glucosa es el HC más utilizado y recomendando en NP, existen soluciones con concentraciones del 5-70% con un aporte calórico que varía de 200-2800Kcal en un litro. Existen contraindicaciones debido al aporte excesivo de glucosa como son la hiperglucemia, diuresis osmótica y deshidratación, necesidad de utilizar insulina exógena, disminución del funcionamiento hepático, hígado graso, aumento en la producción de CO₂. También debido a que su metabolización disminuye en situaciones de estrés metabólico [32, 33, 34, 35, 36].

Aunque actualmente se encuentra en desuso, se utilizó durante un tiempo en España una mezcla con sorbitol que está contraindicado en pacientes con fructosemia ya que el hígado lo transforma en fructosa. Otra fórmula que se usó en España y actualmente está en desuso es la mezcla de fructosa, xilitol y glucosa [37].

Lípidos

Son la principal fuente de energía con una densidad calórica de 9Kcal/g, son los principales componentes de las membranas biológicas, contribuyen en el transporte de vitaminas liposolubles, están relacionados con la respuesta inflamatoria e inmunológica y en las fórmulas de NP disminuye la osmolaridad de la solución.

Las emulsiones lipídicas aportan ácidos grasos esenciales, gracias a la incorporación en las NP se logró disminuir las complicaciones asociadas a las altas concentraciones de glucosa en la fórmula, aumentando el control sobre la glucemia. Actualmente está aceptado el uso combinado de HC y grasas para obtener la energía necesaria, se recomienda que el aporte de HC/lípidos sea del 70/30 al 50/50. La cantidad de lípidos que se administran diariamente no debe superar los 2.5g/kg en pacientes sanos, en el caso de los pacientes críticos no debe superar los 1.5g/kg analizando siendo de manera individualizada [35, 37, 38].

Proteínas

Las proteínas están formadas por AA, tiene un grupo amino (NH₂) y un grupo carboxilo (COOH) unidos por el carbono alfa al mismo carbono, existen unos 300 AA pero solo 20 de ellos sintetizan proteínas. Las proteínas son fundamentales para el organismo, soportan la estructura celular, forman parte de los sistemas enzimáticos, intervienen en el sistema de transporte y en el equilibrio ácido-base, pueden llegar a actuar como sustratos gluconeogénicos [39, 40, 33].

Los AA se dividen en:

- **Esenciales:** Son los que deben consumirse con la dieta ya que el organismo no puede sintetizarlos, como es el caso de leucina, isoleucina, valina, metionina, lisina, treonina, fenilalanina y triptófano.
- **No esenciales:** Son los que el organismo puede sintetizar a partir de otros aminoácidos.

Aunque esta clasificación en pacientes con alguna patología puede pasar a ser esenciales o parcialmente esenciales, como es el caso de la tirosina en paciente

cirróticos, la histidina en pacientes con daño renal, entre otros. En la NP como principal fuente proteica se usan soluciones estériles de AA libres en su forma levógira, ya que es la única metabólicamente activa y mimetiza la forma en que las proteínas ingeridas por vía enteral alcanzan la sangre. Como desventaja, se encuentra el hecho que su biodisponibilidad es menor, ya que una fracción se elimina a través de la orina [41, 40].

La enfermedad del paciente influye en el metabolismo proteico, aumentando el balance nitrogenado negativo de forma general antes un incremento en el catabolismo. La cantidad entre kcal no proteicas y nitrógeno depende de cada caso individual. El aporte proteico normal de un paciente oscila de 0.8 – 1g/kg, pero esto varía dependiendo del tipo de paciente, variando de 1-1.5g/kg en pacientes con estrés moderado, 1.2-2g/kg en hipercatabolismo [41, 40].

Actualmente las fórmulas de NP se diferencian en las concentraciones y volúmenes, aunque las más usadas están formadas por AA esenciales/ AA no esenciales 50/50. En el mercado existen distintas fórmulas con indicaciones concretas:

- **Soluciones de AA estándar para pacientes adultos.** Las actuales están hechas en base a proteínas de alto valor biológico, que incluyen todos los AA esenciales y casi todos los AA proteicos en proporciones adecuadas.
- **Soluciones de AA pediátricas.** Estas soluciones intentan reproducir los niveles y proporciones aminoacídicas del cordón umbilical o el del niño alimentado con leche materna.
- **Soluciones de AA para encefalopatía hepática.** se caracterizan por un contenido elevado de aminoácidos de cadena ramificada y una menor concentración de aminoácidos aromáticos y metionina. Su objetivo principal consiste en disminuir los niveles elevados de estos últimos, al tiempo que se restablecen los niveles adecuados de los aminoácidos ramificados.
- **Soluciones de AA intravenosas enriquecidas en cistina, tirosina y serina, y**

con menor contenido de metionina, fenilalanina y glicina. Se recomiendan en aquellos pacientes que han sufrido politraumatismos o tras las intervenciones quirúrgicas que inducen un aumento del catabolismo proteico.

- **Soluciones enriquecidas en AA ramificados.** Enfocada principalmente a los pacientes críticos, con el objetivo de reducir la proteólisis muscular aumentando la concentración de AA ramificados.
- **Soluciones enriquecidas en glutamina.** La glutamina es un AA esencial en situaciones de estrés metabólico. Tradicionalmente no se incluía en las soluciones de AA para NP por ser poco hidrosoluble y descomponerse en medio acuoso liberando el ión amonio. Estos problemas de estabilidad se han superado con el desarrollo de los dipéptidos intravenosos, que poseen un aclaramiento rápido sin acumularse en tejidos. Hoy día se utilizan dos tipos de dipéptidos: glutamina-alanina y glutamina-glicina.
- **Soluciones de AA para insuficiencia renal.** Contienen AA esenciales e histidina, AA condicionalmente esencial en este tipo de patología. Su principal objetivo es minimizar el aporte nitrogenado aportando solamente los AA esenciales, ya que el resto de AA se pueden sintetizar de forma endógena. [40].

1.2.2.1.3. Micronutrientes

Los micronutrientes son elementos necesarios, orgánico e inorgánico que en pequeñas cantidades ayudan a mantener el estado fisiológico normal de metabolismo y el equilibrio oxidativo. Pueden administrarse por vía oral en la dieta, enteral o parenteral [42, 43].

Vitaminas

Son sustancias esenciales, es decir el ser humano no puede sintetizarlas. Sirven de cofactores enzimáticos de gran variedad de procesos químicos, y su déficit da lugar a diversas manifestaciones clínicas. Son necesarias en cantidades pequeñas,

tanto un exceso como un déficit de ellas puede causar enfermedad. Se pueden diferenciar entre:

1. Vitaminas liposolubles:

- **Vitamina A:** Se puede presentar en forma de retinol (en mamíferos) y 3 dehidroretinol (en peces). Es fundamental para el crecimiento, reproducción, proliferación y diferenciación celular, así como en la inmunidad, en el mantenimiento de las membranas mucosas y de la piel, dientes, tejidos blandos y óseos. También es importante para el desarrollo de una buena visión nocturna y es necesaria para el funcionamiento normal del sistema inmune [33, 44].
- **Vitamina D:** Regula el paso del Ca a los huesos y contribuye al normal mantenimiento de los valores de calcio (Ca) y fósforo en sangre. Son pocos los productos que contienen en forma natural cantidades significativas de Vitamina D. Una baja concentración sérica se ha definido como la concentración por debajo de la cual se presentan manifestaciones como el raquitismo o la osteomalacia. Se sintetiza de forma adecuada siempre que exista una suficiente exposición a la luz solar y sobre una base de función hepática y renal normales. En el paciente crítico su déficit se ha relacionado con un peor pronóstico, incluyendo aumento de la estancia y de la mortalidad [33, 45].
- **Vitamina E:** Se considera antioxidante. Se encuentra en alimentos principalmente de origen vegetal.
- **Vitamina K:** Desempeña un papel fundamental como coenzima en la biosíntesis de proteínas activas desde el punto de vista biológico, las cuales son esenciales tanto para la coagulación sanguínea como para el mantenimiento y remodelación del tejido óseo.

2. Vitaminas hidrosolubles:

- **Vitamina B1 (tiamina):** Su carencia en el hombre produce una enfermedad conocida como beriberi, con manifestaciones neurológicas

y cardíacas. Actúa como coenzima en el metabolismo de los HC. Es coenzima de muchas enzimas, entre ellas las del complejo piruvato deshidrogenasa, que es clave en el metabolismo de los glúcidos.

- **Vitamina B2 (riboflavina):** Es necesaria para la integridad de piel y mucosas e imprescindible para una buena visión.
- **Vitamina B3 (niacina):** Sus derivados juegan roles esenciales en el metabolismo energético celular como transportadores de electrones en la cadena respiratoria.
- **Vitamina B6 (piridoxina):** Sus derivados fosfato de piridoxal y piridoxanina, desempeñan funciones de coenzima. Participan en reacciones enzimáticas del metabolismo de los AA, transfiriendo grupos amino y siendo coenzima de las transaminasas.
- **Folatos:** Sus coenzimas funcionan aceptando y transfiriendo unidades de un carbono, para la síntesis, interconversión y modificación de nucleótidos y AA.
- **Vitamina B12 (cianocobalamina):** Es esencial para la función normal de la célula, en especial las del tracto gastrointestinal, médula ósea y tejido nervioso.
- **Vitamina C (ácido ascórbico):** Incluye el ácido ascórbico y el ascorbato, actuando como antioxidantes en muchos sistemas. Es cofactor de varias reacciones enzimáticas. Su déficit causa el escorbuto en humanos. En los pacientes críticos suelen estar disminuidos sus valores, relacionándolo con la inflamación, fallo multiorgánico y mortalidad. Con altas dosis se ha relacionado con aumento de las defensas antibacterianas [33, 45, 46, 47].

1.2.2.1.4. Oligoelementos

Los oligoelementos o elementos trazas se encuentran en el organismo en cantidades muy pequeñas. Tienen función de cofactores de diversas enzimas, la carencia de ellas puede provocar fallos funcionales y/o estructurales, pudiendo

prevenirlo con su incorporación a la dieta [46, 45, 47]. Al igual que ocurre con las vitaminas, existen multivitamínicos pero no es posible la preparación de suplementos individualizados para cada oligoelemento. Hasta hace unos años los compuestos multi-oligoelementos no contenían Fe por problemas de estabilidad con los lípidos incluso casos de hipersensibilidad pero actualmente todos lo incorporan [46].

1.2.2.2. Selección de la fórmula de nutrición parenteral

Es necesario evaluar cuidadosamente las necesidades energéticas del paciente, así como la cantidad apropiada de macronutrientes, micronutrientes y oligoelementos que se deben suministrar. Asimismo, se debe estimar el gasto energético basal y, cuando sea pertinente, incorporar factores de ajuste vinculados a la actividad física y a la enfermedad subyacente [18, 19]. Dado que algunos fármacos administrados junto con la nutrición parenteral (NP) pueden provocar la formación de precipitados, se recomienda disponer de una vía exclusiva para la infusión de la NP. En situaciones en las que esto no sea posible, resulta imprescindible verificar la compatibilidad de los medicamentos indicados para el paciente, evitando su administración simultánea [48, 49].

1.2.2.3. Selección de pacientes

- Pacientes con buen estado nutricional basal que requieran ayuno absoluto durante un máximo de 7 días estaría indicado proporcionar una nutrición parenteral, central o periférica.
- Pacientes con buen estado nutricional previo, que requieran de un período de ayuno mayor o igual de 7 días, sin patología hipercatabólica acompañante, serían candidatos a NP estándar.
- Paciente desnutrido en el que la vía enteral no es factible, incluso aunque se

espere que la NP tendrá una duración menor a 7 días.

- Pacientes en estado hipercatabólico secundario a su patología de base, con alteración funcional y/o anatómica del tracto gastrointestinal.
- En pacientes con patología crónica y descompensación aguda, como insuficiencia renal, hepática, diabetes, etc. deberá realizarse una nutrición específica para su patología.
- Pacientes con hemorragia digestiva prolongada [23, 50, 25].

1.3. VARIABLE CUANTIFICABLES EN LOS PACIENTES CRÍTICOS

En el paciente crítico, la malnutrición puede estar presente de forma previa, detectarse al momento del ingreso o desarrollarse durante la evolución hospitalaria, favorecida por el estado hipermetabólico e hipercatabólico característico de esta población. Se estima que la prevalencia de desnutrición en pacientes hospitalizados se sitúa entre el 30% y el% , alcanzando valores superiores en aquellos con enfermedad grave, como consecuencia de alteraciones en el metabolismo de múltiples sustratos y déficits de nutrientes esenciales.

La evaluación del estado nutricional en estos pacientes persigue principalmente tres objetivos: cuantificar de manera específica el riesgo de morbilidad y mortalidad asociado a la malnutrición, identificar y diferenciar de forma individualizada sus causas y consecuencias, y determinar qué subgrupo de pacientes podría obtener un beneficio clínico significativo del soporte nutricional. Para ello, se recurre habitualmente a los métodos empleados en otros contextos clínicos, tales como mediciones antropométricas, análisis de marcadores bioquímicos y pruebas funcionales.

1.3.1. Variables antropométricas

Las variables antropométricas resultan útiles para detectar malnutrición presente al ingreso del paciente crítico. No obstante, la variabilidad en la composición corporal y las fluctuaciones en el estado de hidratación durante la hospitalización disminuyen la fiabilidad de estas variables como parámetros para el seguimiento nutricional o la predicción del pronóstico en este grupo de pacientes.

- **Peso:** Mide el conjunto de componentes corporales, se considera que una reducción involuntaria del peso corporal superior al 10% en los seis meses previos constituye un indicador significativo de malnutrición [51, 52].
- **IMC:** establece la relación antropométrica entre el peso y la talla (kg/m^2). En la población adulta, los valores de IMC que oscilan entre 18,5 y 24,9 kg/m^2 se consideran indicativos de una normopeso o un estado ponderal saludable. Por el contrario, un IMC inferior a 20 kg/m^2 se asocia directamente con un diagnóstico de malnutrición y constituye un marcador pronóstico de riesgo de mortalidad [53, 54].
- **Perímetros corporales:** Los perímetros corporales (o circunferencias) constituyen mediciones fundamentales en la antropometría, definidas como las dimensiones de los contornos seccionales a distintos niveles del cuerpo, registradas de manera perpendicular al eje longitudinal del segmento anatómico. Los sitios de medición más frecuentemente utilizados para la evaluación clínica y de investigación incluyen: cabeza, cuello, hombros, tórax, cintura, abdomen, cadera, brazo, brazo flexionado y contraído, antebrazo, muñeca, muslo medio, pierna y tobillo. En la valoración antropométrica, los perímetros se emplean con una doble finalidad o de forma directa como variables descriptivas de la morfología corporal. O de forma indirecta: Para la estimación de la composición corporal, a través de la aplicación de índices (cocientes) o la integración en ecuaciones de regresión específicas. Estas aplicaciones permiten estimar tanto el desarrollo muscular como la

distribución de la grasa corporal. Para la estimación de la Masa Muscular (MM), es práctica común que el valor del perímetro sea corregido mediante la resta del pliegue cutáneo correspondiente. Esta corrección tiene como objetivo aislar el componente muscular del tejido adiposo subyacente en la sección transversal del segmento medido.

En el área de la salud, se utiliza el perímetro de brazo para valoración del estado de nutrición; los perímetros de cuello, abdomen, cadera y muslo en la obesidad, para determinar la distribución de grasa y como criterio de riesgo cardiovascular [55, 56].

- **Pliegues cutáneos:** La cuantificación del componente adiposo corporal (volumen graso) a través de la determinación de los pliegues cutáneos representa un método fundamental para el análisis de la Composición Corporal (CC). Este método destaca por su indudable valor en el ámbito clínico y epidemiológico, en virtud de sus notables ventajas operativas, que incluyen la sencillez metodológica, un reducido coste económico y un carácter no invasivo. Estas características hacen que la técnica de los pliegues cutáneos sea utilizada extensamente tanto en la práctica clínica como en la investigación epidemiológica para estimar el porcentaje de grasa corporal.

Este método representa un proceso de gran utilidad para la evaluación de la CC de un individuo, basándose en la premisa de que un porcentaje significativo de la grasa corporal total (estimado entre el 27% y el 42%) se encuentra localizada a nivel subcutáneo. Por consiguiente, el grosor del tejido adiposo en esta localización constituye un óptimo indicador del estado de la CC y del balance energético acumulado del sujeto a largo plazo. No obstante, dado su carácter indirecto, la aplicación de los pliegues cutáneos como método de valoración de la CC presenta una serie de limitaciones inherentes que deben ser consideradas, entre las que destacan:

- La relación entre la grasa subcutánea y la grasa total presenta una notable

variabilidad en poblaciones de individuos clínicamente sanos.

- Los depósitos grasos pueden permanecer relativamente estables en sujetos que cursan con estados de desnutrición moderada.
- El método exhibe una baja sensibilidad, requiriéndose cambios biológicos sustanciales para que estos se vean reflejados con claridad en las mediciones obtenidas.
- La presencia de edemas en el área de medición puede conducir a una sobreestimación o falseamiento de los resultados.
- La minimización de los errores técnicos depende de la experiencia y la destreza del examinador.

A pesar de su carácter indirecto en la valoración del compartimento adiposo, la medición de los pliegues cutáneos posibilita la estimación del volumen graso subcutáneo corporal bajo la premisa de que existe una proporcionalidad constante entre la grasa subcutánea y la grasa corporal total. Adicionalmente, se asume que los puntos anatómicos seleccionados para las mediciones representan adecuadamente la media del volumen graso subcutáneo corporal global. Por consiguiente, la medición de los pliegues cutáneos puede ser considerada un instrumento de elevada validez para la estimación del porcentaje total de grasa corporal.

Las mediciones se llevan a cabo utilizando un instrumento sencillo denominado plicómetro o lipocalibre. Clásicamente, se han identificado seis pliegues cutáneos principales que permiten evaluar la distribución de la grasa: el tricipital, bicipital, subescapular, suprailíaco, el pliegue del muslo y el pliegue de la pantorrilla. Recientemente, se ha explorado la posibilidad de incorporar un séptimo punto de medición, el pliegue submandibular.

La determinación de pliegues en las diferentes regiones anatómicas del sujeto guarda una correlación variable con la grasa corporal total. Específicamente, el pliegue tricipital proporciona información sobre el grado de obesidad generalizada

y periférica, mientras que la valoración de los pliegues subescapular y suprailíaco aporta datos precisos sobre el contenido graso a nivel troncular o central (referencia 27). Por otra parte, el cálculo de la correlación entre los pliegues subescapular y tricipital constituye un indicador preciso del patrón de distribución de la grasa corporal, correlacionándose positivamente con el estado de las fracciones lipídicas, su implicación y el consecuente riesgo cardiovascular para el sujeto en evaluación [57, 58].

La Masa Grasa (MG) corporal total es susceptible de ser cuantificada mediante la aplicación de ecuaciones predictivas que utilizan uno o varios pliegues cutáneos como variables de entrada. Entre los modelos más utilizados en la literatura científica destacan las ecuaciones propuestas por Durnin y Womersley, las cuales integran la determinación de cuatro pliegues cutáneos específicos. De igual modo, son relevantes las ecuaciones desarrolladas por Brook. Posteriormente, para la conversión de la densidad corporal estimada en porcentaje de masa grasa, es habitual aplicar la fórmula de Siri, la cual opera bajo el supuesto de que la densidad de la MG es constante e igual a 0,9 g/mL y la de la Masa Libre de Grasa es constante e igual a 1,1 g/mL [59].

1.3.2. Variables bioquímicas

- **Albúmina:** Es el parámetro bioquímico más frecuentemente utilizado en la valoración nutricional. Una reducción significativa de los valores de albúmina se asocia con un incremento en la aparición de complicaciones y en la mortalidad. Su concentración plasmática está muy influenciada por los cambios hídricos. Los valores de albúmina al ingreso tienen valor pronóstico. No obstante, dichos valores son poco sensibles a los cambios agudos del estado nutricional por la elevada vida media de la albúmina, que llega a 20 días. La albúmina sérica tampoco es un buen parámetro de seguimiento nutricional, aunque sus valores pueden relacionarse con la extensión de la lesión [51, 60, 61, 52, 47].

- **Índice creatinina/talla:** Es un indicador de la cantidad de MM, dado que la creatinina es un producto final de la degradación de la creatina, que se encuentra principalmente en el tejido muscular. La creatinina es excretada por orina sin sufrir otros cambios metabólicos: por ello, la magnitud de la eliminación de creatinina muestra el grado de catabolismo muscular y dependerá de la cantidad de MM. En ausencia de insuficiencia renal, la correlación de la eliminación diaria de creatinina con la talla del paciente (índice creatinina/altura) está en relación con la cantidad de MM y el valor puede compararse con los considerados normales, de acuerdo con tablas previamente establecidas para la población normal. La principal limitación de esta técnica es, aparte de la insuficiencia renal, que invalida el resultado, la necesidad de recoger la orina de 24 h durante un periodo de 3 días consecutivos, con el fin de hacer la media diaria de eliminación. Además, el grado de función hepática, diversos tratamientos (como los diuréticos), la cantidad de aporte proteico y la situación de estrés metabólico inducida por la enfermedad grave, modifican de manera importante la utilidad de esta técnica. En ausencia de estas limitaciones, un índice creatinina/altura entre 60% y 80% del valor de referencia supondría una depleción proteica moderada, en tanto que cifras inferiores a 60% deberían ser calificadas como depleción proteica grave. En el paciente crítico el índice creatinina/talla puede detectar la malnutrición al ingreso, pero carece de valor pronóstico o de seguimiento de forma aislada [51, 52].
- **Metil-histidina:** Es un AA derivado del metabolismo muscular proteico. Sus valores aumentan en situaciones de hipercatabolismo y disminuyen en ancianos y en pacientes desnutridos. En el paciente crítico es un parámetro de seguimiento nutricional, desnutrición y catabolismo muscular [62, 63].
- **Excreción de urea:** Es un parámetro utilizado en el estudio del catabolismo proteico, además de la excreción de creatinina y ácido úrico [64, 65].
- **Excreción nitrogenada:** El nitrógeno ureico urinario se ha utilizado históricamente como indicador del metabolismo de las proteínas. Además, la

excreción del nitrógeno de urea urinario es inestimable para el reconocimiento de estados hipercatabólicos. Dado que en el paciente crítico existe un incremento del catabolismo proteico con una movilización masiva de nitrógeno corporal (principalmente músculo), existe un aumento de la excreción urinaria de nitrógeno [66, 67].

- **Transferrina:** Debido a su vida media plasmática significativamente más corta, esta proteína constituye un indicador del estado nutricional superior a la albúmina. No obstante, su concentración sérica puede verse alterada por diversos estados patológicos y factores hormonales. Entre las condiciones que influyen en su valor se incluyen: la anemia, la deficiencia de hierro (Fe), procesos infecciosos y la acción de los estrógenos. A pesar de estas limitaciones, este biomarcador se considera el más sensible a los cambios recientes en el estado nutricional del paciente, lo que permite una detección precoz de las modificaciones en el aporte y el balance de nutrientes[68].
- **Colesterol:** Un valor bajo de colesterol sérico ha sido observado en pacientes desnutridos, con insuficiencia renal, hepática y síndrome de malabsorción. La presencia de hipocolesterolemia puede ser indicativa de malnutrición en los pacientes críticos y se relaciona con un incremento en la mortalidad [60].
- **Proteína ligada al retinol:** Con una vida media plasmática corta (aproximadamente 12 horas), lo cual la posiciona como un marcador bioquímico idóneo para el seguimiento de la intervención nutricional y la detección precoz de cambios en el estado metabólico. No obstante, su interpretación debe realizarse con cautela debido a la influencia de diversos factores no nutricionales. Se ha documentado que sus niveles séricos experimentan un incremento tras la ingesta de vitamina A y una disminución significativa en presencia de enfermedad hepática, procesos infecciosos y situaciones de estrés fisiológico grave. Es crucial destacar que este biomarcador carece de valor diagnóstico o pronóstico en pacientes que presentan insuficiencia renal, dado que esta condición afecta drásticamente su metabolismo y depuración [62, 63].

- **Prealbúmina:** Ejerce una función esencial como molécula transportadora de las hormonas tiroideas (T3 y T4) y de la proteína transportadora de retinol. Los rangos séricos considerados normales se sitúan entre 0,2 y 0,4 g/L, siendo las concentraciones inferiores a 0,2 g/L un indicador de un estado de desnutrición proteica. Dada su corta vida media plasmática (aproximadamente 2 a 3 días), este biomarcador presenta una elevada sensibilidad para la detección precoz de la malnutrición proteica. La concentración de Prealbúmina tiende a mejorar rápidamente tras la implementación de una intervención nutricional eficaz. Sin embargo, por esta misma razón, no se aconseja su utilización como criterio único para la retirada de un soporte nutricional programado, dado que su incremento sérico acelerado podría no reflejar una corrección completa de la malnutrición preexistente. En cuanto a sus interferencias no nutricionales, los valores de TTR pueden experimentar un aumento en el contexto de la enfermedad renal crónica y una disminución en casos de hepatopatías o en situaciones de estrés catabólico agudo.
- **Linfocitos:** Se consideran un indicador orientativo de una alteración en el estado nutricional, dada su estrecha relación con el estado de la inmunidad celular, y su valor desciende notoriamente por la influencia de la malnutrición energético-proteica (MEP). El cálculo del RTL se efectúa multiplicando el número total de leucocitos por el porcentaje de linfocitos obtenido en la fórmula leucocitaria, y dividiendo el resultado por 100. La clasificación de la malnutrición basada en el RTL establece que cifras entre 1,800 y 1,200 linfocitos/mm³ se asocian con malnutrición leve, valores entre 1,200 y 800 linfocitos/mm³ se correlacionan con malnutrición moderada, y cifras inferiores a 800 linfocitos/mm³ son indicativas de malnutrición grave. No obstante, su limitación principal radica en que el recuento es susceptible de alteración por factores no nutricionales, incluyendo la presencia de infección, inflamación, enfermedad tumoral y la administración de diversos agentes farmacológicos, tales como los corticoides y los inmunosupresores [69, 70, 71].
- **Somatomedina:** constituye un péptido de bajo peso molecular cuya síntesis

es regulada de manera crucial por la Hormona del Crecimiento y el Factor I de la Insulina. Este biomarcador se utiliza para cuantificar la intensidad de la respuesta metabólica ante un proceso de agresión o enfermedad. Por ello, la Somatomedina C representa un parámetro de buen valor para el seguimiento nutricional a medio y largo plazo. No obstante, su uso clínico generalizado se ve limitado debido a la complejidad inherente a su determinación analítica y su elevado coste económico[62, 72, 71].

- **Proteína C reactiva (PCR):** Es una proteína de fase aguda sintetizada en el hígado como parte integral de la respuesta inmunológica sistémica. En condiciones fisiológicas normales, la PCR se encuentra presente en el suero a niveles traza, generalmente con concentraciones inferiores a 0,3 mg/dL. Los niveles séricos de la PCR experimentan un incremento exponencial en respuesta a una amplia variedad de estímulos, incluyendo agentes infecciosos, lesiones tisulares y procesos inflamatorios. Es importante señalar que, debido a su naturaleza, la PCR carece de especificidad para una patología particular; sin embargo, constituye un indicador no específico, pero altamente sensible y relevante, para monitorizar la presencia y la magnitud de los procesos inflamatorios y el estrés metabólico en el organismo [73, 74].
- **Glicoproteína Ácida:** También conocida como Orosomucoide, es una proteína de síntesis hepática está regulada por la interleuquina 1 y el TNF y se secreta en el suero en respuesta a la inflamación y la infección. Su principal utilidad diagnóstica es la de monitorizar la reacción de fase aguda ya que sus niveles aumentan considerablemente durante periodos inflamatorios agudos o crónicos recurrentes. Recientes estudios también la relacionan con los procesos de coagulación o con la formación del colágeno. Se miden niveles altos en procesos inflamatorios como artritis reumatoide o la enfermedad de Crohn, en infartos agudos de miocardio y en neoplasias malignas. Niveles bajos de al glicoproteína ácida se hallan en ciertas enfermedades hepáticas, en casos de malnutrición y en gastroenteropatías con pérdida proteica [62, 63].
- **Ceruloplasmina:** También conocida como ferroxidasa, es una proteína de

fase aguda que se sintetiza en el hígado, pertenece a la familia de las proteínas sensibles a la inflamación. Los niveles plasmáticos varían con la edad. Su concentración es menor en el momento del nacimiento y aumenta progresivamente hasta la edad adulta. Siendo su función principal la de transportar el Cu en la sangre, se le atribuyen otras funciones, junto con la transferrina, es la responsable de la mayor parte de la actividad antioxidante plasmática, cataliza rápidamente la oxidación de Fe^{2+} a Fe^{3+} . Esta actividad ferroxidasa es esencial para que el Fe^{2+} pueda unirse a la transferrina.

La síntesis de ceruloplasmina es un mecanismo de defensa frente a la toxicidad potencial por Cu^{2+} ya que es capaz de fijar gran cantidad de Cu. Se detectan niveles altos en embarazadas, la administración de anticonceptivos orales, procesos malignos, traumatismos, obstrucciones e infecciones de la vía biliar y en la enfermedad de Hodgkin. Se miden niveles bajos en síndromes nefróticos, casos de malnutrición, hepatopatías severas, enfermedad de Wilson y en casos de deficiencias de absorción de Cu. Diversos estudios relacionan esta proteína como un indicador predictivo de riesgo de padecer trastornos cardiovasculares en pacientes con sobrepeso u obesidad [73, 74].

- **Fibronectina:** Es una opsonina sérica no específica y no inmune. Su principal origen es no hepático y tiene una vida media de 4-24 horas. Sus funciones son variables, siendo las más destacadas las interacciones con la matriz celular, cicatrización de heridas, homeostasis y la función macrofágica. Se mostró que los niveles de fibronectina junto con los de prealbúmina y de proteína transportadora de retinol, son útiles para pronosticar la mejoría del estado nutricional en enfermos malnutridos. Las concentraciones plasmáticas están sujetas a diversas alteraciones provocadas por trauma, quemaduras, shock, sepsis, coagulación intravascular diseminada y otros factores asociados a una respuesta en fase aguda [75, 76].
- **Fibrinógeno (FG):** El FG es una glicoproteína dimérica cuya forma predominante tiene un peso molecular (PM) de 340 kDa. Se encuentra en el plasma y en los gránulos alfa de las plaquetas. El FG plasmático se sintetiza

en el hígado, su vida media es de 3 a 5 días y es un reactante de fase aguda ya que su síntesis puede aumentar hasta 20 veces ante un potente estímulo inflamatorio. El FG está implicado directamente tanto en la evolución de la enfermedad aterosclerótica coronaria, como en las oclusiones trombóticas arteriales. Altos niveles de FG conllevan a un estado de hipercoagulabilidad y a la disminución de la tasa de fibrinólisis [77, 78].

- **Haptoglobina:** Es una glicoproteína plasmática clave implicada en la protección contra el daño oxidativo generado por el hierro (Fe) liberado de la hemoglobina durante la hemólisis. Esta proteína presenta un marcado polimorfismo genético, con tres isoformas prevalentes identificadas en la población: Hp1 – 1, Hp2 – 1 y Hp2 – 2. La relevancia clínica de estas isoformas reside en que los sujetos portadores del genotipo Hp2 – 2 exhiben una capacidad antioxidante significativamente menor. En el contexto de la diabetes mellitus, este genotipo se ha asociado consistentemente con un mayor riesgo de enfermedad vascular subclínica y con un incremento en la incidencia de complicaciones cardiovasculares.[79, 80, 81, 82, 83].

Tabla 3: Clasificación de la desnutrición según la gravedad de la alteración de los parámetros nutricionales[84].

Parámetro	Valor normal	Desnutrición leve	Desnutrición moderada	Desnutrición severa
Albúmina (g/dl)	3,6–4,5	2,8–3,5	2,1–2,7	< 2,1
Transferrina (mg/dl)	250–350	150–200	100–150	< 100
Prealbúmina (mg/dl)	18–28	15–18	10–15	< 10
RBP (mg/dl)	2,6–7	2–2,6	1,5–2	< 1,5
Linfocitos (células/mm ³)	> 2.000	1.200–2.000	800–1.200	< 800
Colesterol (mg/dl)	≥ 180	140–179	100–139	< 100

1.3.3. Variables cuantificables de gravedad del paciente crítico.

APACHE (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II): La utilidad del índice **APACHE II** radica en su capacidad para estratificar a los pacientes en estado crítico en función de su riesgo de mortalidad intrahospitalaria, lo que lo posiciona como una herramienta clave en la clasificación y comparación de esta población.

Adicionalmente, se ha evidenciado una correlación significativa entre la severidad clínica del paciente y su estado nutricional. Esta interrelación se operacionaliza mediante la inclusión del APACHE II en el *NUTRIC score*, un instrumento de valoración del riesgo nutricional específicamente diseñado para pacientes críticos, desarrollado por Heyland en 2011 [85, 86].

Este sistema se aplica en las unidades de cuidados intensivos (UCI) y debe ser implementado durante las primeras 24 horas posteriores al ingreso del paciente. Su puntuación varía entre 0 y 67, donde una mayor puntuación indica una condición clínica más crítica y un incremento en el riesgo de mortalidad.

En presencia de insuficiencia renal aguda, el valor correspondiente a la creatinina debe ser duplicado para su incorporación en el puntaje total del APACHE II. Con el fin de aumentar la precisión en la estimación del riesgo de mortalidad, se incorpora además el diagnóstico principal que justificó el ingreso del paciente en la unidad de cuidados intensivos.

Actualmente, existen herramientas digitales y calculadoras en línea que permiten obtener de forma inmediata tanto la puntuación global como la probabilidad estimada de mortalidad (Figura 1).

El cálculo se fundamenta en 12 parámetros fisiológicos y clínicos:

1. Temperatura corporal (°C)
2. Presión arterial media (mmHg)
3. Frecuencia cardíaca (latidos por minuto)
4. Frecuencia respiratoria (respiraciones por minuto)
5. Oxigenación arterial (PaO_2 o relación $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$)
6. pH arterial
7. Sodio (mEq/L)

8. Potasio (mEq/L)
9. Creatinina (mg/dL)
10. Hematocrito (%)
11. Recuento de leucocitos ($\times 10^3/\mu\text{L}$)
12. Escala de Coma de Glasgow (GCS)

Puntuación APACHE II									
APS	4	3	2	1	0	1	2	3	4
Temperatura rectal (°C)	>40,9	39-40,9		38,5-38,9	36-38,4	34-35,9	32-33,9	30-31,9	<30
Pres. art. media (mmHg)	>159	130-159	110-129		70-109		50-69		<50
Frec. cardíaca (lpm)	>179	140-179	110-129		70-109		55-69	40-54	<40
Frec. respiratoria (rpm)	>49	35-49		25-34	12-24	10-11	6-9		<6
Oxygenación									
Si FiO2 ≥ 0.5 (AaDO2)	499	350-499	200-349		>200				
Si FiO2 ≤ 0.5 (PaO2)					<70	61-70		56-70	<56
pH arterial	>7,9	7,60-7,69		7,50-7,59	7,33-7,49		7,25-7,32	7,15-7,24	<7,15
Na plasmático (mmol/L)	>179	160-179	155-159	150-154	130-149		120-129	111-119	<111
K plasmático (mmol/L)	>6,9	6,0-6,9		5,5-5,9	3,5-5,4	3,0-3,4	2,5-2,9		<2,5
Creatinina* (mg/dL)	>3,4	2,0-3,4	1,5-1,9		0,6-1,4		<0,6		
Hematocrito (%)	>59,9		50-59,9	46-49,9	30-45,9		20-29,9		<20
Leucocitos (x1000)	>39,9		20-39,9	15-19,9	3-14,9		1-2,9		<1
Suma de puntos									
Total APS									
15- GSC									
Enfermedad crónica									
Edad									
Puntos APS Puntos GCS Puntos edad Puntos enf. previa									
(A) (B) (C) (D)									
Total de puntos APACHE II A+B+C+D =									

Figura 1: Escala Apache II.

SOFA (Sequential Organ Failure Assessment Score): desarrollado por la *European Society of Intensive Care Medicine (ESICM)* con el objetivo de cuantificar

de forma objetiva y estandarizada el grado de disfunción orgánica en pacientes críticos. Aunque el fallo multiorgánico constituye una de las principales causas de morbilidad en este grupo de pacientes, el SOFA no fue diseñado como un predictor directo de mortalidad, sino como un complemento a otros sistemas de puntuación, proporcionando información adicional sobre la evolución clínica del paciente.

El sistema permite monitorizar la aparición y progresión del deterioro orgánico o del fallo multiorgánico, así como estimar la mortalidad en la UCI. Se basa en la evaluación funcional de seis sistemas orgánicos: neurológico, coagulación, hepático, renal, respiratorio y cardiovascular (este último considerando la necesidad de fármacos vasoactivos). Cada sistema recibe una puntuación de 0 a 4, en función del grado de compromiso funcional, siendo la suma total el puntaje SOFA global (Tabla 4).

Tabla 4: Escala SOFA [87].

Sistema / Parámetro	0	1	2	3	4
SNC (Escala de Glasgow)	15	13-14	10-12	6-9	<6
Renal (Creat. mg/dL o diuresis (mL/día))	<1.2	1.2-1.9	2.0-3.4	3.5-4.9 o <500	>5.0 o <200
Hepático (Bilirubina mg/dL)	<1.2	1.2-1.9	2.0-5.9	6.0-11.9	>12.0
Coagulación (Plaquetas $10^3/\text{mm}^3$)	≥ 150	<150	<100	<50	<20
Respiratorio ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ mmHg)	≥ 400	≤ 400	≤ 300	≤ 200 con VM	≤ 100 con VM
Cardiovascular (PAM mmHg / Drogas vasoactivas pg/kg/min)	PAM ≥ 70	PAM <70	Dopamina <5 o dobutamina a cualquier dosis	Dopamina 5-15 Noradrenalina o adrenalina ≤ 0.1	Dopamina >15 o adrenalina >0.1 o noradrenalina >0.1

Tabla 5: Puntaje Total SOFA e interpretación.

Puntaje Total SOFA	Interpretación
0-6	Bajo riesgo de mortalidad
7-9	Riesgo intermedio
10-12	Mortalidad significativa (40-50%)
>13	Alta mortalidad (>80%)

PaO_2 : presión arterial de oxígeno; FIO_2 : fracción de oxígeno inspirado; SaO_2 : saturación arterial de oxígeno periférico. $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2$ es la relación utilizada preferentemente, pero si no está disponible se

usará la SaO_2/FIO_2 . Medicamentos vasoactivos administrados durante al menos 1 hora (dopamina y norepinefrina como $\mu\text{g/kg/min}$) para mantener la PAM por encima de 65 mmHg.

Una puntuación entre 1 y 2 indica disfunción orgánica leve, mientras que valores ≥ 3 reflejan fallo orgánico establecido. La utilidad principal del SOFA es de carácter evolutivo y pronóstico, por lo que se recomienda realizar valoraciones secuenciales a lo largo de la estancia del paciente en la UCI. Un incremento de la puntuación total durante las primeras 48 horas tras el ingreso se asocia con una tasa de mortalidad superior al 49%, independientemente del valor inicial. Cuando la puntuación SOFA supera los 15 puntos, la probabilidad de mortalidad excede el 90% [88].

Existen calculadoras en línea que permiten obtener la puntuación y el pronóstico de forma inmediata.

1.4. COMPOSICIÓN CORPORAL EN PACIENTE CRÍTICO

La Composición Corporal (CC) posee una gran utilidad clínica y de investigación en la evaluación integral del estado nutricional y en el seguimiento de las modificaciones de los tejidos y líquidos corporales asociadas a diversas patologías. Los métodos empleados para estimar la CC se basan en la aplicación de ecuaciones de predicción. Dichas ecuaciones son derivadas de datos obtenidos en poblaciones de referencia sanas, asumiendo relaciones constantes entre variables antropométricas o bioquímicas cuantificables y las funciones matemáticas que las interrelacionan. Si bien existen técnicas de estimación de CC de referencia o de alta precisión (como la dilución de isótopos o la activación de neutrones), su aplicación en la práctica clínica diaria es limitada. Estas técnicas suelen ser poco accesibles, costosas y su implementación resulta compleja en el contexto de pacientes hospitalizados[89, 90].

Las alteraciones del estado nutricional o cierto tipo de enfermedades, provocan cambios en la estructura del organismo, tales como disminución de la masa

celular, pérdida de proteínas o alteraciones en la relación de los líquidos intra y extracelular. La determinación de la magnitud de estos cambios en la CC y una adecuada intervención nutricional permiten mantener el equilibrio del medio interno, conservando el normal desarrollo de las funciones vitales [91, 92].

La valoración nutricional en el contexto del paciente crítico persigue objetivos fundamentales que guían la intervención terapéutica. Estos objetivos incluyen: evaluar de forma específica el riesgo de mortalidad y morbilidad asociado a la malnutrición; identificar y discriminar de manera individualizada las causas y consecuencias de la misma; y, finalmente, determinar el grupo de pacientes que poseen la mayor probabilidad de obtener un beneficio del soporte nutricional. Debido a que los pacientes ingresados en la UCI cursan con estados hipermetabólicos y catabólicos intensos, sumados a un elevado grado de estrés fisiológico, la medición de la CC se convierte en un parámetro de gran interés y relevancia a la hora de realizar la valoración integral de estos enfermos.

En esta población de pacientes, la malnutrición puede presentarse de forma preexistente, manifestarse al momento del ingreso hospitalario o desarrollarse de forma evolutiva durante la estancia. La prevalencia de malnutrición se estima que oscila entre el 30 % y el 60 % de los enfermos hospitalizados; sin embargo, esta cifra es aún más elevada en el paciente grave. Esta alta incidencia se atribuye a la alteración en el metabolismo de los diferentes sustratos y al déficit concomitante de nutrientes que caracteriza la enfermedad crítica.

Un factor clínicamente destacable en la valoración de estos pacientes es la inmovilización prolongada en la cama, ya sea secundaria a traumas ortopédicos o a enfermedades graves. Esta inmovilización puede generar serias complicaciones en los sistemas musculoesquelético, cardiorrespiratorio, metabólico y gastrointestinal, además de inducir alteraciones en el estado emocional del individuo, todo lo cual influye directamente en la variación de la CC. De hecho, la CC del individuo encamado se altera negativamente, provocando una reducción de la masa corporal activa y un consecuente aumento en el porcentaje de grasa corporal.

Por esta razón, el conocimiento preciso de las variaciones de la CC en el paciente crítico es esencial para la determinación de la pauta de nutrición adecuada durante la hospitalización. Resulta, además, indispensable conocer la cantidad de Masa Libre de Grasa (MLG) para calcular de manera exacta los requerimientos de energía y fluidos necesarios en la Nutrición Artificial (NA) [93, 94, 92, 95].

1.4.1. Medidas de composición corporal mediante Tomografía axial computarizada.

Es una técnica de imagen que opera mediante la aplicación de un escáner emisor de rayos X que atraviesan al sujeto. La obtención de imágenes se basa en el registro de la atenuación producida por los diferentes tejidos del organismo al ser atravesados por haces sucesivos de radiación. La intensidad de los rayos X se monitoriza mediante detectores que codifican la señal para generar una imagen digital. El principio subyacente es que, a mayor densidad del tejido, mayor es la absorción de la radiación ionizante. La TAC se estableció como la primera técnica capaz de determinar el área muscular de sección transversal y la grasa abdominal en los años 1979 y 1982 respectivamente. Junto con la Resonancia Magnética Nuclear (RMN), la TAC es considerada uno de los métodos más precisos (o gold standard) para la medición y la evaluación de la cantidad y la distribución del tejido muscular y adiposo corporal.

Una de las ventajas más destacadas de esta técnica es su capacidad para medir la grasa infiltrada en el músculo esquelético. Además, la TAC ofrece una gran precisión ($r^2 = 0,99$) y una excelente repetitividad (con un coeficiente de variación que oscila entre 1,2% y 4,3%). Proporciona una información superior sobre los músculos, el tejido adiposo y los órganos internos en comparación con otros métodos indirectos, como la Absorciometría de Rayos X de Energía Dual (DXA) o la Impedancia Bioeléctrica (BIA).

No obstante, las principales desventajas de este método se relacionan con la

exposición del paciente a una dosis significativa de radiación ionizante y el elevado coste económico asociado tanto a la adquisición como a la operación del instrumento. [96, 97].

1.4.2. Medidas de composición corporal mediante Interactancia infrarroja próxima.

Es un método económico, fácilmente transportable y fácil de utilizar por el personal sanitario. La interactancia infrarroja, también conocida como interactancia en el infrarrojo próximo se basa en la absorción y reflexión de la luz usando espectroscopia próxima al infrarrojo. Cuando una radiación electromagnética alcanza un material, la energía es reflejada, absorbida o transmitida dentro del material, dispersada o reflejada para el emisor/receptor transmitiendo información sobre la CC del material estudiado. Esta técnica fue desarrollada con el propósito de estimar el contenido en almidón, proteína, aceites o agua de semillas de cártamo.

Para la estimación de la CC humana, se utiliza espectrofotometría computarizada con un scanner monocromático simple y una sonda de fibra óptica. La radiación electromagnética utilizada se encuentra en el intervalo de 700 a 1100 nm.

En primer lugar, la sonda emite la radiación electromagnética en el lugar corporal seleccionado y entonces, recibe la energía fruto de la combinación entre reflexión y dispersión conduciéndola hasta un detector. La radiación penetra en el tejido hasta 1 cm, y la CC es encontrada exclusivamente en el lugar determinado. La interactancia es calculada por el equipo como el intervalo de energía recibida en el lugar de estudio con respecto a la energía recibida por el calibrador estándar, el cual consiste en un bloque de Teflón de 1 cm de espesura.

El mejor lugar para examinar la grasa subcutánea, fruto de un estudio comparativo, fueron las regiones subescapulares, supra ilíacas y el muslo no correlacionan bien con el porcentaje de grasa medida por dilución de deuterio. Sin embargo, existe correlación entre ese método y los valores obtenidos en el tríceps o

en el bíceps o la combinación de bíceps y tríceps.

Por esta razón diferentes autores han postulado que la composición de la grasa subcutánea en la región del bíceps se correlaciona de forma estrecha con la grasa total corporal y por tanto, al punto medio de los bíceps. A pesar de que inicialmente se utilizaron exclusivamente en adultos, la interactancia próxima al infrarrojo fue válida para el uso en niños y jóvenes y en adultos en diferentes patologías [97].

1.4.3. Medidas de composición corporal mediante Densitometría Ósea

La Densitometría Ósea (DO), o determinación de la Densidad Mineral Ósea (DMO), constituye una técnica no invasiva fundamental para la cuantificación de la densidad del tejido óseo. En la práctica clínica y de investigación, este término hace referencia específicamente a la determinación de dicha densidad utilizando la Absorciometría de Rayos X de Energía Dual (Dual Energy X-ray Absorptiometry o DXA). La DXA es utilizada principalmente para el diagnóstico de la osteoporosis, una patología esquelética que afecta comúnmente a mujeres tras la menopausia, pero que también puede presentarse en varones y, con menor frecuencia, en la población pediátrica.

El principio de la DXA se basa en medir la transmisión y la atenuación que experimentan dos haces de rayos X —uno de alta y otro de baja energía— al atravesar el cuerpo. Estos haces son generados por una fuente emisora y captados por una placa receptora, registrando un coeficiente de atenuación que difiere según el tejido (hueso, músculo, grasa). En el ámbito de la pediatría, donde la DXA se utiliza desde la década de 1990, es crucial considerar que la composición y el desarrollo del tejido óseo son distintos a los del adulto, lo que justifica la aplicación de metodologías y referencias específicas para la medición ósea en niños.

No existe criterios unánimes de indicación de la densitometría. No obstante, distintos organismos y sociedades científicas, como la National Osteoporosis Foundation (NOF), la sociedad española de reumatología (SER) o el royal college

physicians, han elaborado sus recomendaciones. Todos ellos se basan en factores de riesgo de osteoporosis. Otra de las utilidades de esta técnica es la medición de la CC total. En la actualidad es considerado el gold estándar para la identificación de sarcopenia en clínica. Aunque es un método poco usado en la practica clínica para medir CC [98, 99].

1.4.4. Medidas de composición corporal mediante Densitometría hidrostática

Ha sido considerada tradicionalmente como el método de referencia (gold standard) para la determinación de la Masa Grasa (MG) in vivo. Esta técnica se ha empleado extensamente para la validación de las técnicas de campo diseñadas para estimar la MG, especialmente en aquellas poblaciones de pacientes en las que la aplicación directa de la DH no resulta factible. El principio de la DH se basa en la aplicación del Principio de Arquímedes. En resumen, la densidad corporal (D_c) del sujeto puede calcularse a partir de las siguientes variables antropométricas y funcionales: el Peso aéreo (P), el Peso hidrostático (P_H), el Volumen Residual pulmonar (VR) y el Volumen gastrointestinal (V_{GI}), según la siguiente expresión:

$$\text{Densidad} = \frac{P}{P - P_H - VR - V_{GI}} \quad (1)$$

P_H y VR se determinan de manera simultánea con el sujeto completamente sumergido en agua y en estado de espiración máxima. Respecto al V_{GI} , habitualmente se asume un valor constante de 100 mL. Una vez obtenida la densidad corporal, el porcentaje de grasa corporal puede calcularse bajo la premisa de que el peso corporal total es la suma de dos compartimentos principales: MG y MLG.

Esta metodología asume que ambos compartimentos poseen densidades fijas y conocidas, lo cual implica que los componentes mayores de la MLG (principalmente hueso, agua y proteínas) son sumatorios, poseen valores conocidos y se mantienen constantes en todos los individuos. La Densitometría Hidrostática (DH) es un

método que no requiere ajustes experimentales complejos y, cuando las asunciones teóricas previas se cumplen rigurosamente, los errores en la estimación de la MG son generalmente pequeños. No obstante, diversas condiciones pueden comprometer la precisión de la DH. Específicamente, las alteraciones hídricas, la deficiente mineralización ósea o la malnutrición proteica afectan significativamente a la densidad de la MLG y, por ende, a la estimación subsiguiente de la MG.

En términos generales, las variaciones individuales en la hidratación de la MLG representan la principal fuente de error asociada a la determinación de la MG mediante DH. En este sentido, se ha demostrado que la determinación independiente del agua corporal total (ACT), utilizando métodos dilucionales, mejora sustancialmente la estimación de la MG en poblaciones específicas como la de ancianos. Por lo tanto, la realización de esta determinación complementaria debería contemplarse siempre que se prevean alteraciones significativas en el agua corporal, ya sea como consecuencia de un proceso patológico específico o de una intervención terapéutica [100, 101].

1.4.5. Medidas de composición corporal mediante técnicas de activación de neutrones para análisis de elementos in vivo.

La técnica de Activación de Neutrones In Vivo (IVNAA) permite la medición precisa de elementos corporales clave, incluyendo Ca, O, N, H, Cl, Na, C y P utilizando dosis controladas y bajas de radiación. Adicionalmente, el isótopo radiactivo Potasio-40 (^{40}K), que se produce de forma natural en el organismo y se asume que representa una proporción fija del Potasio Corporal Total (PCT), puede ser detectado mediante contadores de rayos gamma diseñados específicamente para este propósito.

Estas técnicas, aplicadas de forma aislada o en combinación con métodos dilucionales, posibilitan la caracterización química exhaustiva del cuerpo humano. Esto es factible debido a que la estequiometría de los compartimentos mayores de

interés (como la grasa, el mineral óseo, las proteínas, el glucógeno y el agua) es conocida y se mantiene relativamente constante tanto en sujetos sanos como en aquellos con procesos patológicos.

- **Recuento corporal total de rayos gamma:** El Recuento Corporal Total de Rayos Gamma es una metodología que permite la medición directa de la actividad gamma emitida por el isótopo natural ^{40}K , resultado de su transición de regreso a un estado de equilibrio energético. Dado que el ^{40}K está presente en una proporción constante con respecto al PCT contenido en el organismo, la actividad gamma detectada representa un índice altamente preciso del PCT. Para llevar a cabo la medición, el sujeto debe permanecer en decúbito supino en el interior de un contador de rayos gamma por un periodo de entre 20 y 40 minutos para completar la recogida de datos. Esta prueba destaca por ser no invasiva y no conllevar irradiación externa, presentando una alta reproducibilidad documentada en torno al 5%.

- **Técnicas de activación de neutrones:**

1. **Choque inelástico de neutrones:** Es una técnica empleada para la medición in vivo de elementos como el carbono y el oxígeno, los cuales en conjunto representan aproximadamente el 88% del peso de la Masa Grasa. Este proceso se realiza con una dosis de radiación baja (estimada en 0,18 mSv). Los neutrones rápidos (con una energía cinética de 14 MeV) requeridos para la irradiación son generados por un pequeño productor de deuterio y tritio, y la medición se lleva a cabo mientras el sujeto permanece en decúbito sobre una camilla que se desplaza lentamente sobre el generador.
2. **Activación de neutrones con liberación inmediata de rayos:** Es utilizada para medir el nitrógeno, hidrógeno y cloro corporales totales mediante el uso de neutrones termalizados. El calcio también puede ser determinado mediante esta misma técnica, empleando una fuente de neutrones específica.

3. **Activación de neutrones con liberación retardada de rayos gamma:** Es el método elegido para cuantificar el calcio, cloro y sodio corporales. Para esta medición, el paciente es inicialmente irradiado con neutrones y, posteriormente, es trasladado a una habitación blindada (similar a la utilizada para la determinación de ^{40}K) para obtener una espectroscopía de los fotones inducidos. La energía de estos fotones es característica para cada elemento, permitiendo su identificación y cuantificación precisa.[102, 103].

1.4.6. Medidas de composición corporal mediante Pletismografía de desplazamiento de aire

Se basa en la determinación de los cambios de presión que tienen lugar en un sistema de 2 cámaras que están conectadas y que mantienen entre sí presiones conocidas e iguales tras la introducción del individuo en una de ellas.

Su fundamento es la ley de Boyle; al inyectar en dicha cámara, de volumen conocido, una cantidad de aire produce un aumento de presión que es proporcional al volumen ocupado por el paciente. Conocido su volumen, se puede calcular su densidad. Las dificultades del método residen en los cambios de las presiones debido a las modificaciones en la temperatura y humedad de las cámaras, así como en los movimientos respiratorios o de otro tipo que realiza el sujeto [104, 105].

1.4.7. Medidas de composición corporal mediante Conductancia eléctrica corporal total (TOBEC)

Este método se basa en las diferencias en la conductividad eléctrica y en las propiedades dieléctricas de las masas grasa y no grasa del organismo. Al introducir el cuerpo en un campo eléctrico se produce una pérdida de energía que es proporcional a la conductividad de los componentes del mismo y a su longitud.

El aparato es una gran bobina solenoide, uniforme, por la que circula una corriente oscilante de 5 MHz durante unos segundos y el sujeto a explorar se coloca en una camilla, en posición de supino, en el interior de dicha bobina. El campo electromagnético creado induce en el individuo una corriente, cuya magnitud depende de la conductividad de éste, que produce a su vez un campo magnético secundario que es el que se mide.

Esta técnica se ha utilizado para monitorizar cambios en el ACT, ya que no es sensible para ver cambios de líquidos o electrolitos entre los compartimentos intracelular y extracelular. Es una técnica rápida, segura, fácil de realizar, apropiada para medir a un gran número de niños y con una buena reproductibilidad, precisión y exactitud. Sin embargo, tiene un coste alto y es difícil de mover, por lo que no se puede usar en estudios de campo (Tabla 6)[104, 105].

Tabla 6: Comparación de algunas técnicas de estudio de la composición corporal [104].

Técnica	Precisión	Coste	Duración (min)	Dificultad	Peligro
AAN	Muy alta	Muy alto	30	Muy alta	Irradiación
RMN	Alta?	Muy alto	30-60	Muy alta	No
Densitometría	Muy alta	Alto	20	Alta	No
DEXA	Alta	Alto	20	Alta	Irradiación
TOBEC	Alta	Muy alto	10	Baja	No
Antropometría	Baja	Bajo	5	Baja	No
NIR	Baja	Bajo	5	Baja	No
BIA	Alta	Bajo	5	Baja	No

AAN: Análisis de activación neutrónica. RMN: Resonancia nuclear magnética; DEXA: Densitometría de rayos X con doble nivel de energía. TOBEC: Conductancia eléctrica corporal total. NIR: Infrarrojo próximo. BIA: Análisis de la impedancia bioeléctrica

1.4.8. Medidas de composición corporal mediante ecografía

La ecografía se define como un procedimiento de diagnóstico por imagen que se fundamenta en el procesamiento de los ecos reflejados por las estructuras biológicas al ser expuestas a pulsos de ondas ultrasónicas. Esta técnica destaca por sus ventajas operacionales, incluyendo su seguridad, rapidez, fiabilidad, naturaleza inocua y no invasiva, además de ser generalmente bien tolerada por el paciente. Asimismo, presenta un coste relativamente bajo y, gracias a los recientes avances en miniaturización de equipos, se ha convertido en una herramienta altamente accesible y móvil. En el contexto de la CC, la ecografía ha demostrado ser un método fiable y no invasivo adecuado para la cuantificación de la grasa abdominal. Su utilidad en la evaluación del tejido adiposo abdominal es tal que ha mostrado una capacidad de discriminación y una precisión comparables a las obtenidas mediante la Tomografía Axial Computarizada, considerada un método de referencia en esta área. [106, 107].

1.4.9. Medidas de composición corporal mediante Resonancia magnética

La resonancia magnética nuclear (RMN), permite visualizar y cuantificar el tejido adiposo y sus diferentes compartimientos. Con esta técnica, el tejido adiposo del cuerpo puede ser fácilmente identificado debido a que la grasa tiene un tiempo de relajación de protones diferente comparado con otros tejidos. La técnica se basa en la interacción entre los núcleos de hidrógeno y los campos magnéticos generados por los equipos de resonancia.

La RMN técnica ha sido validada para el estudio de adiposidad en humanos in vivo. Con la RMN es posible estimar de una manera precisa y confiable el tejido adiposo subcutáneo abdominal y el tejido adiposo intraabdominal o visceral, el cual también pudo ser dividido en subcompartimientos de tejido adiposo intraperitoneal y retroperitoneal [108, 109].

1.4.10. Medidas de composición corporal mediante BIA

En el ámbito clínico asistencial, se dispone de técnicas de evaluación de la CC que se distinguen por ser relativamente económicas, metodológicamente sencillas y que pueden ser ejecutadas convenientemente a pie de cama del paciente. Entre estas técnicas se incluyen la antropometría y la impedancia bioeléctrica.

No obstante, la principal limitación de estos métodos de campo reside en su menor exactitud y precisión en comparación con los métodos de referencia. Esta falta de precisión es particularmente notable en pacientes que presentan patologías subyacentes que condicionan alteraciones significativas en la CC, ya sea por un exceso o por una disminución tanto de los tejidos corporales (como la Masa Grasa o la Masa Muscular) como de los líquidos corporales (como en el caso de edemas o deshidratación) [89, 90]. La BIA es una herramienta que se utiliza dentro del ámbito hospitalario para:

- Estimar la CC en dos o tres compartimientos (MG y MLG) o (MG, masa celular y masa extracelular).
- Monitorizar el desgaste o deterioro celular.
- Evaluar el nivel y la distribución del agua corporal.
- Observar las fluctuaciones de los fluidos corporales.

El análisis de BIA constituye un método no invasivo, indoloro y de fácil ejecución que ha demostrado una buena correlación con las técnicas de referencia para el estudio de la CC, tales como los métodos dilucionales (dilución isotópica) y la antropometría (método de pliegues cutáneos). No obstante, es imperativo que esta correlación se mantenga siempre y cuando no se modifiquen significativamente las condiciones fisiológicas y el estado de hidratación del individuo. Debido a estas ventajas operacionales, su aplicación ha sido creciente en las ciencias de la salud para la determinación precisa de la estructura corporal y la cuantificación de los

líquidos corporales en pacientes que cursan con diversas patologías[91].

La BIA no se fundamenta en la medición directa de la magnitud de un compartimento corporal específico, ni tampoco en la cuantificación de materiales biológicos concretos. Por el contrario, la BIA es una metodología que mide una propiedad física intrínseca del organismo: la impedancia eléctrica. Esta impedancia (resistencia al paso de una corriente alterna de baja intensidad) está determinada por el contenido de agua y electrolitos en el cuerpo, lo que permite inferir la composición corporal a partir de modelos matemáticos.[110].

La práctica y el desarrollo de la técnica de BIA se fundamentan esencialmente en la medición de la impedancia (Z). Dicha impedancia se define como la respuesta que los tejidos biológicos ofrecen al paso de una corriente eléctrica alterna de muy baja intensidad de voltaje, generalmente por debajo de los umbrales de percepción del cuerpo humano. La magnitud de esta respuesta es una función directa de las propiedades dieléctricas de los tejidos. Esta noción metodológica fue introducida por primera vez en el ámbito científico en la década de 1960 por el físico francés Thomasset, quien fue el primero en establecer la relación cuantitativa existente entre el ACT y la impedancia eléctrica de los tejidos. [91].

La corriente alterna utilizada en la BIA es conducida a través de los líquidos corporales mediante el campo eléctrico asociado a la movilización de los iones. La oposición al flujo de esta corriente es dependiente de la frecuencia, especialmente notable en los tejidos con bajo contenido de agua. La Impedancia (Z) se compone de dos elementos vectoriales principales, ambas propiedades eléctricas intrínsecas del organismo: la Resistencia (R) y la Reactancia (X_c). La R se define como la oposición que los tejidos ofrecen al flujo de la corriente eléctrica, constituyendo aproximadamente el 98% de la impedancia total. Por su parte, la X_c solo representa el 2% y es el resultado del cambio de fase de la corriente eléctrica, generado por la polarización de las membranas celulares, las cuales actúan como capacitores biológicos.

El significado biológico de estos componentes es fundamental: es (R) es

inversamente proporcional al volumen de líquidos corporales (principalmente el Agua Corporal Total - ACT), mientras que la (X_c) refleja la integridad de las membranas celulares y, en consecuencia, proporciona una indicación de la cantidad de masa magra.

Finalmente, un tercer elemento derivado de la asociación vectorial entre R y X_c es el Ángulo de Fase (ϕ). Este se define como el arcotangente ($\arctan$) del cociente entre X_c y R ($\phi = \arctan(X_c/R)$) y refleja el cambio de fase de la corriente eléctrica al atravesar los tejidos. El Ángulo de Fase se considera un indicador robusto de la masa celular, de la distribución del agua en los espacios extra e intracelular, y se ha correlacionado con el pronóstico y la supervivencia de pacientes en diversas patologías [89].

El avance y el desarrollo metodológico de la BIA han propiciado la aparición de diversas técnicas de análisis, las cuales se clasifican primariamente en función del número de frecuencias del estímulo eléctrico aplicado al individuo y del tipo de medición realizada. Como resultado de esta evolución, actualmente el mercado ofrece equipos de BIA con capacidad de operación tanto en monofrecuencia como en multifrecuencia, permitiendo así una mayor versatilidad y profundidad en la evaluación de la composición corporal. (Tabla7) [91].

Esta clasificación se basa en la frecuencia a la que es suministrada la corriente por los diversos dispositivos; en el caso de los equipos monofrecuencia, la corriente penetra en el organismo a una frecuencia fija de 50 KHz, mientras que los equipos multifrecuencia operan con un rango de frecuencias fijas predeterminadas, o bien un espectro múltiple de frecuencias en el caso del BIS, que oscilan entre 1 KHz y MKz [111, 112].

En el organismo los tejidos con mayor contenido en agua y electrolitos serán los mejores conductores de la corriente eléctrica presentando la menor R , por ejemplo, el tejido muscular constituyente de la MLG, mientras que los componentes con menor componente hídrico, como grasa, tejido óseo y espacios aéreos, opondrán mayor R al paso de la corriente [111, 112].

Tabla 7: Características de los modelos de impedancia bioeléctrica o BIA [111].

Modelo	Frecuencia	Bases teóricas
Monofrecuencia serie y paralelo	50 kHz	R, X y Z medidas a frecuencia única. Considera el organismo como un conductor unitario. Los análisis segmentarios tipo arco inferior y superior se correlacionan a nivel corporal total.
Dual serie y paralelo	1-5 kHz y 100-500 kHz	R y Z medidas mediante pares de baja y alta frecuencia para estimar AEC y ACT respectivamente.
Multifrecuencia	Varios modelos multifrecuencia (1, 5, 10, 50, 100 y 225 kHz)	Similar al modelo dual, utiliza rango de frecuencias predeterminadas para estimación del ACT y AEC. El análisis se puede realizar a nivel corporal total o segmentario según los equipos.
Espectroscópico (BIS)	Espectro de múltiples frecuencias 1 kHz a 1 MHz	Múltiples mediciones de R permiten realizar extrapolaciones matemáticas o gráficas para obtener estimaciones de AEC y AIC.
Análisis vectorial (BIVA)	50 kHz	Frecuencia única, proporciona un vector de Z a partir de R y X. Para su interpretación se utilizan gráficos de referencia obtenidos en la población.
Ángulo de fase	50 kHz	Monofrecuencia, correlaciona el valor del AF con el estado fisiopatológico del individuo.

1.4.10.1. BIA en pacientes críticos

La utilización del análisis de BIA ha incrementado significativamente su uso en la evaluación nutricional del paciente crítico. Esto se debe a que la metodología ofrece notables ventajas logísticas en el entorno de las Unidades de Cuidados Críticos (UCC): el equipo es portátil, seguro, simple y no invasivo, permitiendo la obtención rápida y confiable de resultados esenciales para guiar las decisiones de soporte nutricional [113, 114].

Dada la alta prevalencia de malnutrición hospitalaria (particularmente en la población anciana) y el excesivo coste sanitario que conlleva, es imperativo que el facultativo clínico cuente con estrategias coste-efectivas que mejoren la calidad de vida del paciente. En este contexto, la BIA ofrece la posibilidad de una valoración fácil y fiable de los compartimentos corporales en pacientes postrados en cama. Esta capacidad representa una ventaja metodológica crucial, al poder sustituir a otras técnicas de estimación de la CC que resultan inviables en sujetos que requieren movilidad o un estado de conciencia adecuado para su realización[91].

Los pacientes que cursan con enfermedad renal crónica presentan una alta incidencia de desgaste energético proteico (DEP) y alteraciones significativas en el estado de hidratación. Estas condiciones tienen un impacto directo y considerable en el pronóstico y la mortalidad de esta población. Por consiguiente, la evaluación rigurosa de la CC adquiere una importancia vital para el desarrollo de una estrategia terapéutica y nutricional adecuada, buscando mejorar la supervivencia de los pacientes. En este contexto, la BIA es una técnica de uso muy frecuente en el manejo de la ERC, y actualmente se está consolidando como una parte fundamental de la estrategia de abordaje médico y nutricional de estos enfermos [115, 116].

1.5. ESTRÉS OXIDATIVO EN EL PACIENTE CRÍTICO

Desde la perspectiva clínica, el paciente crítico se define como aquel individuo que cursa con una patología de gravedad que compromete inminentemente su vida. Este estado se caracteriza por la disfunción actual o potencial de uno o más sistemas u órganos. Dadas estas condiciones de inestabilidad fisiológica, el paciente requiere una serie de cuidados intensivos y tratamientos especializados que deben ser proporcionados en una Unidad de Cuidados Intensivos UCI.[117, 117].

Los mecanismos que explican el daño inducido por RL son principalmente la activación del sistema monocito/macrófago y de neutrófilos, la activación mitocondrial intracelular y el mecanismo de isquemia y reperfusión. El anión superóxido (O_2^-) es producido por todas las células, sin embargo, en el paciente crítico se genera mayoritariamente en los polimorfonucleares activados. Actúa como un agente proinflamatorio, siendo capaz de reclutar neutrófilos, inducir liberación de factores quimiotácticos y otros mediadores proinflamatorios, como TNF-alfa e IL-1, generar daño sobre el Acido desoxirribonucleico (ADN) e iniciar peroxidación lipídica.

Modula señales de transducción intracelular por la activación del factor nuclear (NF)-kB4 y heat shock factor-1. El Peróxido de Hidrógeno (H_2O_2), si bien carece de electrones no apareados, se clasifica como una Especie Reactiva de Oxígeno (ERO) debido a su significativa capacidad biológica. Esta capacidad radica en su habilidad para inactivar enzimas, atravesar membranas celulares y, fundamentalmente, reaccionar con iones de metales de transición como el hierro (Fe) o el cobre (Cu) para generar el radical hidroxilo ($OH\cdot$) a través de la reacción de Fenton. El radical $OH\cdot$ es reconocido como un potente radical libre, cuya reactividad es varias miles de veces superior a la del anión superóxido ($O_2^-\cdot$). Este radical produce un daño significativo a nivel molecular, afectando principalmente al ADN, a las proteínas y a los lípidos. En el caso de los lípidos, induce la peroxidación lipídica y el subsiguiente daño estructural en las membranas celulares, un proceso que es capaz de estimular la respuesta inflamatoria sistémica.[118, 119].

1.6. ESTRÉS OXIDATIVO

El oxígeno es una molécula fundamental para la vida, pero su alta reactividad intrínseca lo convierte en un elemento potencialmente tóxico. Cuando se produce una perturbación en el equilibrio homeostático entre las sustancias prooxidantes y los antioxidantes, inclinando la balanza a favor de las primeras, se genera una condición patológica conocida como EO. Como consecuencia directa del Estrés Oxidativo se forman RL, moléculas altamente inestables capaces de causar daños impredecibles y graves a nivel celular y tisular. Por esta razón, el Estrés Oxidativo y la producción de Radicales Libres se encuentran implicados en la etiopatogenia de múltiples enfermedades crónicas y degenerativas [24].

En el ámbito de la bioquímica, la oxidación se define como cualquier proceso que implica la pérdida de electrones, la captación de oxígeno o la cesión de átomos de hidrógeno (deshidrogenación). De forma recíproca, la reducción se define como el proceso en el cual una especie química capta electrones o pierde átomos de oxígeno. Es importante destacar que todo proceso de oxidación está intrínsecamente acoplado a un proceso de reducción, constituyendo así las reacciones de óxido-reducción o reacciones redox que se establecen entre pares conjugados. A partir del oxígeno molecular se generan moléculas con una reactividad incrementada, conocidas como EROs. Entre las EROs más relevantes se encuentran el anión superóxido (O_2^-), el radical hidroxilo ($OH\cdot$) y el peróxido de hidrógeno (H_2O_2), además de otros oxiradicales como el oxígeno singlete y doblete. Debido a su función primordial en la producción de energía química mediante la fosforilación oxidativa, la mitocondria es reconocida como la principal fuente y el mayor productor endógeno de EROs a nivel celular (Figura 2).

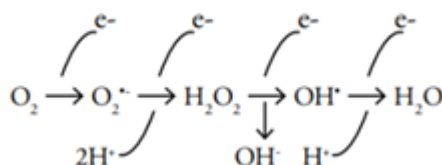


Figura 2: Generación de ERO a partir de la reducción de oxígeno [120].

Las EROs desempeñan un doble papel fundamental en la biología celular. Por una parte, actúan como moléculas señalizadoras esenciales que regulan una diversidad de procesos celulares clave en mamíferos. Entre sus funciones regulatorias se incluyen la secreción y la acción de la insulina, la producción de hormonas de crecimiento, la activación de citoquinas (mediando la comunicación intercelular), la unión de las proteínas G a sus receptores, la modulación de diversos factores de transcripción, y la regulación de transportadores y canales iónicos, por citar algunos ejemplos. No obstante, cuando las EROs se producen en cantidades excesivas, superando la capacidad de los sistemas antioxidantes, resultan nocivas para el organismo. Esta sobreproducción induce el daño de los constituyentes celulares y puede desencadenar la muerte celular programada (apoptosis) o necrótica. De esta forma, el Estrés Oxidativo (EO) generado por la producción descontrolada de EROs se encuentra íntimamente asociado al proceso de envejecimiento y a la etiopatogenia de diversas patologías metabólicas y crónicas, tales como la obesidad y la diabetes tipo 2[121, 122].

El oxígeno aunque fundamental para la supervivencia, también puede convertirse en una fuente de patología a través de la producción incontrolada de EROs y, específicamente, de RL. Un RL es una especie química caracterizada por poseer uno o más electrones no apareados en su estructura, lo cual le confiere una elevadísima reactividad. Estos radicales libres atacan y dañan las principales macromoléculas biológicas, incluyendo lípidos, proteínas, carbohidratos y ácidos nucleicos. Un exceso de Radicales Libres rompe el equilibrio redox homeostático, desencadenando el EO. Este estado da inicio a una serie de reacciones químicas en cadena que pueden conducir a la aparición de graves desórdenes fisiológicos, a la

agudización de enfermedades preexistentes e, incluso, a la alteración del desempeño físico o psíquico en individuos aparentemente sanos. [123, 124].

El EO aparece en las células y tejidos cuando existe una perturbación del equilibrio entre las sustancias prooxidantes y antioxidantes a favor de las primeras [110]. Este estado consiste en un desbalance a corto o largo plazo de dicho equilibrio, que provoca una disrupción de los mecanismos de señalización y control celular, a causa de favorecer los procesos de prooxidación u obstaculizar los mecanismos antioxidantes. La cadena de transporte de electrones mitocondrial (CTEm) constituye la fuente primaria de obtención de energía en todas las células. A través de esta se producen una serie de procesos de óxido-reducción y con ello se generan especies reactivas del oxígeno (ERO). Además, las células que utilizan el oxígeno como fuente de obtención de energía pueden generar ERO a partir de la reducción enzimática de este. Estas reacciones se producen por la actividad de enzimas como la nicotinamida adenina dinucleótido (NADPH) oxidasa, la xantina oxidasa, lipoxigenasa (LPOX), ciclooxigenasa y la óxido nítrico sintasa, entre otras (Figura 3) [93, 92].

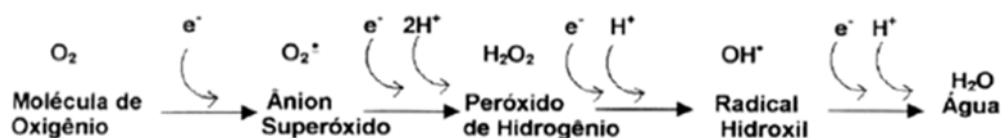


Figura 3: Esquema de producción de las especies reactivas de oxígeno [57].

Para mantener el equilibrio redox homeostático, el organismo dispone de diversos sistemas de defensa endógenos que actúan de manera coordinada. Estos sistemas incluyen principalmente enzimas antioxidantes (como la Superóxido Dismutasa o la Catalasa), enzimas especializadas en la eliminación y/o reparación de las moléculas oxidadas, y sustancias antioxidantes específicas de naturaleza no enzimática [125, 126]. Los antioxidantes se definen químicamente como aquellas sustancias que, actuando a bajas concentraciones en relación con un sustrato oxidable, son capaces de retrasar o prevenir la oxidación de dicho sustrato. Un compuesto es considerado un antioxidante eficaz si cumple una o más de las

siguientes funciones: prevenir la formación de RL en cantidades perjudiciales; estimular los mecanismos de reparación endógena del daño ya causado por el ataque de RL o suministrar entidades químicas que incrementen la capacidad endógena para el secuestro y neutralización de RL [127, 128]. Los agentes antioxidantes pueden ser exógenos y endógenos (Tabla 8):

- **Antioxidantes exógenos:** Se definen como aquellas moléculas que son ingeridas a través de la dieta, solo pueden ser introducidos al organismo de forma voluntaria. La concentración y la diversidad de antioxidantes presentes en la ingesta de un individuo dependen directamente del balance, la calidad y la suficiencia de la alimentación. Por lo tanto, la cantidad de antioxidantes disponibles se correlaciona estrechamente con la adecuación de la dieta y el volumen de alimentos antioxidantes consumidos [129].
- **Antioxidantes endógenos:** son producidos el organismo, como la superóxidodismutasa (SOD), la catalasa (CAT), la glutatiónperoxidasa (GPx) y el glutatión reducido (GSH), los cuales son indispensables para que existan concentraciones basales de ERO y con ello el corazón funcione adecuadamente. Sin embargo, bajas concentraciones de antioxidantes hacen al corazón más susceptible al daño oxidativo [130, 131].

Tabla 8: Clasificación de los antioxidantes [132].

Exógenos	Endógenos
Vitamina E (VE)	Glutación, Coenzima Q. <i>No enzimáticos</i>
Vitamina C (VC)	Ácido úrico, Albúmina. Ácido lipoico, Bilirrubina. Melatonina, Ceruloplasmina.
Betacaroteno (BC)	<i>Endógenos</i>
Flavonoides	SOD/Cu, manganeso, zinc. Catalasa (CAT)/Fe
Licopeno	GPX/Selenio

1.6.1. Biomarcadores de estrés oxidativo.

El uso de biomarcadores de EO surge debido al descubrimiento del incremento del EO en condiciones patológicas. Los biomarcadores poseen la capacidad de ofrecer información diagnóstica, pronóstica y de seguimiento sobre tres niveles progresivos de la enfermedad:

1. Como parámetros medibles del daño a biomoléculas, tales como lípidos y proteínas.
2. Como marcadores funcionales de funciones fisiológicas, por ejemplo, la función cognitiva.
3. Como parámetros relacionados a una patología específica. La utilidad del biomarcador ideal del EO radica en su capacidad de ofrecer indicaciones tempranas de la enfermedad y su progresión.

Un biomarcador del EO aceptable debe ser una entidad química que tenga algunas, o preferiblemente todas, de las características siguientes:

- a) Resultado de un daño oxidativo severo que pueda relacionarse, de manera inobjetable, con la aparición y progresión de la enfermedad.
- b) Accesible en un tejido diana o sustituto válido, que refleje la modificación oxidativa en ese tejido, de forma cuantitativa.
- c) Específico para las ERO bajo estudio y libre de confundirse con factores derivados de la ingestión de alimentos o suplementos nutricionales.
- d) Tener una concentración adecuada para que sea detectable con las técnicas disponibles de análisis químico de manera específica, sensible, reproducible y robusta.
- e) Dispersión baja de los valores de concentración; preferiblemente que la variación intra-muestras en el tiempo sea menor que la variación inter-sujetos.

- f) Estable, no susceptible a la inducción de artefactos o pérdidas durante el manejo, procesamiento, análisis y almacenamiento de las muestras [133, 134].

A continuación, se detallan solo los biomarcadores de EO que han sido utilizados experimentalmente en este trabajo

1.6.1.1. 8-Hidroxideoxiguanosina (8-OHdG)

La 8-OHdG es una forma oxidada de la guanina y es considerada como el mayor inductor de daño oxidativo al ADN; causa mutaciones de transversión de A:T a C:C o G:C a T:A, debido a su apareamiento con adenina o citosina. Estas concentraciones elevadas pueden implicar una mayor exposición a EROs mientras que por el otro lado, podría indicar la presencia de un sistema de reparación completa del ADN que ha sido capaz de mitigar el daño potencial. Por lo tanto, la interpretación de los datos de biomarcadores es fundamental para la comprensión de los complejos procesos que tienen lugar dentro de una célula-tejido [133, 134].

1.6.1.2. Isoprostanos

Los F2-Isoprostanos son moléculas que contienen un anillo de prostano tipo F que, teóricamente, son una familia de compuestos similares a la prostaglandina F2 [135]. Los isoprostanos se diferencian estructuralmente de las prostaglandinas en que las cadenas laterales de la unión del anillo prostano tienen predominantemente orientación cis, mientras que las prostaglandinas poseen exclusivamente cadenas en posición trans. A raíz de estas diferencias, al describir los primeros isoprostanos se adoptó una nomenclatura en paralelo a la de las prostaglandinas.

En cuanto a la concentración tisular, los F2-isoprostanos son los más abundantes. Se encuentran en cantidades cuatro veces superiores que los D2/E2- isoprostanos e isotromboxanos. Actualmente los isoprostanos son considerados los mejores índices

disponibles de lesión por RL. Son productos secundarios de la peroxidación lipídica, cuantificables y de gran estabilidad química. Se pueden medir en orina, plasma, líquido céfalo-raquídeo, condensación espiratoria, lavado broncoalveolar o de forma esterificada en membranas tisulares o en partículas lipídicas circulantes.

Asimismo, la cuantificación de los isoprostanos ha sido propuesta como marcador pronóstico en determinadas patologías como el fallo cardíaco, la hipertensión pulmonar y también como herramienta para evaluar la terapia antioxidante. El hallazgo de niveles significativos de isoprostanos en tejidos y fluidos biológicos de animales y humanos sin patología, indica que existe peroxidación lipídica y que ésta se suprime de forma incompleta por las defensas antioxidantes.

Se han desarrollado también técnicas de inmunoensayo que han demostrado ser más simples y rápidas para la detección de isoprostanos. Para su detección se usan estas técnicas de inmunoensayo, debido a la formación de isoprostanos durante el procedimiento, dado que las muestras se incuban durante horas para permitir la unión de los anticuerpos [136, 137].

1.6.1.3. Estado antioxidante total plasmático

Es un parámetro que ofrece una visión integral de la respuesta antioxidante sistémica frente a un agresor oxidativo. No obstante, su evaluación es inherentemente compleja y depende del fluido, tejido o célula que se pretenda estudiar, dado que cada ambiente biológico presenta diferentes sistemas y una conjunción o integración particular de antioxidantes. Consecuentemente, el tipo de sistema antioxidante predominante es heterogéneo, aspecto que debe considerarse para garantizar la validez de lo que se está evaluando. Las técnicas desarrolladas para medir la CAT de las muestras biológicas valoran la habilidad de los compuestos antioxidantes presentes (que actúan como donantes de un hidrógeno o un electrón) para reducir las especies oxidantes introducidas en el sistema de ensayo (el iniciador). Por lo tanto, estos métodos se clasifican, en general, como métodos

de inhibición directos o indirectos del poder oxidante de una molécula estándar determinada que actúa como iniciador.

La composición de la CAT varía notablemente según la muestra. En el plasma, la capacidad plasmática antioxidante total depende preferentemente de la capacidad y cantidad de moléculas no enzimáticas como la albúmina y el ácido úrico. Cuando la evaluación se realiza en sangre total, la capacidad sanguínea antioxidante total evalúa adicionalmente el aporte de los sistemas celulares, incluyendo las enzimas antioxidantes, el glutatión y la NADPH presentes dentro de los eritrocitos. De forma más específica, la capacidad antioxidante total del eritrocito evalúa los sistemas exclusivos de estos, sin incluir los factores plasmáticos. En el ámbito de las células y los tejidos, se evalúan predominantemente los mecanismos antioxidantes enzimáticos, el glutatión, la NADPH y diversas moléculas antioxidantes endógenas y exógenas. Sin embargo, la participación puede ser mayoritaria de una cierta actividad enzimática o de antioxidantes intracelulares específicos, dependiendo del tipo celular y los orgánulos predominantes. Por último, en la orina, la capacidad urinaria antioxidante total se evalúa midiendo la distribución y la excreción de antioxidantes hidrosolubles endógenos y exógenos. La cuantificación en orina puede proporcionar un reflejo del consumo o del exceso de tales antioxidantes. [138].

1.6.2. Estrés oxidativo en el paciente crítico

En los pacientes críticos, varios procesos fisiopatológicos se asocian con la producción y liberación de grandes cantidades de EROS de forma no regulada. Aunque en condiciones fisiológicas los EROS influyen en los procesos intracelulares y participan en la defensa contra organismos infecciosos, en condiciones críticas se asocian con un posible daño oxidativo sobre las estructuras celulares y con la activación persistente de la respuesta inflamatoria. Los mecanismos asociados con el daño oxidativo son la activación del sistema de monocitos y macrófagos y los neutrófilos, los eventos de isquemia-reperfusión y la producción de EROS intracelular. En pacientes críticos los niveles de EROS aumentan o se reducen los

niveles de antioxidantes y ambas situaciones se relacionan con la gravedad de la enfermedad [136, 137].

Las EROS están implicadas en la patogénesis de múltiples enfermedades, donde ejercen un daño directo o indirecto sobre diversos órganos y sistemas. En el contexto del paciente crítico ingresado en unidades de terapia intensiva, se observa un complejo conjunto de afecciones en las que la sobreproducción y la actividad de las EROS desempeñan un papel etiológico y fisiopatológico central [139, 140, 141, 142, 143].

1.6.3. Grasas y estrés oxidativo en el paciente crítico

Hasta hace pocos años, el consumo dietético abundante de lípidos se vinculaba de manera directa con un riesgo elevado de padecer enfermedades cardiovasculares y cáncer. Sin embargo, los avances recientes en el conocimiento del efecto de la ingesta de grasa sobre los mecanismos moleculares y celulares involucrados en la patogenia de las enfermedades crónicas han modificado este paradigma. Estos nuevos hallazgos abren perspectivas novedosas para la prevención y el tratamiento de dichas patologías, al evidenciar que es la calidad de la grasa dietética lo que ejerce una profunda y determinante influencia sobre la salud a nivel sistémico y metabólico.[141, 144, 143, 145].

El paciente en estado crítico experimenta profundas alteraciones en su metabolismo. Este pasa rápidamente de un estado fisiológico anabólico (caracterizado por el almacenamiento de carbohidratos en forma de glucógeno) a una condición fuertemente catabólica, acompañada de una elevación significativa del gasto energético. Las reservas endógenas de glucógeno se agotan de forma acelerada, a menudo dentro de las primeras 24 horas tras el evento crítico, lo que obliga al organismo a recurrir a la proteína y la grasa como fuentes primarias de energía. Es importante destacar que, a pesar de la movilización de las abundantes reservas de grasa corporal, este proceso no logra inducir un ahorro proteico efectivo,

resultando en un continuo y perjudicial desgaste muscular [146, 147].

Históricamente, se ha observado que los Ácidos Grasos Poliinsaturados (AGPI) ejercen un efecto de disminución en los niveles de colesterol plasmático, mientras que los Ácidos Grasos Saturados (AGS) tienden a incrementarlos. En consecuencia, el reemplazo dietético de los AGS y los Ácidos Grasos Trans (AGT) por AGPI ha sido una de las principales recomendaciones nutricionales establecidas en las últimas décadas para la prevención primaria y secundaria de la ECV[148, 149]. La dieta, sin duda, es un factor de gran importancia en la modulación del EO [150].

La ingesta de una dieta inadecuada, y concretamente, parte de su contenido graso, con una sucesión continua de estados postprandiales, contribuye al desarrollo de sobrepeso, obesidad y síndrome metabólico, preludio de la diabetes y la ECV. En este sentido, el EO, que puede ser modulado por el contenido graso de la dieta, se sitúa como un nexo de unión entre los diferentes componentes del síndrome metabólico. La ingesta de una dieta rica en ácidos grasos monoinsaturados atenúa el estado oxidativo postprandial en pacientes con síndrome metabólico y, por tanto, puede amortiguar la contribución oxidativa al desarrollo y el mantenimiento de los distintos componentes de este síndrome y su evolución posterior hacia la diabetes mellitus y la ECV [135].

El metabolismo de los lípidos y de las lipoproteínas se modifica sustancialmente en el paciente crítico. La actividad de la lipasa sensible a hormonas (Hormone-Sensitive Lipase, HSL), antes conocida como la hidrolasa de ésteres de colesterol (Cholesteryl Ester Hydrolase, CEH), se incrementa en respuesta a las catecolaminas y a las citoquinas inflamatorias. Esto favorece la producción de ácidos grasos provenientes de la movilización de la grasa almacenada en el tejido adiposo hacia el plasma. Los ácidos grasos son depurados por el hígado y reesterificados como triglicéridos. Las EROs reaccionan a todos los tipos de sustratos biológicos y sobre todo a los AGPI [151, 139, 152].

Los lípidos constituyen un sustrato energético crucial para el organismo y representan la principal forma de energía almacenada en el ser humano, donde

se acumulan eficientemente en forma de tejido adiposo. En el organismo, las grasas cumplen funciones esenciales. Los fosfolípidos constituyen los principales componentes estructurales de las membranas celulares, estos ácidos grasos pueden afectar a la membrana celular, tanto por su grado de saturación, como por regular en gran parte la función y el espesor de la membrana [146, 153, 147].

Los ácidos Omega 3 y 6 son AGPI de cadena larga que que el organismo humano es incapaz de sintetizar; por lo tanto, deben ser obligatoriamente aportados a través de la dieta, confiriéndoles su carácter de esenciales. Estos ácidos grasos esenciales ejercen un efecto modulador sobre la respuesta inflamatoria y la hemostasia. Se ha documentado que su acción principal es la disminución en la formación de mediadores proinflamatorios clave, tales como las prostaglandinas E serie 2, las interleuquinas 1 y 2, los leucotrienos y el Factor de Necrosis Tumoral.

En consecuencia, su perfil de acción se traduce en propiedades antiinflamatorias, vasodilatadoras y antiagregantes plaquetarias. [154]. El ácido graso $\omega 6$, ácido araquidónico, es el precursor más importante de eicosanoides mediante la acción de las enzimas ciclooxigenasa (COX) y LPOX. Estos eicosanoides incluyen varias series 2 de prostaglandinas, series 2 de tromboxanos y series 4 de leucotrienos, los mediadores inflamatorios clásicos que juegan un papel importante en la regulación de la función inmunitaria, mientras que a partir del ácido eicosapentaenoico (EPA) se sintetizan, prostaglandinas de la serie 3 y leucotrienos de la serie 5, cuya actividad inflamatoria es menor que las de sus análogos procedentes del ácido eicosatetraenoico [146, 155, 147, 156].

Los AGPI de cadena larga omega-3 (AGPICL $\omega 3$) como el EPA y y el ácido docosahexaenoico (DHA), tras su ingestión, se incorporan rápidamente a los fosfolípidos de las membranas celulares. Una vez allí, pueden ser liberados por enzimas como las lipooxigenasas y las ciclooxigenasas, dando origen a una serie de productos con potentes propiedades citoprotectoras y, notablemente, antiinflamatorias (e.g., resolvinas, protectinas). La evidencia clínica y epidemiológica derivada de múltiples estudios permite afirmar que el consumo de EPA y DHA

puede contribuir significativamente a la prevención y/o tratamiento de diversas patologías en las que la inflamación desempeña un papel preponderante en su desarrollo.

Una de las funciones biológicas más relevantes del ácido graso $\omega 3$ es su capacidad para reemplazar parcialmente al ácido araquidónico ($\omega 6$) en las membranas celulares. Este reemplazo ocurre tanto en la acción inmunitaria como en el proceso inflamatorio, lo que conlleva la disminución en la síntesis de prostaglandinas, tromboxanos y leucotrienos derivados del ácido araquidónico. De este modo, el EPA y el DHA modulan la cascada inflamatoria hacia la resolución[23, 157].

El EPA puede también actuar como sustrato para las COX y LPOX, generando una familia diferente de eicosanoides, las prostaglandinas y los tromboxanos de la serie 3 y los leucotrienos de la serie 5. Los mediadores generados por el EPA son menos potentes que los que provienen del ácido araquidónico [23, 25].

Tanto los ácidos grasos monoinsaturados AGMI como los ácidos grasos poliinsaturados AGPI de la serie n-3 ejercen un efecto de reducción sobre la sensibilidad a las citoquinas y, consecuentemente, atenúan la respuesta inflamatoria sistémica. Este efecto es opuesto al que es causado por los AGPI de la serie n-6. Los AGPI de la serie n-3, específicamente el EPA y el DHA, compiten con los AGPI de la serie n-6 en el metabolismo de la COX a nivel de la membrana celular y en la subsiguiente producción de eicosanoides. Esta competencia es clave, ya que los AGPI de la serie n-3 favorecen la producción de prostaglandinas de la serie tres y leucotrienos de la serie cinco. Este cambio en el perfil de mediadores lipídicos resulta en un descenso significativo en la producción de mediadores proinflamatorios potentes, como la interleukina-1, el factor de necrosis tumoral y la interleukina-6, promoviendo así la resolución de la inflamación [158].

Los eicosanoides derivados de la serie n-3 no solo se limitan a reducir la estimulación inflamatoria, sino que también poseen propiedades inmunosupresoras significativas. Esta acción resulta en la disminución de las respuestas inmunes

proliferativas, en la producción de anticuerpos y linfoquinas, y en la citólisis mediada por células (referencia 49). Por otro lado, la ingesta de una dieta con un alto contenido en AGS induce, a largo plazo en pacientes críticos, una serie de efectos metabólicos perjudiciales, tales como una disminución de los niveles de GPx y un incremento de los niveles de Superóxido Dismutasa (SOD). Adicionalmente, esta ingesta dietética disminuye la sensibilidad a la insulina, promueve la inflamación y favorece el EO.

Se ha observado que una dieta rica en AGMI aumenta la concentración plasmática posprandial de GSH y de su proporción con el glutatión oxidado (GSH/GSSG) y reduce la concentración de lipoperóxidos (LPO), proteínas carboniladas y SOD, por ello la ingesta de una dieta rica en ácidos grasos monoinsaturados atenúa el estado oxidativo y, por tanto, amortigua la contribución oxidativa y su evolución posterior [135].

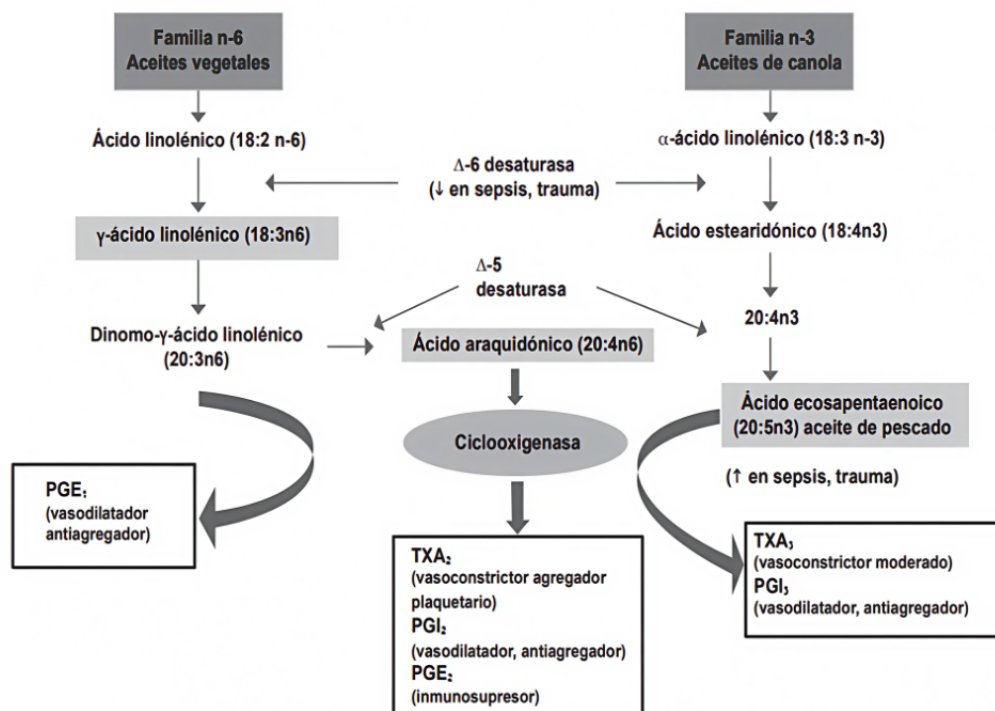


Figura 4: Metabolismo de los AGPI [23].

1.7. INFLAMACIÓN EN EL PACIENTE CRÍTICO

La desnutrición hospitalaria es un problema actualmente conocido, pero aun así sigue siendo la principal causa de morbilidad y mortalidad en los pacientes hospitalizados. Los pacientes en estado crítico son quienes sufren un mayor impacto y más rápido de la enfermedad sobre su estado nutricional, ya que a la incapacidad de ingesta se le agrega el catabolismo aumentado y las alteraciones metabólicas propias de la respuesta inflamatoria sistémica. Durante el estrés metabólico se activan una serie de mediadores tanto del sistema neuroendocrino como del sistema modulador microendocrino.

El paciente crítico presenta una situación de estrés metabólico caracterizada por un intenso catabolismo proteico con importantes alteraciones metabólicas que aumentan sus necesidades energéticas y proteicas, pudiendo desarrollar rápidamente desnutrición proteica. Se produce un estado inflamatorio caracterizado por un aumento en las concentraciones plasmáticas de citoquinas proinflamatorias TNF, Interleuquinas IL-6 y IL-8, disminución de las citoquinas reguladoras IL-1, IL-2, IL-10 e Interferón γ IFN, desmedida activación del sistema monocito/macrófago, descenso de la proliferación linfocitaria y menor potencia bactericida de los neutrófilos. Como consecuencia, el estado pro-inflamatorio y la desnutrición proteica afectan el sistema inmunológico y las defensas antibacterianas, se perturba la ecología normal de la microflora residente, y se producen cambios en la arquitectura de la mucosa [159, 160, 161, 162, 163].

La inflamación se define como la respuesta no específica inicial ante la lesión tisular producida por un estímulo mecánico, químico o microbiano. Es una respuesta rápida, celular y humoral controlada, en la cual los macrófagos y células endoteliales son activadas en respuesta a elementos bacterianos. Esta reacción tiene componentes antiinflamatorios y proinflamatorios y se producen unos eventos fundamentales en el desarrollo de este proceso:

- La vasodilatación, que se caracteriza por aumento del diámetro vascular y del flujo sanguíneo, exudación de líquido rico en proteínas y migración de leucocitos hacia el sitio de la injuria.
- Incremento de la permeabilidad microvascular, el cual se debe a la modificación de las células endoteliales y al desarrollo de orificios transítotoplasmáticos en dichas células.
- Migración leucocitaria. La exudación del fluido rico en proteínas facilita el movimiento de los leucocitos a la superficie endotelial de las vénulas y los capilares, lo cual se define como marginación.
- La activación de las células endoteliales por las citoquinas proinflamatorias tales como el TNF causa una unión de los leucocitos a dichas células mediada por factores quimiotácticos entre los que se encuentran las quemoquinas, productos bacterianos y componentes del complemento.
- Coagulación, iniciándose con la activación del endotelio secundario a la influencia de productos bacterianos como la endotoxina (LPS) y los mediadores de la inflamación [164].

II – JUSTIFICACIÓN

II – JUSTIFICACIÓN

Los pacientes críticos ingresados en la UCI presentan un estado metabólico profundamente alterado, caracterizado por una intensa respuesta inflamatoria sistémica, estrés oxidativo aumentado y alteraciones en la composición corporal, lo cual contribuye significativamente a su morbilidad y mortalidad. En este contexto, la NP se convierte en una herramienta terapéutica esencial cuando la vía enteral no es viable o suficiente, siendo su composición un factor determinante en la evolución clínica de estos pacientes. Particularmente, el tipo de lípidos utilizados en las fórmulas de NP puede modular las respuestas inflamatorias e inmunológicas, debido a la influencia de los ácidos grasos en la producción de eicosanoides, citoquinas y especies reactivas de oxígeno. Las emulsiones lipídicas tradicionales, basadas en aceites ricos en ácidos grasos omega-6, se han asociado con un perfil proinflamatorio. En contraste, emulsiones más recientes que incorporan lípidos con ácidos grasos omega-3, aceite de oliva o lípidos estructurados ofrecen un potencial efecto inmunomodulador y antioxidante, lo que podría traducirse en mejores resultados clínicos.

Por otro lado, la evaluación de biomarcadores de inflamación, estrés oxidativo y parámetros de BIA, permiten un monitoreo más preciso del estado metabólico y nutricional del paciente crítico, así como de la eficacia de las intervenciones nutricionales. Actualmente, la evidencia clínica sobre los efectos diferenciados de las distintas emulsiones lipídicas en el contexto crítico es aún limitada y, en muchos casos, contradictoria. Este estudio busca comparar directamente dos fórmulas de nutrición parenteral con diferente composición lipídica, midiendo su impacto sobre el estado inflamatorio, el estrés oxidativo, la evolución clínica y los parámetros de BIA en pacientes críticos durante los primeros siete días de hospitalización. Esto permitirá generar información valiosa para la optimización del soporte nutricional en cuidados intensivos, favoreciendo la individualización de las terapias y potencialmente mejorando los desenlaces clínicos. Por tanto, este

trabajo se justifica no solo por su relevancia clínica y científica, sino también por su potencial impacto en la calidad de atención nutricional, la toma de decisiones médicas y la reducción de complicaciones asociadas a la terapia nutricional en pacientes críticamente enfermos.

III – OBJETIVOS

III – OBJETIVOS

3.1. OBJETIVO PRINCIPAL

Analizar si la nutrición parenteral con 2 emulsiones lipídicas diferentes tiene efecto diferente sobre marcadores bioquímicos del estado nutricional, oxidativo e inflamatorio en el paciente quirúrgico crítico que precisa nutrición parenteral.

3.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Investigar si se presentan diferencias en la modificación de niveles de las diversas fracciones lipídicas entre los dos grupos de pacientes quirúrgicos críticos incluidos en el estudio que precisan de nutrición parenteral.
- Analizar las variaciones intergrupos en los parámetros bioquímicos marcadores de respuesta nutricional.
- Conocer si existen diferencias intergrupos en los marcadores de inflamación y estrés oxidativo.
- Evaluar la composición corporal de pacientes ingresados en estado crítico.
- Analizar las diferencias intergrupos existentes en el curso clínico del paciente.

IV – MATERIAL Y MÉTODO

IV – MATERIAL Y MÉTODO

4.1. DISEÑO DEL ESTUDIO

Este trabajo se trata de un ensayo clínico fase IV-V, de eficacia y seguridad, de no igualdad, unicéntrico en las condiciones de uso autorizadas, prospectivo, aleatorizado, ciego, comparativo, con dos grupos de pacientes quirúrgicos que precisaron NP como soporte nutricional desde el ingreso en la UCI hasta el fin de la NP por exitus o paso a otro tipo de nutrición. Incluye el seguimiento en planta de cirugía tras el alta en UCI.

Los estudios de no igualdad con potencia estadística completa, aleatorizados, unicéntricos, de grupos paralelos y controlados con tratamiento activo, constituyen un diseño experimental asentado para establecer la no igualdad de un tratamiento en investigación, y normalmente son aceptados como pruebas rigurosas de la efectividad del tratamiento.

El criterio de valoración principal (variaciones en las fracciones lipídicas) según el tipo de lípido empleado en la NP es un criterio de valoración indirecto de la acción de los distintos lípidos. El diseño del estudio propuesto permite una evaluación de las fracciones lipídicas según el lípido utilizado en la Nutrición parenteral. El periodo de tratamiento desde inicio hasta 7 días es tiempo suficiente, según las fuentes bibliográficas, para establecer la no igualdad de cualquiera de los dos lípidos, que en este trabajo se extendió hasta 28 días como tiempo máximo de seguimiento en cada paciente [165, 166, 167, 168, 169, 170, 171, 172]. Se hizo una evaluación basal tras el ingreso en UCI, valorando el estado nutricional y estabilidad hemodinámica. Periodo de selección: día 1 al 5 post ingreso en UCI, paciente estable con necesidad de NP. Explicación y obtención del Consentimiento informado.

4.1.1. Fase de tratamiento activo (o aleatorización)

Desde inicio NP hasta 7 días de la misma los sujetos que cumplieron los requisitos de inclusión fueron aleatorizados a recibir NP con uno u otro lípido. La aleatorización que se hizo mediante método de aleatorización en bloques balanceados estuvo en poder del farmacéutico preparador de la mezcla de NP, permaneciendo oculta para el resto del equipo hasta la terminación de estudio de los datos. La NP se administró de acuerdo a las Guías y Recomendaciones nacionales e internacionales actuales de actuación en el soporte nutricional del paciente crítico. La asignación se hizo a 2 grupos de pacientes con soporte nutricional.

Grupo I: La NP tiene como base lipídica una solución basada en aceite de oliva (80%) y aceite de soja refinado (20%) proporción de ácidos grasos esenciales / ácidos grasos totales del 20%. (Clinoleic)

Grupo II: La NP tiene como base lipídica una solución basada en mezcla de soja (30%), coco (30%), oliva (25%) y pescado(15%), (20%) proporción de ácidos grasos esenciales / ácidos grasos totales (SMOF lipid)

Las formulaciones de NP solo difieren el tipo de lípidos. Cada una de las formulaciones se ajustan en contenido proteico y calórico a las necesidades del paciente: en la fase catabólica 25 kcal/kg y 1.3 g de proteínas/kg de paciente; y en la fase anabólica 30 kcal/kg y 1.2 g de proteínas/kg.

Aporte proteico: 1.4 g de proteínas/kg/día (0.22 g/Kgdía) en la primera semana, el resto y 1.3 g de proteínas/kg/día (0.20 g/kd/día). En presencia de insuficiencia renal aguda se ajustó el aporte de nitrógeno entre 0.6-0.8 g/kg

Los HC se administraron en forma de glucosa, sin sobrepasar 5g/Kg/día

El aporte de lípidos fue 0.7-1.5 g/Kg/día La relación calorías no proteicas proporcionadas por HC/Lípidos fue del 60/40% de las calorías no proteicas. Cada día se realizó en cada paciente el seguimiento de la situación clínica. Cada 7 días se

obtuvieron los datos analíticos hasta la terminación de la NP o hasta los 28 días con NP [23, 25]

Las soluciones de NP fueron preparadas bajo campana de flujo laminar por el servicio de Farmacia en una bolsa de 3 en 1. La administración de NP se realizó a través de acceso venoso central, preferentemente subclavia o en su defecto yugular, mediante bombas de infusión volumétricas.

Si el paciente era dado de alta a planta de Cirugía con NP, se continuó el estudio hasta su terminación con NP o hasta un máximo de 28 días con NP. El estudio se completó con una visita al alta hospitalaria, y una llamada telefónica a domicilio cuando pasaban 6 meses de la finalización de la NP, para comprobar situación clínica. Se administró oligoelementos y vitaminas, así como los minerales necesarios diariamente.

No se permitió tratamiento concomitante con infusiones continuas de propofol o con otros fármacos que usen emulsiones lipídicas como vehículo. El protocolo de control de glucemia se indica para mantener al paciente en niveles 150-180 mg/día, según protocolo habitual en Medicina Intensiva del hospital, de acuerdo con las recomendaciones de la Society of Critical Care Medicine [27, 173, 174, 175, 29, 176, 177]

Tabla 9: Composición de las fórmulas parenterales.

Composición %	CLINOLEIC®	SMOFLIPID®
Caprílico	-	16
Caprico	-	11
Mirístico	-	1
Palmítico	12	9
Estearico	2	3
Ácido Oleico	65	28
Linoleico	17	19
Linolénico	3	2
EPA	-	2
DHA	-	2
Araquidónico	0.5	0.5
Alfa Tocoferol	0.75	3.90
Relación $\Omega 6/\Omega 3$	7	2.5
Osmolaridad	270	380
Origen del lípido	Oliva 80%, Soja 20%	Soja 30%, Coco 30%, Oliva 25%, Pescado 15%
Vitamina E	30 mg/L	200 mg/L

El tratamiento se administró en régimen abierto (sin enmascaramiento) durante todo el estudio. En la bolsa de NP solamente hacia referencia la cantidad de lípidos y en ningún momento el tipo.

09/05/2018		09/05/2018		Volumen total	Vel. infusión
				2435.0 ml	101.46 ml/h
Componente	Cantidad	Unidad	Componente	Cantidad	Unidad
Aminoácidos	96.9	g.	Nitrógeno	15.3	g.
Lípidos	50.56	g.	Glucosa	250.0	g.
Tipo Lípido			Cloruros	72.23	mEq.
Sodio	69.05	mEq.	Fosfato	10.75	mMol.
Potasio	50.0	mEq.	Acetato	148.5	mEq.
Calcio	11.0	mEq.			
Magnesio	11.0	mEq.	Selenio	0.08	mg.
Zinc	5.0	mg.	Oligoeleme.	10.0	ml.
Vitaminas	10.0	ml.	KCal no Prot.	1505.05	kcal.
KCal. Totales	1895.2	kcal.			
Osmolaridad	1085.26	mOsm/L	Kcal NP/g N	98.37	
Rela HC/LIP	66.4/33.6		Peso Teórico	2566.79	g.
Tiempo infus.	24.0	h.			
No administrar después del:				12/05/2018	
Conservación: Entre 4 y 8 grados. No añadir medicamentos.					

Figura 5: Etiqueta de la composición nutricional de la fórmula en la bolsa de NP .

4.1.2. Criterios de inclusión

Pacientes quirúrgicos mayores de 18 años que ingresaron en la UCI y que precisaron NP al menos 5 días (en los 5 primeros días de ingreso en UCI) y que tuvieran cumplimentada la hoja de consentimiento informado.

4.1.3. Criterios de exclusión

Obesidad mórbida (IMC >40%), insuficiencia renal crónica (creatinina >de 4 o diálisis crónica), hiperlipemia (>350 mg/dl colesterol, >300 mg/dl triglicéridos) inmunodeficiencias (congénitas conocidas o infección por VIH), enfermedad hepática definida como uno de los siguientes: hipertensión rotal con sangrado gastrointestinal al ingreso, ascitis de origen hepático, bilirrubina superior a 3 mg/dl de origen hepático o encefalopatía hepática >grado II. Neoplasia con metástasis en estadio terminal, pancreatitis aguda grave, quimioterapia o radioterapia durante 1

mes anterior al estudio.

4.1.4. Criterios de suspensión, abandono y fin de estudio

Se considerará suspensión temporal de la administración de la NP cuando esta sea menor a 48 horas. Se especifica si la existencia de los siguientes efectos adversos lleva a la retirada del tratamiento: hipertrigliceridemia >400, insuficiencia hepática relacionada con NP, otras complicaciones relacionadas con NP.

Fin del estudio, primera fase: finalizada la NP 28 días post inicio de la NP o exitus. Segunda fase: alta hospitalaria y 6 meses post inicio de la NP. Duración del estudio 2 años de inclusión de los pacientes, con recogida de datos hasta los 6 meses iniciales del 3º año.

4.1.5. Variables de estudio

- Edad
- Sexo
- Talla
- IMC
- Escala de disfunción multiorgánica (SOFA)
- Patología responsable de la NP
- Análisis de CC por BIA
- Escala de gravedad (APACHE II)
- Datos bioquímicos séricos para evaluación del estado nutricional:
 - Albúmina

- Colesterol
- Linfocitos totales
- Prealbúmina
- Transferrina
- Parámetros lipídicos séricos:
 - Colesterol
 - Triglicéridos
 - HDL colesterol
 - ApoA
 - ApoB
- Parámetros hepáticos séricos:
 - Bilirrubina Total
 - Glutámico-oxalacético transaminasa (GOT)
 - Glutámico-pirúvico transaminasa (GPT)
 - Gamma-glutamyl transferasa (GGT)
- Marcadores de inflamación y EO:
 - TAS
 - PCR
 - 8-hidroxideoxiguanoisina
 - Interleuquinas séricas (IL6 e IL1)
 - $\text{TNF}\alpha$
 - MCP-1
 - Isoprostanos

- Datos de evolución: diariamente se hizo una visita clínica a cada paciente, en la que se obtuvieron los datos de: tolerancia, continuidad de la indicación de la NP y aparición de complicaciones: Aparición de Infección relacionada con catéter, Bacteriemia primaria, Infección de herida quirúrgica, Absceso intraabdominal y/o peritonitis y Neumonía asociada a ventilación mecánica. Todos estos datos se recogieron cada 7 días hasta la terminación de la NP y se reflejaron en el cuaderno de recogida de datos.

Los datos de laboratorio se recogieron en el laboratorio del Hospital General Reina Sofía, según el protocolo habitual de pacientes con NP. En cuanto a los marcadores inflamatorios y de EO, se recogió la sangre de la misma extracción habitual analítica, y se reservó, conservándola a -80° en la cámara existente en el mismo Hospital; periódicamente la doctoranda responsable del transporte de las muestras debidamente identificadas con nº anónimo al congelador de -80°C de los laboratorios de la UCAM.

4.1.6. Tamaño de la muestra

El criterio de valoración para la comparación principal es la diferencia existente en la evolución de las fracciones de lípidos cada 7 días y al terminar el estudio para conseguir una potencia del 80% para rechazar la hipótesis nula (H_0) de que la diferencia entre las proporciones p_1 y p_2 es inferior al límite de No Inferioridad, mediante una prueba asintótica Normal para proporciones unilateral (de No-Inferioridad) para dos muestras independientes, teniendo en cuenta que el nivel de significación es del 0,5, y asumiendo que la proporción en el grupo 1 (Clinoleic) es del 85%, la proporción en el grupo II (SMOF lipid) es del 75%, la proporción de unidades experimentales en el grupo de I respecto el total es del 50% y el límite de No-Inferioridad es del 10%. Se propuso incluir 40 unidades experimentales en el grupo de Referencia y 40 unidades en el grupo Experimental, totalizando 99 unidades en el estudio.

4.1.7. Identificación y aleatorización de los pacientes

Todos los pacientes reclutados se identificaron mediante una clave y solo el investigador sabía a quién corresponde cada clave, manteniendo custodiadas las listas de los pacientes con su clave, lo que permitió una identificación y comprobación posterior, si fuera necesario. Todos los pacientes incluidos en el estudio fueron aleatorizados en una proporción de 1:1 al recibir una fórmula u otra. La división de los pacientes se realizó con una aleatorización por bloques. Se crearon bloques de 6 celdas, cada una de las celdas hacía referencia una de las dos fórmulas de tratamiento. En cada uno de los bloques había un nuevo balanceado de las posibles fórmulas, el número de bloques era igual al número de pacientes entre el número de celdas por bloque (Figura 6).

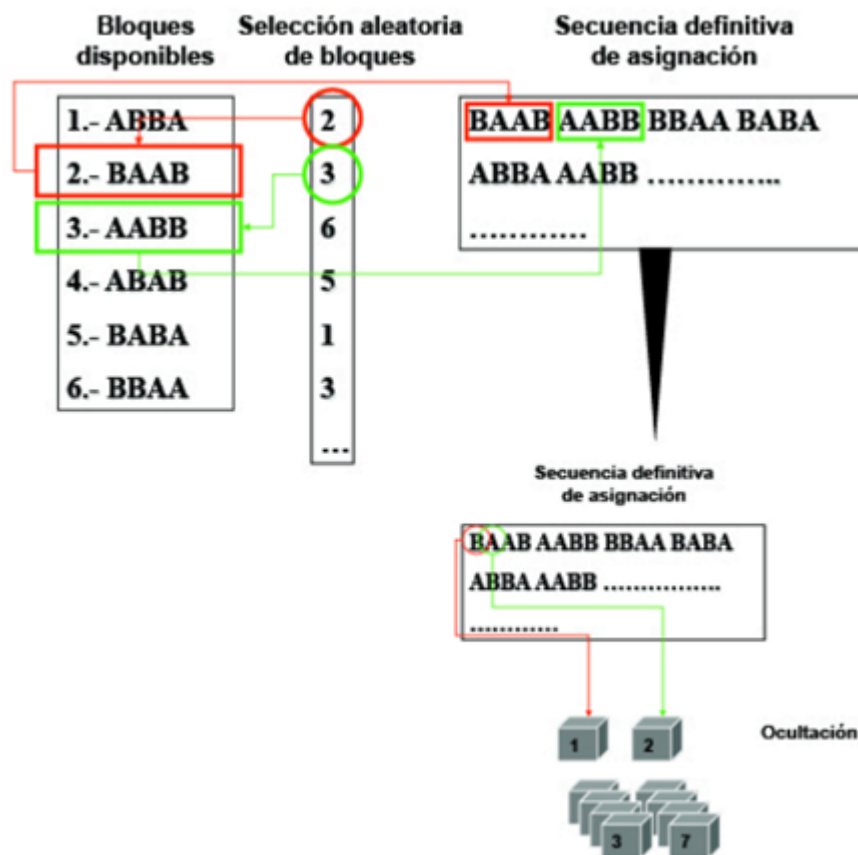


Figura 6: Creación de bloques balanceados [178].

4.1.8. Acontecimientos Adversos

Son signos, síntomas u otros eventos no deseables que se producen en el transcurso del estudio, estén o no relacionados con la especialidad farmacéutica del estudio. Todos los acontecimientos adversos se registraron en la historia clínica del paciente y en el cuaderno de recogida de datos, registrando la fecha de comienzo y de resolución, la intensidad y sus consecuencias sobre la administración de la NP, haciendo referencia a si el efecto adverso tiene relación con el fármaco a estudio. Si el efecto adverso es grave tenga o no que ver con el fármaco, se comunicó al responsable de Farmacovigilancia de la Región de Murcia.

4.1.9. Aspectos éticos

El estudio presente estuvo guiado por las BPC, Principios de la Declaración de Helsinki (2008 Seúl) Convenio de Oviedo (20 de octubre 1999), Ley 147/2007 de Investigación biomédica, Real Decreto 1344/2007 que regula la Farmacovigilancia de medicamentos de uso humano, Resolución de la dirección Gerencia del SMS, instrucción 2/2008 que establece el procedimiento y requisitos para la realización de ensayos clínicos con medicamentos en los centros sanitarios del Sistema Murciano de Salud (SMS). El estudio cumple la ley orgánica de 2007 de protección de datos de carácter personal. El estudio fue valorado por el Comité de ética de Investigación Clínica (CEIC) del Hospital Universitario Reina Sofía de Murcia.

4.1.10. Limitaciones del estudio

Se trata de un ensayo clínico promovido por el investigador para evitar el sesgo que podría presentarse si el promotor fuese la industria farmacéutica; por tanto creemos que los resultados podrán ser aplicables en la práctica clínica de una forma fiable.

El número de tamaño muestral no ha podido ser el calculado en anterior apartado, ya que se han incluido en el estudio todos los pacientes que ingresaban en UCI del Hospital y cumplían criterios de inclusión, durante los tres años contemplados en el diseño del proyecto de investigación, aprobado por el Instituto de Salud Carlos III.

4.2. ANÁLISIS DE LA COMPOSICIÓN CORPORAL

El equipo con el que se analizó la CC mediante impedancia bioeléctrica fue un analizador vectorial EFG, equipo Bioelectrical Impedance Anlalyser, modelo EFG ElectroFluidGraph, fabricante Akern S.r.l. Florencia Con este equipo se obtuvieron los siguientes datos para cada uno de los pacientes incluidos en el estudio: R_z , X_c , ángulo de fase, metabolismo basal (BMR), MG, masa magra, masa celular, MM, ACT, agua extracelular (ECW), agua intracelular (ICW), IMC, intercambio Na/K, masa celular corporal (BCM) y excreción urinaria de Creatinina.



Figura 7: Analizador de composición corporal.

El software necesario para trabajar con el equipo de BIA y análisis estadístico de los datos fue:

- EfgConnect Gestion de datos enviados a través del puerto serial del aparato al PC.

- Bodygram_Pro es un software multifuncional BIA para el análisis médicamente validado de la CC y la hidratación que abarca todas las edades y tipos constituciones. Operando bajo Windows® XP, 7 u 8 (32 y 64 bits).
- SPSS v.23 de Windows

Se realizaron mediciones de peso, talla e impedancia bioeléctrica a todos los pacientes incluidos en el estudio. Las mediciones se realizaron siempre en las mismas condiciones:

Colocar al paciente decúbito supino, el paciente deberá, en la medida de lo posible, abrir ligeramente los brazos unos 30° y las piernas unos 45° con respecto al tronco (Figura 8)

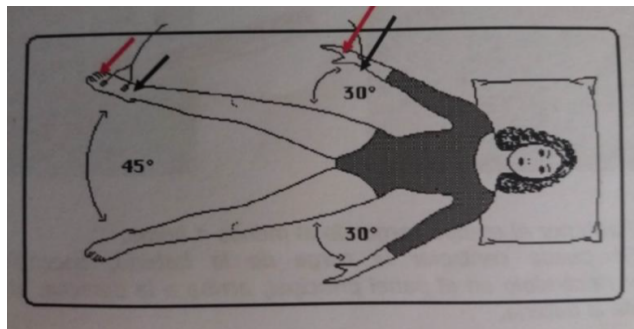


Figura 8: Situación del sujeto para la medición de BIA.

Limpiar la piel, en la zona de colocación de los electrodos antes de la colocación de los mismos, con alcohol. Eligiendo preferiblemente el lado no dominante del paciente. Si es portador de acceso vascular se elegirá el lado opuesto para realizar la medición.

Ubicar correctamente los electrodos superficiales, se utilizan electrodos desechables y adhesivos, que tienen gel electrolítico sólido, como los que se suelen manipular en electrocardiografía y electrofisiología.

Tanto en los miembros superiores como inferiores, los electrodos inyectoros se ubicaron, respectivamente, justo debajo de la falange metacarpiana en el medio



Figura 9: Lugares de ubicación de los electrodos en pie y mano.

del dorso de la mano y justo debajo del arco transversal, en la cara dorsal del pie, inmediatamente por detrás de la segunda falange metatarsiana.

En tanto que los electrodos detectores se colocaron en el centro de la muñeca junto al proceso estiloides y en la región dorsal del pie, en una distancia equidistante entre el maléolo tibial y peroneo. Los cables se ajustaron a los electrodos a través de pinzas y siempre ubicando el extremo negro proximal y el rojo distal (Figura 9).

Durante la medición:

- Cuidar que el paciente y los cables estén alejados de cualquier aparato que emita radiaciones, y que estos no toquen el suelo o estén entrelazados.
- Evitar movimientos bruscos e inspiraciones profundas durante la medición, cuyo tiempo es de aproximadamente cinco minutos, ya que se pueden ver afectados los parámetros que registra el equipo.

Los pacientes que verificaban los criterios de inclusión eran analizados en su CC mediante BIA a dos tiempos diferentes:

- En el ingreso hospitalario, obteniéndose los datos basales, iniciales o T0.
- A la semana del ingreso hospitalario, obteniéndose los datos finales o T1

4.3. ANÁLISIS DE MARCADORES BIOQUÍMICOS SÉRICOS

4.3.1. Extracción y preparación de muestras

A todos los pacientes incluidos en el estudio se les realizaron análisis bioquímicos sobre muestras sanguíneas obtenidas al ingreso hospitalario y a los 7 días de la fecha del ingreso. Las analíticas se realizaron sobre la orina y el suero obtenido de la sangre colectada de la población en estudio. Dichas muestras, se conservaron en alícuotas en un ultra congelador Froiblabo Biomemory -80°C hasta su análisis.

La extracción de sangre y la recolección de muestras de orina se realizó en la UCI por el personal sanitario, al ingreso del paciente (T0) y a los 7 días de su estancia en UCI (T1). Las muestras sanguíneas se extrajeron y se dejaron a temperatura ambiente en posición vertical hasta que coagularon y se inició la retracción del coágulo (30-40 minutos después de obtener la muestra). Posteriormente se centrifugaron los tubos a 2500-3000 rpm (5- 10 min) para separar el suero del coágulo.

Esta separación conviene realizarla dentro de las dos horas siguientes a la toma de muestras para evitar el intercambio de compuestos entre las células y el suero y su deterioro. Se cogió el suero que corresponde a la parte superior del tubo centrifugado, evitando coger el coágulo o el gel. El suero obtenido se dividió en partes alícuota y almacenó a -80°C en el congelador, así como también se congelaron a esa temperatura las alícuotas de las muestras de orina.

4.3.2. Isoprostanos y 8-OHdG

El equipo que se utilizó para la determinación de Isoprostanos y 8-OHdG fue un automatizador de kit de ensayo inmunoabsorbente enzimático (ELISA), modelo DS2® 2-Plate ELISA Processing System, fabricante Dynex TM. Control software: DS-Matrix™ (Figura 10).



Figura 10: Equipo autoanalizador de microplacas modelo DS2® 2-Plate ELISA.

DS2 ofrece la automatización de muestras y resultados de ensayos de microplacas, mediante la dilución y distribución de muestra, incubación, lavado y dispensación de reactivos y lectura con reducción automática de datos y de calidad.

El material necesario para el análisis de isoprostanos, además del equipo anterior, es:

- Pipetas ajustables (10-1,000 μL) y puntas desechables
- Tubos de microcentrífuga
- Vasos, matraces y cilindros según sea necesario para la preparación de reactivos
- Lector de microplacas con filtro de 450 nm
- Agua desionizada
- 3 M de ácido sulfúrico
- TMB: Contiene 3, 3', 5, 5'-tetrametil-benzidina en un tampón ligeramente ácido.
- Urinary Isoprostane ELISA Kit.

El material necesario para análisis de 8-OHdG además del equipo anterior es:

- Agua destilada.
- Micropipetas de 50 μ L y puntas de pipeta.
- Micropipeta de 8 canales (50 - 200 μ L) y puntas de pipeta
- Bandejas de reactivos para micropipetas de 8 canales
- Incubadora a 37 ° C
- Lector de placas de microtitulación (longitud de onda de medición = 450 nm)

4.3.2.1. Determinación de 8-hidroxideoxiguanosina

Este análisis se realizó en el laboratorio de Bioquímica especial del Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca (Murcia), sobre muestras de suero, utilizando el kit 8OHdG, NNS-KOG-200SE-EX de JaICA Japan Institute for the Control of Aging. Es un ensayo ELISA, con el que trabajamos, siguiendo los pasos siguientes en el procedimiento de ensayo:

Este análisis se realizó sobre muestras de suero, utilizando el kit 8OHdG ELISA Kit, numero de referencia FR08, Oxford biomedical research (Figura11).

Poner todos los reactivos y muestras a temperatura ambiente (20-25°C) antes de usar.

- a) Reconstituir el anticuerpo primario con la solución de anticuerpo primario.
- b) Agregar 50 μ L de muestra o Standard por pocillo.
- c) Añadir 50 μ L de anticuerpo primario reconstituido por pocillo. Agitar el plato de lado a lado y se mezcla completamente. Cubrir la placa con cinta adhesiva, asegurándose de que esté bien sellada. Incubar a 37 ° C durante 1 hora.

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	Blanco (x3)			x	x	x	x	x	x	x	x	x
B	Standard 0.5 ng/mL			Muestra- 1			Muestra- 7			Muestra- 13		
C	Standard 2 ng/mL			Muestra- 2			Muestra- 8			Muestra- 14		
D	Standard 8 ng/mL			Muestra- 3			Muestra- 9			Muestra- 15		
E	Standard 20 ng/mL			Muestra- 4			Muestra- 10			Muestra- 16		
F	Standard 80 ng/mL			Muestra- 5			Muestra- 11			Muestra- 17		
G	Standard 200 ng/mL			Muestra- 6			Muestra- 12			Muestra- 18		
H	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x

Figura 11: Distribución de blanco, patrones y muestras en la placa de micropocillos para 8-hidroxideoxiguanosina.

- d) Mezclar 1 volumen de la solución de lavado con 4 volúmenes de agua destilada.
- e) Verter el contenido de los pozos en el fregadero. Pipetear 250 μ L de solución de lavado en cada pocillo. Después del lavado a fondo sacudiendo la placa de lado a lado, deseche la solución de lavado. Invertir placa contra una toalla de papel limpia para eliminar cualquier tampón de lavado restante. Repetir y lavar dos veces más. No se recomienda el uso de lavadoras o aspiradores.
- f) Reconstituir el anticuerpo secundario con la solución secundaria de anticuerpo.
- g) Agregar 100 μ L de anticuerpo secundario constituido por pocillo. Agitar el plato de lado a lado y mezclar completamente. Cubrir la placa con una tira adhesiva. Incubar a 37 ° C durante 1 hora.
- h) Al final del período de incubación, repetir el lavado como en el paso E.
- i) Preparar la solución de sustrato. Agregar 1 volumen de Chromatic Solution a 100 volúmenes de Diluting Solution justo antes de usar. Agregar 100 μ L de solución de sustrato por pocillo. Agitar el plato de lado a lado y mezclar completamente. Incubar a temperatura ambiente durante 15 minutos en la oscuridad.
- j)) Agregar 100 μ L de la Solución de Terminación de Reacción. Agite el plato de lado a lado y mezclar completamente.

k) Medir la absorbancia a 450 nm usando un lector de placas.

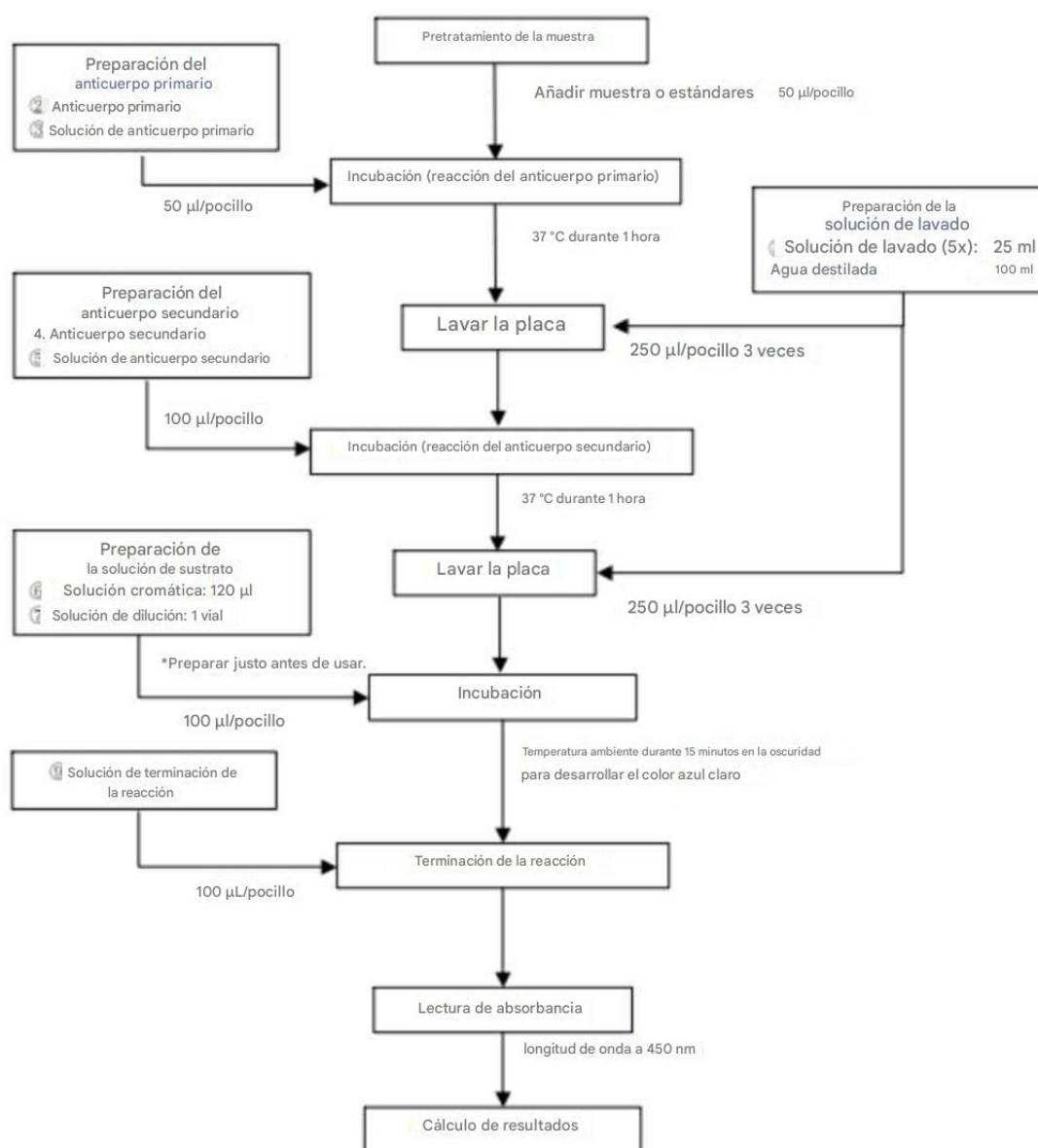


Figura 12: Procedimiento para el análisis de 8-hidroxiguanosina.

Los análisis bioquímicos sanguíneos se analizaron con las técnicas incluidas en los protocolos de trabajo del hospital, que se realizaron de forma automatizada siguiendo el trabajo normalizado dentro del laboratorio.

4.3.2.2. *Determinación de Isoprostanos*

Este análisis se realizó en el laboratorio de Bioquímica especial del Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca (Murcia), sobre muestras de orina, utilizando el kit Urinary Isoprostane ELISA Kit, numero de referencia EA85, de Oxford Biomedical Research.

Para llevar a cabo la determinación el primer paso consistió en la preparación de los reactivos como sigue:

- Tampón de lavado diluir con agua desionizada y mezclar antes de su uso.
- Conjugado de 15-isoprostano F2t HRP: Diluir con tampón de dilución

Para el análisis de las muestras, es aconsejable el tratamiento previo de las mismas con glucuronidasa, como se indica a continuación:

- Por cada 100 μ L de orina a analizar, agregar 5 μ L de Glucuronidasa. Sellar el tubo y voltear para mezclar.
- Incubar la mezcla a 37 ° C durante 2 horas.
- La muestra ahora está lista para la dilución y el análisis. Alternativamente, las muestras pueden congelarse a -70 ° C y evaluado en una fecha posterior. Las muestras deben diluirse con tampón de dilución.

La preparación de los diferentes patrones (para elaborar con ellos la curva patrón) se muestra en la Tabla10

Tabla 10: Preparación de diluciones de Isoprostanos.

Patrón	15-Isoprostanos (ng/mL)	Tampón de dilución (μ L)	Volumen de transferencia (μ L)	Fuente / Volumen final (μ L)
S7	100	450	50	Standard Stock / 300
S6	50	200	200	S7 / 300
S5	10	400	100	S6 / 300
S4	5	200	200	S5 / 300
S3	1	400	100	S4 / 400
S2	0.1	900	100	S3 / 500
S1	0.05	500	500	S2 / 1000
B0	0	300	—	— / 300

El procedimiento del ensayo, se realizó siguiendo los pasos indicados en el protocolo del kit:

- Agregar 100 μ L de patrones o muestras diluidas a cada pocillo (con tampón de dilución).
- Agregar 100 μ L de conjugado de 15-isoprostano F2t HRP diluido a cada pocillo omitiendo el pocillo para Reactivo en blanco (RB) Agregar 100 μ L de tampón de dilución en lugar de conjugado en el blanco de reactivo. Incubar la placa durante 2 horas a temperatura ambiente.
- Lavar los pozos de acuerdo con el siguiente procedimiento de lavado:
 - a) Retirar el contenido de cada pocillo mediante la inversión de la placa.
 - b) Tocar el contenido restante de la placa en una toalla de papel sin pelusa.
 - c) Agregar 300 μ L de tampón de lavado.
 - d) Dejar reposar de 2 a 3 minutos.
 - e) Repetir el procedimiento dos veces más, luego se continúa con el paso "f".
 - f) Retirar el contenido de cada pocillo mediante la inversión de la placa en un dispositivo de eliminación apropiado.
 - g) Tocar el contenido restante de la placa en una toalla de papel sin pelusa.

- Agregar 200 μ L de sustrato TMB a cada pocillo.
- Incubar durante 20 - 40 minutos hasta que se observe un tono azul apreciable para el B0.
- Agregar 50 μ L de ácido sulfúrico 3 M a cada pocillo para detener la reacción. El color con cambio de azul a amarillo.
- Leer la placa a 450 nm (Figura 13).

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	S7	S7	U1	U1	U9	U9	U17	U17	U25	U25	U33	U33
B	S6	S6	U2	U2	U10	U10	U18	U18	U26	U26	U34	U34
C	S5	S5	U3	U3	U11	U11	U19	U19	U27	U27	U35	U35
D	S4	S4	U4	U4	U12	U12	U20	U20	U28	U28	U36	U36
E	S3	S3	U5	U5	U13	U13	U21	U21	U29	U29	U37	U37
F	S2	S2	U6	U6	U14	U14	U22	U22	U30	U30	U38	U38
G	S1	S1	U7	U7	U15	U15	U23	U23	U31	U31	U39	U39
H	B0	B0	U8	U8	U16	U16	U24	U24	U32	U32	RB	RB

Figura 13: Distribución de blanco(B), patrones (S) y muestras (U) en la placa de micropocillos para isoprostanos..

4.3.3. Determinación de MCP-1

Este análisis se realizó en el laboratorio de Bioquímica especial del Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca (Murcia), sobre muestras de suero, utilizando el kit HUMAN MCP-1 ELISA, ISK00220-01 de AVISCERA BIOSCIENCE. Es un ensayo ELISA, con el que trabajamos, siguiendo los pasos siguientes en el procedimiento de ensayo:

Este análisis se realizó sobre muestras de suero, utilizando el kit HUMAN MCP-1 ELISA Kit, numero de referencia 20113476, Aviscera bioscience.

Se ponen todos los reactivos y muestras a temperatura ambiente (20-25°C) antes de usar y se siguen los siguientes pasos en el procedimiento de análisis:

- a) Recolectar el suero usando EDTA, heparina o citrato como anticoagulante.
- b) Centrífugar 15 minutos a $1000 \times g$ durante 30 minutos. Analizar inmediatamente o almacenar las muestras a $\leq -20^{\circ} \text{C}$. Evitar la congelación-descongelación repetida. Se puede usar aprotinina (inhibidor de enzimas) en la recogida de muestras para evitar la degradación de la muestra. 0,5 TIU por ml de solución de muestra. Las muestras de plasma y suero no necesitan ser diluidas. Sin embargo, si las muestras son mayores que el 2000 pg/ml punto estándar máximo, sería necesario la dilución en 2 o mayor. Se sugiere 2- la dilución doble es $125 \mu\text{L}$ de muestra + $125 \mu\text{L}$ de tampón de dilución. Mantener los reactivos a temperatura ambiente antes de su uso.
- c) Preparar tampón de lavado, si se han formado cristales en el concentrado, calentar a temperatura ambiente y mezclar suavemente hasta que los cristales se hayan disuelto por completo.
- d) Diluir 50 ml de concentrado de tampón de lavado en agua desionizada o destilada (450 mL) para preparar 500 mL de tampón de lavado 1x.
- e) Preparar estándar MCP-1, reconstituir el estándar MCP-1 con 0,5 ml de tampón de dilución. Esta reconstitución produce una solución madre de 2000 pg/ml. Preparar el estándar para sentarse durante un mínimo de 15 minutos con agitación suave antes de hacer las diluciones. Pipeta $250 \mu\text{L}$ de Dilution Buffer en los tubos del 1 al 6. Utilizar la solución madre para producir una serie de diluciones. Mezclar bien cada tubo antes de la transferir al siguiente. El estándar de 2000 pg/ml sirve como madre estándar. El tampón de dilución sirve como cero estándar (0 pg/ml) Figura 14).

Tabla 11: Preparación de patrones de MCP-1..

Tubo	Standard	Dilución Buffer	Concentración (pg/mL)
Stock	Poder	0.5 mL	2000
#1	250 μ L de stock	250 μ L	1000
#2	250 μ L de #1	250 μ L	500
#3	250 μ L de #2	250 μ L	250
#4	250 μ L de #3	250 μ L	125
#5	250 μ L de #4	250 μ L	62.5
#6	250 μ L de #5	250 μ L	31.25

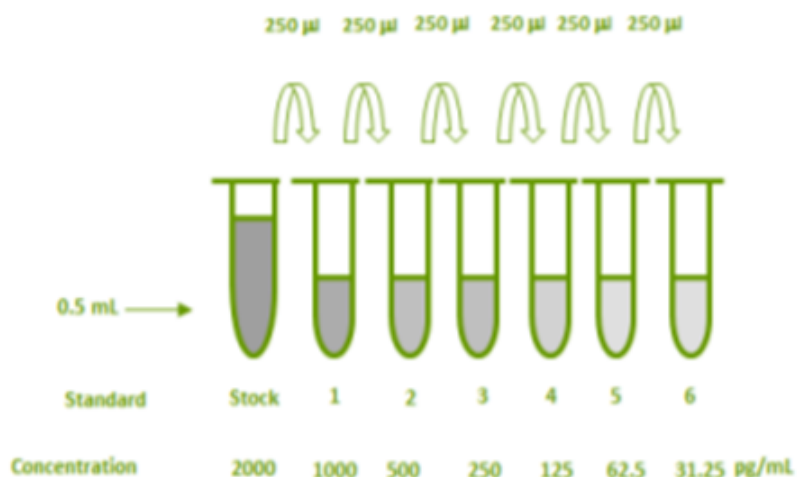


Figura 14: Diluciones seriadas de muestra..

- f) Control positivo, Reconstituir el control positivo con 1,0 ml de tampón de dilución. El control positivo puede reutilizarse en unos pocos días si se almacena a -20°C o -70°C
- g) Concentrado de anticuerpos de detección, constituir con 1,05 mL de Tampón de dilución para producir un concentrado de 10 veces de solución de reserva. Pipetear 9,45 ml de tampón de dilución en un tubo de centrifuga de 15 ml

- y transfiera 1,05 ml de solución madre concentrada 10 veces para reparar solución de trabajo.
- h) Conjugado estreptavidina-HRP - Pipetear 11,88 mL de Tampón de dilución en un tubo de centrífuga de 15 ml y transfiera 120 μ L de solución madre concentrada 100 veces solución para preparar la solución de trabajo. Nota: 1x solución de trabajo del conjugado de estreptavidina-HRP debe utilizarse en unos pocos días (proteger de la luz).
 - i) Retirar el exceso de tiras de microplaca de la placa.
 - j) Agregar 100 μ L por pocillo de Dilution Buffer.
 - k) Agregar 100 μ L de diluciones estándar en orden inverso de dilución en serie, muestras o control positivo.
 - l) Cubrir con sellador de placas. Incubar durante 2 horas en un agitador de microplacas a temperatura ambiente.
 - m) Aspirar cada pozo y lavar, repitiendo el proceso tres veces para un total de cuatro lavados. Lavar llenando cada pozo con 1x Wash Buffer (300 μ L) utilizando una botella atomizadora, dispensador múltiple o lavadora de autos. Eliminar por completo el líquido en cada paso es esencial para un buen desempeño. Después del último lavado, eliminar cualquier resto de tampón de lavado aspirando o decantando.
 - n) Agregar 100 μ L de Anticuerpo de Detección solución a cada pozo. Cubrir con sellador de placas. Incubar durante 2 horas en un agitador de microplacas a temperatura ambiente temperatura. Repetir la aspiración/lavado como en el paso M.
 - ñ) Agregue 100 μ L de conjugado de estreptavidina-HRP en cada pocillo e incubar durante 45 minutos en el agitador de microplacas protegiendo de la luz. Repetir la aspiración/lavado como en el paso M.

- o) Agregar 100 μ L de solución de sustrato a cada pocillo e incubar durante 20-30 minutos en el agitador de microplacas a temperatura ambiente y proteger de la luz.
- p) Agregar 100 μ L de solución de parada a cada pocillo. El color de los pocillos debe cambiar de azul a amarillo. Si el color en los pozos es verde, o si el cambio de color no parece uniforme, tocar suavemente la placa para asegurar una mezcla completa.
- q) Determinar la densidad óptica de cada pocillo, utilizando un lector de microplacas ajustado a 450nm.

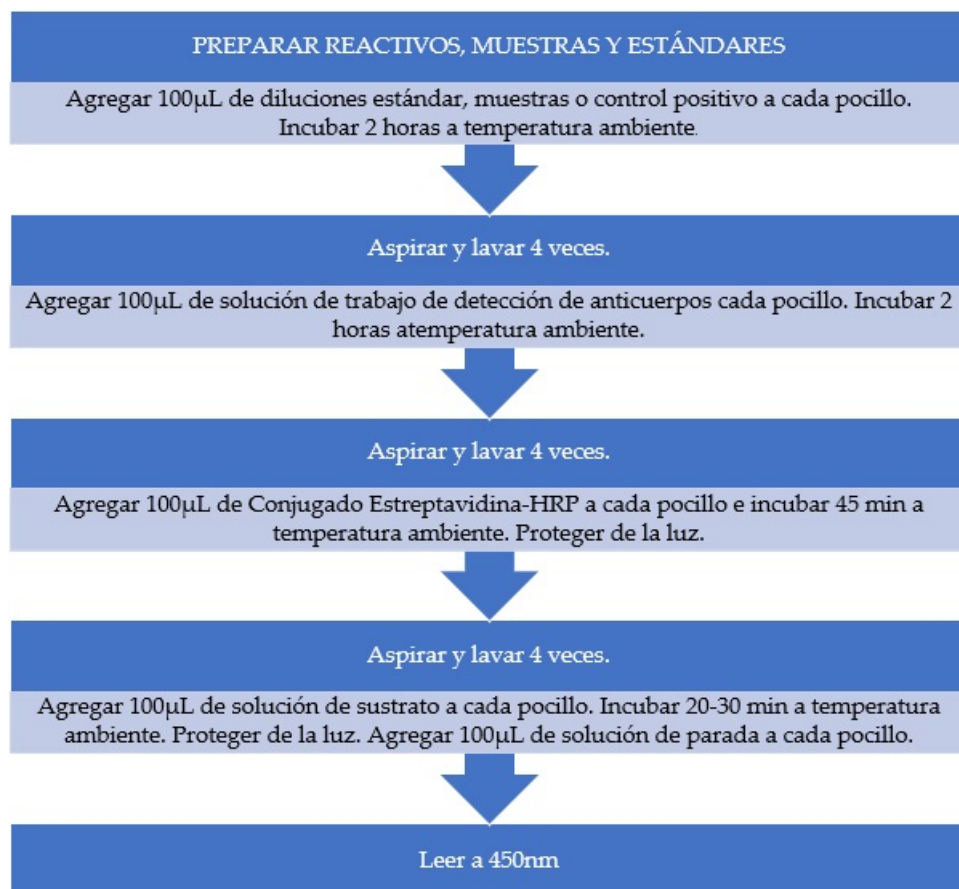


Figura 15: Determinación MCP-1.

4.3.4. Determinación de Interleuquina 1-beta

Este análisis se realizó en el laboratorio de Bioquímica especial del Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca (Murcia), sobre muestras de suero, utilizando el kit HUMAN INTERLEUKIM-1 BETA (IL-1 BETA) ELISA, EI2200-1 de ASSAYPRO LLC. Es un ensayo ELISA, con el que trabajamos, siguiendo los pasos siguientes en el procedimiento de ensayo:

Este análisis se realizó sobre muestras de suero, utilizando el kit HUMAN IL-1 BETA ELISA Kit, numero de referencia EI2200-1, Aviscera bioscience.

Se ponen todos los reactivos y muestras a temperatura ambiente (20-25°C) antes de usar y se siguen los siguientes pasos en el procedimiento de análisis:

- a) Preparar el MIX Diluyente Concentrado (10x), si se han formado cristales en el concentrado, calentar a temperatura ambiente y mezclar suavemente hasta que los cristales se hayan disuelto por completo, diluir el MIX Diluyente Concentrado 10- con agua de para producir una solución 1x. Al diluir el concentrado, asegurarse de enjuagar bien la botella para extraer cualquier precipitado que quedan en la botella. Se puede conservar hasta 30 días a 2-8 °C.
- b) Preparar estándar de IL-1 beta human, reconstituir el estándar de IL-1 beta humana (425 pg) con 0,85 ml de diluyente estándar para generar 500 pg/ml solución madre estándar. Dejar reposar el vial durante 10 minutos antes de hacer las diluciones. Preparar duplicado o triplicado puntos estándar diluyendo en serie de la solución madre estándar (500 pg/ml) 2 veces con el mismo volumen de MIX Diluent para producir soluciones de 62,5, 31,25, 15,625, 7,813 y 3,906 pg/ml. Diluyente MIX sirve como estándar cero (0 pg/ml). Cualquier solución madre restante debe ser almacenado a -20°C y utilizado dentro de los 30 días (Figura 16)

Standard Point	Dilution	[IL-1 beta] (pg/ml)
P1	1 part Standard (500 pg/ml) + 1 part MIX Diluent	250
P2	1 part P1 + 1 part MIX Diluent	125
P3	1 part P2 + 1 part MIX Diluent	62.5
P4	1 part P3 + 1 part MIX Diluent	31.25
P5	1 part P4 + 1 part MIX Diluent	15.625
P6	1 part P5 + 1 part MIX Diluent	7.813
P7	1 part P6 + 1 part MIX Diluent	3.906
P8	MIX Diluent	0.0

Figura 16: Preparación de patrones de IL-1.

- c) Preparar Anticuerpo IL-1 beta humano biotinilado (50x), centrifugar el anticuerpo brevemente y diluir la cantidad deseada del anticuerpo 50 veces con MIX Diluyente para producir una solución 1x. El anticuerpo sin diluir debe ser almacenado a -20°C.
- d) Preparar Wash Buffer Concentrate (20x), Diluir el Wash Buffer Concentrate con agua para producir una solución 1x. Mezclar la solución 1x suavemente hasta que los cristales se han disuelto por completo.
- e) Preparar el conjugado SP (100x), agitar brevemente el Conjugado SP y diluir el conjugado 100 veces con MIX Diluent para producir 1x solución. El conjugado sin diluir debe almacenarse a -20 °C.
- f) Añadir 50µL de estándar o muestra de IL-1 humana humana a cada pocillo. Cubrir completamente los pocillos y romper cualquier burbuja que pueda tener. Incubar durante 2 horas.
- g) Lavar la microplaca seis veces con 300µL de tampón de lavado por pocillo y eliminar completamente el líquido.
- h) Añadir 50µL de Anticuerpo IL-1 beta humano biotinilado a cada pocillo e incubar durante 2 horas.
- i) Lavar la microplaca como en el paso G
- j) Agregar 50µL de conjugado SP a cada pocillo e incubar durante 30 minutos.
- k) Lavar la microplaca como en el paso G.

- l) Añadir 50 μ L de sustrato cromógeno a cada pocillo e incubar a la luz ambiental durante 12 minutos o hasta que adquiriera el color azul óptimo.
- m) Agregar 50 μ L de solución de parada a cada pocillo. El color cambiará de azul al amarillo.
- n) Leer la absorbancia en un lector de microplacas a una longitud de onda de 450 nm inmediatamente.

4.3.5. Determinación de Interleuquina 6.

Este análisis se realizó en el laboratorio de Bioquímica especial del Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca (Murcia), sobre muestras de suero, utilizando el kit HUMAN INTERLEUKIM-6 BETA (IL-6 BETA) ELISA, EI1006-1 de ASSAYPRO LLC. Es un ensayo ELISA, con el que trabajamos, siguiendo los pasos siguientes en el procedimiento de ensayo:

Este análisis se realizó sobre muestras de suero, utilizando el kit HUMAN IL-6 BETA ELISA Kit, numero de referencia EI1006-1, Aviscera bioscience.

Se ponen todos los reactivos y muestras a temperatura ambiente (20-25°C) antes de usar y se siguen los siguientes pasos en el procedimiento de análisis:

- a) Preparación del concentrado de diluyente (10x), si se han formado cristales en el concentrado, mezclar suavemente hasta que los cristales se hayan disuelto por completo. Diluir el concentrado diluyente 10 veces con agua para producir una solución 1x.
- b) Preparar el estándar de IL-6 humana, reconstituyendo el estándar de IL-6 humana (2800 pg) con 0,7 ml de diluyente estándar para generar un stock estándar de 4000 pg/ml solución. Dejar reposar el vial durante 10 minutos con agitación suave antes de hacer diluciones. A partir de la solución madre estándar (4000 pg/ml), diluir 16 veces con diluyente EIA para producir un

estándar de 250 pg/ml solución. Prepare estándar duplicados o triplicados en serie diluyendo la solución madre de trabajo estándar (250 pg/ml) 2 veces con igual volumen de diluyente EIA para producir 125, 62,5, 31,25, 15,625, 7,813 y 3,906 pg/ml. El diluyente EIA sirve como estándar cero (0 pg/ml). Esta solución debe almacenarse a -20°C y usarse antes de los 30 días (Figura 17).

Standard Point	Dilution	[IL-6] (pg/ml)
P1	1 part Standard (4000 pg/ml) + 15 parts EIA Diluent	250
P2	1 part P1 + 1 part EIA Diluent	125
P3	1 part P2 + 1 part EIA Diluent	62.5
P4	1 part P3 + 1 part EIA Diluent	31.25
P5	1 part P4 + 1 part EIA Diluent	15.625
P6	1 part P5 + 1 part EIA Diluent	7.813
P7	1 part P6 + 1 part EIA Diluent	3.906
P8	EIA Diluent	0.0

Figura 17: Preparación de patrones de IL-6..

- c) Preparar anticuerpo IL-6 humano biotinilado (50x), centrifugando el anticuerpo brevemente y diluyendo la cantidad deseada del anticuerpo 50 veces con EIA Diluent para producir una solución 1x. El anticuerpo sin diluir debe almacenarse a -20 °C.
- d) Preparar concentrado de tampón de lavado (20x), si se han formado cristales en el concentrado, mezclar suavemente hasta que los cristales se hayan disuelto por completo. Diluir el concentrado de tampón de lavado 20 veces con agua para producir una solución 1x.
- e) Preparar conjugado SP (100x), agitar brevemente el Conjugado SP y diluir la cantidad deseada del conjugado 100 veces con diluyente EIA para producir un 1x solución. El conjugado sin diluir debe almacenarse a -20 °C.
- f) Agregar 50 µl de estándar de IL-6 humana o muestra a cada pocillo e incubar durante 2 horas.
- g) Lavar la microplaca, lavar seis veces con 300 µl de tampón de lavado por pocillo y eliminar completamente el líquido.

- h) Añadir 50 μ L de anticuerpo IL-6 humano biotinilado a cada pocillo e incubear durante 2 horas.
- i) Lavar la microplaca como en el paso G
- j) Añadir 50 μ L de sustrato cromógeno a cada pocillo. Incubar durante 25 minutos hasta que se desarrolle la densidad de color azul óptima.
- k) Agregar 50 μ L de solución de parada a cada pocillo. El color cambiará de azul a amarillo.
- l) Leer la absorbancia en un lector de microplacas a una longitud de onda de 450 nm inmediatamente.

4.3.6. Determinación de TNF- α

Human TNF- α ELISA, HK307 de HYCULTBIOTECH. Es un ensayo ELISA, con el que trabajamos, siguiendo los pasos siguientes en el procedimiento de ensayo:

Este análisis se realizó sobre muestras de suero, utilizando el kit HUMAN TNF- α ELISA, numero de referencia HK307, Biotech. Poner todos los reactivos y muestras a temperatura ambiente (20-25°C) antes de usar.

Si se usa plasma o suero, hay que separarlos de la sangre dentro de los 20 minutos posteriores al muestreo de sangre mediante centrifugación (1500xg 4°C durante 15 minutos) y transferirlo a un tubo de polipropileno nuevo. Se puede medir con precisión si las muestras de suero o plasma se diluyen al menos 4 veces con el tampón de dilución suministrado en tubos de polipropileno.

- a) Preparación del tampón de lavado, mezclar 30 ml de tampón de lavado 40x con 1170 ml de agua destilada o desionizada, que es suficiente para 2 x 96 pruebas. En caso de que se requiera menos volumen, preparar el volumen deseado de tampón de lavado diluyendo 1 parte del tampón de lavado 40x con 39 partes de agua destilada o desionizada.

- b) Preparar tampón de dilución mezclando 15 ml del tampón de dilución 10x con 135 ml de agua destilada o desionizada, que es suficiente para 2 x 96 pruebas. En caso de que se requiera menos volumen, preparar el volumen deseado de tampón de dilución diluyendo 1 parte del tampón de dilución 10x con 9 partes de agua destilada o desionizada. El tampón de dilución concentrado puede contener cristales. En caso de que los cristales no desaparezcan a temperatura ambiente en 1 hora, el tampón de dilución concentrado puede calentarse hasta 37 °C. No agitar la solución.
- c) Solución estándar se reconstituye pipeteando la cantidad de tampón de dilución mencionada en el CoA en el vial estándar. Utilizar el vial estándar como Tubo 1 en la Figura 18. Preparar cada estándar en tubos de polipropileno mediante dilución en serie del estándar reconstituido con tampón de dilución. Después de la reconstitución, el estándar no se puede almacenar para usar.

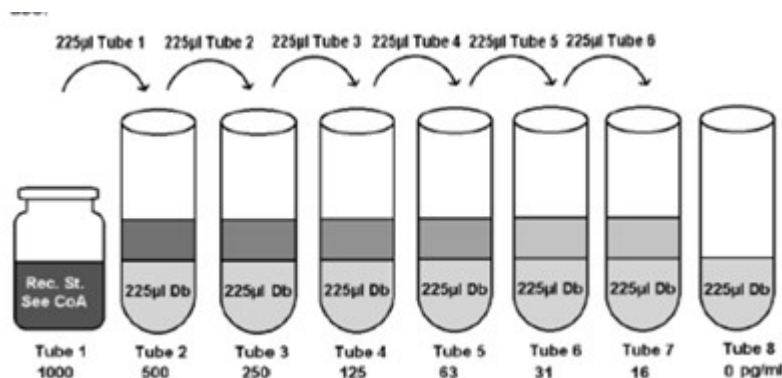


Figura 18: Diluciones de solución estándar.

- d) Preparar solución trazadora, se reconstituye pipeteando 1 ml de agua destilada o desionizada. Diluyendo el trazador reconstituido de 1 ml con 11 ml de tampón de dilución, que es suficiente para 1 x 96 pruebas. En caso de que se requiera menos volumen, prepare el volumen deseado de trazador diluyendo 1 parte del trazador reconstituido con 11 partes de tampón de dilución.
- e) Preparación de la solución de estreptavidina-peroxidasa, centrifugar los tubos de estreptavidina-peroxidasa antes de su uso. Preparar la solución

de estreptavidina-peroxidasa mezclando 0,25 ml de la solución de estreptavidina-peroxidasa 100x con 24,75 ml de tampón de dilución, que es suficiente para 2 x 96 pruebas. En caso de que se requiera menos volumen, preparar el volumen deseado de solución de estreptavidina-peroxidasa diluyendo 1 parte de la solución de estreptavidina-peroxidasa 100x con 99 partes de tampón de dilución.

- f) Transferir 100 μ L por duplicado del estándar, las muestras o los controles a los pozos apropiados.
- g) Incubar la placa durante 2 horas a temperatura ambiente.
- h) Lavar las placas 4 veces con tampón de lavado usando un lavador automático.
- i) Agregar 200 μ L de tampón de lavado a cada pocillo, esperar 20 segundos.
- j) Lavar las placas 4 veces con tampón de lavado usando un lavador automático.
- k) Agregar 100 μ L de trazador diluido a cada pocillo utilizando el mismo orden de pipeteo que se aplicó en el paso F. E incubar durante 1 hora a temperatura ambiente.
- l) Repita el procedimiento de lavado descrito en el paso H.
- m) Agregar 100 μ L de estreptavidina-peroxidasa diluida a cada pocillo, utilizando el mismo orden de pipeteo que aplicó en el paso F. E incubar durante 1 hora a temperatura ambiente.
- n) Repita el procedimiento de lavado descrito en el paso H.
- ñ) Agregar 100 μ L de sustrato TMB a cada pocillo, utilizando el mismo orden de pipeteo que se aplicó en el paso F. E incubar durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se aconseja controlar la reacción en la placa con regularidad. En caso de un fuerte desarrollo, la reacción de TMB puede detenerse antes. Evitar exponer a la luz solar directa. Se recomienda cubrir la placa con papel de aluminio.

- o) Detener la reacción agregando 100 μ L de solución de parada con la misma secuencia y tiempo que se usó en el paso F. Mezclar bien las soluciones en los pocillos agitando suavemente la placa.
- p) Leer la placa dentro de los 30 minutos posteriores a la adición de la solución de parada a 450 nm utilizando un lector de placas.

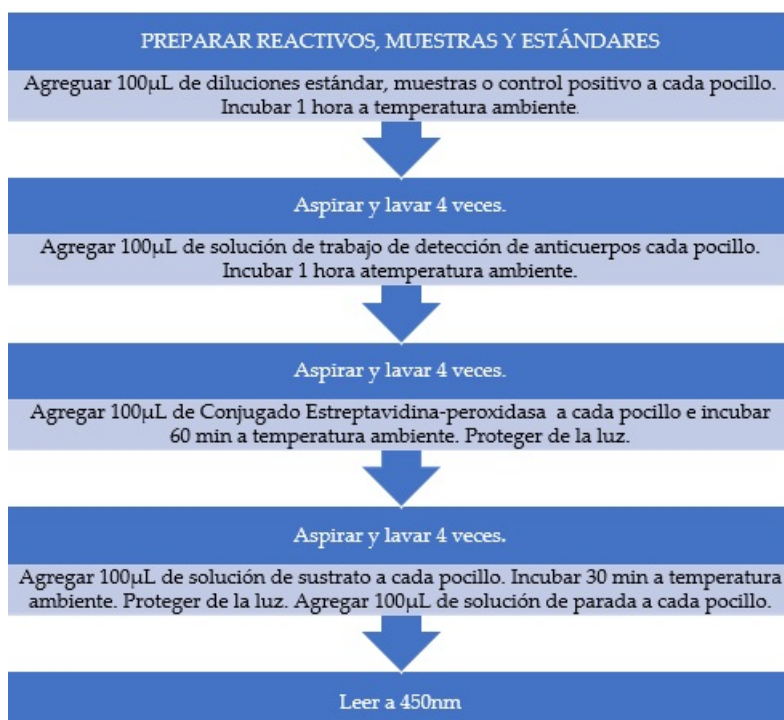


Figura 19: Determinación de TNF- α .

4.3.7. Determinación de la capacidad antioxidante total.

Este análisis se realizó en el laboratorio de la Universidad Católica San Antonio de Murcia, sobre muestras de suero. Siguiendo los pasos siguientes en el procedimiento de ensayo:

Preparación de los reactivos:

- a) Preparar la solución madre de ABTS al 7 mM, Pesar 38.4 mg de ABTS y disolver

- en 10 mL de agua destilada. Conservar protegido de la luz, a 4 °C.
- b) Preparar la solución de persulfato de potasio ($K_2S_2O_8$) al 2.45 mM. Pesar 6.6 mg de ($K_2S_2O_8$) y disolver en 10 mL de agua destilada. Preparar recién antes de usar o dentro de 24 h.
 - c) Preparar solución estándar de Trolox, Disolver 50 mg de Trolox en 25 mL de etanol absoluto para obtener una solución madre de 10 mM. Y preparar diluciones de trabajo en PBS o etanol para obtener concentraciones de 100, 250, 500, 1000, 1500 y 2000 μ M.
 - d) Generación del radical $ABTS^+ \bullet$ Mezclar 1:1 la solución madre de ABTS (7 mM) y la solución de ($K_2S_2O_8$) (2.45 mM). E incubar en oscuridad a temperatura ambiente durante 12 a 16 horas para permitir la formación del radical $ABTS^+ \bullet$ La solución obtenida debe presentar un color azul-verde intenso.
 - e) Diluir del $ABTS^+ \bullet$ antes del uso con PBS (pH 7.4) hasta alcanzar una absorbancia de 0.700 ± 0.020 a 734 nm, medida en espectrofotómetro. Esta es la solución de trabajo que se usará en el ensayo.
 - f) Preparar las muestras de suero humano (almacenadas a -80 °C) se descongelan y se diluyen 1:10 en PBS inmediatamente antes del análisis.
 - g) En cada tubo de ensayo o pocillo de microplaca de 96 pozos, agregar: 980 μ L de la solución diluida de $ABTS^+ \bullet$ (absorbancia 0.70) y 20 μ L de muestra de suero diluido o de solución estándar de Trolox.
 - h) Mezclar bien con pipeta o agitador e incubar durante 6 minutos a temperatura ambiente, en la oscuridad.
 - i) Medir la absorbancia a 734 nm frente a un blanco con PBS

4.4. ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE DATOS

Para ciertos análisis estadísticos el tamaño muestral es un factor crítico que compromete las técnicas que se pueden emplear, y esto sucede por ejemplo en análisis multivariante con nuestra matriz tan horizontal. Para reducir la dimensionalidad del conjunto de datos, identificando patrones subyacentes y relaciones entre las variables, se caracterizan las dos poblaciones (grupos experimentales determinados por la variable fórmula) por medio de un análisis factorial, que será del tipo “Análisis de componentes principales” (PCA) o “Análisis de correspondencia múltiple” (MCA) o “Análisis factorial” mixto (PCA con datos mistos o FAMD). Esto nos puede permitir seleccionar las variables que más caracterizan a los grupos, o un grupo frente a otro, y en un análisis posterior, focalizar con algún análisis paramétrico (tipo ANOVA) o no paramétrico.

El análisis estadístico se realizó usando el software SPSS v. 28.0.1.1 (IBM, NY, EE.UU.). La normalidad e las variables de estudio se analizó empleando el test de normalidad Shapiro-Wilk. Los datos con distribución normal se presentan como media $\pm$ desviación estándar (DE), mientras que aquellos no paramétricos se representan como mediana (rango intercuartil, RI).

Las variables categóricas vienen representadas como frecuencias y se analizaron mediante la prueba Chi-cuadrado para las diferencias intragrupo y la Chi-cuadrado de Pearson para las diferencias intergrupo.

El análisis de comparación de valores de variables cuantitativas respecto a un valor de referencia, se realizó mediante la T de Student para una muestra en las variables que mostraron una distribución normal y mediante la prueba de los rangos con signos de Wilcoxon para variables que no mostraron una distribución normal.

Las diferencias intragrupo de los datos cuantitativos se analizaron mediante la T de Student para muestras apareadas en aquellas variables que seguían una distribución normal y la prueba de los rangos con signos de Wilcoxon para

aquellas variables no paramétricas.

En el caso de las diferencias intergrupo, se empleó la T de Student para muestras independientes o la U de Mann-Whitney según la distribución de los datos (normal o no, respectivamente).

Además, las diferencias intergrupales (interacción tratamiento $\times$ tiempo) para los datos de inflamación se analizaron mediante un ANOVA de medidas repetidas con modelo mixto, considerando el tiempo y el tratamiento como factores fijos. Se consideró un valor de $p < 0,05$ como estadísticamente significativo en todos los análisis. Las figuras se realizaron utilizando el programa Prism versión 8.0 (GraphPad Software Inc., La Jolla, CA, Estados Unidos).

Para evaluar la relación entre las variables cualitativas y cuantitativas en nuestro estudio, se realizó un análisis FAMD (Factorial Analysis of Mixed Data). Este análisis permite identificar patrones y agrupaciones en los datos, facilitando la interpretación de la influencia de diferentes variables en los dos grupos de pacientes alimentados con diferentes fórmulas parenterales. El análisis se realizó de forma repetida considerando diferentes variables en cada una de las ocasiones.

V – RESULTADOS

V – RESULTADOS

5.1. MUESTRA POBLACIONAL

Se evaluó la selección de la muestra poblacional sobre un total de 99 pacientes adultos postoperatorios en estado crítico ingresados en la UCI del Hospital Universitario Reina Sofía de Murcia (Murcia, España) entre mayo de 2014 y diciembre de 2018. Rechazando a 23 por criterios de exclusión y 3 que no firmaron el CI.

Se aleatorizaron 73 pacientes, 37 adjudicados al grupo Clinoleic y 36 al grupo SMOF-lipid. No terminaron el estudio 8 pacientes del grupo Clinoleic (F1), y 11 del grupo SMOF-lipid (F2), obteniendo los resultados finales de 54 pacientes (29 grupo Clinoleic y 25 en grupo SMOF-lipid (Figura 20).

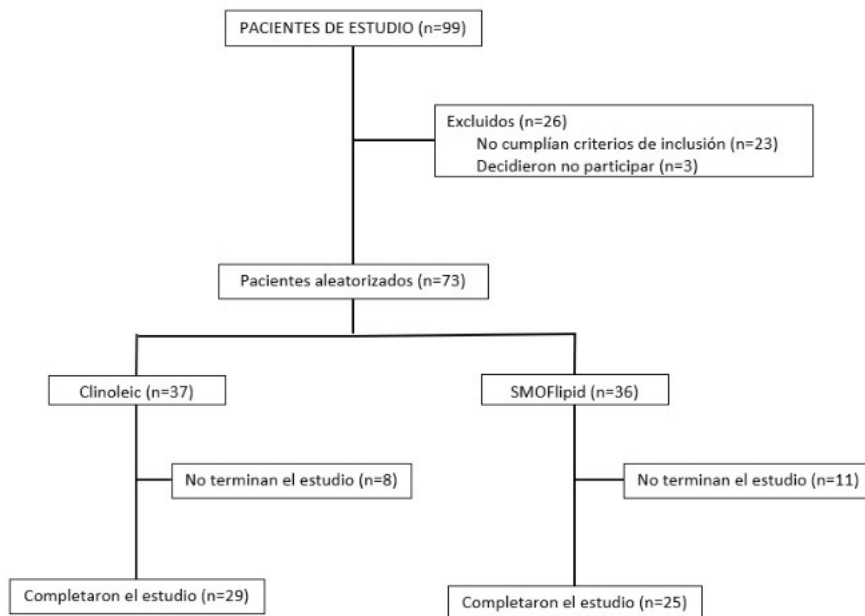


Figura 20: Flujograma de reclutamiento y pérdidas de pacientes durante el seguimiento del ensayo clínico.

La muestra poblacional analizada son pacientes quirúrgicos sometidos a cirugía programada, que en el postoperatorio presentaron complicaciones que obligaron a ingresar en UCI. Las causas de ingreso en UCI fueron:

- shock hipovolémico n= 2
- Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica: n= 41
- Sepsis n=6
- Reintervención quirúrgica dentro de las primeras 24 h después de la primera cirugía n=5

5.2. CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA MUESTRA POBLACIONAL

La muestra poblacional está constituida por un 67% de varones (36 pacientes) y un 33% de mujeres (18 pacientes). Tiene una edad media de 68.9 ± 13.5 años y un IMC 27.7 ± 5.3 Kg/m². Se trata de una muestra homogénea ya que al ingreso no se aprecian entre los dos grupos (en base a las distintas fórmulas parenterales utilizadas en el ensayo, F1 y F2), diferencias significativas en ninguna de las variables contempladas como características generales de la población de estudio como se observa en la Tabla 12

Tabla 12: Características generales de la población de estudio al ingreso hospitalario.

	Total (n = 54)	F1 (n = 29)	F2 (n = 25)	p (F1 vs F2)
Sexo (M/F)	36 / 18	17 / 12	19 / 6	0.249
Edad (años)	68.9 ± 13.5	69.2 ± 15.1	68.6 ± 11.7	0.864
Peso (kg)	75.0 (11.5)	75.0 (10.0)	75.0 (17.0)	0.379
IMC (kg/m²)	27.7 ± 5.3	27.3 ± 5.9	28.1 ± 4.5	0.570
Diabetes (N/S)	38 / 16	20 / 9	18 / 7	1
Hiperlipidemia (N/S)	43 / 11	25 / 4	18 / 7	0.310
Insuficiencia renal (N/S)	26 / 27	11 / 17	15 / 10	0.173
APACHE II	15.0 (9.5)	14.0 (8.8)	17.0 (13.5)	0.848
SOFA	4.9 (4.1)	6.5 (5.0)	2.0 (3.0)	<0.001

IMC (Índice de masa corporal) F1: Clinoleic, F2: SMOFLIPID, M: masculino, F: Femenino N/S: no/si. APACHE II: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation. SOFA: Sequential Organ Failure

Assessment Los datos se muestran en la tabla como frecuencias en las variables dicotómicas, Los valores que siguen una distribución normal vienen expresados por media $\pm$ desviación estándar . Los valores que no siguen distribución normal se expresan como mediana (rango intercuartil).

5.3. RESULTADOS ANALÍTICOS

Respondiendo a los objetivos planteados en el estudio se muestran a continuación los resultados de los analitos bioquímicos obtenidos en muestras biológicas (suero y orina) analizadas de la muestra poblacional total, así como en los dos grupos de pacientes, para el análisis inferencial correspondiente.

Todas las muestras en las que se analizan las variables bioquímicas se recogieron al ingreso y a los 7 días. Se analizaron las diferencias de los datos de las analíticas respecto a los valores normales de referencia y entre grupos en los dos momentos de toma de muestras. Para valorar los cambios existentes entre los dos tratamientos se midieron los incrementos de cada variable desde el inicio hasta la semana postingreso en cada grupo, comparando posteriormente los incrementos entre los dos grupos.

Para la presentación de resultados se agrupan los marcadores bioquímicos como sigue a continuación:

Marcadores de riesgo cardiovascular, función hepática y función renal:

- Colesterol (mg/dL)
- Triglicéridos (mg/dL)
- HDLc (mg/dL)
- LDLc (mg/dL)
- APO A (mg/dL)
- APO B (mg/dL)
- Glucosa (mg/dL)
- Urea (mg/dL)
- Creatinina (mg/dL)
- K (mEq/L)
- Na (mEq/L)
- GOT (U/L)

- GPT (U/L)
- GGT (U/L)
- Bilirrubina (mg/dL)

Marcadores del estado nutricional:

- Albúmina (g/dL)
- Prealbúmina (mg/dL)
- Transferrina (mg/dL)
- Colesterol (mg/dL)
- Linfocitos (n/ μ L)

Marcadores de estrés oxidativo y estado inflamatorio:

- 8-OH dG (ng/mL)
- Isoprostanos (ng/mL)
- TNF (pg/mL)
- MCP1 (pg/mL)
- IL1 β (pg/mL)
- IL6 (pg/mL)
- Capacidad Antioxidante Total (mg/dL)
- HDL (mg/dL)

En la tabla 13 se muestran los marcadores analíticos de riesgo cardiovascular y de función renal y hepática, al ingreso hospitalario, no encontrando diferencias significativas entre los dos grupos. Esto pone de manifiesto la homogeneidad de la muestra poblacional respecto a estos analitos bioquímicos antes de iniciar la intervención nutricional.

Pero sí observamos en los pacientes de los dos grupos, antes de ser tratados con las correspondientes fórmulas, analitos con diferencias significativas respecto a los valores de referencia (o cuando estaban disponibles en la literatura se utilizaron los valores de riesgo pronóstico en pacientes críticos). Los valores de colesterol, HDL, Apo A están por debajo ($p<0.05$) de los valores de referencia. Sin embargo, los valores de urea y GGT en pacientes de los dos grupos se encuentran por encima ($p<0.05$) de los valores de referencia.

Tabla 13: Marcadores bioquímicos cardiovasculares y de función renal y hepática al ingreso hospitalario.

	Total	F1	F2	Valor normal / de riesgo pronóstico (^)	p (F1 vs F2)
Colesterol (mg/dL)	80 (39)	83.5 (56.2)*	80.0 (15.0)*	<100(^)	0.709
Triglicéridos (mg/dL)	99.0 (65.75)	94.0 (70.3)	104.0 (65.0)	>300(^)	0.849
HDLc (mg/dL)	12.0 (15.5)	13.0 (14.5)*	12.0 (13.0)*	<30(^)	0.395
LDLc (mg/dL)	44.0 (31.0)	42.0 (33.5)	45.0 (27.5)*	<70(^)	0.677
APO A (mg/dL)	54.81 ± 19.53	58.3 ± 18.7*	50.8 ± 20.1*	<70(^)	0.163
APO B (mg/dL)	58.0 (34.5)	58.5 (47.0)	55.0 (31.5)	<60(^)	0.591
Glucosa (mg/dL)	142.0 (51.5)	127.5 (43.0)	144.0 (55.5)	70–110	0.318
Urea (mg/dL)	66.0 (51.0)	70.0 (44.25)*	49.0 (52.0)*	8–23	0.349
Creatinina (mg/dL)	1.34 (0.90)	1.55 (0.80)*	1.24 (0.64)	0.6–1.2	0.099
K (mEq/L)	4.00 (0.75)	4.00 (0.78)	3.90 (0.85)	3.7–5.2	0.437
Na (mEq/L)	142.00 ± 5.01	141.4 ± 4.8	143.2 ± 4.90	135–145	0.284
GOT (U/L)	21.5 (39.0)	16.0 (13.0)	24.5 (42.2)	10–30	0.063
GPT (U/L)	22.0 (32.0)	22.0 (31.5)	22.5 (42.2)	10–40	0.971
GGT (U/L)	77.0 (73.5)	65.0 (57.0)*	86.5 (68.0)*	2–30	0.066
Bilirrubina (mg/dL)	0.34 (0.41)	0.33 (0.28)	0.52 (0.72)	0.1–1.2	0.074

HDLc: colesterol HDL, LDLc: colesterol LDL, Apo A (Apoproteína A), Apo B (Apoproteína B), K (Potasio), Na (Sodio), GOT (Glutámico-oxalacético transaminasa), GPT (Glutámico-pirúvico transaminasa), GGT (gamma-glutamyl transferasa). Los valores que siguen una distribución normal vienen expresados por media ± desviación estándar. Los valores que no siguen distribución normal se expresan como mediana (rango intercuartil). (^) Valor de riesgo pronóstico en pacientes críticos. (*): Diferencias Significativas (p<0,05) vs Valores normales de referencia o de riesgo pronóstico.

Sin embargo los valores séricos de glucosa, siendo normales están muy próximos al mayor valor contemplado en cada analito dentro del rango de normalidad. Los electrolitos sodio y potasio, y la bilirrubina también muestran valores normales al ingreso en ambos grupos.

En la tabla 14 se muestran los marcadores clínicos cardiovasculares y de función renal y hepática tras los 7 días de intervención nutricional con ambas fórmulas, no encontrando tampoco diferencias significativas entre los dos grupos para ninguno de estos marcadores.

Tabla 14: Marcadores bioquímicos cardiovasculares y de función renal y hepática a los 7 días.

	Total	F1	F2	Valor normal / de riesgo pronóstico (^)	p (F1 vs F2)
Colesterol (mg/dL)	106.00 (47.00)	110.0 (47.0)	101.0 (49.0)	<100(^)	0.456
Triglicéridos (mg/dL)	153.5 (79.75)	170.0 (90.3)	141.0 (79.5)	>300(^)	0.221
HDLc (mg/dL)	17.00 (13.50)*	17.50 (12.75)*	16.00 (16.00)*	<30(^)	0.808
LDLc (mg/dL)	61.41 ± 30.06	60.24 ± 29.31	62.76 ± 31.47	<70(^)	0.762
APO A (mg/dL)	69.13 ± 18.64*	72.5 ± 18.2*	65.2 ± 18.7*	<70(^)	0.152
APO B (mg/dL)	82.00 (31.50)	82.50 (37.50)	82.00 (24.50)	<60(^)	0.903
Glucosa (mg/dL)	141.26 ± 45.33	130.32 ± 33.28	153.52 ± 53.93	70–110	0.062
Urea (mg/dL)	58.00 (44.50)	58.00 (42.00)	58.00 (47.50)	8–23	0.894
Creatinina (mg/dL)	0.78 (0.61)	0.75 (0.54)	0.78 (0.76)	0.6–1.2	0.574
K (mEq/L)	4.12 ± 0.62	3.98 ± 0.59	4.26 ± 0.64	3.7–5.2	0.101
Na (mEq/L)	141.49 ± 5.12	141.25 ± 5.34	140.64 ± 4.84	135–145	0.257
GOT (U/L)	31.5 (28.00)	28.0 (38.0)	32.0 (22.4)	10–30	0.610
GPT (U/L)	35.50 (40.25)	39.0 (42.0)	28.0 (28.8)	10–40	0.339
GGT (U/L)	91.00 (84.50)*	86.0 (91.0)*	95.0 (79.7)*	2–30	0.458
Bilirrubina (mg/dL)	0.48 (0.61)	0.45 (0.65)	0.59 (0.68)	0.1–1.2	0.912

HDLc: colesterol HDL, LDLc: colesterol LDL, Apo A (Apoproteína A), Apo B (Apoproteína B), K (Potasio), Na (Sodio), GOT (Glutámico-oxalacético transaminasa), GPT (Glutámico-pirúvico transaminasa), GGT (gamma-glutamil transferasa). Los valores que siguen una distribución normal vienen expresados por media ± desviación estándar. Los valores que no siguen distribución normal se expresan como mediana (rango intercuartil). (^) Valor de riesgo pronóstico en pacientes críticos. (*): Diferencias Significativas (p<0,05) vs Valores normales de referencia o de riesgo pronóstico.

A los 7 días del soporte nutricional, los niveles de colesterol ya no mostraron diferencias estadísticamente significativas respecto al valor de referencia en los pacientes tratados con las dos fórmulas utilizadas. Y se observa un aumento (p>0.05) en los valores respecto al ingreso en ambos grupos (Fig. 21A), lo que sugiere una respuesta positiva a la intervención nutricional. En cuanto a los valores de colesterol HDL, tras los 7 días de intervención nutricional, siguen siendo inferiores al valor de referencia en los pacientes ambos grupos, observándose una tendencia al aumento en ambos grupos, aunque este aumento solo alcanza significancia estadística (p<0.05) en pacientes alimentados con F2 (SMOF-LIPID o SMOF-ILE) (Fig.21C)

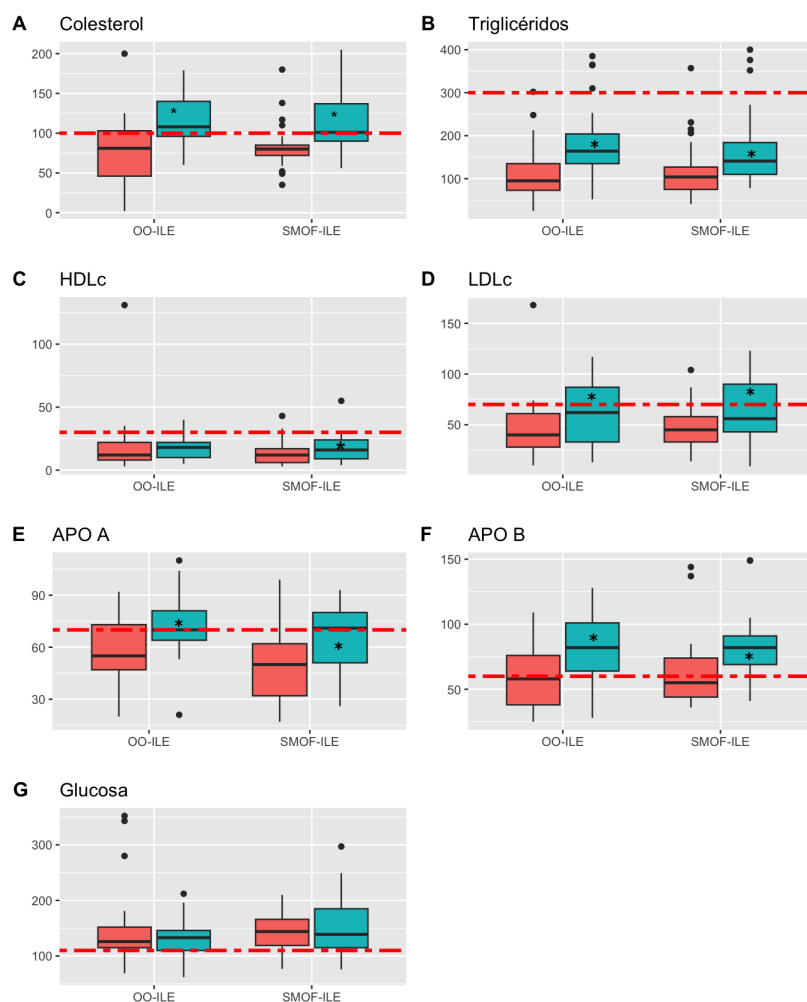


Figura 21: Marcadores bioquímicos cardiovasculares al ingreso (rojo) y tras 7 días de tratamiento nutricional (azul). Línea discontinua roja representa valor de referencia normal o valor de riesgo pronóstico, según el análisis.

Respecto a los TG, así como Apo A, Apo B, y LDLc, se documentó un incremento en los valores séricos desde el ingreso a los 7 días, independientemente de la fórmula utilizada (Fig.21 B, D, E, F), lo que podría estar relacionado con la mejora del estado nutricional y el restablecimiento de un metabolismo lipídico más normalizado en estos pacientes.

Se observó una disminución de los niveles de creatinina (Fig.22 B) en ambos grupos de intervención nutricional entre el ingreso y el día 7º de hospitalización. En cuanto al Na, se evidenció una disminución significativa con la administración de la fórmula 2, que no se aprecia en los pacientes del primer grupo (Fig.22 D). Por otro lado, los valores de K mostraron un aumento en el grupo que recibió la fórmula 2 (Fig.22-C), lo cual podría atribuirse a una redistribución intracelular influenciada por el estado clínico del paciente, ya que fue idéntica la composición de la mezcla parenteral en las dos fórmulas en cuanto

al contenido en estos electrolitos.

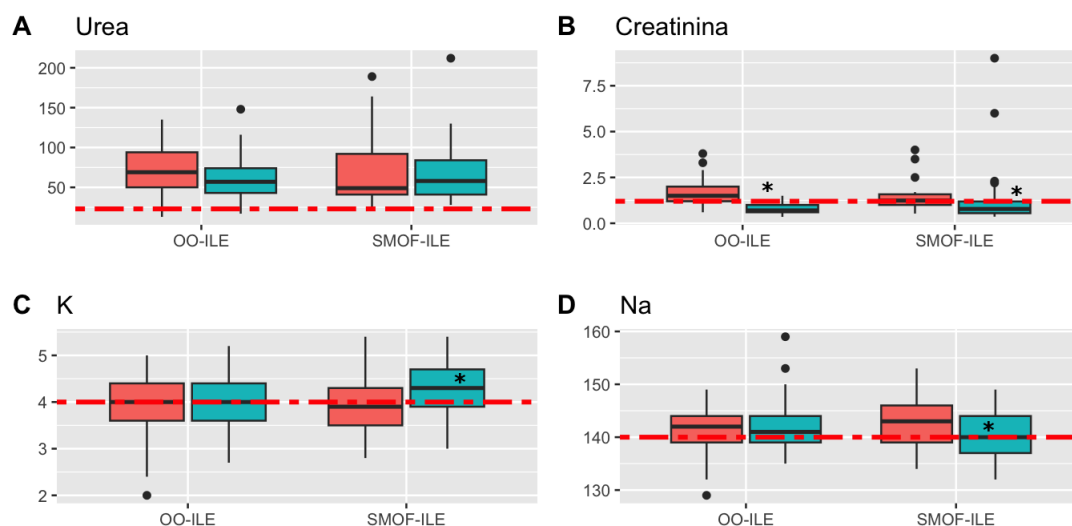


Figura 22: Marcadores renales al ingreso (rojo) y tras 7 días de tratamiento nutricional (azul). Línea discontinua roja representa valor de referencia normal o valor de riesgo pronostico, según el analito.

Entre los marcadores de función hepática, tras los 7 días de intervención nutricional solo permanecen elevados los valores de GGT respecto al valor de referencia (Fig.23-C)

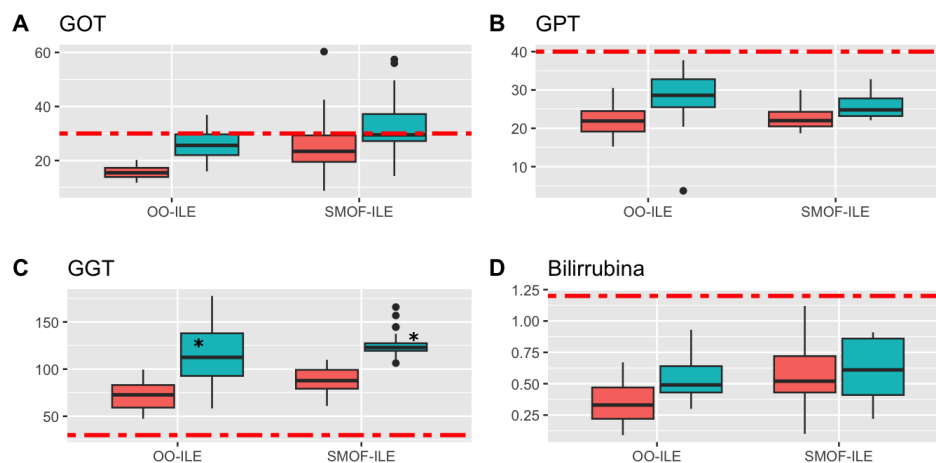


Figura 23: Marcadores hepáticos al ingreso (rojo) y tras 7 días de tratamiento nutricional (azul). Línea discontinua roja representa valor de referencia normal o valor de riesgo pronostico, según el analito.

Cuando se analizaron los incrementos ocurridos entre el día del ingreso y tras siete días de intervención nutricional con las formulas en cada grupo (Tabla 15), solo aparecieron diferencias significativas en dos parámetros: creatinina y natremia

Tabla 15: Incrementos marcadores bioquímicos cardiovasculares y de función renal y hepática.

	Total	F1	F2	p (F1 vs F2)
Colesterol (mg/dL)	34.70 ± 44.80	40.27 ± 46.42	28.24 ± 42.87	0.330
Triglicéridos (mg/dL)	36.00 (102.50)	43.00 (131.50)	31.00 (79.50)	0.461
HDLc (mg/dL)	3.00 (13.25)	3.00 (14.50)	4.00 (15.00)	0.282
LDLc (mg/dL)	15.50 (53.50)	21.00 (52.50)	11.00 (55.50)	0.924
APO A (mg/dL)	18.00 (26.25)	17.00 (22.50)	20.00 (28.00)	0.658
APO B (mg/dL)	20.85 ± 35.13	21.93 ± 33.54	19.60 ± 37.56	0.811
Glucosa (mg/dL)	-6.53 ± 64.65	-18.50 ± 60.78	6.80 ± 67.43	0.156
Urea (mg/dL)	-4.65 ± 31.68	-6.24 ± 28.61	-2.80 ± 35.43	0.695
Creatinina (mg/dL)	-0.60 (0.72)	-0.70 (0.80)	-0.50 (0.65) ^Δ	0.024
K (mEq/L)	0.19 ± 0.90	0.059 ± 0.89	0.35 ± 0.92	0.238
Na (mEq/L)	-0.7 ± 5.8	0.83 ± 6.0	-2.52 ± 5.2	0.035
GOT (U/L)	6.00 (27.25)	9.00 (27.00)	5.00 (34.00)	0.365
GPT (U/L)	5.50 (40.50)	7.00 (53.50)	3.00 (26.00)	0.515
GGT (U/L)	7.50 (74.25)	20.00 (85.50)	0.00 (59.00)	0.477
Bilirrubina (mg/dL)	0.05 (0.59)	0.12 (0.52)	-0.01 (0.55)	0.160

HDLc (lipoproteína de alta densidad): colesterol HDL, LDLc (lipoproteínas de baja densidad): colesterol LDL, Apo A (Apoproteína A), Apo B (Apoproteína B), K (Potasio), Na (Sodio), GOT (Glutámico-oxalacético transaminasa), GPT (Glutámico-pirúvico transaminasa), GGT (gamma-glutamyl transferasa). Los valores que siguen una distribución normal vienen expresados por media ± desviación estándar. Los valores que no siguen distribución normal se expresan como mediana (rango intercuartil).

Entre los marcadores de riesgo cardiovascular no se observa ninguna diferencia en los incrementos de los mismos entre los dos grupos de pacientes analizados (Tabla 15). Se observa diferencia significativa ($p=0.024$) entre grupos en el incremento de creatinina, existiendo una mayor disminución de los valores de creatinina en los pacientes alimentados con la fórmula 1 (Tabla 15)

También se aprecia una diferencia significativa intergrupos ($p=0.035$) respecto a la variación en los valores de sodio, de modo que en pacientes tratados con F1 no se alteran estos valores y en pacientes tratados con F2 se ve un descenso ($p<0.05$) en la natremia (Tabla 15). Entre los marcadores de función hepática no se observa ninguna diferencia en los incrementos de los mismos entre los dos grupos de

pacientes analizados (Tabla 15).

Respondiendo a los objetivos planteados en el estudio se muestran a continuación los resultados obtenidos en marcadores bioquímicos del estado nutricional al ingreso (Tabla 16), y a los 7 días de intervención nutricional (Tabla 17). Se observaron diferencias significativas ($p < 0.05$) en comparación con los valores de referencia, evidenciándose niveles disminuidos de albumina, prealbúmina, transferrina y colesterol en ambos grupos al momento del ingreso (Fig. 24)

Tabla 16: Marcadores nutricionales bioquímicos al ingreso.

	Total	F1	F2	Valor normal / de riesgo pronóstico (^)	p (F1 vs F2)
Albúmina (g/dL)	2.07 ± 0.46	2.06 ± 0.50*	2.08 ± 0.42*	3.2–4.8 g/dL	0.840
Prealbúmina (mg/dL)	7.80 (3.80)	7.15 (5.85)*	7.80 (1.72)*	20–40 mg/dL	0.179
Transferrina (mg/dL)	96.00 (33.50)	98.00 (34.50)*	94.00 (34.00)*	250–380 g/dL	0.965
Colesterol (mg/dL)	80.00 (39.00)	83.50 (56.25)*	80.00 (15.00)*	<100 mg/dL(^)	0.709
Linfocitos (n/μL)	890.00 (925.00)	880.00 (1042.50)	1000.00 (1020.00)	1000–4800 /μL	0.701

* Diferencias Significativas ($p < 0.05$) vs Valores normales de referencia. Los valores que siguen una distribución normal vienen expresados por media ± desviación estándar. Los valores que no siguen distribución normal se expresan como mediana (rango intercuartil). (^) Diferencias Significativas ($p < 0.05$) vs Valor de riesgo pronóstico en pacientes críticos.

No se encontraron diferencias significativas entre los dos grupos en ninguno de los dos tiempos analizados.

Tabla 17: Marcadores nutricionales bioquímicos a los 7 días de intervención nutricional.

	Total	F1	F2	Valor normal / riesgo	p (F1 vs F2)
Albúmina (g/dL)	2.30 (0.80)	2.35 (0.78)*	2.10 (0.90)*	3.2–4.8 g/dL	0.380
Prealbúmina (mg/dL)	14.30 (9.25)	14.85 (9.55)*	14.30 (10.75)*	20–40 mg/dL	0.527
Transferrina (mg/dL)	115.88 ± 34.76	112.64 ± 39.49	119.52 ± 28.93	250–380 mg/dL	0.523
Colesterol (mg/dL)	114.74 ± 33.05	117.46 ± 31.52	111.68 ± 35.07	<100 mg/dL^	0.576
Linfocitos (n/μL)	1050.19 ± 458.09	1045.00 ± 495.77	1056.00 ± 422.01	1000–4800 /μL	0.931

* Diferencias Significativas ($p < 0.05$) vs Valores normales de referencia. Los valores con distribución normal se expresan como media ± desviación estándar; los que no siguen distribución normal, como mediana (rango intercuartil). ^ Diferencias Significativas ($p < 0.05$) vs Valor de riesgo pronóstico en pacientes críticos.

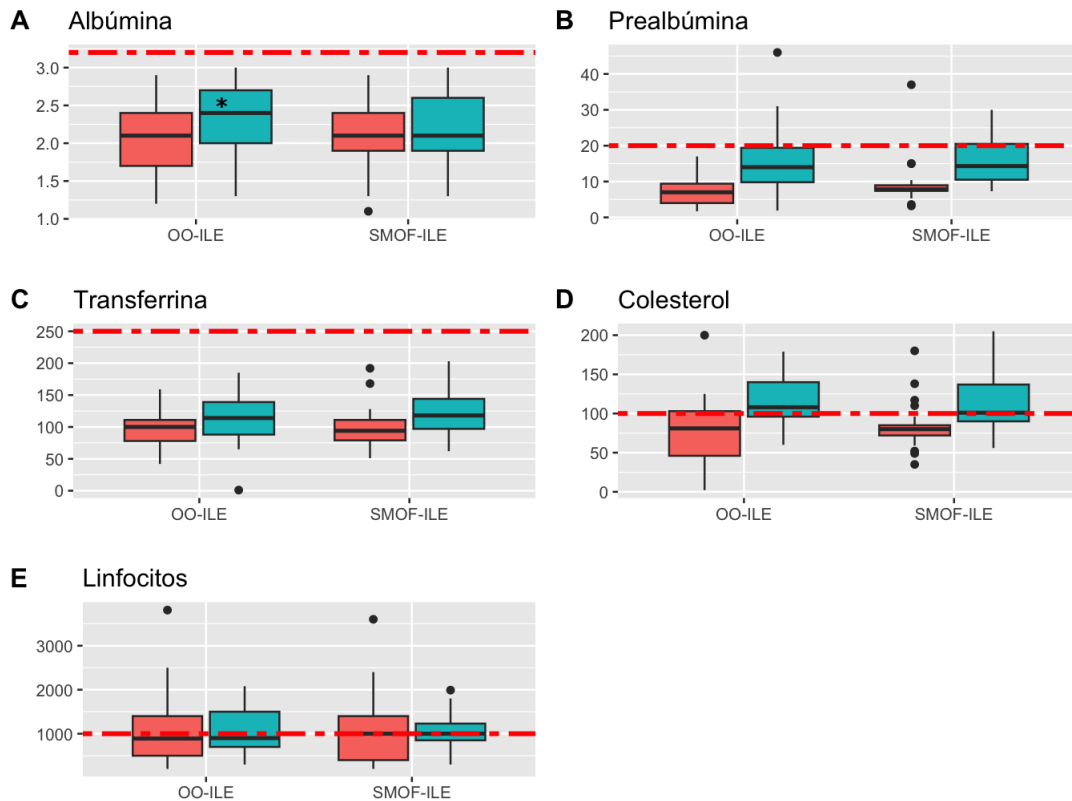


Figura 24: Marcadores nutricionales bioquímicos al ingreso (rojo) y a los 7 días de intervención nutricional (azul). Línea discontinua roja representa valor de referencia normal o valor de riesgo pronóstico, según el analito.

Los valores de prealbúmina (Fig. 24-B) y transferrina (Fig. 24-C) permanecieron significativamente ($p<0,05$) por debajo de los valores de referencia a lo largo del periodo evaluado, aunque mostraron una tendencia ascendente significativa ($p<0,05$) desde el ingreso hasta el día 7 en ambos grupos, evidenciando una mejoría progresiva del estado nutricional.

En cuanto a la albúmina, se mantuvieron diferencias significativas por debajo del rango normal en ambos grupos durante todo el seguimiento. Sin embargo, únicamente en el grupo que recibió la fórmula 1 se observó un incremento significativo en los niveles de albúmina entre el ingreso y el día 7, sugiriendo una recuperación más marcada de este marcador en dicho grupo (Fig. 24-A).

En la tabla 18 se puede apreciar que tras el análisis estadístico realizado no se encontraron diferencias significativas intergrupos al comparar los incrementos (entre el ingreso y los 7 días de estancia hospitalaria) en los diferentes marcadores nutricionales analizados en el suero de los participantes.

Tabla 18: Incrementos de Marcadores nutricionales bioquímicos.

	Total	F1	F2	p (F1 vs F2)
Albúmina (g/dL)	-0,006 ± 0,910	0,203 ± 0,785	-0,248 ± 0,989	0.054
Prealbúmina (mg/dL)	7.60 (9.40)	9.05 (10.40)	6.50 (8.30)	0.664
Transferrina (mg/dL)	17,84 ± 31,18	17,87 ± 31,18	20,24 ± 31,93	0.549
Colesterol (mg/dL)	34,70 ± 44,80	40,27 ± 46,42	28,24 ± 42,87	0.330
Linfocitos (µL)	100.00 (745.00)	25.00 (800.00)	180.00 (725.00)	0.499

Los valores que siguen una distribución normal vienen expresados por media ± desviación estándar .

Los valores que no siguen distribución normal se expresan como mediana (rango intercuartil).

Cuando se analizaron parámetros de marcadores bioquímicos de estrés oxidativo e inflamatorio se evidenciaron niveles significativamente elevados de 8-OHdG e isoprostanos por encima de los valores de referencia en ambos grupos al momento del ingreso (Tabla 19), lo que indica que la muestra poblacional analizada constituida por pacientes críticos, es un colectivo que presenta estrés oxidativo, coincidiendo con lo publicado en otros muchos trabajos (poner referencias bibliográficas que muestran datos de oxidación en pacientes críticos). Por otro lado, los niveles de colesterol HDL se encontraron significativamente por debajo del rango normal en ambos grupos al ingreso, reflejando una posible alteración en el perfil lipoproteico asociada al estado inflamatorio y catabólico propio de pacientes críticos.

Tabla 19: Marcadores bioquímicos de estrés oxidativo e inflamatorio de la población de estudio al ingreso.

	Total	F1	F2	Valor normal / de riesgo pronóstico	p (F1 vs F2)
8-OH dG (ng/mL)	8.87 (3.40)	8.92 (3.45)*	8.73 (3.40)*	0-5.2	0.742
Isoprostanos (ng/mL)	6.23 (4.01)	6.50 (4.21)*	5.30 (3.77)*	0-0.86	0.208
TNF (pg/mL)	1.19 (8.44)	1.26 (9.42)	0.59 (8.21)	0-20	0.147
MCP1 (pg/mL)	159.54 (127.55)	156.76 (126.97)	163.73 (130.84)	100-300	0.445
IL1β (pg/mL)	15.98 (4.55)	16.05 (4.82)	15.91 (4.76)	<15	0.609
IL6 (pg/mL)	0.13 (0.11)	0.12 (0.11)	0.13 (0.19)	<5	0.514
Capacidad Antioxidante total (mg/dL)	0.67 (0.05)	0.66 (0.07)	0.67 (0.05)	0.00-1.00	0.842
HDL (mg/dL)	12.00 (15.50)	13.00 (14.50)*	12.00 (13.00)*	<30	0.395

8-OHdG: 8-hidroxi-2'-desoxiguanosina, TNF: Factor de necrosis tumoral, MCP1: Proteína quimioatrayente de monocitos 1, IL1B: Interlequina 1 beta, IL6: Interlequina 6, CAT: Capacidad antioxidante total, HDLc: colesterol de Lipoproteína de alta densidad. Los valores que siguen una distribución normal vienen expresados por media ± desviación estándar . Los valores que no siguen distribución normal se expresan como mediana (rango intercuartil). * Diferencias Significativas (p<0,05) vs Valores normales de referencia.

En los biomarcadores de estrés oxidativo e inflamatorio no se observan diferencias significativas ni al ingreso ni a los 7 días de estancia hospitalaria entre los dos grupos alimentados con las dos fórmulas consideradas en el estudio. (Tablas 19 y 20)

Tabla 20: Marcadores oxidativos e inflamatorios a los 7 días de intervención nutricional.

	Total	F1	F2	Valor normal (VN)	p (F1 vs F2)
8OHdG (ng/mL)	8.99 (2.82)	8.90 (3.17)*	9.06 (2.60)*	0–5.2	0.795
Isoprostanos (ng/mL)	6.54 (4.47)	6.99 (5.62)*	5.24 (4.54)*	0–0.86	0.193
TNF (pg/mL)	7.77 (11.79)	6.82 (10.87)	8.44 (12.48)	0–20	0.573
MCP1 (pg/mL)	143.82 (92.70)	135.55 (91.03)	165.07 (106.34)	100–300	0.381
IL1β (pg/mL)	13.08 (3.44)	14.29 (4.01)	12.52 (2.07)	<15	0.282
IL6 (pg/mL)	0.06 (0.13)	0.05 (0.10)	0.08 (0.15)	<5	0.236
CAT (mg/dL)	0.67 $\pm$ 0.04	0.67 $\pm$ 0.04	0.67 $\pm$ 0.04	0.00–1.00	0.888
HDL (mg/dL)	17.00 (13.50)	17.50 (12.75)*	16.00 (16.00)*	<30	0.808

* Diferencias Significativas ($p < 0.05$) vs Valores normales de referencia. Los valores con distribución normal se expresan como media $\pm$ desviación estándar; los que no siguen distribución normal, como mediana (rango intercuartil).

A los 7 días de estancia hospitalaria, se mantienen diferencias significativas ($p < 0.05$) con respecto a los valores de referencia (Tabla 20), observándose niveles elevados de 8-OHdG (Fig. 25-A) e isoprostanos (Fig25-B) en ambos grupos, así como niveles de colesterol HDL que permanecen por debajo ($p < 0.05$) del rango normal en ambas fórmulas. Paralelamente, se documenta una diferencia significativa disminuyendo ($p < 0.05$) los niveles IL1B e IL-6 desde el ingreso hasta el día 7 en ambos grupos, reflejando una reducción del estado inflamatorio sistémico.

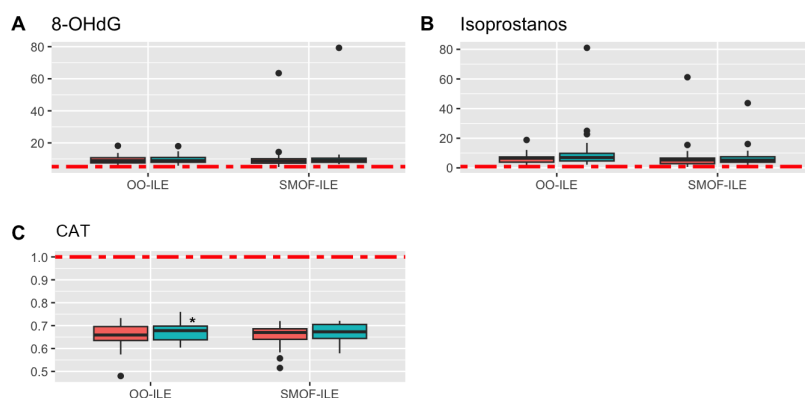


Figura 25: Marcadores bioquímicos de estrés oxidativo al ingreso (rojo) y a los 7 días de estancia hospitalaria (azul). Línea discontinua roja representa valor de referencia normal o valor de riesgo pronóstico, según el analito.

Adicionalmente, se observaron diferencias significativas aumentando ($p < 0.05$) CAT en el grupo tratado con la fórmula 1, y un incremento con diferencias significativas ($p < 0.05$) en los niveles de colesterol HDL en el grupo que recibió la fórmula 2.

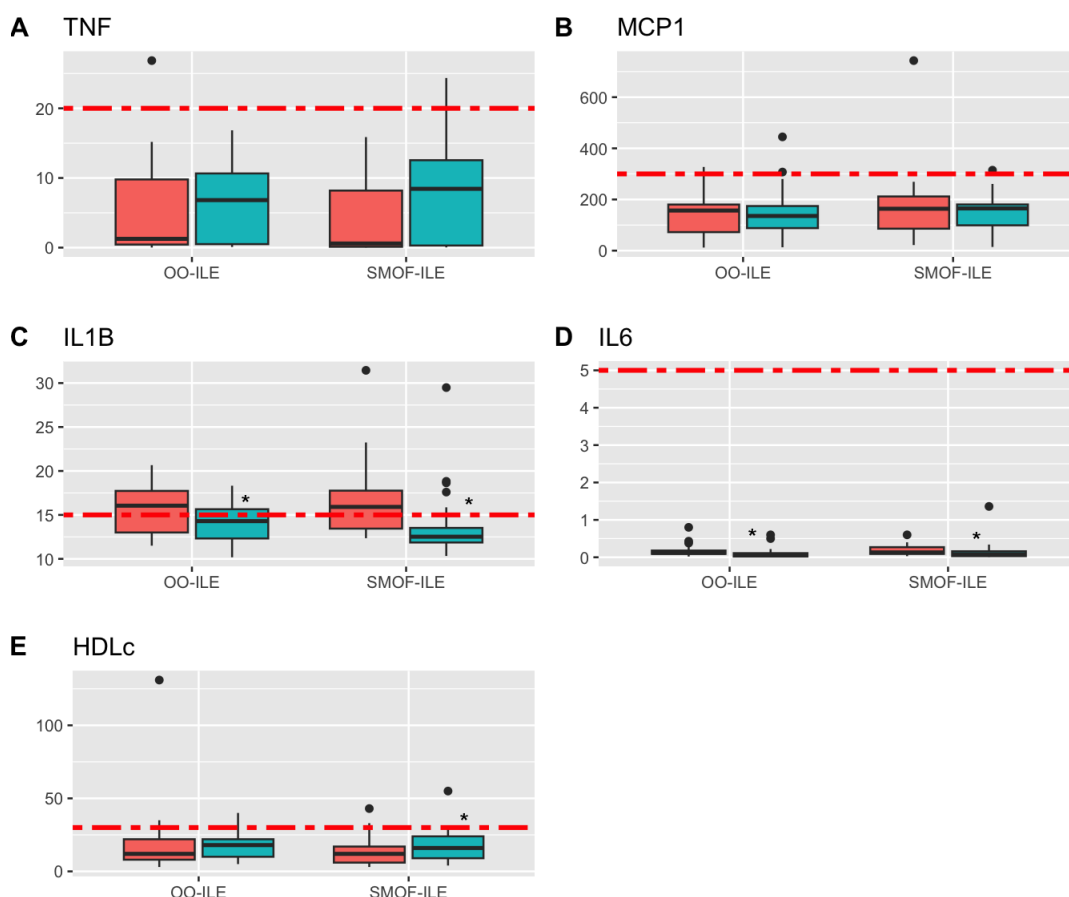


Figura 26: Marcadores bioquímicos de estrés inflamatorio al ingreso (rojo) y a los 7 días de estancia hospitalaria (azul). Línea discontinua roja representa valor de referencia normal o valor de riesgo pronostico, según el analito.

Cuando se analizan los incrementos en estos marcadores (Tabla 21), solo se observa diferencia significativa entre los incrementos de IL1b de los pacientes tratados con las dos fórmulas, de manera que pacientes alimentados con la formula SMOF LIPID tuvieron un mayor descenso en los niveles de IL1b que los tratados con la formula Clinoleic.

No se observan diferencias significativas entre los grupos, en ninguno de los otros biomarcadores de estado inflamatorio, ni tampoco en los de estrés oxidativo que hemos analizado en los pacientes alimentados con las dos fórmulas.

Tabla 21: Incremento de marcadores bioquímicos de estrés oxidativo e inflamatorio.

	Total	F1	F2	p (F1 vs F2)
8oH (ng/mL)	0.76 (2.86)	0.46 (3.06)	0.86 (3.48)	0.748
Isoprostanos (ng/mL)	0.80 (2.41)	0.60 (2.83)	1.24 (2.44)	0.828
TNF (pg/mL)	0.22 (6.10)	1.95 (5.21)	0.12 (9.32)	0.896
MCP1 (pg/mL)	-4.56 (74.51)	-2.43 (53.86)	-6.68 (98.33)	0.671
IL1β (pg/mL)	-2,04 $\pm$ 2,31	-1,48 $\pm$ 2,33	-2,69 $\pm$ 2,15 ^Δ	0.045
IL6 (pg/mL)	-0.07 (0.09)	-0.08 (0.09)	-0.04 (0.12)	0.438
CAT (mg/dL)	0.01 (0.03)	0.01 (0.03)	0.01 (0.02)	0.748
HDL (mg/dL)	3.00 (13.25)	3.00 (14.50)	4.00 (15.00)	0.282

8-OHdG: 8-hidroxi-2'-desoxiguanosina, TNF: Factor de necrosis tumoral, MCP1: Proteína quimioatrayente de monocitos 1, IL1B: Interlequina 1 beta, IL6: Interlequina 6, HDL: Lipoproteína de alta densidad. Los valores que siguen una distribución normal vienen expresados por media $\pm$ desviación estándar. Los valores que no siguen distribución normal se expresan como mediana (rango intercuartil. * Diferencias Significativas ($p < 0,05$) vs F1

5.4. ANÁLISIS DE LA COMPOSICIÓN CORPORAL MEDIANTE BIA

Cuando se analizan por bioimpedancia los parámetros de análisis de la composición corporal en la población de estudio, no se observan diferencias significativas al ingreso (Tabla 22) entre ninguna de las dos fórmulas administradas en el proyecto.

De nuevo nos presenta el análisis estadístico que ambos grupos constituyen una muestra homogénea en cuanto a su composición corporal, con los datos obtenidos previos al tratamiento con las formulas parenterales.

Tabla 22: Análisis de la composición corporal por bioimpedancia en la población de estudio al ingreso.

	Total	F1	F2	p (F1 vs F2)
Resistencia (Ω)	306.00 (209.50)	360.00 (252.00)	376.50 (195.25)	0.677
Reactancia (Ω)	31.00 (21.50)	31.00 (19.50)	29.50 (23.25)	0.234
ACT (L)	44.80 (14.85)	47.30 (17.80)	44.15 (9.10)	0.815
ECW (L)	26,64 $\pm$ 10,32	24,83 $\pm$ 8,14	28,75 $\pm$ 12,22	0.166
ICW (L)	23,05 $\pm$ 10,89	24,66 $\pm$ 10,89	21,18 $\pm$ 10,81	0.246
Masa magra (kg)	56.80 (18.85)	59.10 (23.13)	56.55 (12.77)	0.931
Masa grasa (kg)	17,07 $\pm$ 10,13	17,83 $\pm$ 10,18	16,19 $\pm$ 10,21	0.556
Masa muscular (kg)	34.70 (18.25)	36.40 (19.35)	31.70 (16.60)	0.510
BMR (kcal/día)	1550.00 (482.00)	1573.00 (461.00)	1473.00 (543.00)	0.591
Masa celular (kg)	27.60 (17.60)	28.40 (16.55)	24.90 (18.28)	0.585
ECM/BMC	1,32 $\pm$ 0,74	1,28 $\pm$ 0,73	1,37 $\pm$ 0,76	0.645
BCMI (kg/m²)	9.00 (6.50)	9.00 (7.00)	9.00 (5.75)	1.000

ACT (Agua corporal tota), ECW (Agua extracelular), ICW (Agua intracelular), BMR (Tasa metabólica basal), BCMI (Índice de masa celular corporal). Los valores que siguen una distribución normal vienen expresados por media $\pm$ desviación estándar. Los valores que no siguen distribución normal se expresan como mediana (rango intercuartil).

Tabla 23: Análisis de la composición corporal por bioimpedancia en la población de estudio a los 7 días.

	Total	F1	F2	p (F1 vs F2)
Resistencia (Ω)	466.00 (298.00)	466.00 (282.00) [†]	477.00 (295.00) [†]	0.952
Reactancia (Ω)	23.00 (23.50)	20.00 (37.50)	24.50 (16.25)	0.735
ACT (L)	41.20 (13.15)	42.90 (14.85) [↓]	41.20 (10.30) [↓]	0.979
ECW (L)	24,91 $\pm$ 9,53	25,06 $\pm$ 8,96	24,75 $\pm$ 10,34 [↓]	0.907
ICW (L)	21,77 $\pm$ 10,71	21,70 $\pm$ 10,70	21,79 $\pm$ 10,94	0.993
Masa magra (kg)	60,42 $\pm$ 15,13	59,37 $\pm$ 13,65	61,63 $\pm$ 16,88	0.588
Masa grasa (kg)	20.50 (13.30)	20.71 (14.35)	18.90 (14.43)	0.306
Masa muscular (kg)	35,09 $\pm$ 12,73	33,81 $\pm$ 12,66 [↓]	36,59 $\pm$ 12,92	0.433
BMR (kcal/día)	1644,68 $\pm$ 368,91	1604,72 $\pm$ 329,38	1691,04 $\pm$ 412,08 [†]	0.396
Masa celular (kg)	29.30 (19.55)	28.70 (19.40)	34.95 (21.30) [†]	0.415
ECM/BMC	1.13 (1.41)	1.20 (1.17)	1.11 (1.64)	0.715
BCMI	12.00 (7.00)	12.00 (7.00)	11.00 (7.75)	0.986

ACT (Agua corporal tota), ECW (Agua extracelular), ICW (Agua intracelular), BMR (Tasa metabólica basal), BCMI (Índice de masa celular corporal). Los valores que siguen una distribución normal vienen expresados por media $\pm$ desviación estándar. Los valores que no siguen distribución normal se expresan como mediana (rango intercuartil).

Cuando se analizan parámetros de Análisis de la composición corporal por bioimpedancia en la población a los 7 días de estancia hospitalaria (Tabla 23) , no se observan diferencias significativas entre las dos formulas administradas en el estudio.

En ambos grupos de intervención se observó un aumento significativo de la resistencia medida por bioimpedancia eléctrica en comparación con los valores registrados al ingreso hospitalario (Fig.27-A). Este incremento indica una reducción del contenido de agua corporal total, particularmente del agua extracelular, dado que la resistencia es inversamente proporcional al volumen de líquido conductor en el organismo.

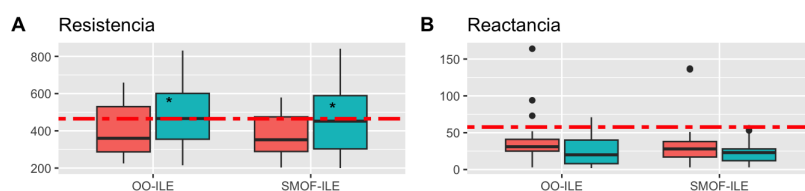


Figura 27: Datos de Resistencia y reactancia al ingreso (rojo) y a los 7 días de estancia hospitalaria (azul) en los pacientes de los dos grupos de estudio. Línea discontinua roja representa valor de referencia normal o valor de riesgo pronostico, según el analito.

En los pacientes tratados con las dos fórmulas no se observan cambios significativos a los siete días (vs valores del ingreso) en la masa magra, masa grasa y masa muscular (Fig.28).

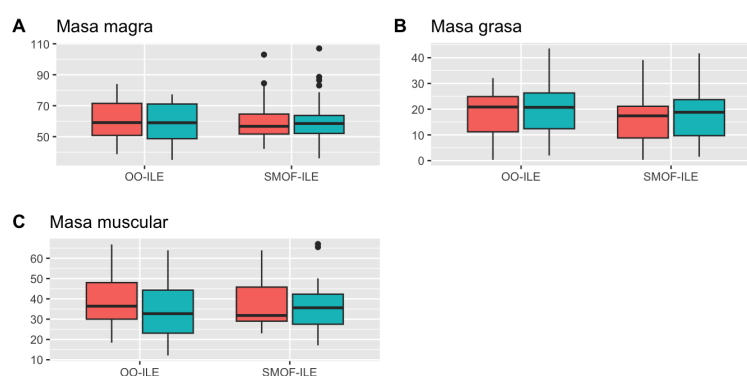


Figura 28: Datos de Masa magra, masa grasa y masa muscular al ingreso (rojo) y a los 7 días de estancia hospitalaria (azul) en los pacientes de los dos grupos de estudio. Línea discontinua roja representa valor de referencia normal o valor de riesgo pronostico, según el analito.

Al evaluar las variaciones sufridas en los parámetros de composición corporal, tras la semana de intervención nutricional con las dos fórmulas, se observaron diferencias estadísticamente significativas en la disminución del ATC desde el ingreso hasta el día 7º en ambos grupos de intervención nutricional (Fig.29-A).

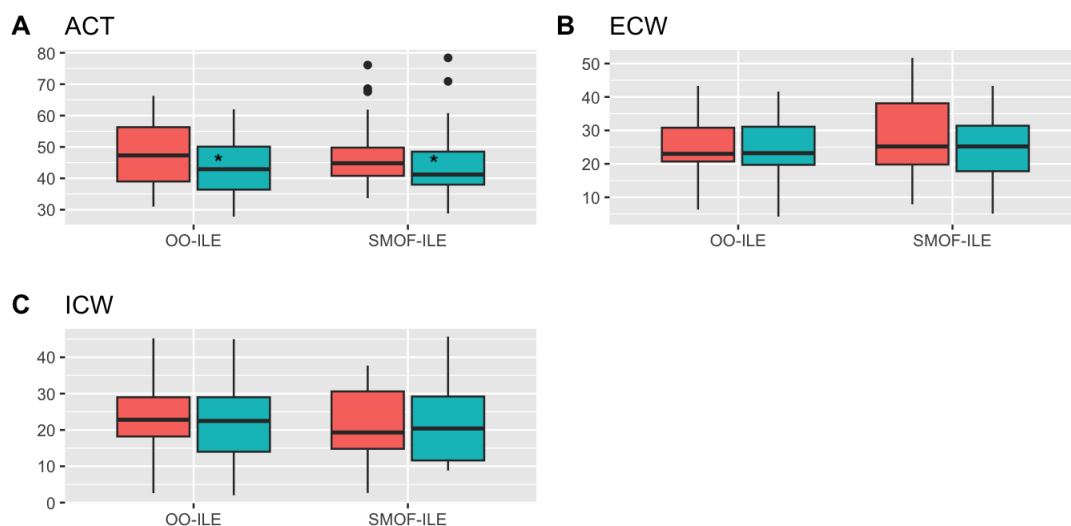


Figura 29: Agua corporal total, agua intracelular y agua extracelular al ingreso (rojo) y a los 7 días de estancia hospitalaria (azul). Línea discontinua roja representa valor de referencia normal o valor de riesgo pronostico, según el analito.

En el grupo que recibió la fórmula 2, no se evidencia diferencia significativa, pero muestra una tendencia a la disminución en los valores de ECW (Fig. 30-B).

Asimismo, en este mismo grupo (fórmula 2), no se registraron diferencias significativas, se muestra una tendencia al aumento a los siete días de la intervención nutricional, el valor de BMR y la masa celular corporal (Fig. 30-A Y B).

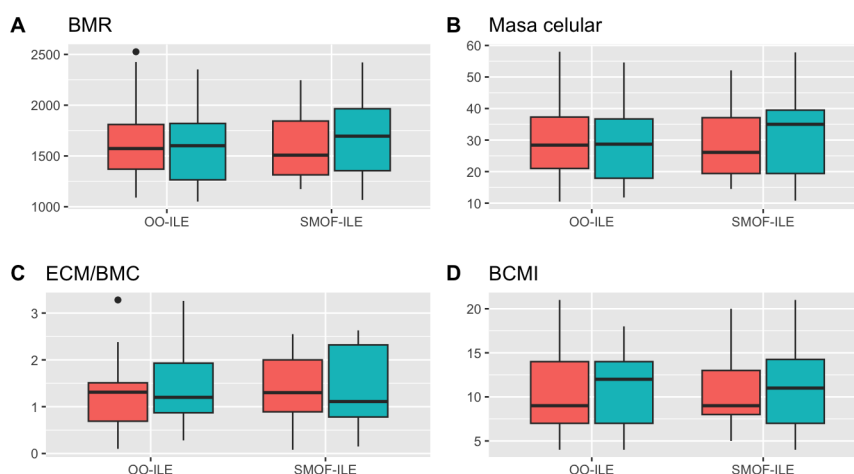


Figura 30: BMR, BMC, ECM/BMC, BCMI al ingreso (rojo) y a los 7 días de estancia hospitalaria (azul). Línea discontinua roja representa valor de referencia normal o valor de riesgo pronostico, según el analito.

En ninguno de los parámetros de composición corporal se aprecian diferencias significativas entre los incrementos calculados tras los siete días de intervención nutricional que recibió cada grupo de estudio con su fórmula correspondiente, tal y como se aprecia en la tabla 24.

Tabla 24: Incrementos del análisis de la composición corporal por bioimpedancia en la población de estudio.

	Total	F1	F2	p (F1 vs F2)
Resistencia (Ω)	55.00 (143.00)	37.00 (127.50)	73.00 (165.00)	0.450
Reactancia (Ω)	-7.00 (30.50)	-15.00 (32.50)	-6.00 (30.00)	0.735
ACT (L)	-3,69 $\pm$ 6,27	-4,19 $\pm$ 5,48	-3,12 $\pm$ 7,14	0.538
ECW (L)	-2.30 (8.70)	-1.90 (15.85)	-3.15 (6.24)	0.125
ICW (L)	-1,28 $\pm$ 8,84	-2,89 $\pm$ 8,29	0,61 $\pm$ 9,25	0.415
Masa magra (kg)	1.10 (5.75)	0.80 (8.40)	1.55 (3.60)	0.179
Masa grasa (kg)	-0.10 (9.35)	0.20 (10.46)	-0.47 (9.63)	0.205
Masa muscular (kg)	-1.80 (7.98)	-3.00 (8.98)	-1.15 (8.53)	0.077
BMR (kcal/día)	50.00 (309.50)	35.00 (299.50)	104.00 (254.50)	0.060
Masa celular (kg)	1.00 (5.50)	0.60 (6.15)	2.45 (8.37)	0.635
ECM/BMC	-0.10 (0.39)	0.00 (0.70)	-0.04 (0.21)	0.211
BCMI	0.00 (2.50)	0.00 (2.50)	0.50 (3.00)	0.635

ACT (Agua corporal tota), ECW (Agua extracelular), ICW (Agua intracelular), BMR (Tasa metabólica basal), BCMI (Índice de masa celular corporal). Los valores que siguen una distribución normal vienen expresados por media $\pm$ desviación estándar. Los valores que no siguen distribución normal se expresan como mediana (rango intercuartil).

5.5. EVOLUCIÓN CLÍNICA

Analizamos también la evolución clínica de los pacientes incluidos en el estudio, para observar si el tipo de fórmula administrada a cada grupo pudiera influir en los parámetros recogidos que valoran

la evolución clínica de los pacientes. No se observan diferencias estadísticas significativas en ninguno de los parámetros clínicos de evolución estudiados (Tabla 25)

Tabla 25: Evolución de las características clínicas y resultados de la población estudiada.

	F1	F2	p (F1 vs F2)
Ventilación mecánica (días)	7.0 (8.5)	1.0 (24.0)	0.185
CVC (días)	16.5 (18.8)	18.0 (16.5)	0.908
Estancia en UCI (días)	13.0 (20.2)	17.0 (21.5)	0.964
Estancia hospitalaria (días)	30.5 (22.8)	24.0 (16.5)	0.748
Días de nutrición parenteral (PN)	10.0 (6.0)	10.0 (7.5)	0.693
NAVM	2	3	0.222
ITU	2	2	1.000
Bacteriemia	4	3	0.535
Infección de sitio quirúrgico (Infqx)	3	4	1.000
Exitus	7	9	0.446

CVC (catéter venoso central), NAVM (neumonía asociada a ventilación mecánica), ITU (infección del tracto uinario), Infqx (infección quirúrgica). Los valores que siguen una distribución normal vienen expresados por media $\pm$ desviación estándar. Los valores que no siguen distribución normal se expresan como mediana (rango intercuartil). Las variables categóricas NAVM, ITU, Bacteriemia, Infqx y exitus se expresan en valores de frecuencias.

5.6. ANÁLISIS FACTORIAL: ANÁLISIS FAMD

Para evaluar la relación entre las variables cualitativas y cuantitativas en nuestro estudio, se realizó un análisis FAMD (Factorial Analysis of Mixed Data). Este análisis permite identificar patrones y agrupaciones en los datos, facilitando la interpretación de la influencia de diferentes variables en los dos grupos de pacientes alimentados con diferentes fórmulas parenterales. El análisis se realizó de forma repetida considerando diferentes variables en cada una de las ocasiones. A continuación, se muestran estos análisis FAMD, presentando en cada caso que realizamos el análisis, las variables seleccionadas para el análisis junto a la siguiente información:

1- el grafico de correlaciones de Spearman, que nos permitirá valorar el efecto de las variables consideradas. Interpretamos los resultados de la siguiente manera:

$s < |0.1|$: efecto despreciable.

$|0.1| < s < |0.3|$: efecto pequeño.

$|0.3| < s < |0.5|$: efecto mediano.

$s > |0.5|$: efecto grande.

Donde además los valores de s positivos (coloreados de azul) indican correlaciones positivas y los valores de s negativos (coloreados de rojo) indican correlaciones negativas.

2- A continuación, se muestra una figura que refleja el porcentaje de varianza explicada en cada dimensión. Cada componente tiene un porcentaje de varianza asociado que indica cuánto de la variabilidad total en los datos es explicado por ese componente. Los componentes se refieren a las dimensiones o factores resultantes del análisis que resumen la variabilidad presente en los datos.

3-En las siguientes gráficas se observan las variables que destacan en cada componente.

4- Por último, proyectamos a los individuos (y las variables) sobre el plano de los dos componentes principales y coloreamos según el tipo de fórmula. Añadimos también elipses de confianza al 95% en torno a cada grupo. De forma general y antes de realizar las interpretaciones detalladas para cada caso, resulta relevante que en todos los análisis las dos primeras dimensiones explican entre el 28 y el 35% de la varianza total. Esto implica que las dos dimensiones visualizadas capturan una fracción relevante pero no mayoritaria de la variabilidad, lo que se traduce en que debemos interpretar con cautela estos resultados y utilizarlos siempre a modo de análisis exploratorio.

5.6.1. Primer caso: Análisis factorial mixto (FAMD) entre incrementos de citocinas inflamatorias, apoproteínas, marcadores oxidativos y variables clínicas de soporte.

Análisis FAMD que contempla las variables incrementos de (IL6, IL1B, Apo A, Apo B, 8OHdG, MCP1, CAT, TNF) y las variables Dias UCI, Dias VM, NAVM, ITU, Inf Cat, Inf qx.

En el gráfico de correlaciones de Spearman se puede apreciar, que en general, se obtuvieron índices de calificación entre las variables consideradas como un efecto pequeño (entre 0,1 y 0,3).

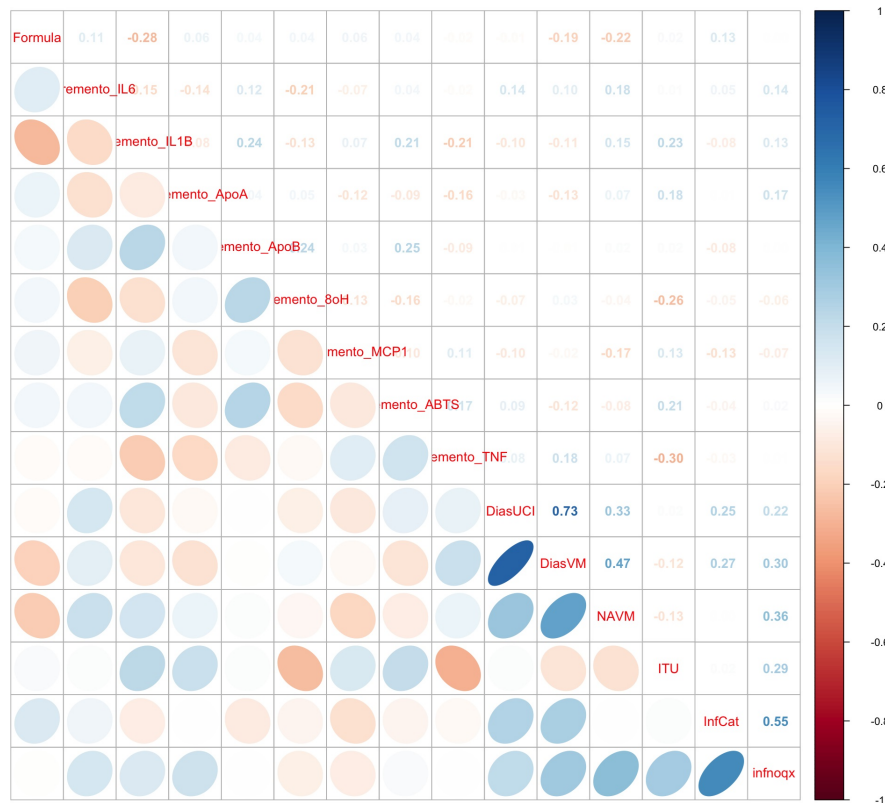


Figura 31: Gráfico de correlaciones de Spearman entre contempla las variables incrementos de (IL6, IL1B, Apo A, Apo B, 8OHdG, MCP1, CAT, TNF) y las variables Dias UCI, Dias VM, NAVM, ITU, Inf Cat, Inf qx..

Ejecutado el análisis, la siguiente figura muestra el porcentaje de varianza explicada en cada dimensión, donde se aprecia la contribución de las variables a cada componente principal.

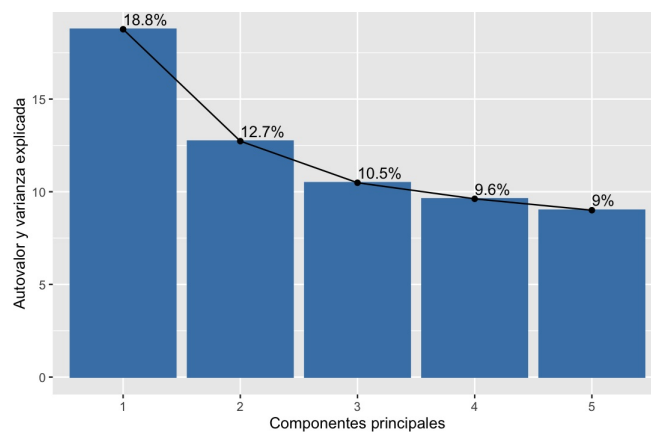


Figura 32: FAMD Estandarizado. Varianza explicada por cada componente principal.

Podemos ver que la varianza que explica la primera componente es del 18.8% y 12.7% la segunda, siendo la varianza acumulada explicada por estas dos componentes de 31.5%. Ahora analizamos la contribución de las variables a cada componente principal.

Las dos primeros componentes presentaron las siguientes variables:

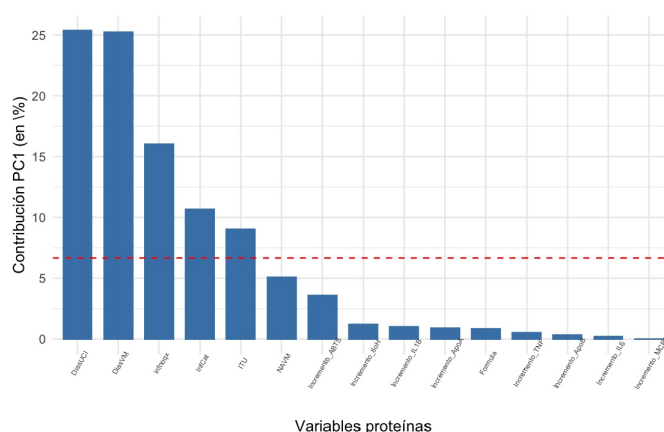


Figura 33: FAMD. Contribución de las variables a la componente 1.

En el primer componente, destacaron las variables “DíasUCI” y “DíasVM” ambas con un 25%, “infoqx” con un 17%, “infCat” con un 12% e “ITU” con un 8%. Esto nos indica que el Componente 1 (18,8%) se asocia principalmente a variables de curso clínico (sobretudo por Dias UCI y Dias VM) y también por eventos infecciosos (Infoqx e Infcat) (Fig 34). Sin embargo el componente 2 (12,7%) está asociado a variables de respuesta inflamatoria/oxidativa (incremento IL1b, incremento TNF) y también aparece la variable Formula, entre las que mas contribuyen. (Fig. 34).

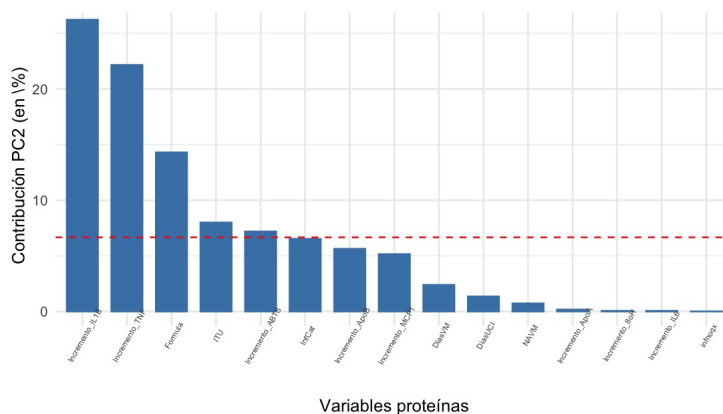


Figura 34: FAMD. Contribución de las variables a la componente 2.

En el segundo componente, destacaron las variables “incremento_IL1B” con un 27%, “incremento_TNF” con un 23%, “Fórmula” con un 14%, “ITU” con un 8% e “Incremento_ABTS” con un 7%.

Por último, proyectamos a los individuos (y las variables) sobre el plano de los dos componentes principales y coloreamos según el tipo de fórmula. Añadimos también elipses de confianza al 95% en torno a cada grupo.

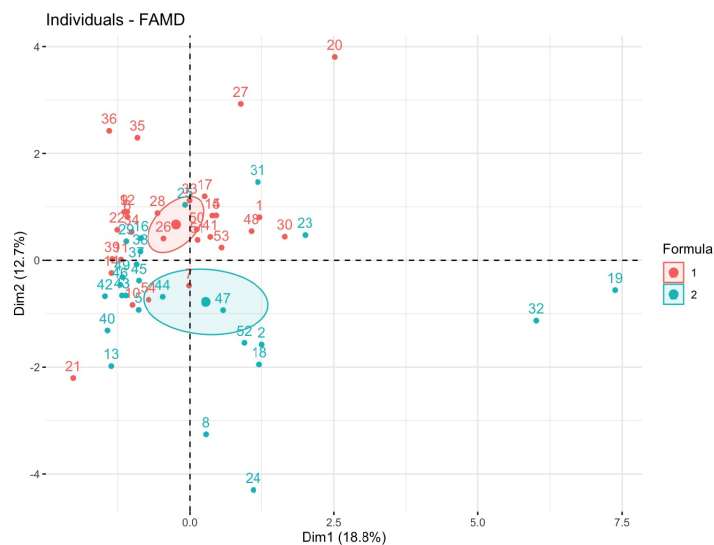


Figura 35: FAMD Biplot. Gráfico de variables e individuos.

Como se puede observar en la figura anterior (Fig. 35). Los pacientes alimentados con la fórmula 1 (Clinoleic) (color rosa) se colocan en el segundo cuadrante. Esto indica valores positivos para la segunda dimensión y valores negativos para la primera dimensión. Por lo tanto, en estos pacientes, la variabilidad viene explicada más por la segunda dimensión que por la primera (variables como Incremento_IL1B, incremento_TNF, la propia fórmula, ITU e incremento_ABTS). Es decir que el perfil característico de esos pacientes se asocia más a mayores incrementos de marcadores inflamatorios (IL 1b, TNF) y a variables relacionadas con estrés oxidativo/antioxidante (CAT), más que a la prolongación de soporte ventilatorio o estancia en UCI. Los pacientes tratados con la fórmula 2 (SMOF-Lipid) (color azul) se colocan en el cuarto cuadrante, con valores positivos para la primera dimensión y negativos para la segunda. Esto nos sugiere que se asocian con mayor carga clínica (más DíasUCI, más DíasVM, más infoqx, más infCat y más ITU), pero no necesariamente con los mismos incrementos inflamatorios vistos en F1.

En este análisis mixto, la primera dimensión se asocia preferentemente a pronóstico/curso clínico (días UCI/ventilación y complicaciones infecciosas), mientras que la segunda dimensión agrupa

cambios inflamatorios (IL-1 β , TNF) y marcadores oxidativos. Los pacientes tratados con Clinoleic (F1) se agruparon donde las variables inflamatorias pesan más, mientras que los pacientes tratados con SMOF-lipid (F2) se agruparon en la zona asociada a mayor carga de soporte (días UCI/VM) y eventos infecciosos. Esto sugiere que, dentro de la heterogeneidad de la muestra, la fórmula parece correlacionarse con perfiles diferentes: F1 con cambios inflamatorios más marcados y F2 con mayor morbilidad clínica (días de soporte). Estos hallazgos son exploratorios y no establecen causalidad.

5.6.2. Segundo caso: Análisis factorial mixto (FAMD) entre incrementos inflamatorios/oxidativos y complicaciones infecciosas.

Análisis FAMD que contempla las variables incrementos de (IL6, IL1B, Apo A, Apo B, 8-OHdG, MCP1, CAT o ABTS, TNF) y las variables NAVM, ITU, Inf Cat, Inf qx. En el gráfico de correlaciones de Spearman se puede apreciar, que en general, se obtuvieron índices de calificación entre las variables consideradas como un efecto pequeño (entre 0,1 y 0,3).

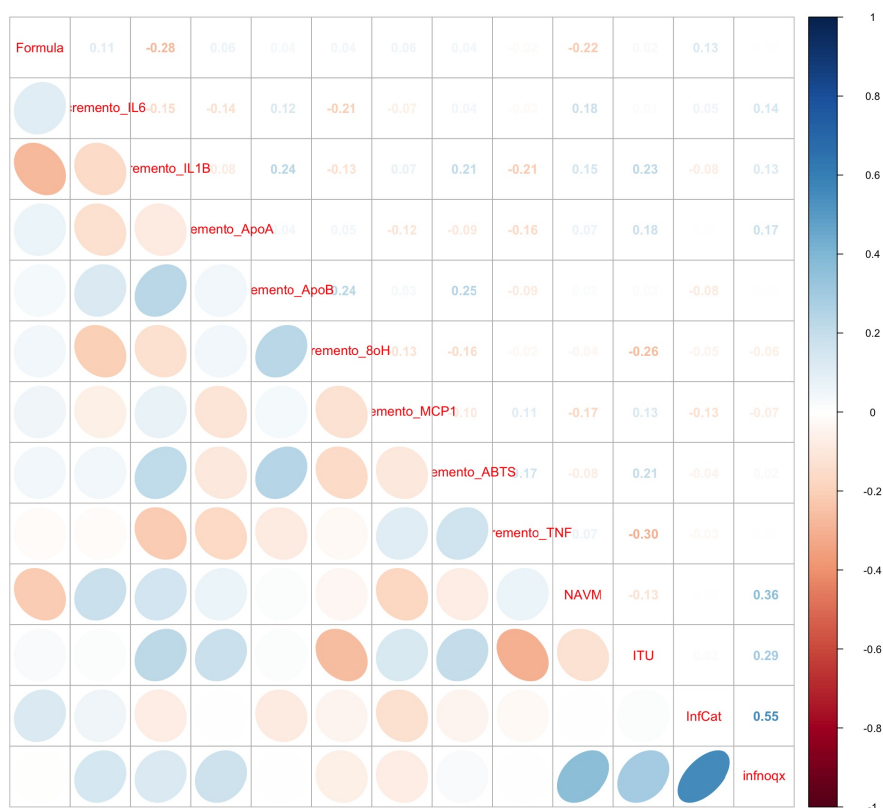


Figura 36: Gráfico de correlaciones de Spearman entre incrementos de (IL6, IL1B, Apo A, Apo B, 8oH, MCP1, ABTS, TNF) y las variables NAVM, ITU, Inf Cat, Inf qx..

Ejecutado el análisis, la siguiente figura muestra el porcentaje de varianza explicada en cada dimensión, donde se aprecia la contribución de las variables a cada componente principal.

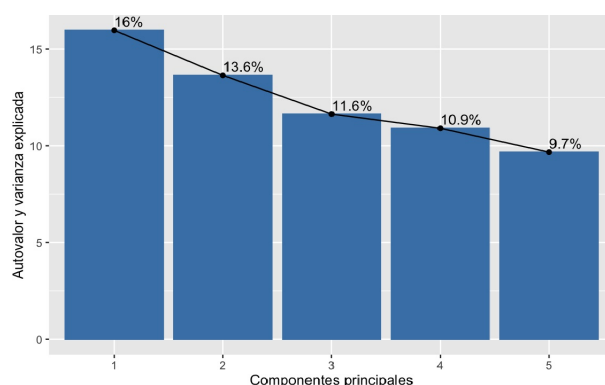


Figura 37: FAMD Estandarizado. Segundo caso. Varianza explicada por cada componente principal..

Podemos ver que la varianza que explica la primera componente es del 16% y 13.6% la segunda, siendo la varianza acumulada explicada por estas dos componentes de 29.6%.

Ahora analizamos la contribución de las variables a cada componente principal.

Las dos primeras componentes presentaron las siguientes variables:

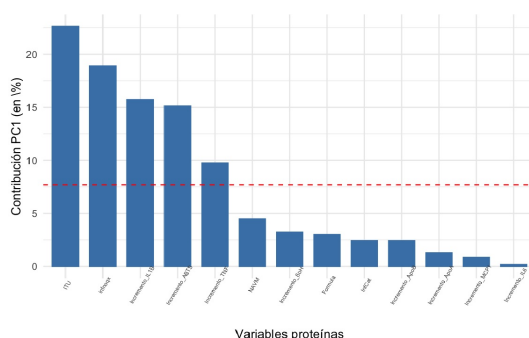


Figura 38: FAMD Estandarizado. Segundo caso. Contribución de las variables a la componente 1..

En la Fig. 38 observamos que el primer componente (16%), concentra variables relacionadas con infecciones y eventos nosocomiales (ITU, Infqx, NAVM e InfCat).

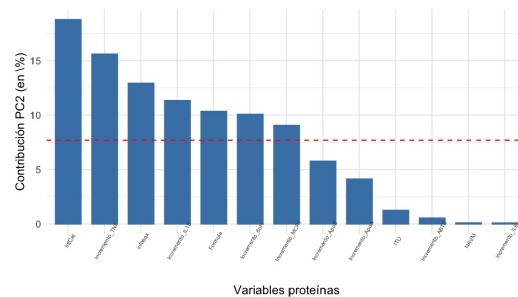


Figura 39: FAMD Estandarizado. Segundo caso. Contribución de las variables a la componente 2..

En el segundo componente, destacaron las variables “InfCat” con un 18.76%, “incremento_TNF” con un 15.60%, “infnoqx” con un 12.93%, “Incremento_IL1B” con un 11.33%, “Formula” con un 10.34%, “Incremento_8oH” con un 10.07%, “Incremento_MCP1” con un 9.05%, es decir este 2º componente combina inflamación (TNF, IL1B) y en menor medida Fórmula y marcadores oxidativos (8-OHdG, MCP1, CAT).

Por último, proyectamos a los individuos (y las variables) sobre el plano de los dos componentes principales y coloreamos según el tipo de fórmula.

Añadimos también elipses de confianza al 95% en torno a cada grupo:

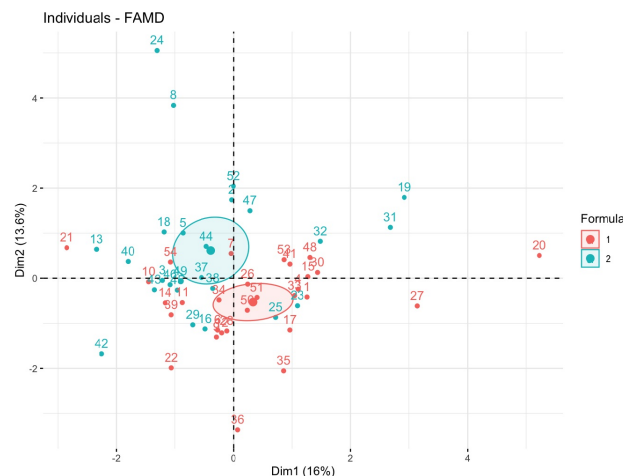


Figura 40: FAMD Biplot. Segundo caso. Gráfico de variables e individuos..

Este análisis separa un eje “infecciones/curso” (comp 1) de otro eje “respuesta inflamatoria/oxidativa”(comp 2). La variable Formula aparece con contribución en la dimensión 2, lo que indica cierta relación entre el tipo de emulsion parenteral y la variación de marcadores inflamatorios/oxidativos.

Este FAMD evidencia que las complicaciones infecciosas y los marcadores inflamatorios/oxidativos constituyen ejes distintos de variación en la muestra. La fórmula parenteral contribuye principalmente en el eje inflamatorio/oxidativo, lo que respalda la hipótesis de que la composición lipídica podría modular la respuesta inflamatoria sistémica en los pacientes críticos. Sin embargo, la capacidad explicativa de las dos primeras dimensiones es moderada, por lo que las asociaciones deben considerarse exploratorias.

5.6.3. Tercer caso: Análisis factorial mixto (FAMD) entre Duración del soporte y marcadores inflamatorios/estrés oxidativo/apoproteínas.

Análisis FAMD que contempla las variables incrementos de (IL6, IL1 β , Apo A, Apo B, 8-OHdG, MCP1, CAT o ABTS, TNF) y las variables Dias UCI, Dias VM. En el gráfico de correlaciones de Spearman se puede apreciar, que en general, se obtuvieron índices de calificación entre las variables consideradas como un efecto pequeño (entre 0,1 y 0,3).

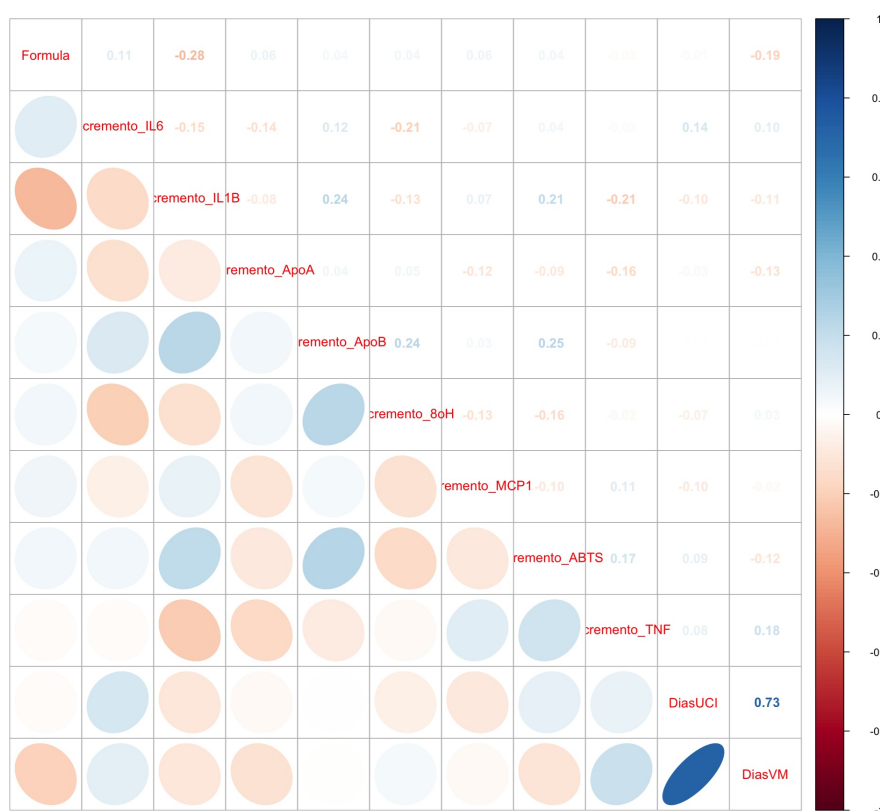


Figura 41: Gráfico de correlaciones de Spearman entre contempla las variables incrementos de (IL6, IL1B, Apo A, Apo B, 8-OHdG, MCP1, CAT o ABTS, TNF) y las variables Dias UCI, Dias VM..

Ejecutado el análisis, la siguiente figura muestra el porcentaje de varianza explicada en cada dimensión, donde se aprecia la contribución de las variables a cada componente principal.

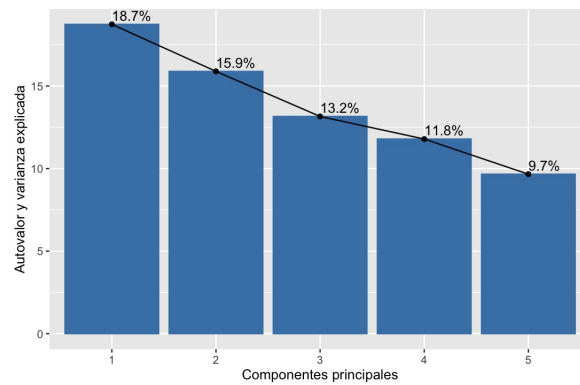


Figura 42: FAMD Estandarizado. Tercer caso. Varianza explicada por cada componente principal..

Podemos ver que la varianza que explica la primera componente es del 18.7% y 15.9% la segunda, siendo la varianza acumulada explicada por estas dos componentes de 34.6%. A continuación se analiza la contribución de las variables a cada componente principal.

Las dos primeros componentes presentaron las siguientes variables:

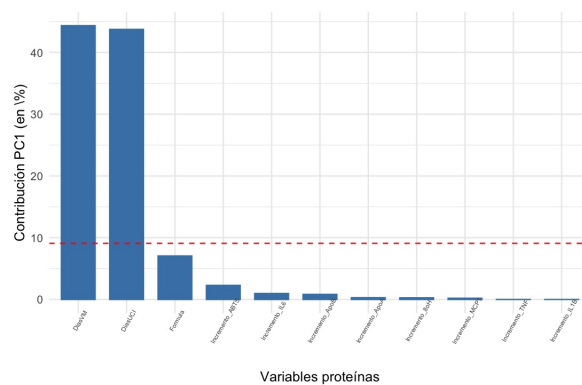


Figura 43: FAMD Estandarizado. Tercer caso. Contribución de las variables a la componente 1..

En el primer componente, destacaron las variables relacionadas con la carga clínica “DiasVM” con 44.33% y “DiasUCI” con un 43.73%.

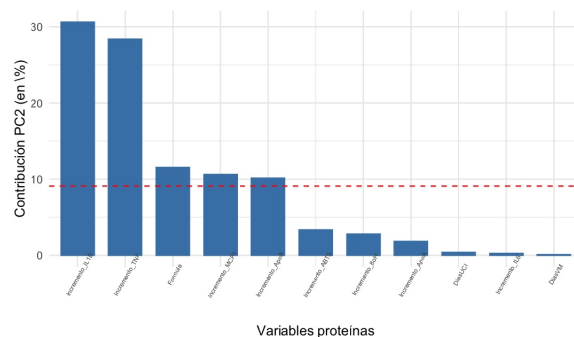


Figura 44: FAMD Estandarizado. Tercer caso. Contribución de las variables a la componente 2..

En el segundo componente, destacaron las variables “Incremento_IL1 β ” con un 30.62%, “incremento_TNF” con un 28.38%, “Formula” con un 11.54%, “Incremento_MCP1” con un 10.61%, “Incremento_ApoB” con un 10.13%, o sea, este componente está dominado fundamentalmente por incrementos inflamatorios (IL1 β , TNF) y con aporte de la fórmula. Por último, proyectamos a los individuos (y las variables) sobre el plano de los dos componentes principales y coloreamos según el tipo de fórmula.

Añadimos también elipses de confianza al 95% en torno a cada grupo

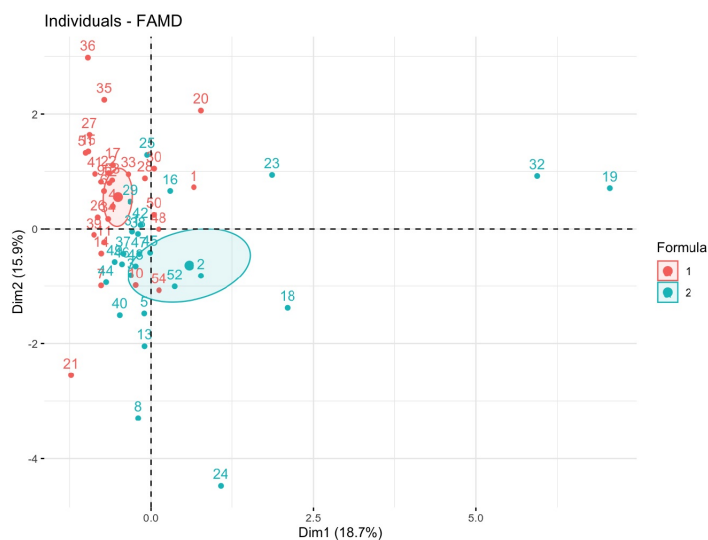


Figura 45: FAMD Biplot. Tercer caso. Gráfico de variables e individuos..

Aquí se ve de forma más nítida la partición entre curso clínico (eje 1) y respuesta inflamatoria (eje 2). La presencia de Fórmula en la dimensión 2 sugiere que la emulsión lipídica está más vinculada

a las variaciones en biomarcadores inflamatorios que al número de días de ventilación/estancia. Cuando focalizamos el análisis en días de soporte y marcadores inflamatorios, emerge con claridad que la variabilidad de la estancia y ventilación se explica por un eje independiente de la variabilidad inflamatoria. La fórmula se asocia más al eje inflamatorio, lo que sugiere un posible efecto diferencial de la composición lipídica sobre la respuesta inflamatoria, independiente de la duración del soporte ventilatorio.

5.6.4. Cuarto caso: Análisis factorial mixto entre marcadores inflamatorios/oxidativos y parámetros nutricionales.

Análisis FAMD que contempla las variables incrementos de (IL6, IL1B, Apo A, Apo B, 8-OHdG, MCP1, CAT o ABTS, TNF) y las variables incrementos albúmina, transferrina, prealbumina, colesterol, linfocitos. En el gráfico de correlaciones de Spearman se puede apreciar, que en general, se obtuvieron índices de calificación entre las variables consideradas como un efecto pequeño (entre 0,1 y 0,3).

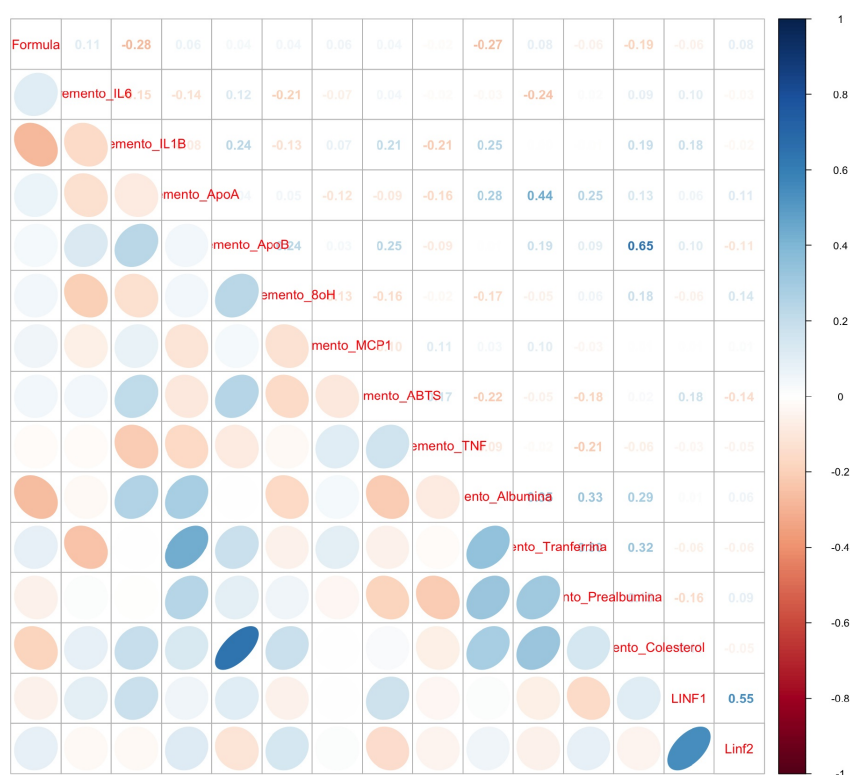


Figura 46: Gráfico de correlaciones de Spearman entre variables incrementos de (IL6, IL1B, Apo A, Apo B, 8-OHdG, MCP1, CAT o ABTS, TNF) y las variables incrementos albúmina, transferrina, prealbumina, colesterol, linfocitos..

Ejecutado el análisis, la siguiente figura muestra el porcentaje de varianza explicada en cada dimensión, donde se aprecia la contribución de las variables a cada componente principal.

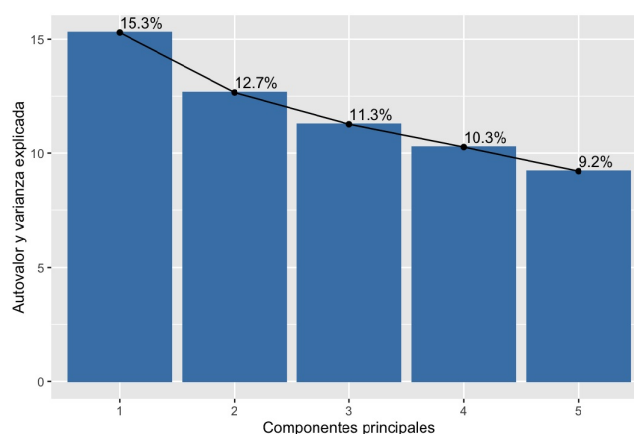


Figura 47: FAMD Estandarizado. Cuarto caso. Varianza explicada por cada componente principal..

Podemos ver que la varianza que explica la primera componente es del 15.3% y 12.7% la segunda, siendo la varianza acumulada explicada por estas dos componentes de 28%. A continuación analizamos la contribución de las variables a cada componente principal.

Las dos primeros componentes presentaron las siguientes variables:

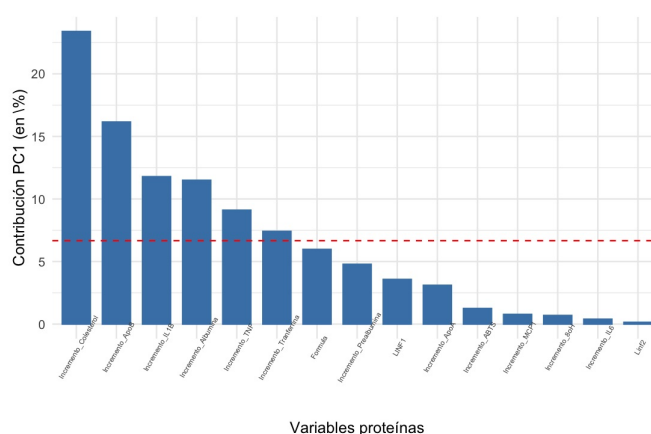


Figura 48: FAMD Estandarizado. Cuarto caso. Contribución de las variables a la componente 1..

En el primer componente (Fig. 48), destacaron las variables que son parámetros nutricionales, de perfil lipídico e inflamatorios “Incremento_Colesterol” con 23.38% y “Incremento_ApoB” con un 16.15% “Incremento_IL1B” con 11.78%, “Incremento_Albumina” con 11.49%, “Incremento_TNF” con 7.91%, “Incremento_Tranferrina” con 7.41%.

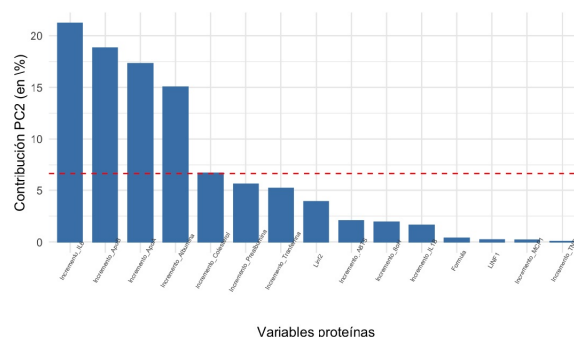


Figura 49: FAMD Estandarizado. Cuarto caso. Contribución de las variables a la componente 2..

En el segundo componente, destacaron las variables relativas a incrementos de inflamación (“Incremento_IL6” con un 21.19%) y de apoproteínas (“incremento_ApoB” con un 18.80%, “Incremento_ApoA” con un 17.29%), contribuyendo también el incremento de albumina. Por último, proyectamos a los individuos (y las variables) sobre el plano de los dos componentes principales y coloreamos según el tipo de fórmula. Añadimos también elipses de confianza al 95% en torno a cada grupo.

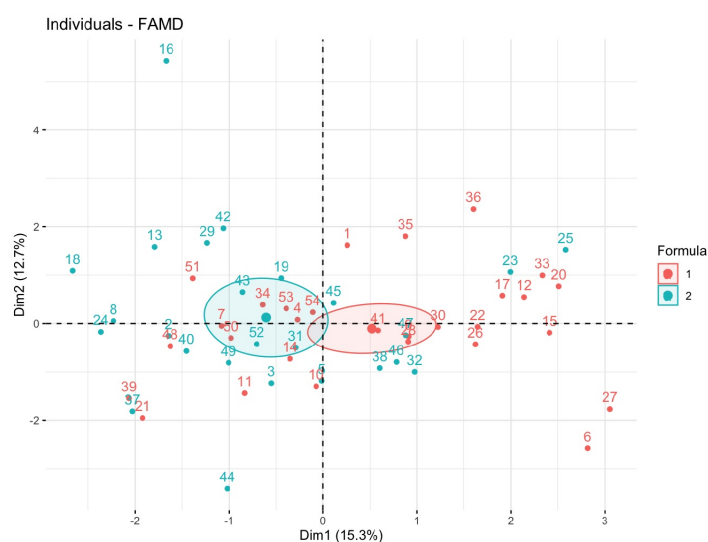


Figura 50: FAMD Biplot. Cuarto caso. Gráfico de variables e individuos..

Este FAMD sugiere que hay un eje de recuperación nutricional (colesterol, albúmina, apoproteínas) y otro eje más vinculado a la respuesta inflamatoria / perfil lipoproteico. La presencia de Fórmula entre las variables con aporte en la dimensión 2 indica que la composición de la emulsión podría condicionar tanto la recuperación del perfil lipídico como la respuesta inflamatoria.

La variabilidad de los incrementos nutricionales (colesterol, albúmina) se organiza en un eje distinto de la respuesta inflamatoria; no obstante, la composición lipídica aparece asociada a la segunda dimensión, lo que sugiere que la fórmula administrada influye en cómo evolucionan conjuntamente marcadores nutricionales y de inflamación. Clínicamente esto es congruente con la idea de que emulsiones con ácido eicosapentaenoico/docosahexaenoico (ω -3) pueden modular inflamación y perfil lipídico, aunque la evidencia aquí es exploratoria.

5.6.5. Quinto caso: Análisis factorial mixto (FAMD) entre marcadores de incrementos lipídicos e inflamatorios.

Análisis FAMD que contempla las variables incrementos de (IL6, IL1B, Apo A, Apo B, 8oH, MCP1, ABTS, TNF) y las variables incremento colesterol, TG, HDL, LDL.

En el gráfico de correlaciones de Spearman se puede apreciar, que en general, se obtuvieron índices de calificación entre las variables consideradas como un efecto pequeño (entre 0,1 y 0,3).

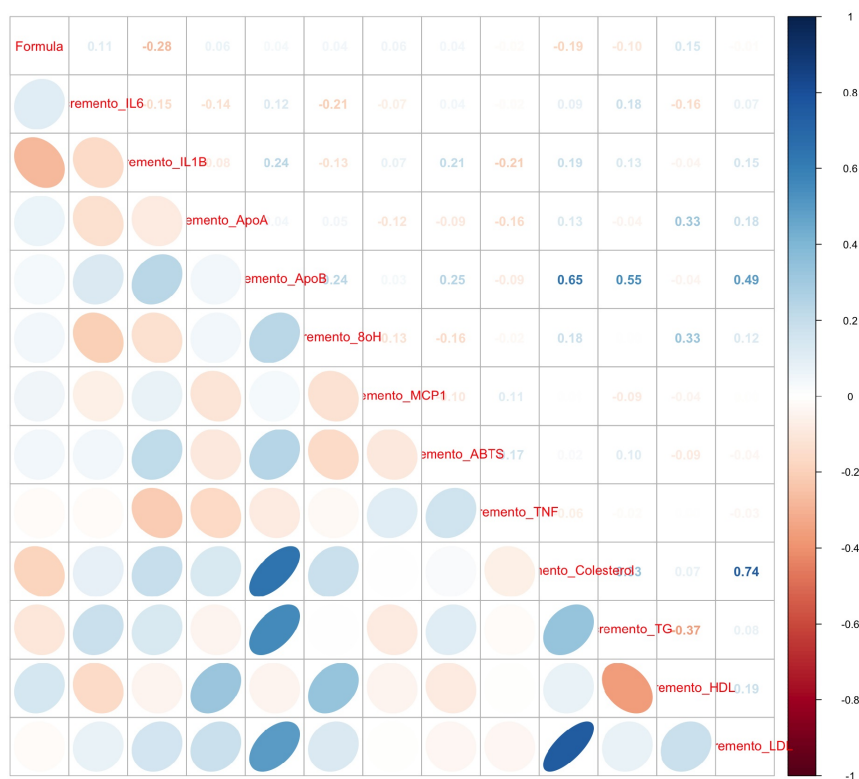


Figura 51: Gráfico de correlaciones de Spearman entre variables incrementos de (IL6, IL1B, Apo A, Apo B, 8oH, MCP1, ABTS, TNF) y las variables incremento colesterol, TG, HDL, LDL..

Ejecutado el análisis, la siguiente figura muestra el porcentaje de varianza explicada en cada dimensión, donde se aprecia la contribución de las variables a cada componente principal.

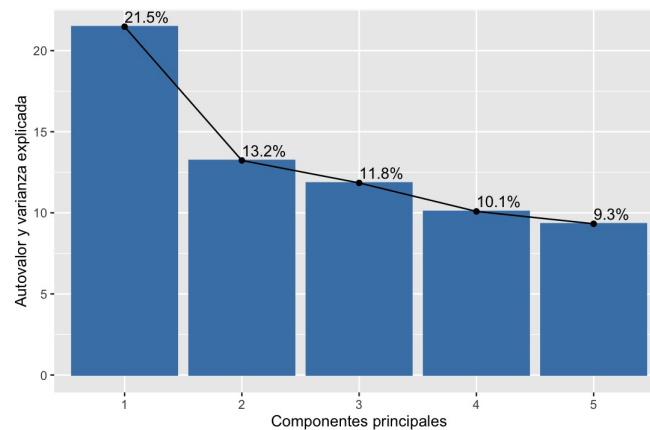


Figura 52: FAMD Estandarizado. Quinto caso. Varianza explicada por cada componente principal..

Podemos ver que la varianza que explica la primera componente es del 21.5% y 13.2% la segunda, siendo la varianza acumulada explicada por estas dos componentes de 34.7%. A continuación analizamos la contribución de las variables a cada componente principal.

Las dos primeros componentes presentaron las siguientes variables:

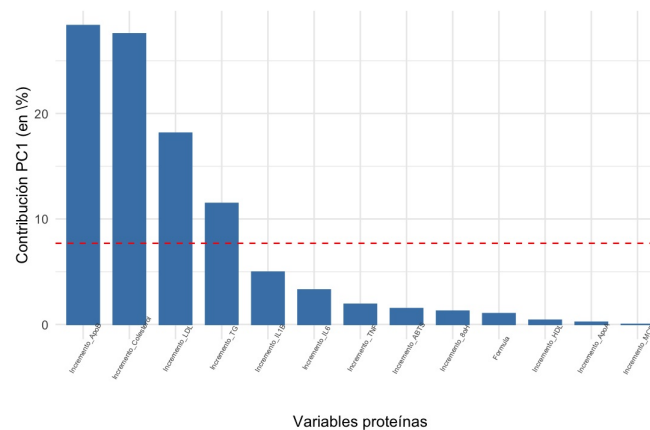


Figura 53: FAMD Estandarizado. Quinto caso. Contribución de las variables a la componente 1..

El primer componente, está claramente dominado por las variables relacionadas con el perfil lipídico: “Incremento_ApoB” con 28.33% y “Incremento_Colesterol” con un 27.55% “Incremento_LDL” con 18.13%, “Incremento_TG” con 11.47%.

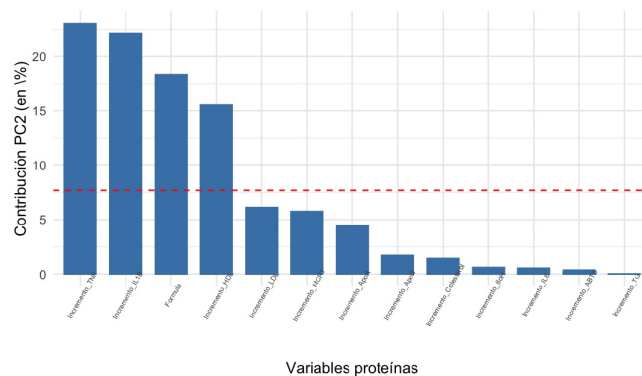


Figura 54: FAMD Estandarizado. Quinto caso. Contribución de las variables a la componente 2..

En el segundo componente, destacaron las variables que son marcadores inflamatorios “Incremento_TNF” con un 23.03%, “incremento_IL1B” con un 22.14%, “Incremento_HDL” con un 15.52% y aparece la “Formula” con una contribución relevante del 18.32%,

Por último, proyectamos a los individuos (y las variables) sobre el plano de los dos componentes principales y coloreamos según el tipo de fórmula. Añadimos también elipses de confianza al 95% en torno a cada grupo.

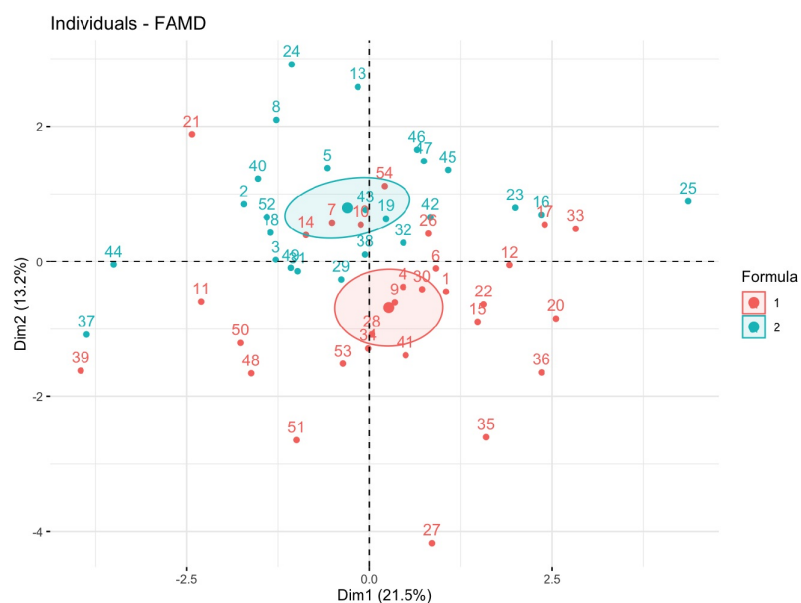


Figura 55: FAMD Biplot. Quinto caso. Gráfico de variables e individuos..

El eje principal (comp1) refleja principalmente la recuperación del perfil lipoproteico (ApoB/colesterol/LDL) tras la intervención, mientras que el segundo eje combina inflamación y tipo de fórmula. Esto implica que la emulsión puede estar asociada de forma diferencial a la evolución lipídica y a la modulación inflamatoria.

El análisis sugiere que la mayor parte de la variabilidad en los cambios lipídicos se explica por un eje independiente (ApoB/colesterol/LDL), mientras que la fórmula y los marcadores inflamatorios se asocian en un segundo eje. En consonancia con los resultados univariados (por ejemplo, diferencias en cambios de IL-1 β), estos resultados ponen de manifiesto una posible influencia de la composición lipídica sobre la recuperación del perfil lipídico y la respuesta inflamatoria. Nuevamente, son hallazgos exploratorios que requieren confirmación con modelos ajustados.

VI – DISCUSIÓN

VI – DISCUSIÓN

En esta discusión se analizan los resultados hallados en este estudio sobre pacientes críticos postquirúrgicos tratados con nutrición parenteral basada en dos emulsiones lipídicas diferentes (Clinoleic/fórmula 1/OO-ILE/. . . y SMOF-lipid/fórmula 2/SMOF-ILE). Durante la discusión se compararán (siguiendo el mismo orden en el que se presentaron los resultados en el capítulo anterior) los efectos sobre parámetros bioquímicos de riesgo cardiovascular, de funciones renal y hepática, nutricionales, inflamatorios, oxidativos, de composición corporal y clínicos, contrastándolos con la literatura científica disponible. La interpretación de los resultados permite identificar los beneficios potenciales de cada fórmula y establecer recomendaciones para la práctica clínica. La homogeneidad basal entre los grupos constituye un aspecto esencial que garantiza la validez del diseño aleatorizado y también de los hallazgos. En nuestro estudio, no se encontraron diferencias significativas en edad, sexo, IMC ni en el índice APACHE II. Este aspecto refuerza la idea de que las diferencias observadas en los parámetros bioquímicos y clínicos se deben a la intervención nutricional más que a factores de confusión. No obstante, se observó una mayor puntuación SOFA al ingreso en el grupo Clinoleic, lo cual refleja una condición clínica más comprometida. Este hecho puede haber influido en la evolución clínica y debe considerarse como limitación metodológica. En línea con guías internacionales, la población estudiada representa adecuadamente el perfil de pacientes en los que la nutrición parenteral (NP) resulta necesaria, ya que presentan imposibilidad o contraindicación para la nutrición enteral y un estado de hipercatabolismo característico del paciente crítico [179, 180]

Al ingreso, los pacientes presentaban hipocolesterolemia significativa, con niveles de HDL y Apo A muy bajos respecto a los valores de referencia. Este patrón es característico de la respuesta inflamatoria sistémica en el paciente crítico, donde la hipoalfalipoproteinemia se asocia con un peor pronóstico [181], con mayor susceptibilidad a infecciones y mortalidad [182]. Estos hallazgos concuerdan con lo reportado recientemente por Lubrano et al. [183] y Caterino et al. [184], quienes observaron que la dislipoproteinemia en pacientes críticos refleja profundas alteraciones metabólicas más allá de la simple desnutrición, ya que podría interpretarse como un indicador de un estado catabólico o inflamatorio en pacientes críticamente enfermos, lo cual es consistente con lo reportado por otros autores como Hofmaenner et al. [185] y Wasyluk et al. [186]. En situaciones de estrés metabólico, como señala Hofmaenner, en los pacientes de UCI se produce una alteración del metabolismo lipídico que puede reducir los niveles de HDL y sus proteínas asociadas, como la APO A, lo que refleja un deterioro del transporte reverso de colesterol y una disminución de la capacidad antioxidante y antiinflamatoria del sistema lipídico, al igual que sugieren los estudios de Vujčić, et al. [187] y Manzanares et al [188] Tras siete días de soporte nutricional, se observó una recuperación parcial del metabolismo

lipídico, con incremento de colesterol total, LDL, Apo A y Apo B en ambos grupos. Los resultados obtenidos revelan una evolución favorable del perfil lipídico tras la semana de intervención nutricional en pacientes críticos, independientemente de la fórmula utilizada. El aumento observado en ambos grupos con respecto a los niveles al ingreso sugiere una respuesta positiva al soporte nutricional. Este hallazgo es consistente con lo reportado en estudios previos de Compher et al., [189] Leon et al. [190], Haines et al. [191], y Alsharif et al. [192], donde la mejoría del estado nutricional se asocia con la recuperación progresiva de parámetros metabólicos alterados en fases agudas de enfermedad crítica (Mundi et al.) [193]. Los valores de HDL permanecieron bajos tras la intervención nutricional, pero se observa que el aumento de HDL fue más marcado en el grupo tratado con SMOF-lipid, coincidiendo con ensayos previos que señalan el papel beneficioso de las emulsiones enriquecidas en ácidos grasos omega-3 en la modulación de la inflamación y el metabolismo lipídico [194, 195], aunque sin impacto claro en eventos cardiovasculares o mortalidad en UCI [196]. Es importante tener presente el relevante papel del colesterol HDL en la función endotelial tal y como mencionan Hofmaenner et al. [185] y Lubrano et al. [197]. Dado que el colesterol HDL desempeña funciones antiinflamatorias, antioxidantes y moduladoras del sistema inmune, su recuperación parcial podría reflejar una mejora del estado inflamatorio y nutricional del paciente como reflejan en sus estudios Serhan et al. [198]; Chen et al. [199]; Mohsen et al. [200]; Wu et al. [201]. La literatura sugiere que niveles persistentemente bajos de HDL en pacientes críticos se correlacionan con peores desenlaces clínicos (Martinez-Lozano et al. [202], Hofmaenner et al. [203]), por lo que este incremento, aunque modesto, es clínicamente relevante. El incremento observado en TG, ApoA y B, así como LDL-c, es compatible con una restauración del metabolismo lipídico, que suele estar deprimido en fases agudas de enfermedades graves (Van den Berghe) [204]. Diversos estudios han documentado que la normalización progresiva de estos lípidos puede ser indicativa de una mejoría del estado catabólico y una respuesta anabólica al soporte nutricional como Chapple et al. [205]; Stoian et al. [206]. Este patrón de recuperación fue independiente del tipo de fórmula, lo que sugiere que ambos esquemas fueron eficaces en la modulación del metabolismo lipídico (Pérez Ramírez et al., 2024) [207].

Al analizar los resultados obtenidos relativos a las funciones renal y hepática en los pacientes, respecto a los parámetros hepáticos, se constató una elevación persistente de GGT en ambos grupos, hallazgo consistente con la colestasis intrahepática inducida por nutrición parenteral, especialmente en pacientes críticos y polimedicados [208]. Asimismo, el incremento en GGT podría reflejar un grado de estrés oxidativo hepático o daño hepático subclínico, factores que son comunes en condiciones críticas, como han descrito Rondon-Berrios [209]; Wasyluk et al. [186] y Kingren et al. [210]. Estudios realizados por Reddy et al. [211] y Calder et al. [212] en pacientes con NP domiciliaria o posquirúrgicos han indicado que las SMOF-ILE pueden tener un efecto beneficioso sobre la función hepática en comparación con las OO-ILE al reducir los niveles de AST, alanina aminotransferasa (ALT) y α -glutación S-. En nuestro estudio, no solo no encontramos diferencias entre los tratamientos, sino que observamos

una reducción modesta, pero estadísticamente significativa, en los niveles de AST en los pacientes que recibieron OO-ILE. Estas discrepancias podrían deberse a diferentes factores, como la homogeneidad del tipo de paciente, así como a las diferencias en los tratamientos y los plazos de administración, que podrían reducir la aplicabilidad de estos hallazgos. Esto dificulta establecer diferencias claras en los resultados clínicos y la evolución clínica entre OO-ILE y SMOF-ILE en nuestra población objetivo.

Al ingreso en UCI los valores de urea y GGT se encontraron elevados de manera significativa en ambas fórmulas, coincidiendo con lo publicado por Kingren et al.,[210]. Estos altos valores de urea (superiores a los valores normales) podrían estar relacionado con un elevado catabolismo proteico o una función renal comprometida, situaciones frecuentes en pacientes con alta demanda metabólica y procesos inflamatorios sistémicos como constatan Nagamani, [213] y Brennan [214]. Las transaminasas y bilirrubina permanecieron dentro de rangos de seguridad, lo que confirma la buena tolerancia hepática. Estos resultados son concordantes con la literatura, donde se reconoce que la duración limitada del soporte parenteral suele acompañarse de elevaciones discretas en enzimas hepáticas sin repercusión clínica grave [188].

El análisis de parámetros renales mostró una reducción significativa de creatinina sérica en ambos grupos tras siete días de intervención, con un descenso mayor en el grupo Clinoleic. Este hallazgo podría reflejar una mejoría en la función renal o, alternativamente, una dilución secundaria al balance hídrico. Sin embargo, en pacientes críticos, los niveles de creatinina pueden ser afectados por múltiples factores, incluidos la masa muscular, el balance hídrico y el estado inflamatorio, tal como han señalado otros autores (Fazzini en [215], White et al.[216]), por lo que este hallazgo debe ser interpretado con precaución. En este sentido, una mayor disminución de creatinina en el grupo alimentado con fórmula Clinoleic podría estar reflejando una mejora en la perfusión renal o una menor carga catabólica asociada a esta formulación. Adicionalmente, en pacientes críticos, el descenso de la creatinina también puede verse influido por cambios en la tasa de filtración glomerular inducidos por la estabilización hemodinámica, la corrección del déficit nutricional y la reducción del estrés metabólico. La nutrición adecuada ha demostrado ser un componente fundamental en la recuperación de la función orgánica en unidades de cuidados intensivos, y pequeñas variaciones en la composición nutricional pueden traducirse en impactos clínicos relevantes como se observó en estudios de Alsharif et al [192], ; Mundi et al.[193]; Nakanishi.[217]; Philips [218].

Solo los pacientes que recibieron SMOF-lipid presentaron un descenso significativo en los valores de sodio, probablemente relacionado con redistribución intracelular y no con la fórmula en sí, dado que ambas tenían composición electrolítica idéntica [219, 220]. Dado que la única diferencia entre ambas fórmulas radica en su composición de ácidos grasos, este hallazgo sugiere que incluso pequeñas variaciones en la osmolaridad o el contenido hídrico podrían tener un impacto clínico relevante en

pacientes con alteraciones de la volemia, sepsis o disfunción renal, tal como sugiere Caterino M et al.[184]; Hofmaenner et al [185], y Bachmann et al [221].

Finalmente, el aumento de K^+ en el grupo alimentado con SMOF-lipid, a pesar de tratarse de una mezcla parenteral idéntica en composición electrolítica con la fórmula 1, podría explicarse por fenómenos de redistribución celular dependientes del estado ácido-base, el uso de fármacos o la evolución clínica general del paciente. En este contexto, la interpretación de los electrolitos requiere una visión integral que se considera tanto en la terapia nutricional como en la dinámica fisiopatológica del paciente crítico. Estos resultados están en línea con lo reportado por White et al. [216], Hong et al. [222], y Piccoli [223].

Los marcadores nutricionales (albúmina, prealbúmina, transferrina y colesterol) mostraron valores bajos al ingreso, indicativos de malnutrición e inflamación sistémica, hallazgo característico en pacientes críticos [224, 225].

Tras la intervención, se observó una tendencia ascendente en prealbúmina, transferrina y albúmina, aunque sin alcanzar los valores de referencia. La albúmina mostró una recuperación más marcada en el grupo Clinoleic. Estos biomarcadores, sin embargo, están fuertemente influenciados por la respuesta inflamatoria, lo que limita su utilidad como marcadores puros del estado nutricional [226].

La albúmina, como reactante negativo de fase aguda, disminuye en estados inflamatorios, y su recuperación refleja una mejora en el balance proteico y reducción inflamatoria, según lo observado por Hofmaenner et al.[185] Wasyluk et al. [186]; García-Moreno, [227].

Formulaciones con ácidos grasos omega-3 y antioxidantes, como la fórmula Clinoleic, pueden favorecer estos efectos tal y como sugieren los estudios de Serhan et al [198] y Chen et al. [199].

No obstante, la albúmina está influida por múltiples factores clínicos, por lo que su recuperación puede ser lenta y variable, como han señalado muchos autores [García-Moreno [227]; Martí-Chillón, [227]]. Nuestros resultados sugieren que la fórmula Clinoleic podría ser más efectiva para mejorar el estado nutricional en pacientes críticos, aunque se requieren más estudios para confirmar estos hallazgos.

La capacidad de la nutrición especializada para atenuar la inflamación sistémica es fundamental en el manejo del paciente crítico, ya que la inflamación descontrolada está asociada con peor pronóstico y mayor mortalidad, un aspecto que también ha sido reflejado en los trabajos de Torres et al. [228]; Langlois et al. [229]. En los últimos años, se ha demostrado que las ILE a base de aceite de soja promueven la producción de citocinas proinflamatorias, probablemente debido a su alto contenido en ácido linoleico, que a su vez actúa como precursor del ácido araquidónico, lo que conduce a la

producción de eicosanoides que podrían predisponer a una respuesta más proinflamatoria, tal como describieron Timalina et al. [230]. Por lo tanto, en las recomendaciones clínicas se ha preferido el uso de alternativas con un contenido reducido de PUFA n-6, como OO-ILE o SMOF-ILE, una preferencia respaldada por los trabajos de Osman et al.[231]; Saunders et al. [232] y Goulet et al[233]. Es importante considerar que la única diferencia conocida entre las fórmulas empleadas en este estudio radica en su perfil de ácidos grasos. Estudios previos han sugerido que ciertas combinaciones lipídicas, en particular aquellas ricas en ácidos grasos omega-3 o con un perfil antiinflamatorio, pueden modular de manera positiva la función renal, reduciendo la respuesta inflamatoria sistémica y mejorando la hemodinámica renal, Esta hipótesis ha sido respaldada por las investigaciones de Hill et al [234] y Qiu, X et al [235].

Por lo tanto, no puede descartarse que el efecto diferencial observado sobre los niveles de creatinina esté relacionado con la influencia de la composición lipídica sobre el eje inflamatorio y microcirculatorio del riñón como también ha sido señalado por Su, X et al [236].

Los valores de IL-1 β e IL-6 reflejaron un estado inflamatorio sistémico, en el momento del ingreso en UCI de los pacientes de ambos grupos de nuestro estudio. Tras siete días de soporte nutricional, ambos grupos mostraron reducción de IL-1 β e IL-6, lo que sugiere un efecto antiinflamatorio de las dos fórmulas, aunque fue mayor en el grupo SMOF-lipid, ya que presentó un mayor descenso de IL-1 β y un aumento de HDL. Estos hallazgos son consistentes con trabajos previos que demuestran el papel modulador de los ácidos grasos sobre la respuesta inflamatoria, destacando que las emulsiones ricas en omega-3 favorecen un perfil más antiinflamatorio [195, 237, 238, 239].

Este hallazgo es relevante ya que IL-1 β es una citocina proinflamatoria clave implicada en la respuesta inflamatoria sistémica y la patogénesis de múltiples complicaciones en pacientes críticos al igual que reflejan los estudios de Torres et al.[228] Guzik, et al[240] Harwood, [241]. Sin embargo, los beneficios se limitan a parámetros bioquímicos, sin repercusión clínica significativa en nuestro estudio. En este sentido, la reducción observada en estos marcadores en los pacientes tratados con SMOF-ILE es consistente con observaciones previas donde autores como Qiu, X et al. [235], que han relacionado el enriquecimiento en PUFAs n-3 con una mejor evolución del estado inflamatorio en pacientes adultos con enfermedad séptica crítica. Esta reducción en los marcadores inflamatorios podría deberse a un perfil lipídico equilibrado y al contenido de ácido eicosapentaenoico y ácido docosahexaenoico, que se sabe que regulan negativamente las vías proinflamatorias al competir con el ácido araquidónico según el trabajo de McGuigan et al [242]. Por otro lado, el efecto de la administración de OO-ILE sobre la respuesta inflamatoria en pacientes adultos es menos claro. Un estudio previo realizado en adultos con NP domiciliaria por Leon et al [190] mostró que la OO-ILE tuvo un mejor efecto sobre algunos marcadores de inflamación en comparación con la SMOF-ILE. Por el contrario, otros estudios

realizados en pacientes críticos como Meléndez et al [243] y; Kaška et al [244] mostraron que la OO-ILE tuvo efectos similares sobre la liberación de citocinas en comparación con la ILE a base de soja.

Curiosamente, los pacientes mostraron un aumento en los niveles de TNF- α después del tratamiento, aunque dicho aumento solo fue significativo en aquellos pacientes a los que se les administró Clinoleic. El aumento de TNF- α con F1 coincide con observaciones de Schuchardt et al [245] y Vujčić et al [187], atribuyéndose a la activación de TLR4.

Paralelamente, los niveles de colesterol HDL se encontraron significativamente por debajo del rango normal en ambos grupos al ingreso, lo que indica una alteración del perfil lipoproteico habitual. Las investigaciones de Cao [246] y de Román Sarango [247] han relacionado esta disminución del HDLc con el estado inflamatorio y catabólico característico del paciente crítico. El HDLc posee propiedades antiinflamatorias y antioxidantes, y su reducción puede empeorar el balance oxidativo e inflamatorio, dificulta la resolución de la inflamación y favoreciendo la progresión del daño celular como se observa en Jomard et al [248]; Bonacina et al [249]; Collins et al.[250] Singer [179]. El aumento significativo del colesterol HDL en el grupo que recibió la fórmula SMOF-Lipid indica una recuperación favorable del perfil lipoproteico, lo cual, según Jomard et al [248] y Bonacina et al [249], puede contribuir a la reducción de la inflamación y a la mejora de la función vascular en estos pacientes.

Los pacientes críticos tras una cirugía abdominal mayor son particularmente vulnerables al estrés oxidativo y a la inflamación debido a la interacción de varios factores, como señalaron Compther et al [189]. El trauma quirúrgico inicia una respuesta inflamatoria y aumenta la producción de especies reactivas de oxígeno (ERO), junto con una reducción de la capacidad del sistema de defensa antioxidante endógeno para neutralizarlas. Los niveles elevados de estos compuestos se han correlacionado con resultados clínicos desfavorables en pacientes adultos críticos, como sepsis, síndrome de disfunción multiorgánica y mortalidad, tal y como documentaron [Rogulska, et al.[251]]. Por lo tanto, las intervenciones dirigidas a reducir el estrés oxidativo, como las estrategias nutricionales, han surgido como terapias prometedoras para mejorar la respuesta antioxidante en pacientes críticos [Lizuka et al., [252]]. En este sentido, en los últimos años se ha sugerido que el uso de ILE, especialmente aquellos enriquecidos con PUFAs n-3, podría reducir potencialmente la producción de ERO [McGuigan et al.[242]].

Asociaciones de expertos como la Sociedad Europea de Nutrición Clínica y Metabolismo (ESPEN) o la Sociedad Americana de Nutrición Parenteral y Enteral (ASPEN) han promovido el uso de ILE reducidas en AGPI n-6 como alternativas a las ILE tradicionales de aceite de soja, en concordancia con lo publicado por Osman et al [231]; Fazzini et al [215]; Sainders et al.[232]]. Estas recomendaciones surgen de la evidencia disponible que indica que los AGPI n-6 pueden aumentar la peroxidación lipídica, lo que resulta en una respuesta exacerbada al estrés oxidativo y una respuesta inflamatoria deteriorada,

lo que a su vez podría traducirse en un empeoramiento de la evolución clínica y el pronóstico como advierte Timalisina et al [230].

Respecto al análisis del efecto de las dos formulas parenterales sobre el estrés oxidativo de los pacientes, observamos que al inicio del estudio, los niveles de 8-OHdG e isoprostanos estaban elevados en ambos grupos, confirmando la presencia de estrés oxidativo, fenómeno descrito ampliamente en pacientes críticos [179]. Lizuka et al [252], Elsayed, et al [253], Allameh et al [254]; Carr et al [255].

El estrés oxidativo contribuye a la disfunción celular y tisular, agravando el daño orgánico en condiciones críticas, y se ha reportado consistentemente en pacientes con sepsis, trauma o falla multiorgánica, tal como señalan Russell et al [256]; y Tejchman, et al [257]. A los 7 días, la persistencia de niveles elevados de 8-OHdG e isoprostanos confirma un estrés oxidativo continuo en pacientes críticos, lo que coincide con lo descrito por Fox y colaboradores, así como por Lizuka [252] Cammisotto et al [258] González et al [259], quienes han vinculado esta condición con daño celular y peor pronóstico.

Estos resultados sugieren que tanto el estrés oxidativo como la disfunción del perfil lipoproteico forman parte integral del cuadro clínico de los pacientes críticos y podrían representar importantes objetivos terapéuticos. La restauración de los niveles de HDL y la mitigación del estrés oxidativo mediante intervenciones nutricionales o farmacológicas podrían mejorar el pronóstico y la recuperación de estos pacientes de acuerdo con los hallazgos Schuchardt et al [245] y de Osman et al [231].

Adicionalmente, se evidenció un aumento de la capacidad antioxidante total (CAT) en el grupo Clinoleic, lo que sugiere un efecto beneficioso en la defensa antioxidante, y esto se alinea con la evidencia reportada por Hamilton et al [260] y Sim et al [261] quienes han estudiado el papel de los nutrientes antioxidantes en cuidados intensivos.

No se observaron cambios en la 8-OHdG en ninguno de los dos grupos tras los 7 días de tratamiento nutricional. Por otro lado, los niveles de 15-F2t-isoprostanos aumentaron significativamente en los pacientes del grupo Clinoleic lo que sugiere mayor peroxidación lipídica con esta formulación, hallazgo consistente con lo reportado por Cioccari et al [262] y Bertozzi [263] en poblaciones similares. Este incremento de la peroxidación lipídica en los pacientes tratados con la formula Clinoleic podría provocar en estos pacientes una respuesta adaptativa, que se manifiesta con un incremento de la respuesta antioxidante, tal y como apreciamos en la elevación de los niveles de la CAT con esta formula. Estos resultados difieren de los reportados por otros autores, como Notz et al [264] quienes describieron que el uso de OO-ILE disminuía los niveles de marcadores antioxidantes en comparación con otros tipos de ILE. Sin embargo, estos estudios se realizaron utilizando diferentes marcadores antioxidantes (p. ej., LDL oxidada, TBARS y TAS) y en una población de pacientes diferente. Por otro

lado, otros autores como Ulusoy et al [265] han descrito que la suplementación con SMOF-ILE reduce significativamente los niveles de malondialdehído en pacientes con NP domiciliaria. Todo esto sugiere que el impacto de las diferentes formulaciones de ILE sobre el estrés oxidativo puede variar en función de las condiciones subyacentes específicas y el estado metabólico de la población estudiada, lo que resalta la necesidad de realizar más estudios.

Nuestros resultados apoyan la hipótesis de que la composición lipídica influye en la modulación del estrés oxidativo y la inflamación [266, 267, 268].

El análisis mediante bioimpedancia no mostró diferencias entre grupos. En ambos se constató una reducción significativa del agua corporal total y extracelular, probablemente relacionada con la estabilización hemodinámica y el balance negativo de fluidos, común en el manejo del paciente crítico. La disminución significativa del ATC observada en ambos grupos tras una semana de intervención nutricional refleja una pérdida de masa libre de grasa común en pacientes críticos durante la hospitalización, aspecto destacado por Moisey et al [269] y por Putvhuchearly et al [270]. Esta reducción puede atribuirse al estado hipermetabólico y catabólico característico de esta población, que promueve la movilización de reservas energéticas, principalmente del tejido adiposo, fenómeno ya descrito por Lee [271]. Aunque la intervención nutricional es esencial para mitigar esta pérdida, los resultados sugieren que en el corto plazo (7 días) la recuperación o mantenimiento del tejido adiposo es limitada, probablemente debido a la gravedad de la enfermedad y al estrés metabólico persistente tal como lo han descrito Mundi et al [193]. Estudios previos han demostrado que, en pacientes críticos, la pérdida de masa libre de grasa y de tejido adiposo puede estar asociada con una mayor inflamación y peor pronóstico clínico según lo reportado por Looijaard et al [272]; Lambell et al [273]; Malbrain et al [274]. En el grupo que recibió la fórmula SMOF-lipid, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en el volumen de agua extracelular (ECW), pero se evidenció una tendencia a la disminución. Esta observación es relevante dado que el balance hídrico y la distribución del agua corporal son críticos en pacientes críticos, donde la sobrecarga de líquidos y la alteración en la composición corporal pueden afectar negativamente el pronóstico como han señalado Malbrain et al [275]; Saunders et al [232]; Gonzalez-Islas et al [276]. La tendencia a la disminución del ECW podría estar relacionada con la composición específica de la fórmula 2, posiblemente en su perfil de ácidos grasos, que pueden influir en la regulación del balance hídrico y la inflamación sistémica, como sugieren Moon, et al [277]; Schuchardt, et al [245]; Mundi et al [193]. Estudios previos han mostrado que intervenciones nutricionales específicas pueden modular la retención de líquidos y mejorar la homeostasis en pacientes en estado crítico tal como lo han descrito Osman et al [231]. Un aumento significativo en la resistencia sugiere una reducción del contenido ECW. Esta disminución puede reflejar una mejora en el estado de hidratación, especialmente en pacientes críticos donde la sobrecarga de líquidos y el edema son comunes de acuerdo con lo señalado por Malbrain et al [275];

Holmes, et al [278]. Sin embargo, también es importante considerar que un aumento en la resistencia podría indicar pérdida de masa celular o muscular, dado que los tejidos con mayor masa magra contienen una mayor proporción de agua intracelular, lo que influye en la conductividad eléctrica como advierten Blake et al [279].

En contextos clínicos, el monitoreo de la resistencia a través de BIA permite evaluar cambios en la composición corporal y el balance hídrico, lo que es crucial para adaptar las intervenciones nutricionales y de fluidos, especialmente en pacientes en estado crítico como han destacado Otero-Millan et al [280]; Holmes, et al [278]. Por lo tanto, un aumento significativo en la resistencia puede ser indicativo de una reducción del edema o de la hidratación corporal, aunque siempre debe interpretarse junto con otros parámetros clínicos y nutricionales para una evaluación integral como señalan Pradelli et al [281].

En el grupo SMOF-lipid se observó una tendencia al aumento del gasto metabólico basal (BMR) y de la masa celular, aunque sin significación estadística. La tendencia a mayor preservación de la masa celular corporal con SMOF-ILE adquiere relevancia clínica al considerar su asociación con mejores desenlaces como lo han reportado Fazzini et al [215]; Mundi et al [193]. La ausencia de cambios relevantes en masa magra, grasa o muscular puede explicarse por la corta duración del estudio, ya que la recuperación de la composición corporal requiere semanas o meses de intervención [282, 283].

Se ha demostrado que el uso de fuentes alternativas de lípidos, como el aceite de oliva virgen extra, disminuye las infecciones y acorta la estancia hospitalaria y en la UCI, con una tendencia a la reducción de la mortalidad a los 28 días de acuerdo con los hallazgos de Notz et al [264]; Dhaval et al [284]; Klek et al [285]. Sin embargo, aunque las ILE enriquecidas con PUFA n-3 son la fuente preferida de lípidos en la NP, aún no se ha determinado su superioridad sobre las ILE basadas en aceite de oliva virgen extra en cuanto a la evolución clínica y los resultados en pacientes adultos en estado crítico, como remarcan Meléndez et al [243].

En el análisis de los resultados de nuestro estudio, no se observaron diferencias significativas entre los dos grupos en cuanto a estancia hospitalaria, días de ventilación mecánica, infecciones nosocomiales ni mortalidad. Este hallazgo coincide con otros ensayos clínicos en los que las emulsiones lipídicas modifican parámetros bioquímicos pero no impactan de forma clara en desenlaces clínicos duros, especialmente en estudios de corta duración y con tamaño muestral limitado [286, 287].

Los estudios que comparan la eficacia de las emulsiones lipídicas con ácido oleico (como la fórmula 1 o Clinoleic) frente a las emulsiones lipídicas con aceites de pescado (como la fórmula 2 o SMOF-Lipid) en pacientes adultos han demostrado que la mortalidad, la duración de la estancia hospitalaria y en la UCI, o la puntuación SOFA, se mantuvieron similares independientemente de la fuente de lípidos

empleada, lo que destaca que las concentraciones más altas de PUFA n-6 pueden contribuir a una peor evolución clínica en estos pacientes, como ya lo han destacado Driscoll et al [288]; Meléndez et al [243].

En la literatura disponible, encontramos que Grau Carmona et al [289] en un estudio sobre 159 pacientes críticos al comparar el efecto de emulsiones SMOF (frente a otras con triglicéridos de cadena larga) observaron una menor incidencia de infecciones nosocomiales. Por otro lado, el metaanálisis (sobre 23 estudios clínicos aleatorizados) de Pradelli et al en [290], muestra que las formulas parenterales con omega-3 (vs emulsiones de soja) consiguen reducir en los pacientes críticos la estancia en UCI y las complicaciones infecciosas. Cabe destacar que, en el estudio de Kaska, los autores informaron una incidencia significativamente mayor de infecciones en pacientes posquirúrgicos a los que se les administró emulsiones lipídicas con ácido oleico (OO-ILE) en comparación con aquellos que recibieron SMOF-ILE o emulsiones lipídicas con aceites de pescado (ricas en omega 3)(78% frente a 23%, respectivamente). No obstante, este estudio se realizó en pacientes posquirúrgicos con o sin necesidad de ingreso en UCI y con un tamaño muestral pequeño (14 pacientes con OO-ILE frente a 13 pacientes con SMOF-ILE).

Los análisis factoriales proporcionan evidencia exploratoria de que la composición lipídica de la emulsión parenteral podría estar asociada a patrones diferenciales de respuesta inflamatoria, de recuperación del perfil lipídico y de evolución clínica en los pacientes críticos. Concretamente, en nuestros FAMD la fórmula Clinoleic se asoció con un eje caracterizado por incrementos de marcadores inflamatorios (IL-1 β , TNF), mientras que SMOF-lipid se agrupó en zonas más asociadas a mayor duración del soporte clínico (días UCI/VM) o a la recuperación lipídica, según el conjunto de variables analizado.

Estos hallazgos concuerdan con la evidencia bioquímica de que los ácidos grasos ω -6, predominantes en Clinoleic, favorecen la síntesis de eicosanoides proinflamatorios (prostaglandinas de la serie 2 y leucotrienos de la serie 4), mientras que los ω -3 (EPA, DHA) presentes en SMOF-lipid actúan como precursores de resolvinas y protectinas con propiedades antiinflamatorias. Así, nuestros resultados refuerzan la plausibilidad mecanística de que la emulsión lipídica influya no solo en parámetros bioquímicos sino también en la respuesta inflamatoria global del paciente crítico. Las emulsiones que contienen ácidos grasos ω -3 (presente en SMOF) se asocian en la literatura (como se viene reportando repetidamente en esta discusión) con efectos antiinflamatorios; por eso es plausible que SMOF reduzca ciertos marcadores inflamatorios comparado con emulsiones ricas en ω -6 (Clinoleic). Clínicamente, la emulsión con ω -3 (SMOF-lipid) podría haber favorecido una recuperación más equilibrada del perfil lipídico junto con modulación de la inflamación, frente a Clinoleic, en la que predomina el aporte de ω -6 y ácido oleico.

La mayor parte de la variabilidad en la recuperación lipídica se explica independientemente de

la inflamación, pero la emulsión condiciona la respuesta inflamatoria (según resultados obtenidos en FAMD entre incrementos lipídicos y marcadores de estrés inflamatorio). Estos hallazgos apoyan que SMOF-lipid, gracias a su aporte de ω -3, podría modular la inflamación sin comprometer la recuperación lipídica, mientras que Clinoleic se asocia a mayor incremento de citocinas proinflamatorias. La mayor carga clínica (más días UCI/VM) asociada a F2 en algunos análisis podría ser una confusión por severidad basal o por otras complicaciones no captadas en el FAMD y por eso conviene ajustar por SOFA/APACHE en análisis confirmatorios.

A partir de los resultados obtenidos, el FAMD sugiere diferencias en la dirección de la respuesta inflamatoria y en la recuperación lipídica. Dado el carácter exploratorio del FAMD, la heterogeneidad de la muestra y la varianza explicada moderada por las dos primeras dimensiones, estos hallazgos requieren confirmación mediante modelos multivariantes ajustados y en series con mayor tamaño muestral. El análisis FAMD tiene carácter exploratorio y debe interpretarse con cautela. En primer lugar, el tamaño muestral fue limitado ($n=54$), lo que reduce la estabilidad de las agrupaciones. En segundo lugar, las dos primeras dimensiones explican entre el 28% y el 35% de la varianza, lo que implica que parte de la información queda en dimensiones no representadas. Además, no se incluyó en todos los modelos el ajuste por gravedad basal (APACHE II, SOFA), por lo que las asociaciones podrían estar parcialmente confusas por la severidad inicial. Finalmente, el FAMD describe relaciones multivariantes pero no prueba causalidad entre emulsión lipídica y desenlaces clínicos o bioquímicos. Se recomienda confirmar estos hallazgos mediante análisis multivariantes ajustados y en cohortes de mayor tamaño.

VII – CONCLUSIONES

VII – CONCLUSIONES

Las conclusiones de este estudio se basan en el análisis de los resultados obtenidos tras una intervención nutricional parenteral en pacientes críticos postquirúrgicos, que fueron tratados con dos emulsiones lipídicas diferentes. A continuación, se detallan las conclusiones en respuesta a los objetivos planteados:

1. La nutrición parenteral comparando las dos emulsiones lipídicas analizadas (OO-ILE y SMOF-ILE) influye en los marcadores bioquímicos de estado nutricional, oxidativo e inflamatorio, pero con perfiles diferentes, en el paciente crítico postquirúrgico. Ambos tratamientos demostraron ser eficaces y comparables en la mayoría de los parámetros evaluados. La fórmula 1 o Clinoleic/OO-ILE, rica en aceite de oliva, se asocia con un incremento en la capacidad antioxidante total y en los niveles de isoprostanos, lo que sugiere una respuesta adaptativa al mayor estrés oxidativo en estos enfermos. La fórmula 2, rica en ácidos grasos omega 3 (SMOF-Lipid/SMOF-ILE) se asocia con una mayor estabilidad del perfil lipídico y una menor tendencia a la lipoperoxidación. Por todo ello podemos confirmar que la composición lipídica de estas emulsiones parenterales modula los biomarcadores metabólicos en el paciente crítico.
2. Ambos tratamientos mostraron una evolución favorable del perfil lipídico, sin diferencias significativas entre los dos grupos. Aunque los niveles de colesterol total se mantuvieron por debajo de los valores de referencia, se observó un aumento positivo en ambos grupos. El colesterol HDL mostró una tendencia al alza en ambos, lo cual es clínicamente relevante. La disminución del LDL solo fue significativa en el grupo que recibió la fórmula 2. Por todo ello, concluimos que el efecto de la emulsión lipídica sobre el perfil lipídico plasmático es limitado a corto plazo en el contexto clínico investigado.
3. Respecto a los marcadores nutricionales, albúmina, prealbúmina y transferrina mostraron valores disminuidos en ambos grupos, con evolución similar tras la intervención. Los niveles de albúmina, un marcador nutricional clave, mostraron una tendencia al aumento en ambos grupos. Los resultados indican una recuperación progresiva del estado nutricional en ambos grupos, sin diferencias significativas intergrupales, lo que indica que la respuesta proteico-nutricional no depende de la emulsión lipídica empleada en los primeros días de soporte parenteral.
4. Se confirmó la presencia de estrés oxidativo e inflamación sistémica en todos los pacientes al inicio del estudio. Ambos tratamientos demostraron ser efectivos para reducir los marcadores

inflamatorios (IL-1 β e IL-6) e incrementar la capacidad antioxidante. No obstante, se observó un aumento significativo en las concentraciones de 15-F_{2t}-isoprostano (marcador de peroxidación lipídica) en el grupo que recibió OO-ILE, lo que sugiere una respuesta adaptativa frente al mayor estrés oxidativo observado en pacientes tratados con la fórmula 1, y un posible mayor efecto protector de SMOF-ILE contra el estrés oxidativo. A pesar de esto, la ausencia de diferencias en otros marcadores clave (8-OHdG) y la mejora global de la inflamación sugieren una eficacia similar en el control del estrés oxidativo y la inflamación.

5. La bioimpedancia eléctrica mostró en ambos grupos una reducción significativa del agua corporal total y extracelular tras una semana, atribuible a la estabilización hemodinámica y balance negativo de fluidos en UCI. No se hallaron diferencias intergrupos, concluyendo que el tipo de emulsión lipídica no condiciona la evolución de la composición corporal en el corto plazo, aunque la tendencia a la preservación de la masa celular corporal con SMOF-ILE es un hallazgo relevante que podría estar asociado con mejores resultados clínicos.
6. No se encontraron diferencias significativas en la evolución clínica de los pacientes entre los dos grupos de tratamiento. La mortalidad, la duración de la estancia en la UCI y la puntuación SOFA se mantuvieron similares, lo que indica que, a pesar de las sutiles diferencias bioquímicas y de composición corporal observadas, ambas emulsiones lipídicas proporcionan un soporte nutricional comparable en términos de resultados clínicos. Los resultados obtenidos nos permiten concluir que ambas emulsiones se asocian con un perfil de seguridad y eficacia comparable, en términos de desenlaces clínicos tempranos.

VIII – LIMITACIONES Y FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

VIII – LIMITACIONES Y FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

Los hallazgos de la presente tesis doctoral ponen de manifiesto el papel relevante que desempeña la composición lipídica de las fórmulas de nutrición parenteral en la modulación del estado inflamatorio, oxidativo y nutricional del paciente crítico. No obstante, persisten numerosos interrogantes que abren la puerta a futuras líneas de investigación con el objetivo de optimizar las estrategias nutricionales en este contexto clínico complejo.

En primer lugar, resulta necesario diseñar ensayos clínicos multicéntricos y con un mayor tamaño muestral, que permitan confirmar los efectos observados y valorar de manera robusta el impacto de las distintas emulsiones lipídicas sobre desenlaces clínicos relevantes como la mortalidad, la duración de la estancia hospitalaria, la incidencia de complicaciones infecciosas o la recuperación funcional del paciente tras el alta.

Asimismo, la nutrición de precisión constituye una vía de investigación de gran interés. La identificación de características individuales —incluyendo el perfil genético, el estado inflamatorio basal, la presencia de comorbilidades y el patrón metabólico previo— podría contribuir a personalizar la selección de la emulsión lipídica más adecuada para cada paciente. En este sentido, la integración de polimorfismos genéticos relacionados con el metabolismo lipídico y los sistemas antioxidantes permitiría avanzar hacia una medicina nutricional más personalizada y eficaz.

Otra línea prometedora reside en la incorporación de biomarcadores emergentes mediante tecnologías ómicas (metabolómica, proteómica, lipidómica), que permitan una monitorización más sensible y precoz del impacto de la nutrición parenteral sobre el equilibrio oxidativo-inflamatorio. El empleo de dichos biomarcadores podría facilitar la detección temprana de complicaciones y orientar de forma dinámica la adaptación de la terapia nutricional.

Además, conviene explorar la posible interacción entre las emulsiones lipídicas y la microbiota intestinal, incluso en pacientes que reciben nutrición parenteral exclusiva. La hipótesis de que determinados mediadores sistémicos derivados del metabolismo lipídico puedan modular indirectamente el eje intestino-inmunidad abre un campo de investigación innovador y todavía escasamente abordado en el ámbito del paciente crítico.

Igualmente, resulta pertinente ampliar la investigación hacia la evaluación funcional y de calidad de vida tras el alta hospitalaria, con especial atención al síndrome post-UCI. La valoración del efecto de las fórmulas lipídicas sobre la fuerza muscular, la capacidad funcional, la independencia en actividades

de la vida diaria y la reincorporación social y laboral proporcionaría una visión más integral del impacto a largo plazo de la terapia nutricional.

Por otra parte, el desarrollo de fórmulas lipídicas de nueva generación enriquecidas no solo en ácidos grasos omega-3, sino también en compuestos bioactivos con propiedades antioxidantes y antiinflamatorias (vitamina E, polifenoles, carotenoides o lípidos estructurados), constituye un ámbito emergente de alto potencial para mejorar el pronóstico del paciente crítico.

Finalmente, la aplicación de herramientas de inteligencia artificial y modelización predictiva se perfila como una estrategia innovadora para integrar la gran cantidad de información clínica, bioquímica y de composición corporal disponible en UCI. Estos modelos permitirían anticipar la respuesta individual a la nutrición parenteral y guiar intervenciones personalizadas en tiempo real, favoreciendo un abordaje más eficaz y coste-efectivo.

En conjunto, estas líneas de investigación futura ofrecen un horizonte prometedor para avanzar en la optimización del soporte nutricional en el paciente crítico, integrando la perspectiva de la medicina personalizada, la innovación tecnológica y la mejora de los desenlaces clínicos y funcionales a corto y largo plazo.

IX – ANEXOS

ANEXO 1. CUADERNO DE RECOGIDA DE DATOS

1. DATOS DEL PACIENTE

Número pacienteFecha de inclusión

Edad

Varón ☐Mujer ☐PesoTallaIMCPérdida de peso previa %

DIABÉTICO	NO	HIPERLIPEMIA	SI
	SI. insulina		NO
	SI. adb orales		

Causa ingreso hospital	
Causa ingreso UCI	
APACHE II (ingreso)	

2. FECHA DE TOMA DE MUESTRAS

	DIA 1	DIA 7	DIA 14	DIA 21	DIA 28
SANGRE					
ORINA					

3. COMPOSICIÓN DE LA NUTRICIÓN PARENTERAL

1ª semana: 25 Kcal/Kg real o estimado si IMC>30.

Relación Kcal/N 110, 1'4g proteínas/Kg peso/día

Relación HC/lípidos 60/40

2ª semana: 30 Kcal/Kg real o estimado si IMC>30.

Relación Kcal/N 130, 1'2 g proteínas/Kg peso/día

Relación HC/lípidos 60/40

DIA								
Energía								
Nitrógeno								
Lípidos								
Glucosa								
Glutamina								
Volumen								
Na (mEq)								
K (mEq)								
Ca (mEq)								
Mg (mEq)								
P (mmol)								
Zn (mEq)								
Se (mEq)								
Vitaminas								
Oligoelementos								
Insulina UI								

DIA								
Glucosa								
Urea/creat								
Na/K								
Linfocitos								
Hb/Hto								
Complicaciones								

4. PARÁMETROS NUTRICIONALES

	Día 1	Día 7	Día 14	Día 21	Día 28
FECHA					
Albúmina					
Prealbúmina					
Transferrina					

5. PARÁMETROS LIPÍDICOS

	Día 0	Día 7	Día 14	Día 21	Día 28
Colesterol					
Triglicéridos					
HDL Colest					
LDL Colest					
Apo A					
Apo B					
Apo/ApoB					

6. PARÁMETROS HEPÁTICO

	Día 0	Día 7	Día 14	Día 21	Día 28
FA					
GGT					
GOT					
GPT					
LDH					
Brb Total					

7. BIOIMPEDANCIA

DIA 1

DIA 7

DIA 14

DIA 21

8. REACCIONES ADVERSAS

En caso afirmativo añadir anexo de reacciones adversas

9. EVOLUCION CLINICA

¿Abandona el estudio precozmente?

Si ☐

No ☐

¿Por qué?

Días de VM:

Días de sonda urinaria:

Días totales de catéter central:

Número de sondas:

Número de catéteres centrales:

DIAS	1	7	14	21	28	ALTA UCI	ALTA HOSPITALARIA	6 MESES
SOFA								
Neumonía asociada a VM								
Infección urinaria								
Bacteriemia primaria								
Infección catéter								
Absceso intraabdominal y/o peritonitis								
Infección herida Qx								
Otras								

Ingreso:

Alta UCI:

Alta Hospital:

Valoración antropométrica al alta: Peso

Talla

IMC

Estancia UCI:

Estancia hospitalaria:

Situación a los 6 meses:

Vive SI/NO

Peso

Fecha:

Exitus:

Causa:

ANEXO 2. CONSENTIMIENTO INFORMADO

HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE Y CONSENTIMIENTO INFORMADO

ANÁLISIS DE EFICACIA Y SEGURIDAD DE DISTINTOS LÍPIDOS EN NUTRICIÓN PARENTERAL

INTRODUCCIÓN

Usted ha sido intervenido y precisa de nutrición parenteral por vía intravenosa, dado que no podrá comer durante varios días. La nutrición parenteral lleva en su composición los mismos nutrientes que la nutrición oral: hidratos de carbono, grasas (lípidos) y proteínas, además de vitaminas, minerales y agua. Esta es una técnica utilizada desde hace más de 40 años de manera rutinaria, habiendo evolucionado a lo largo de éste periodo. Actualmente se utilizan diferentes tipos de lípidos, de todos los cuales se ha comprobado sus características beneficiosas, aunque no existen todavía estudios comparando dos de ellos en concreto: unos enriquecidos con ácidos grasos omega 3, y otros enriquecidos con ácido oleico. El objetivo de este estudio es comprobar que existe una igualdad en la eficacia y seguridad de ambos tratamientos, y es por eso que le pedimos que participe en este él.

Usted tiene la posibilidad de recibir la nutrición parenteral de de dos formas:

- a) **GRUPO 1:** Recibirá nutrición parenteral con el lípido enriquecido en omega 3.
- b) **GRUPO 2:** Recibirá nutrición parenteral con el lípido enriquecido en ácido oleico.

Tiene las mismas probabilidades de hacerlo en un grupo u otro (50%).

Ambos grupos llevarán la misma composición de hidratos de carbono, proteínas, vitaminas y minerales.

Por favor, lea atentamente este documento de consentimiento y haga todas las preguntas que necesite antes de tomar una decisión. Si decide que quiere participar en este estudio le pediremos que firme el documento de consentimiento para confirmar que ha sido correctamente informado, que se ha contestado a todas sus preguntas y que acepta participar. Usted recibirá una copia del formulario de consentimiento firmado.

DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

Este estudio será llevado a cabo en el Hospital Universitario Reina Sofía de Murcia, en el servicio de Medicina Intensiva, por un médico intensivista.

Una vez que se comprueba que el paciente necesita nutrición parenteral y que cumple los criterios de inclusión, se le propone su participación en el estudio. Todos los datos se recogen de la historia clínica, no necesitando hacer ninguna exploración complementaria adicional.

Una vez concedido el permiso para ello, se solicita al Servicio de Farmacia que asigne aleatoriamente a un grupo de lípido u otro para formular la nutrición parenteral; ésta se hará acorde a las necesidades del paciente, y durante todo el tiempo que la precise la nutrición llevará el lípido asignado. Ni el paciente ni los investigadores pueden decidir ni saber qué tipo de nutrición recibe.

Se seguirá el protocolo habitual con las analíticas que se hacen de rutina para el control de la nutrición parenteral. Se recogerán los datos bioquímicos el día 1, 5 y cada 7 días después, siempre que continúe con la nutrición parenteral. También se recogerán datos de la evolución clínica. Si ésta se termina por paso a vía oral o enteral, se finalizará el estudio, aunque posteriormente se le hará una visita al alta del hospital y se tomará información de su situación a los 6 meses mediante llamada telefónica.

Este estudio no supondrá molestias adicionales a las que ya tiene que sufrir por causa de su estado, y tampoco supondrá tratamientos, pruebas o procedimientos diferentes al de resto de pacientes que no participan en él.

EVALUACIÓN RIESGO/BENEFICIO

La nutrición con cualquiera de estos lípidos se utiliza de forma habitual en los hospitales, por lo que no será expuesto a un riesgo diferente al de cualquier paciente no incluido en el estudio. Este estudio permitirá avanzar en el conocimiento de los lípidos y puede reportar beneficios para los pacientes en el futuro.

No se espera ninguna reacción adversa diferente a las conocidas para las nutriciones parenterales, y para las cuales el centro está preparado para detectar y tratar oportuna y efectivamente.

Las reacciones adversas directamente relacionadas con cualquier lípido pueden ser de dos tipos: unas inmediatas como reacción alérgica, náuseas, vómitos, dolor de cabeza, rubor, sudoración escalofríos, somnolencia, dolor en tórax y espalda; y otras más tardías como la inflamación de hígado y vías biliares e ictericia. En todos casos ocurre muy raramente, y se está alerta sobre la presentación de cualquiera de ellos para actuar de inmediato.

GASTOS, PAGO POR LA PARTICIPACIÓN Y BENEFICIOS

La participación en el estudio no le supondrá coste alguno. Usted no recibirá ninguna

compensación económica, ni directa ni indirecta. La recogida de su información no implica riesgo o beneficio alguno para usted. Los datos obtenidos pueden ser de interés científico.

No existe compensación económica ni directa ni indirecta para los investigadores del estudio.

CONFIDENCIALIDAD

El investigador garantizará la confidencialidad de los datos de los sujetos y velará porque se cumpla en todo momento con lo establecido por la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal.

La información recogida en este estudio será empleada para determinar la efectividad y la seguridad de la nutrición parenteral con ambos lípidos. Se recogerán datos bioquímicos y de la evolución de su enfermedad. Esta información solo se empleará para la investigación clínica y adicionalmente para su comunicación a las Autoridades Sanitarias Nacionales.

Los documentos e información que de usted pudieran recogerse durante la realización del estudio se manejarán de forma estrictamente confidencial y serán, en cualquier caso, tratados de forma anónima, puesto que no se recogerán ni su nombre, ni sus iniciales, ni cualquier otro dato que permita identificarle. Por tanto la publicación de los resultados del estudio en ningún caso podrá permitir su identificación.

Conforme a las disposiciones legales, usted tiene derecho a conocer los datos del estudio que sobre usted se recojan, a obtener una copia, y a conocer el uso que puedan darse a los mismos. Dicha información le será suministrada por el investigador.

ABANDONO / PARTICIPACIÓN VOLUNTARIA

Su participación en este estudio es voluntaria. Usted tiene derecho a no participar en él, y si participa, tiene derecho a retirar su consentimiento y suspender su participación en cualquier momento. En ninguno de los dos casos su decisión supondrá perjuicio alguno ni pérdida de beneficios a los que legítimamente tiene derecho en el cuidado de su salud. Si decide suspender su participación en el estudio debe informar primero a su médico del estudio.

POLITICA DE PUBLICACIÓN

El investigador principal del estudio se compromete a publicar los resultados, tanto positivos como negativos, de este ensayo clínico autorizado en revistas científicas y se mantendrá en todo momento el anonimato de los sujetos participantes.

Los resultados o conclusiones del ensayo clínico se comunicarán preferentemente en publicaciones científicas antes de ser divulgados al público no sanitario. No se darán a conocer de modo prematuro o sensacionalista procedimientos de eficacia todavía no determinada ni se exagerará ésta.

PREGUNTAS

Si tiene cualquier pregunta relacionada con su participación en este estudio, con sus derechos como participante o si en cualquier momento piensa que ha padecido una reacción adversa del tratamiento al que está siendo sometido, póngase en contacto con:

Dra. M^a Jesús Gómez Ramos/Dra. Carmela Sánchez Álvarez (Investigadores principales del estudio) Teléfono de contacto: 968 35 9000 extensión 910025

CONSENTIMIENTO INFORMADO

He leído esta información. Mis preguntas han sido contestadas. Accedo voluntariamente a participar en este estudio y recibiré una copia firmada y fechada de este documento de consentimiento. Certifico que no participo actualmente en otro estudio de investigación y que he hablado con el médico del estudio sobre las consecuencias de tal actividad.

Con la firma de este formulario de consentimiento no renuncio a ninguno de mis derechos legales. Al firmar este impreso de consentimiento informado, yo en mi propio nombre o a través de representante en su caso, autorizo el acceso a mis datos clínicos en los términos expuestos en este documento.

Firma del sujeto

Fecha: dd/mm/aaaa

Nombre del sujeto en letra de imprenta

Nombre del sujeto en letra de imprenta

Firma del representante legal (si fuera necesario)

Fecha: dd/mm/aaaa

Nombre del representante legal en letra de imprenta (si fuera necesario)

Firma del investigador que explica el consentimiento

Fecha: dd/mm/aaaa

Nombre del investigador que explica el consentimiento en letra de imprenta

X – REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

-
- [1] Rodríguez Vega RJ. Relación entre el Tiempo de Hospitalización y las Causas de Morbi-Mortalidad en Unidad de Cuidados Intensivos en Pacientes del Hospital Iii de Yanahuara. Arequipa. 2016. Universidad Católica de Santa María; 2016.
- [2] Pulido Arribas M, et al. Influencia del momento de ingreso en el pronóstico de los pacientes de una unidad de cuidados intensivos [B.S. thesis]. Universidad Católica de Valencia "San Vicente Mártir"; 2021.
- [3] Cunill JP, Vázquez M, García-Luna P. Nutrición enteral basada en la evidencia en los pacientes críticos y quemados. *Endocrinología y Nutrición*. 2005;52:78-82.
- [4] Paucar Quichua SK. Revisión crítica: eficacia del inicio temprano de la nutrición enteral en el paciente adulto críticamente enfermo en la unidad de cuidados intensivos (UCI). CONCYTEC. 2022.
- [5] Molina Quimbita JX, Mora Domínguez JP. Elaboración de un protocolo de nutrición para pacientes críticos de la Dirección Hospitalaria Quito N1. Quito: Universidad de las Américas, 2024; 2024.
- [6] Mercadal Orfila G, Llop Talaverón J, Gracia García B, Martorell Puigserver C, Badía Tahull M, Tubau Molas M^a, et al. Utilización de glutamina en nutrición parenteral en paciente crítico: efectos sobre la morbi-mortalidad. *Nutrición Hospitalaria*. 2007;22(1):61-7.
- [7] Liposits G, Orrevall Y, Kaasa S, Österlund P, Cederholm T. Nutrition in cancer care: a brief, practical guide with a focus on clinical practice. *JCO Oncology Practice*. 2021;17(7):e992-8.
- [8] Franzosi OS, von Frankenberg AD, Loss SH, Nunes DSL, Vieira SRR. Trabajo Original Paciente crítico. *Nutr Hosp*. 2017;34(1):19-29.
- [9] González JCM, Griffith MSB, García LO. Papel del músculo em el paciente crítico. *Nut Hosp*. 2019;36(2):12-7.
- [10] Valverde-Erazo MD, Romero-Escobar TM, Huerta-Cordero AW, Viteri-Paredes IP. Importancia del Estado Nutricional preoperatorio en pacientes de Cirugía General. *Dominio de las Ciencias*. 2022;8(1).
- [11] Fierro González AL. Cuidado nutricional metabólico en paciente con síndrome de respuesta inflamatoria sistémica: sepsis. REPOSITORIO NACIONAL CONACYT. 2024.
- [12] Espinoza Machuca BL. Influencia de la nutrición enteral en la recuperación de pacientes críticos del Hospital Regional Docente Cajamarca, 2023 [Trabajo de licenciatura]. Universidad María Auxiliadora; 2023.

- [13] Genie Zepeda EJ. Experiencias con el uso de nutrición parenteral en prematuros ingresados en el servicio de UCIN entre el año 2018 y 2019 [Tesis de doctorado]. Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua; 2021.
- [14] Gómez-Garrido M, González EM, Romero FB, Gomez-Garrido J. Nutrición enteral en el paciente crítico. *Revista Española de Anestesiología y Reanimación*. 2009;56(1):31-42.
- [15] Montero-González M. Controversia 2. Cuidados de la nutrición enteral en el paciente crítico. *Nutrición Hospitalaria*. 2023;40(SPE1):51-7.
- [16] Arizmendi AM, Andrés MC, Díaz MJ. Nutrición enteral. *MANUAL BÁSICO DE NUTRICIÓN CLÍNICA Y DIETÉTICA*. 2012:91.
- [17] Méndez Padilla DI, Rueda García D. Evolución de la Terapia de Nutrición Enteral: Revisión de la literatura. *ConcienciaDigital*. 2020;3(1.1):264-83.
- [18] Miranda QD. Aporte del químico farmacéutico en el soporte nutricional parenteral del paciente hospitalario. *Revista Médica Clínica Las Condes*. 2016;27(5):698-707.
- [19] Arias C, Miranda D. Monitorización de la nutrición parenteral en pacientes adultos hospitalizados. *Revista de la OFIL*. 2024;34(2):111-7.
- [20] Berlana D. Parenteral nutrition overview. *Nutrients*. 2022;14(21):4480.
- [21] Camacho Ramírez JC. Beneficios y riesgos asociados a la nutrición parenteral en el paciente crítico de larga estancia hospitalaria. *Salud y Vida*. 2023.
- [22] Pedrón Giner C, Cuervas-Mons Vendrell M, Galera Martínez R, Gómez López L, Gomis Muñoz P, Irastorza-Terradillos I, et al. Guía de práctica clínica SENPE/SEGHNP/SEFH sobre nutrición parenteral pediátrica. *Nutrición Hospitalaria*. 2017;34(3):745-58.
- [23] Massagués C, Alonso I, Achaques M. Comparación de ambos criterios diagnósticos de malnutrición ESPEN y GLIM en pacientes institucionalizados. *Revista de la OFIL*. 2024;34(1):46-51.
- [24] Viada Pupo E, Gómez Robles L, Campaña Marrero IR. Estrés oxidativo. *Correo científico médico*. 2017;21(1):171-86.
- [25] Citores González L, et al. Terapia nutricional en el paciente crítico [Trabajo de licenciatura]. Universidad de Valladolid; 2021.
- [26] Moreno Villares JM, Irastorza Terradillos I, Prieto Bozano G. Complicaciones de la nutrición parenteral pediátrica. *Nutrición Hospitalaria*. 2017;34:55-61.

- [27] Muñoz PG, Zanuy M. Nutrición parenteral. Ángel Gil Hernández Tratado de Nutrición Ed Médica Panamericana Madrid. 2010:143-69.
- [28] Camblor-Álvarez M, Ocón-Bretón MJ, Luengo-Pérez LM, Virizuela JA, Sendrós-Madroño MJ, Cervera-Peris M, et al. Soporte nutricional y nutrición parenteral en el paciente oncológico: informe de consenso de un grupo de expertos. *Nutrición hospitalaria*. 2018;35(1):224-33.
- [29] Otero-Millán L, Bea-Mascato B, Legido Soto JL, Martínez-López-De-Castro N, Lago-Rivero N. Evaluation of the stability of newborn hospital parenteral nutrition solutions. *Pharmaceutics*. 2024;16(3):316.
- [30] Adolph M, Heller A, Koch T, Koletzko B, Kreymann K, Krohn K, et al. Working group for developing the guidelines for parenteral nutrition of The German Association for Nutritional Medicine Lipid emulsions–guidelines on parenteral nutrition, chapter 6. *Ger Med Sci*. 2009;7.
- [31] Boullata JJ, Mirtallo JM, Sacks GS, Salman G, Gura K, Canada T, et al. Parenteral nutrition compatibility and stability: a comprehensive review. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*. 2022;46(2):273-99.
- [32] Cuamatzi Tapia O, Ruiz MV. *Bioquímica de los procesos metabólicos*. Reverte; 2020.
- [33] Bischoff SC, Escher J, Hébuterne X, Kłęk S, Krznaric Z, Schneider S, et al. Guía ESPEN: nutrición clínica en la enfermedad inflamatoria intestinal. *Nutrición Hospitalaria*. 2022;39(3):678-703.
- [34] Rúa González L, et al. Estudio de la disfagia en pacientes intervenidos de carcinomas orales. Universidad Regional Autónoma de los Andes; 2020.
- [35] Díaz Chavarro BC, Romero-Saldaña M, Assis Reveiz JK, Molina-Recio G. Impact of nutritional screening on mortality and intensive care unit length of stay. *Frontiers in Nutrition*. 2025;12:1474039.
- [36] Machado Mariño LH. Bacteriemia más frecuente de catéter venoso central en pacientes que recibieron nutrición parenteral total. *Revista UNIANDES de Ciencias de la Salud*. 2020;3(2):446-55.
- [37] Gil-Hernández Á. Tratado de nutrición (4. *Nutrición Hospitalaria*. 2024;41(6):1324-5.
- [38] Llop Talaveron J, Leiva Badosa E, Novak A, Sanmartí-Martínez N, Jódar Masanes R, Suñé Negre JM, et al. Selección de emulsiones lipídicas en nutrición parenteral: parámetros bioquímicos y hematológicos. *Nutrición Hospitalaria*. 2017;34(4):767-75.
- [39] Martínez SP. Pacientes inmunodeprimidos: definición y precauciones especiales. *FMC-Formación Médica Continuada en Atención Primaria*. 2019;26(10):548-62.

- [40] Montañés Pauls B. Nutrición Parenteral. Farmacia Hospitalaria. 2020.
- [41] De Pazos Carrazana JL, Iturralde González LO, de Pazos Castro B, Morejón Pérez R. Malnutrición en el paciente crítico, una mirada desde la ciencia, tecnología y sociedad. *Revista Universidad y Sociedad*. 2022;14(3):350-8.
- [42] Muñoz García M^a, Pérez Menéndez-Conde C, Bermejo Vicedo T. Avances en el conocimiento del uso de micronutrientes en nutrición artificial. *Nutrición Hospitalaria*. 2011;26(1):37-47.
- [43] Pascual JP, Pérez AL, Pérez ML. Micronutrientes en pacientes críticos adultos: revisión de alcance sobre la suplementación parenteral. *Revista de Nutrición Clínica y Metabolismo*. 2024;7(3):23-41.
- [44] Riechmann ER. Tratamiento en gastroenterología, hepatología y nutrición pediátrica. Madrid: Ergon; 2021.
- [45] García Gabarra A. Niveles máximos de vitaminas y minerales en complementos alimenticios en Europa. *Nutrición Hospitalaria*. 2019;36(3):729-33.
- [46] Cruz Julca FM. Importancia de las proteínas en la salud de los niños. Universidad Nacional de Tumbes; 2020.
- [47] Etxebeste M. Beneficios y usos de los micronutrientes. *El farmacéutico: profesión y cultura*. 2023;622:26-9.
- [48] Rodríguez Graña T, Peña González M, Gómez Trujillo N, Santisteban Lozano Y, Hernández Tamayo M. Estrés oxidativo: genética, dieta y desarrollo de enfermedades. *Correo Científico Médico*. 2015;19(4):690-705.
- [49] Marbelis CM, Raisa RH, Geanne SO. Tabaquismo y su relación con el cáncer del pulmón. *cibamanz*2021. 2021.
- [50] Santana Porbén S, Barreto Penié J, Martínez González C, Espinosa Borrás A. Diseño e implementación de un esquema intrahospitalario de Nutrición Parenteral. I. Nutrición Parenteral Periférica. *Revista Cubana de Alimentación y Nutrición*. 2021;17(2):23.
- [51] Montejo González JC, Culebras-Fernández JM, García de Lorenzo y Mateos A. Recomendaciones para la valoración nutricional del paciente crítico. *Revista médica de Chile*. 2006;134(8):1049-56.
- [52] Oliveira dos Santos V. Associação entre a espessura do músculo adutor do polegar e o estado nutricional em pacientes críticos [Trabalho de graduação]. Universidade Federal da Grande Dourados; 2021.

- [53] Ruperto López MM, Gómez-Martín M, Iglesias Rosado C. Evaluación del índice de masa corporal con factores clínicos-nutricionales en ancianos institucionalizados sin deterioro cognitivo. *Revista española de nutrición humana y dietética*. 2016;20(4):298-306.
- [54] Ortellado Garay SS. Alimentación, estado nutricional y dinamometría de adultos mayores de un hogar público. *UniNorte*. 2021;10(1):37-70.
- [55] Blazquez Simón P. Estudio nutricional, hábitos deportivos y su relación con datos antropométricos en deportistas federados versus sedentarios. Universidad Complutense de Madrid; 2018.
- [56] Niño A, Villa-Vicente JG, Collado PS. Nutritional Profile Analysis of Active and Sedentary Older Adults: Differences Between Spain and China. *Nutrients*. 2025;17(7):1274.
- [57] Corrales LC, Muñoz Ariza MM. Oxidative Stress: origin, evolution and consequences of oxygen toxicity. *Nova*. 2012;10(18):213-25.
- [58] Jurcău MC, Andronie-Cioara FL, Jurcău A, Marcu F, Țiț DM, Pașcalău N, et al. The link between oxidative stress, mitochondrial dysfunction and neuroinflammation in the pathophysiology of Alzheimer's disease: therapeutic implications and future perspectives. *Antioxidants*. 2022;11(11):2167.
- [59] Castañeda Guillot CD. La antropometría en la infancia: su valor. *Revista UNIANDES de Ciencias de la Salud*. 2018;1(1):028-37.
- [60] Montañés Pauls B. Nutrición en el paciente crítico;. Curso online, Tema 1.8.
- [61] Nishioka S, Takayama M, Okamoto T, Miyai I. Implementation of nutritional screening tools, nutritional assessment tools, and diagnostic criteria for malnutrition in convalescent rehabilitation wards: A nationwide survey. *Clinical Nutrition ESPEN*. 2024;62:102-7.
- [62] Acosta Escribano J, Gómez-Tello V, Ruiz Santana S. Valoración del estado nutricional en el paciente grave. *Nutrición Hospitalaria*. 2005;20:5-8.
- [63] Gil R, Manrique G, Martínez de Compañón Z. Valoración y monitorización de la situación nutricional y cálculo de las necesidades nutricionales. *Protoc Diagn Ter Pediatr*. 2021;1:313-25.
- [64] Godoy DA, Álvarez E, Campi V, Soler C, Masotti L, Di Napoli M. Enfoque práctico para el diagnóstico y tratamiento de los estados poliúricos en pacientes con injuria cerebral aguda. *Revista médica de Chile*. 2013;141(5):616-25.
- [65] Jamarin V, Marzuki NS. Mild and severe diabetic ketoacidosis in children: a report of two cases. *Paediatrica Indonesiana*. 2022;62(4):291-4.

- [66] Nicolás Martinuzzi AL, Alcántara S, Corbal A, Di Leo ME, Guillot A, Palaoro A, et al. Nitrógeno ureico urinario como indicador del metabolismo proteico en el paciente crítico. *Revista Cubana de Alimentación y Nutrición*. 2011;21(2):224-35.
- [67] Stocker Pérsico R, Verçoza Viana M, Henrique Loss S, Peçanha Antonio AC, Verçoza Viana L. Urinary urea, nitrogen balance and mortality in critically ill patients: A prospective cohort study. *Nutrición hospitalaria: Órgano oficial de la Sociedad Española de Nutrición Clínica y Metabolismo (SENPE)*. 2025;42(3):404-10.
- [68] Aponte Borda AD, Pinzón Espitia OL, Aguilera Otalvaro PA. Tamizaje nutricional en paciente pediátrico hospitalizado: revisión sistemática. *Nutrición Hospitalaria*. 2018;35(5):1221-8.
- [69] Saucedo Figueredo MC, Morilla Herrera JC, San Alberto Giraldo M, López Leiva I, Leín Campos Á, Martí García C, et al. Validación de la versión española de la Escala de Evaluación de la Alimentación en Demencia de Edimburgo para personas mayores con demencia. *PLoS One*. 2018;13(2):e0192690.
- [70] de Gracia Nájera S, Boj Carceller D. Resultados del protocolo fast track en cirugía de cáncer colorrectal según el estado nutricional basal. *Universidad de Madrid*; 2017.
- [71] Valero NG, Campo LA. Inmunonutrición en cirugía colorrectal bajo la aplicación de rehabilitación multimodal. *Rev Esp Nutr Comunitaria*. 2025;31(2).
- [72] Cortés Aguilar PR. Evaluación de la desnutrición hospitalaria en pacientes hospitalizados: estudio DEHOS. *Estudio DEHOS*. 2024.
- [73] Ramírez Alvarado M, Sánchez Roitz C. Relación entre los niveles séricos de la proteína C reactiva y medidas antropométricas: una revisión sistemática de los estudios realizados en Suramérica. *Nutrición Hospitalaria*. 2012;27(4):971-7.
- [74] Ramírez Gallegos I, Marina Arroyo M, López-González ÁA, Vicente-Herrero MT, Vallejos D, Sastre-Alzamora T, et al. The Effect of a Program to Improve Adherence to the Mediterranean Diet on Cardiometabolic Parameters in 7034 Spanish Workers. *Nutrients*. 2024;16(7):1082.
- [75] Ruiz Martín G. La fibronectina como marcador diagnóstico y pronóstico en la sepsis. *Universidad Complutense de Madrid, Servicio de Publicaciones*; 2003.
- [76] Lemańska-Perek A, Krzyżanowska-Gołąb D, Skalec T, Adamik B. Plasma and cellular forms of fibronectin as prognostic markers in sepsis. *Mediators of Inflammation*. 2020;2020(1):8364247.
- [77] Aguilar Cordero M, González Jiménez E, Perona JS, Álvarez Ferre J, Padilla López CA, Rivas García F, et al. Ceruloplasmina y su importancia clínica como factor indicador del

- riesgo cardiovascular en una población de escolares de Granada. *Nutrición Hospitalaria*. 2011;26(3):655-8.
- [78] Bachmeier E, Wietz FM, Linares JA, Migueles Goitea ME, Jarchum MS, Jarchum G, et al. Determinación de algunos marcadores de estrés oxidativo, funcionales e inmunológicos en saliva de pacientes sometidos a trasplante de médula ósea (TMO). *Revista de la Facultad de Ciencias Médicas*. 2021;78(4):384.
- [79] Tarrio FR. Tratado de cuidados intensivos pediátricos. Capitel Editores; 2002.
- [80] Barroso D, Espinosa J, Vicci H, Marchi R, Castillo O. Relación entre los Niveles de Fibrinógeno e Insulina con los Parámetros que Definen al Síndrome Metabólico. *Comunidad y Salud*. 2014;12(2):8-17.
- [81] Mostaza JM, de Dios O, Lahoz C, Arribas M, Arroyo AP, Salinero-Fort MA, et al. Fenotipo de la haptoglobina y presencia de enfermedad vascular subclínica: estudio poblacional. *Clínica e investigación en arteriosclerosis*. 2020;32(1):1-7.
- [82] Pediátricos CI. Consenso Latinoamericano de manejo de sepsis en niños: Task Force de la Sociedad Latinoamericana de Cuidados Intensivos Pediátricos (SLACIP). *Acta Pediátrica de México*. 2022;43(1).
- [83] Chaple Hoz ML, Grijalba Eraso YS, Bermeo Valencia L, Alarcón Ávalos JE. Prevalencia y factores del riesgo de síndrome metabólico. *Salud (i) Ciencia*. 2021;24(6):289-92.
- [84] Lobatón E. Malnutrición hospitalaria: etiología y criterios para su diagnóstico y clasificación. *Revista de Nutrición Clínica y Metabolismo*. 2020;3(1):121-7.
- [85] 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. *Critical Care*. 2011;15(6):R268.
- [86] Serón-Arbeloa C, Labarta-Monzón L, Puzo-Foncillas J, Mallor-Bonet T, Lafita-López A, Bueno-Vidales N, et al. Malnutrition screening and assessment. *Nutrients*. 2022;14(12):2392.
- [87] Vaquero-Roncero L, Sánchez-Barrado E, Escobar-Macias D, Arribas-Pérez P, de Castro RG, González-Porras J, et al. Proteína C reactiva y escala SOFA: una simple escala como factor predictivo temprano de la necesidad de cuidados críticos en los pacientes con neumonía causada por COVID-19 en España. *Revista Española de Anestesiología y Reanimación*. 2021;68(9):513-22.
- [88] Marmiere M, D'Amico F, Monti G, Landoni G. Mastering the Sequential Organ Failure Assessment Score: Critical Choices of Score Statistic, Timing, Imputations, and Competing

- Risk Handling in Major Trials—A Systematic Review. *Critical Care Medicine*. 2025 May;53(5):e1116-24.
- [89] Bellido D, García-Almeida JM. ¿ Por qué debemos incorporar la determinación del ángulo de fase por impedancia bioeléctrica a nuestra práctica habitual en nutrición clínica? *Nutrición Hospitalaria*. 2024;41(2):275-7.
- [90] Morales Viscaya JA. Proceso documentado para entrenamiento personalizado y su impacto en el peso y la grasa corporal [Tesis doctoral]. Universidad Autónoma de Nuevo León; 2022.
- [91] Rodríguez Rodríguez AM, Romo García R, Noriega Ahumada NJ, Contreras Martínez CS. Dieta mediterránea en la modificación y composición corporal de pacientes en cmf issste. *Enfermería y Educación*. 2022:75.
- [92] Andrade Sánchez CK, Parra Coronel DE. Estado nutricional y hábitos alimentarios de los adultos mayores entre 65 a 75 años de edad atendidos en el nivel primario del centro de Salud UNE-Totoracocha. Cuenca 2022. *Revista Ecuatoriana de nutrición clínica y metabolismo*. 2022.
- [93] Calderón Rojas C, Enríquez Sánchez E. *Ánalysis nutricional del menú ofertado al adulto mayor en la casa hogar “Copitos de nieve”*. Univeridad Católica de Ecuador; 2015.
- [94] Jiménez EG. Composición corporal: estudio y utilidad clínica. *Endocrinología y nutrición*. 2013;60(2):69-75.
- [95] Lara-Vargas JA, Pérez-Reyes AA, Núñez-Urquiza JP, Ilarraza-Lomelí H, Leyva-Valadez EA, González-Rentería ME, et al. Manejo interdisciplinario de la obesidad y el sobrepeso en rehabilitación cardiaca: revisión de la Sociedad Mexicana para el Cuidado del Corazón. *Archivos de cardiología de México*. 2023;93(4):464-75.
- [96] Corella Aznar EG, Ayerza Casas A, Ros Arnal I, Muñoz Mellado A, Jiménez Montañés L, Samper Villagrasa P. Evaluación de la composición corporal mediante antropometría y bioimpedanciometría en supervivientes de leucemia aguda infantil. *Nutrición Hospitalaria*. 2020;37(1):56-64.
- [97] Eraso-Checa F, Rosero R, González C, Cortés D, Hernández E, Polanco J, et al. Modelos de composición corporal basados en antropometría: revisión sistemática de literatura. *Nutrición Hospitalaria*. 2023;40(5):1068-79.
- [98] Barberán M, Campusano C, Trincado P, Oviedo S, Brantes S, Sapunar J, et al. Recomendaciones para el uso correcto de densitometría ósea en la práctica clínica. Consenso de la Sociedad Chilena de Endocrinología y Diabetes. *Revista médica de Chile*. 2018;146(12):1471-80.

- [99] Jácome Calle JF, Camacho Marroquín ME, Hidalgo Mafla AY, Ruiz Perugachi CL. Interpretación de la densitometría ósea. *Recimundo*. 2019;3(3):428-43.
- [100] Bellido Castañeda V. Relación del ángulo de fase determinado por bioimpedanciometría con factores de riesgo cardiovascular, adipocitoquinas, antropometría e ingesta dietética de pacientes obesos. Universidad da Coruña; 2015.
- [101] Barrera Ortega S, Redondo del Río P, Carreño Enciso L, de la Cruz Marcos S, Massia MN, de Mateo Silleras B. Phase angle as a prognostic indicator of survival in institutionalized psychogeriatric patients. *Nutrients*. 2023;15(9):2139.
- [102] Infante J, Reyes C, Ramos M, Rayo J, Lorente R, Serrano J, et al. The usefulness of densitometry as a method of assessing the nutritional status of athletes. Comparison with body mass index. *Revista Española de Medicina Nuclear e Imagen Molecular (English Edition)*. 2013;32(5):281-5.
- [103] Geeson-Brown T, Jones B, Till K, Chantler S, Deighton K. Body composition differences by age and playing standard in male rugby union and rugby league: A systematic review and meta-analysis. *Journal of sports sciences*. 2020;38(19):2161-76.
- [104] Caballero Gutiérrez LS. Patrones de consumo alimentario, estado nutricional y características metabólicas en muestras poblacionales urbanas del nivel del mar y altura del Perú. Universidad Peruana Cayetano Heredia; 2017.
- [105] Rojas EW, Benítez S, Andrade MJ, Castillo L, Ochsner R, Sarmiento N. Categorization of Food Consumption Patterns in Indigenous Communities of the Quilotoa in Ecuador. *Food Science & Nutrition*. 2025;13(2):e4717.
- [106] Benguria Arrate G, Gutiérrez Ibarluzea I, Bayón Yusta JC, Galnares Cordero L. Indicaciones, utilidad y uso de la ecografía en Atención Primaria. *Indicaciones, utilidad y uso de la ecografía en Atención Primaria*. 2019.
- [107] Gollu G, Bermede AO, Khanmammadov F, Ates U, Genc S, Selvi Can O, et al. Uso de la ecografía como una herramienta no invasiva decisiva para determinar el tamaño preciso del tubo endotraqueal en niños anestesiados. *Archivos argentinos de pediatría*. 2018;116(3):172-8.
- [108] Moreira OC, Alonso-Aubin DA, de Oliveira CEP, Candia-Luján R, De Paz JA. Métodos de evaluación de la composición corporal: una revisión actualizada de descripción, aplicación, ventajas y desventajas. *Arch Med del Deport*. 2015;32(6):387-94.
- [109] Sebastia-Rico J, Soriano JM, Gonzalez-Galvez N, Martinez-Sanz JM. Body composition of male professional soccer players using different measurement methods: a systematic review and meta-analysis. *Nutrients*. 2023;15(5):1160.

- [110] Grass A. Análisis comparativo entre dos métodos para la evaluación del tejido graso corporal en estudiantes universitarios de la ciudad de Rosario. Universidad Nacional de La Plata; 2021.
- [111] Carreira J, Bellido D, Bellido V, Soto A, García Almeida J. Análisis de la composición corporal por impedancia bioeléctrica: principios físicos y modelos analíticos. *Nutr Clin Med*. 2011;5(1):9-26.
- [112] Almeida JG, García CG, Aguilar IV, Castañeda VB, Guerrero DB. Morphofunctional assessment of patient's nutritional status: A global approach. *Nutr Hosp*. 2021;38:592-600.
- [113] Venereo Gutiérrez JR. Daño oxidativo, radicales libres y antioxidantes. *Revista Cubana de medicina militar*. 2002;31(2):126-33.
- [114] López-García G, Dublan-García O, Arizmendi-Cotero D, Gómez Oliván LM. Antioxidant and antimicrobial peptides derived from food proteins. *Molecules*. 2022;27(4):1343.
- [115] Atilano-Carsi X, Bajo MA, Peso GD, Sánchez R, Selgas R. Vectores de impedancia bioeléctrica de referencia para la población española. *Nutrición Hospitalaria*. 2015;31(3):1336-44.
- [116] Bellido D, García-Almeida JM. ¿ Por qué debemos incorporar la determinación del ángulo de fase por impedancia bioeléctrica a nuestra práctica habitual en nutrición clínica? *Nutrición Hospitalaria*. 2024;41(2):275-7.
- [117] Díaz-Rincón M, Hincapié-Villegas J, Páez-Figueroa S, Lora-Díaz OL. Vectores de impedancia bioeléctrica en la población universitaria colombiana. *Nutrición Hospitalaria*. 2024;41(2):409-14.
- [118] Andresen M, Regueira T, Leighton F. Estrés oxidativo en el paciente crítico. *Revista médica de Chile*. 2006;134(5):649-56.
- [119] Quiroga AM, Simoniello MF, Villaamil Lepori E, Paris MdC, Soloneski S. Evaluación de daño oxidativo y genotóxico y su relación con variables nutricionales en poblaciones expuestas a Arsénico en agua de bebida de la zona centro-norte de la provincia de Santa Fe, Argentina. Universidad nacional del litoral; 2021.
- [120] Garcez M, Bordin D, Peres W, Salvador M. Radicais livres e espécies reativas. radicais livres a resposta celular ao estresse oxidativo Editora da ULBRA Canoas-RS (Brasil). 2004;13:31.
- [121] Macedo-Márquez A. La producción de especies reactivas de oxígeno (EROs) en las mitocondrias de *Saccharomyces cerevisiae*. TIP Revista especializada en ciencias químico-biológicas. 2012;15(2):97-103.
- [122] Piedra Aguirre AM. Estudio bibliográfico del uso de vitaminas A, C, E y su influencia en el Comportamiento Sexual en especies menores productivas (ovinos, caprinos y conejos). [B.S. thesis]. BABAHOYO: UTB, 2022; 2022.

- [123] Secoli SR, Pérez-Esquirol E, de las Heras-Matellán MJ, Vendrell-Bosh L, Ballarín-Alins E. Incompatibilidades en la terapia intravenosa:¿ qué hacer para prevenirlas? *Enfermería Clínica*. 2009;19(6):349-53.
- [124] Alburyhi MM, Noman MA, Saif AA. Metronidazole-Excipient Compatibility Studies for Medicated Chewing Gum Delivery Systems Development. *European Journal of Pharmaceutical and Medical Research*. 2025;12(4):567-89.
- [125] Ramírez de Peña D, Almanza D, Ángel LA. Estimación del agua corporal total y del peso seco, usando impedancia bioeléctrica tetrapolar de multifrecuencia (BIA-4) en pacientes en hemodiálisis. *Revista de la Facultad de Medicina*. 2015;63(1):19-31.
- [126] Ponce LH, Carrasco García MS, Fernández Cortés TL, González Unzaga MA, Polo AO, et al. Nutrición e hidratación en el deportista, su impacto en el rendimiento deportivo. *Educación y Salud Boletín Científico Instituto de Ciencias de la Salud Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo*. 2021;9(18):141-52.
- [127] Sánchez López F. Estrés oxidativo como marcador de severidad y pronóstico en pacientes con enfermedad de huntington. Universidad de Córdoba, Servicio de Publicaciones; 2013.
- [128] Peña Sánchez M, Peña de los Santos GA, Riverón Forment G, Lara Fernández GE, Acosta Sánchez T, González-Quevedo Monteagudo A. Biomarcadores de estrés oxidativo en la enfermedad de Huntington y otros desórdenes neurológicos: estudio comparativo. *Revista Finlay*. 2023;13(4):435-45.
- [129] Lima Hernández LB. Estrés oxidativo y antioxidantes: Actualidades sobre los antioxidantes en los alimentos. Universidad de la Habana, Cuba; 2015.
- [130] Delgado Roche L, Martínez Sánchez G, Díaz Batista A. Determinación de marcadores de estrés oxidativo en pacientes con enfermedades cardiovasculares. *Acta bioquímica clínica latinoamericana*. 2009;43(3):307-13.
- [131] Torres Inostroza VA. Variantes genéticas asociadas al metabolismo del arsénico, su efecto sobre el estrés oxidativo y la función renal en individuos expuestos por ingesta de agua en poblaciones del Caribe Colombiano [Tesis de maestría]. Universidad de Chile; 2024.
- [132] Mayor Oxilia R. Estrés oxidativo y sistema de defensa antioxidante. *Rev Inst Med Trop*. 2010.
- [133] Navarro-Cruz AR, Juárez-Serrano D, Cesar-Arteaga I, Kammar-García A, Guevara-Díaz JA, Vera-López O, et al. Oral administration of resveratrol reduces oxidative stress generated in the hippocampus of Wistar rats in response to consumption of ethanol. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*. 2024;17:1304006.

- [134] Abaidullah R, Ali S, Summer M, Tahir H. Molecular Mechanisms Behind Organ-Related Aging and Regulatory Effects of Natural Therapeutics. *Cell Biochemistry and Biophysics*. 2025:1-28.
- [135] García Quintana JM. Efecto del tipo de grasa de la dieta sobre los parámetros del estrés oxidativo durante el estado posprandial en pacientes con síndrome metabólico. Universidad de Córdoba (ESP); 2013.
- [136] Luján MB. Efectos de la anestesia general sobre el estrés oxidativo miocárdico durante la cirugía de revascularización coronaria sin circulación extracorpórea. Estudio comparativo: sevoflurano frente a propofol [Doctoral dissertation]. Valencia, España: Universitat de València; 2010.
- [137] Dharmalingam SK, Amirtharaj GJ, Ramachandran A, Korula M. Volatile anesthetic preconditioning modulates oxidative stress and nitric oxide in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Annals of Cardiac Anaesthesia*. 2021;24(3):319-26.
- [138] Gavia-García G, Rosado-Pérez J, Arista-Ugalde TL, Aguiñiga-Sánchez I, Santiago-Osorio E, Mendoza-Núñez VM. The consumption of *Sechium edule* (chayote) has antioxidant effect and prevents telomere attrition in older adults with metabolic syndrome. *Redox Report*. 2023;28(1):2207323.
- [139] Miquet Romero LM, Reyes Salas MDY, Delgado Roche L, Rodríguez Garcell RA. El paciente quemado como modelo de estrés oxidativo. *Acta Médica de Cuba*. 2017;17(2).
- [140] Montero González T, de Mendoza Amat JH, Torres Gómez Y. Dianas de la respuesta inflamatoria sistémica desde nuevas perspectivas. *Revista Cubana de Medicina Militar*. 2019;48(3):655-69.
- [141] Carrillo Fernández L, Dalmau Serra J, Martínez Álvarez JR, Solà Alberich R, Pérez Jiménez F. Grasas de la dieta y salud cardiovascular. *Aten prim(Barc, Ed impr)*. 2011:157-7.
- [142] Miquet Romero LM, Rodríguez Garcell R, Chávez Mondragón MA, Orozco Jaramillo MA, Delgado Roche L. Niveles de ascorbato en pacientes quemados durante la fase aguda. *Cirugía Plástica Ibero-Latinoamericana*. 2021;47(2):227-34.
- [143] Flores M, Meyer L, Jorquera P, Castro P, Saravia C, Galdames C, et al. Consumption of Deep-Fried Food and Its Association with Cardiovascular Risk Factors among First-Year Students in a Chilean University. *Journal of Nutrition and Metabolism*. 2021;2021(1):5591662.
- [144] Carrillo Fernández L, Dalmau Serra J, Alvarez J, Solà Alberich R, Perez Jimenez F. Dietary fats and cardiovascular health. *Atención Primaria*. 2011;43(3):157-e1.
- [145] Nörnberg ML, Pinheiro PN, do Nascimento TC, Fernandes AS, Maria de Fátima B, Jacob-Lopes E. Compostos bioativos em manteigas: carotenoides e ácidos graxos Bioactive compounds in butters: carotenoids and fatty acids. *Brazilian Journal of Development*. 2022;8(2):10270-88.

- [146] Marian M, Roberts S. Carbohydrate metabolism. A comparison of stress and non stress states. *Nutrition for the Critically Ill Patient A Guide to Practice*. 2015;25-70.
- [147] Rivas-García F, Giménez-Martínez R, López-Viata-Gallardo M. Nutrición parenteral suplementada en el final de la vida: consideraciones nutricionales y tecnológicas. *Ars Pharmaceutica*. 2022;63(4):355-71.
- [148] Torrejón C, Uauy R. Calidad de grasa, arterioesclerosis y enfermedad coronaria: efectos de los ácidos grasos saturados y ácidos grasos trans. *Revista médica de Chile*. 2011;139(7):924-31.
- [149] Naranjo-Ramírez S, Arias-Giraldo S. Tendencias en el mundo de la gastronomía y la alimentación: una revisión desde la perspectiva colombiana. *Agroalimentaria*. 2020;26(50):51-65.
- [150] Rodríguez Lara A. Evaluación nutricional de alimentos y/o nutrientes funcionales. Universidad de Granada; 2022.
- [151] Hernández Pedroso W, Chacón Montano D, Cruz LdR, Venegas Rodríguez R, Santana Sánchez R, González Mesana R. Evolución del paciente quirúrgico grave con ventilación mecánica en cuidados intensivos, según valor de creatininuria. *Revista Cubana de Medicina Militar*. 2021;50(3).
- [152] Miquet Romero LM, Barreto Penié J, Rodríguez Garcell R, Rodríguez Sánchez O. Cicatrización y su relación con la nutrición; un enfoque necesario. *Acta Médica de Cuba*. 2022;23(3).
- [153] Rojas Villarroel E, Suárez de Mata Z, Izquierdo Córser P, Torres Ferrari G, García Urdaneta A. Composición lipídica de la membrana mitocondrial interna del músculo de *Ascaris suum*. *Revista Científica*. 2006;16(2):105-12.
- [154] Arroba Freire JM. Valoración integral del paciente crítico mediante mnemotencia Fast Hug en la unidad de cuidados intensivos del Hospital General IESS Ambato en el período enero 2017 junio 2017 [B.S. thesis]. Universidad regional autónoma de los Andes; 2017.
- [155] Rodríguez-Cruz M, Serna DS. Nutrigenomics of ω -3 fatty acids: Regulators of the master transcription factors. *Nutrition*. 2017;41:90-6.
- [156] Yanagisawa R, He C, Asai A, Hellwig M, Henle T, Toda M. The impacts of cholesterol, oxysterols, and cholesterol lowering dietary compounds on the immune system. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022;23(20):12236.
- [157] Feliu MS, Fernández I, Slobodianik N. Importancia de los ácidos grasos omega 3 en la salud Importance of omega 3 fatty acids in health. *Actualización en nutrición*. 2021;22(1):25-32.

- [158] Sabater Riera J, Ferran Morell Brotad F. Síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA). El papel de los eicosanoides y su modulación mediante una nutrición parenteral enriquecida con ácidos grasos omega-3. Universitat Autònoma de Barcelona,; 2014.
- [159] Barrita R, Peña Gil V, MERR G, Rodríguez Bugueiro J. Valoración del estado nutricional en el Paciente crítico adulto. Valoración del estado nutricional en diVersas situaciones clínicas. 2017;317.
- [160] Venegas Rodríguez R, Peña Ruiz R, Santana Sánchez R, Bequet-Romero M, Hernández-Cedeño M, Santiesteban Licea B, et al. Péptido inmunomodulador CIGB-258 para el tratamiento de pacientes graves y críticos con la COVID-19. Revista Cubana de Medicina Militar. 2020;49(4).
- [161] Jereb S, Asus N, Blumtritt M, Kreff Y, Lipovestky F, Magnífico L, et al. Inmunonutrición en el paciente crítico. Diaeta. 2016;34(155):48-55.
- [162] Palma Milla S. The challenge of assessing a patient's nutritional status and its evolution during treatment. From critical patients to outpatients (II). Nutricion hospitalaria. 2023;40(Spec No1):20-5.
- [163] Santo Souza YDdE, Brasil Moreira JS, Amaro Lobato TA, Viana Costa RL, de Abreu Teixeira LM. Impacto do uso de imunonutrientes no desfecho clínico de pacientes críticos: uma revisão sistemática de estudos clínicos. DEMETRA: Alimentação, Nutrição & Saúde. 2023;18:e77540-0.
- [164] Vintimilla González DB, Vicuña Yumbra AM, Ruiz Abad GM, Palomeque Molina JM, González Matute VA. Sepsis en la etapa Pediátrica. Recimundo. 2022;6(2):537-47.
- [165] Piper SN, Schade I, Beschmann RB, Maleck WH, Boldt J, Röhm KD. Hepatocellular integrity after parenteral nutrition: comparison of a fish-oil-containing lipid emulsion with an olive-soybean oil-based lipid emulsion. European Journal of Anaesthesiology | EJA. 2009;26(12):1076-82.
- [166] Badía-Tahull MB, Llop-Talaverón JM, Leiva-Badosa E, Biondo S, Farran-Teixidó L, Ramón-Torrell JM, et al. A randomised study on the clinical progress of high-risk elective major gastrointestinal surgery patients treated with olive oil-based parenteral nutrition with or without a fish oil supplement. British journal of nutrition. 2010;104(5):737-41.
- [167] Gultekin G, Sahin H, Inanc N, Uyanik F, Ok E. Impact of Omega-3 and Omega-9 fatty acids enriched total parenteral nutrition on blood chemistry and inflammatory markers in septic patients. Pakistan journal of medical sciences. 2014;30(2):299.
- [168] Deshpande G, Simmer K, Deshmukh M, Mori TA, Croft KD, Kristensen J. Fish Oil (SMOFlipid) and olive oil lipid (Clinoleic) in very preterm neonates. Journal of pediatric gastroenterology and nutrition. 2014;58(2):177-82.

- [169] Wang Y, Zhang T, Liu R, Chang M, Wei W, Jin Q, et al. New perspective toward nutritional support for malnourished cancer patients: Role of lipids. *Comprehensive reviews in food science and food safety*. 2021;20(2):1381-421.
- [170] Toguç H, Yılmaz HÖ. Yoğun Bakım Hastalarında Omega-3 Takviyesinin Mortalite ve Morbidite ile İlişkisi. *Van Tıp Dergisi*. 2022;29(3).
- [171] Gharamti AA, Samara O, Monzon A, Montalbano G, Scherger S, DeSanto K, et al. Proinflammatory cytokines levels in sepsis and healthy volunteers, and tumor necrosis factor-alpha associated sepsis mortality: A systematic review and meta-analysis. *Cytokine*. 2022;158:156006.
- [172] Witte Castro A, Couce ML, de Lamas C, López-Giménez MR, Jiménez Varas MÁ, Zozaya C, et al. Long-chain polyunsaturated fatty acids supplementation and sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Pediatric Research*. 2025;97(3):924-38.
- [173] Jacobi J, Bircher N, Krinsley J, Agus M, Braithwaite SS, Deutschman C, et al. Guidelines for the use of an insulin infusion for the management of hyperglycemia in critically ill patients. *Critical care medicine*. 2012;40(12):3251-76.
- [174] Viglione L. Grado de información y hábitos de autocuidado del paciente adolescente y adulto joven con diabetes tipo 1. Universidad FASTA. Facultad de Ciencias Médicas; 2024.
- [175] Fan E, Del Sorbo L, Goligher EC, Hodgson CL, Munshi L, Walkey AJ, et al. An official American Thoracic Society/European Society of Intensive Care Medicine/Society of Critical Care Medicine clinical practice guideline: mechanical ventilation in adult patients with acute respiratory distress syndrome. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2017;195(9):1253-63.
- [176] Vedantam D, Poman DS, Motwani L, Asif N, Patel A, Anne KK. Stress-induced hyperglycemia: consequences and management. *Cureus*. 2022;14(7).
- [177] La Via L, Sangiorgio G, Stefani S, Marino A, Nunnari G, Cocuzza S, et al. The global burden of sepsis and septic shock. *Epidemiologia*. 2024;5(3):456-78.
- [178] de Carvalho Marques A, de Souza CJ, Santos ISN. Cuidados de enfermagem ao paciente submetido à terapia nutricional parenteral em Unidade de Terapia Intensiva. *Revista Eletrônica Acervo Saúde*. 2024;24(8):e16533-3.
- [179] Singer P, Blaser AR, Berger MM, Alhazzani W, Calder PC, Casaer MP, et al. ESPEN guideline on clinical nutrition in the intensive care unit. *Clinical nutrition*. 2019;38(1):48-79.

- [180] Casaer MP, Van den Berghe G. Nutrition in the acute phase of critical illness. *New England Journal of Medicine*. 2014;370(13):1227-36.
- [181] Chiarla C, Giovannini I, Siegel J. The relationship between plasma cholesterol, amino acids and acute phase proteins in sepsis. *Amino Acids*. 2004;27(1):97-100.
- [182] Gordon BR, Parker TS, Levine DM, Saal SD, Wang JC, Sloan BJ, et al. Low lipid concentrations in critical illness: implications for preventing and treating endotoxemia. *Critical care medicine*. 1996;24(4):584-9.
- [183] Lubrano V, Sabatino L, Papa A, Balzan S. Interleukin-6, C-Reactive Protein and Fibrinogen: Novel Insights as Inflammatory Risk Factors in Atherosclerosis and Diabetes. *Preprints*. 2025.
- [184] Caterino M, Gelzo M, Sol S, Fedele R, Annunziata A, Calabrese C, et al. Dysregulation of lipid metabolism and pathological inflammation in patients with COVID-19. *Scientific reports*. 2021;11(1):2941.
- [185] Hofmaenner DA, Arina P, Kleyman A, Black LP, Salomao R, Tanaka S, et al. Association between hypocholesterolemia and mortality in critically ill patients with sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Critical Care Explorations*. 2023;5(2):e0860.
- [186] Wasyluk W, Zwolak A. Metabolic alterations in sepsis. *Journal of clinical medicine*. 2021;10(11):2412.
- [187] Vujčić S, Kotur-Stevuljević J, Vekić J, Perović-Blagojević I, Stefanović T, Ilić-Mijailović S, et al. Oxidative stress and inflammatory biomarkers in patients with diabetic foot. *Medicina*. 2022;58(12):1866.
- [188] Berger MM, Manzanares W. Micronutrients early in critical illness, selective or generous, enteral or intravenous? *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care*. 2021;24(2):165-75.
- [189] 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. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*. 2022;46(1):12-41.
- [190] Sanchez Leon RM, Rajaraman A, Kubwimana MN. Optimizing nutritional status of patients prior to major surgical intervention. *Methodist DeBakey cardiovascular journal*. 2023;19(4):85.
- [191] Haines RW, Fowler AJ, Liang K, Pearse RM, Larsson AO, Puthuchery Z, et al. Comparison of cystatin C and creatinine in the assessment of measured kidney function during critical illness. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2023;18(8):997-1005.

- [192] Alsharif DJ, Alsharif FJ, Aljuraiban GS, Abulmeaty MM. Effect of supplemental parenteral nutrition versus enteral nutrition alone on clinical outcomes in critically ill adult patients: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutrients*. 2020;12(10):2968.
- [193] Mundi MS, Patel JJ, Martindale R. Body composition technology: implications for the ICU. *Nutrition in Clinical Practice*. 2019;34(1):48-58.
- [194] Calder PC. Functional roles of fatty acids and their effects on human health. *Journal of parenteral and enteral nutrition*. 2015;39:18S-32S.
- [195] Yıldız N, Türker P. AKUT AKCİĞER HASARI (ALI)/AKUT SOLUNUM SIKINTISI SENDROMU (ARDS) VE ARDS'Lİ COVID-19 HASTALARINDA BESLENME DESTEĞİ. *Celal Bayar Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*. 2022;9(1):169-76.
- [196] Manzanares W, Langlois PL, Hardy G. Intravenous lipid emulsions in the critically ill: an update. *Current opinion in critical care*. 2016;22(4):308-15.
- [197] Lubrano C, Valacchi G, Specchia P, Gnessi L, Rubanenko EP, Shuginina EA, et al. Integrated haematological profiles of redox status, lipid, and inflammatory protein biomarkers in benign obesity and unhealthy obesity with metabolic syndrome. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2015;2015(1):490613.
- [198] Serhan CN, Levy BD. Proresolving lipid mediators in the respiratory system. *Annual Review of Physiology*. 2025;87.
- [199] Chen ZS, Yu MM, Wang K, Meng XL, Liu YC, Shou ST, et al. Omega-3 polyunsaturated fatty acids inhibit cardiomyocyte apoptosis and attenuate sepsis-induced cardiomyopathy. *Nutrition*. 2023;106:111886.
- [200] Mohsen G, Stroemer A, Mayr A, Kunsorg A, Stoppe C, Wittmann M, et al. Effects of omega-3 fatty acids on postoperative inflammatory response: a systematic review and meta-analysis. *Nutrients*. 2023;15(15):3414.
- [201] Wu X, Zhang Y, Jiang H, Zhang X. Monocyte-to-high-density lipoprotein cholesterol ratio and the risk of erectile dysfunction: a study from Nhanes 2001-2004. *Sexual Medicine*. 2024;12(2):qfae025.
- [202] Martínez-Lozano Aranaga F, Gómez Ramos MJ, Sánchez Álvarez MdC. Eficacia y seguridad de dos emulsiones lipídicas de nutrición parenteral en pacientes críticos posquirúrgicos: Clinoleic® frente a SMOFlipid®. *Nutrición Hospitalaria*. 2021;38(1):5-10.

- [203] Hofmaenner DA, Kleyman A, Press A, Bauer M, Singer M. The many roles of cholesterol in sepsis: a review. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2022;205(4):388-96.
- [204] Van den Berghe G, Teblich A, Langouche L, Gunst J. The hypothalamus-pituitary-adrenal axis in sepsis-and hyperinflammation-induced critical illness: gaps in current knowledge and future translational research directions. *EBioMedicine*. 2022;84.
- [205] Chapple LAS, Kouw IW, Summers MJ, Weinl LM, Gluck S, Raith E, et al. Muscle protein synthesis after protein administration in critical illness. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2022;206(6):740-9.
- [206] Stoian M, Andone A, Bândilă SR, Onișor D, Babă DF, Niculescu R, et al. Personalized Nutrition Strategies for Patients in the Intensive Care Unit: A Narrative Review on the Future of Critical Care Nutrition. *Nutrients*. 2025;17(10):1659.
- [207] Pérez Ramírez MJ, Guevara Cortés LS, et al. Artículo de revisión: Relación entre Nutrición Parenteral Total, y la aparición de Infecciones asociadas a la atención en Salud, en la UCI. Repositorio Universidad Libre. 2024.
- [208] Cavicchi M, Beau P, Crenn P, Degott C, Messing B. Prevalence of liver disease and contributing factors in patients receiving home parenteral nutrition for permanent intestinal failure. *Annals of internal medicine*. 2000;132(7):525-32.
- [209] Rondon-Berrios H. Diagnostic and therapeutic strategies to severe hyponatremia in the intensive care unit. *Journal of Intensive Care Medicine*. 2024;39(11):1039-54.
- [210] Kingren MS, Starr ME, Saito H. Divergent sepsis pathophysiology in older adults. *Antioxidants & Redox Signaling*. 2021;35(16):1358-75.
- [211] Reddy VV, Mallem D, Krishna SR, Kotra V, Chooi WH, Goh KW, et al. Perioperative Cardiopulmonary Complications in Smokers and Non-smokers Undergoing Elective Surgery: A Prospective Study. *Journal of Pharmacology and Pharmacotherapeutics*. 2024;15(2):171-82.
- [212] Calder PC. n-3 PUFA and inflammation: from membrane to nucleus and from bench to bedside. *Proceedings of the Nutrition Society*. 2020;79(4):404-16.
- [213] Nagamani SC, Ali S, Izem R, Schady D, Masand P, Shneider BL, et al. Biomarkers for liver disease in urea cycle disorders. *Molecular genetics and metabolism*. 2021;133(2):148-56.
- [214] Brennan PN, Dillon JF, Tapper EB. Gamma-Glutamyl Transferase (γ -GT)—an old dog with new tricks? *Liver International*. 2022;42(1):9-15.

- [215] Fazzini B, Märkl T, Costas C, Blobner M, Schaller SJ, Prowle J, et al. The rate and assessment of muscle wasting during critical illness: a systematic review and meta-analysis. *Critical care*. 2023;27(1):2.
- [216] White KC, Bellomo R, Laupland KB, Gattton ML, Ostermann M, McIlroy P, et al. Predicting a strongly positive fluid balance in critically ill patients with acute kidney injury: a multicentre, international study. *Journal of Critical Care*. 2025;87:155016.
- [217] Nakanishi N, Matsushima S, Tatsuno J, Liu K, Tamura T, Yonekura H, et al. Impact of energy and protein delivery to critically ill patients: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutrients*. 2022;14(22):4849.
- [218] Philips CA, Maiwall R, Sharma MK, Jindal A, Choudhury AK, Kumar G, et al. Comparison of 5% human albumin and normal saline for fluid resuscitation in sepsis induced hypotension among patients with cirrhosis (FRISC study): a randomized controlled trial. *Hepatology International*. 2021;15(4):983-94.
- [219] Wischmeyer PE, Carli F, Evans DC, Guilbert S, Kozar R, Pryor A, et al. American society for enhanced recovery and perioperative quality initiative joint consensus statement on nutrition screening and therapy within a surgical enhanced recovery pathway. *Anesthesia & Analgesia*. 2018;126(6):1883-95.
- [220] Berger MM, Pichard C. Parenteral nutrition in the ICU: Lessons learned over the past few years. *Nutrition*. 2019;59:188-94.
- [221] Bachmann KF, Hess B, Koitmäe M, Bloch A, Regli A, Reintam Blaser A. Electrolyte disorders in the critically ill: a retrospective analysis. *Scientific Reports*. 2025;15(1):13943.
- [222] Hong S, Choi Dj, Jeong Jc. Health Outcomes Associated with Hypolipidemia: a Scoping Review. *The Journal of Internal Korean Medicine*. 2025;46(1):61-94.
- [223] Piccoli GB, Cederholm T, Avesani CM, Bakker SJ, Bellizzi V, Cuerda C, et al. Nutritional status and the risk of malnutrition in older adults with chronic kidney disease—implications for low protein intake and nutritional care: a critical review endorsed by ERN-ERA and ESPEN. *Clinical Nutrition*. 2023;42(4):443-57.
- [224] Fuhrmann V, Kneidinger N, Herkner H, Heinz G, Nikfardjam M, Bojic A, et al. Hypoxic hepatitis: underlying conditions and risk factors for mortality in critically ill patients. *Intensive care medicine*. 2009;35(8):1397-405.
- [225] Banh L. Serum proteins as markers of nutrition: what are we treating? *Practical gastroenterology*. 2006;30(10):46.

- [226] Kaysen GA. Biochemistry and biomarkers of inflamed patients: why look, what to assess. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2009;4(Supplement_1):S56-63.
- [227] García-Moreno RM, Mola Reyes L, López-Plaza B, Palma Milla S. C-Reactive Protein-to-Prealbumin and C-Reactive Protein-to-Albumin Ratios as Nutritional and Prognostic Markers in Hospitalized Patients—An Observational Study. *Nutrients*. 2024;16(16):2610.
- [228] Torres LK, Pickkers P, van der Poll T. Sepsis-induced immunosuppression. *Annual review of physiology*. 2022;84(1):157-81.
- [229] 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.
- [230] Timalsina DR, Abichandani L, Ambad R. Role of Oxidative Stress Markers F2-Isoprostanes and Presenilin-1 in Clinical Diagnosed Alzheimer’s Diseases. *Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences*. 2025;17(Suppl 1):S384-7.
- [231] Osman A, Salama A, Emam Mahmoud K, Sitohy M. Alleviation of carbon tetrachloride-induced hepatocellular damage and oxidative stress in rats by *Anabaena oryzae* phycocyanin. *Journal of Food Biochemistry*. 2021;45(1):e13562.
- [232] Saunders JA. Quality, clinical outcomes and treatment costs in acute intestinal failure. University of Southampton; 2016.
- [233] Goulet OJ, Cai W, Seo JM. Lipid emulsion use in pediatric patients requiring long-term parenteral nutrition. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*. 2020;44:S55-67.
- [234] Hill NR, Fatoba ST, Oke JL, Hirst JA, O’Callaghan CA, Lasserson DS, et al. Global prevalence of chronic kidney disease—a systematic review and meta-analysis. *PloS one*. 2016;11(7):e0158765.
- [235] Qiu X, Lei YP, Zhou RX. SIRS, SOFA, qSOFA, and NEWS in the diagnosis of sepsis and prediction of adverse outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Expert review of anti-infective therapy*. 2023;21(8):891-900.
- [236] Su X, Zhang G, Cheng Y, Wang B. New insights into the emerging effects of inflammatory response on HDL particles structure and function. *Molecular Biology Reports*. 2021;48(7):5723-33.
- [237] Lee SY, Gallagher D. Assessment methods in human body composition. *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care*. 2008;11(5):566-72.

- [238] Oppedisano F, Macrì R, Gliozzi M, Musolino V, Carresi C, Maiuolo J, et al. The anti-inflammatory and antioxidant properties of n-3 PUFAs: Their role in cardiovascular protection. *Biomedicines*. 2020;8(9):306.
- [239] Brummel NE, Hughes CG, McNeil JB, Pandharipande PP, Thompson JL, Orun OM, et al. Systemic inflammation and delirium during critical illness. *Intensive care medicine*. 2024;50(5):687-96.
- [240] Guzik TJ, Nosalski R, Maffia P, Drummond GR. Immune and inflammatory mechanisms in hypertension. *Nature Reviews Cardiology*. 2024;21(6):396-416.
- [241] Harwood JL. Polyunsaturated fatty acids: conversion to lipid mediators, roles in inflammatory diseases and dietary sources. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023;24(10):8838.
- [242] McGuigan AK. Comparison of Intravenous Lipid Emulsions in Parenteral Nutrition: A Pilot Study [Ph.D. Thesis]. Indiana University; 2021.
- [243] Melendez M, Mitchell R, Heredia H, Lloyd J, Taliaferro J, Beveridge EK, et al. Lipid Emulsion Type and Liver Function in Parenteral Nutrition Patients: A Retrospective Study of Patients and Prescribing Practices. *Nutrients*. 2024;16(16):2590.
- [244] Kaška M, Havel E, Javorská L, Matoušová K, Páral J, Chobola M, et al. Can early postoperative parenteral nutrition have some impact on postoperative inflammatory response intensity? *Clinical nutrition ESPEN*. 2021;45:150-4.
- [245] Schuchardt JP, Beinhorn P, Hu XF, Chan HM, Roke K, Bernasconi A, et al. Omega-3 world map: 2024 update. *Progress in Lipid Research*. 2024.
- [246] Cao H, Huang W. HDL and Sepsis. In: *HDL Metabolism and Diseases*. Springer; 2022. p. 129-39.
- [247] Román Sarango JM. Eficacia del Omega 3 derivado de fuentes vegetales y animales en la mejora de los marcadores de salud cardiovascular. Revisión narrativa. Quito: Universidad de las Américas, 2024; 2024.
- [248] Jomard A, Osto E. High density lipoproteins: metabolism, function, and therapeutic potential. *Frontiers in cardiovascular medicine*. 2020;7:39.
- [249] Bonacina F, Pirillo A, Catapano AL, Norata GD. HDL in immune-inflammatory responses: implications beyond cardiovascular diseases. *Cells*. 2021;10(5):1061.
- [250] Collins TJ, Morgan PK, Man K, Lancaster GI, Murphy AJ. The influence of metabolic disorders on adaptive immunity. *Cellular & Molecular Immunology*. 2024;21(10):1109-19.

- [251] Rogulska J, Osowska S, Kunecki M, Sobocki J, Ładyżyński P, Giebułtowicz J. Antioxidant balance in plasma of patients on home parenteral nutrition: A pilot study comparing three different lipid emulsions. *Clinical Nutrition*. 2021;40(6):3950-8.
- [252] Iizuka Y, Yoshinaga K, Takahashi K, Oki S, Chiba Y, Sanui M, et al. Association between plasma ascorbic acid levels and postoperative delirium in older patients undergoing cardiovascular surgery: A prospective observational study. *Journal of Cardiovascular Development and Disease*. 2023;10(7):293.
- [253] Elsayed WM, Abdel-Gawad EHA, Mesallam DI, El-Serafy TS. The relationship between oxidative stress and acute ischemic stroke severity and functional outcome. *The Egyptian Journal of Neurology, Psychiatry and Neurosurgery*. 2020;56(1):74.
- [254] Allameh A, Niayesh-Mehr R, Aliarab A, Sebastiani G, Pantopoulos K. Oxidative stress in liver pathophysiology and disease. *Antioxidants*. 2023;12(9):1653.
- [255] Carr AC, Spencer E, Mackle D, Hunt A, Judd H, Mehrtens J, et al. The effect of conservative oxygen therapy on systemic biomarkers of oxidative stress in critically ill patients. *Free Radical Biology and Medicine*. 2020;160:13-8.
- [256] Russell DW, Janz DR, Emerson WL, May AK, Bernard GR, Zhao Z, et al. Early exposure to hyperoxia and mortality in critically ill patients with severe traumatic injuries. *BMC pulmonary medicine*. 2017;17(1):29.
- [257] Tejchman K, Kotfis K, Sieńko J. Biomarkers and mechanisms of oxidative stress—last 20 years of research with an emphasis on kidney damage and renal transplantation. *International journal of molecular sciences*. 2021;22(15):8010.
- [258] Cammisotto V, Nocella C, Bartimoccia S, Sanguigni V, Francomano D, Sciarretta S, et al. The role of antioxidants supplementation in clinical practice: focus on cardiovascular risk factors. *Antioxidants*. 2021;10(2):146.
- [259] Montejo González J, de la Fuente O'Connor E, Martínez-Lozano Aranaga F, Servià Goixart L. Recommendations for specialized nutritional-metabolic treatment of the critical patient: Pharnaconutrients, specific nutrients, fiber, synbiotics. *Metabolism and Nutrition Working Group of the Spanish Society of Intensive and Critical Care Medicine and Coronary Units (SEMICYUC)*. *Medicina Intensiva (English Edition)*. 2020;44:39-43.
- [260] Hamilton F, Pedersen KM, Ghazal P, Nordestgaard BG, Smith GD. Low levels of small HDL particles predict but do not influence risk of sepsis. *Critical Care*. 2023;27(1):389.

- [261] Sim J, Hong J, Na EM, Doo S, Jung YT. Early supplemental parenteral nutrition is associated with reduced mortality in critically ill surgical patients with high nutritional risk. *Clinical Nutrition*. 2021;40(12):5678-83.
- [262] Cioccarl L, Luethi N, Masoodi M. Lipid mediators in critically ill patients: a step towards precision medicine. *Frontiers in Immunology*. 2020;11:599853.
- [263] Bertozzi G, Ferrara M, Di Fazio A, Maiese A, Delogu G, Di Fazio N, et al. Oxidative stress in sepsis: A focus on cardiac pathology. *International Journal of Molecular Sciences*. 2024;25(5):2912.
- [264] Notz Q, Lee ZY, Menger J, Elke G, Hill A, Kranke P, et al. Omega-6 sparing effects of parenteral lipid emulsions—an updated systematic review and meta-analysis on clinical outcomes in critically ill patients. *Critical care*. 2022;26(1):23.
- [265] Ulusoy H, Kangalgil M, Küçük AO, Özdemir A, Karahan SC, Yaman SÖ, et al. Effects of different lipid emulsions on serum adipokines, inflammatory markers and mortality in critically ill patients with sepsis: A prospective observational cohort study. *Clinical Nutrition*. 2021;40(7):4569-78.
- [266] Mayer K, Grimm H, Grimminger F, Seeger W. Parenteral nutrition with n-3 lipids in sepsis. *British journal of nutrition*. 2002;87(S1):S69-75.
- [267] 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. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*. 2014;38(1):20-8.
- [268] 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(6):596-605.
- [269] Moisey LL, Merriweather JL, Drover JW. The role of nutrition rehabilitation in the recovery of survivors of critical illness: underrecognized and underappreciated. *Critical Care*. 2022;26(1):270.
- [270] Puthucherry Z, Rooyackers O. Anabolic resistance: an uncomfortable truth for clinical trials in preventing intensive care-acquired weakness and physical functional impairment. *American Thoracic Society*; 2022.
- [271] Lee YS, Olefsky J. Chronic tissue inflammation and metabolic disease. *Genes & development*. 2021;35(5-6):307-28.

- [272] Looijaard WG, Dekker IM, Beishuizen A, Girbes AR, Oudemans-van Straaten HM, Weijs PJ. Early high protein intake and mortality in critically ill ICU patients with low skeletal muscle area and-density. *Clinical nutrition*. 2020;39(7):2192-201.
- [273] Lambell KJ, Paris MT, Gonzalez MC, Prado CM. Body Composition Assessment in Critically Ill Adults—Where are We now? *Critical Care Clinics*. 2025;41(2):283-97.
- [274] Malbrain ML, Langer T, Annane D, Gattinoni L, Elbers P, Hahn RG, et al. Intravenous fluid therapy in the perioperative and critical care setting: executive summary of the International Fluid Academy (IFA). *Annals of intensive care*. 2020;10(1):64.
- [275] Malbrain ML, Wong A, Nasa P, Ghosh S. Rational use of intravenous fluids in critically ill patients. Springer Nature; 2024.
- [276] González-Islas D, Arámbula-Garza E, Orea-Tejeda A, Castillo-Martínez L, Keirns-Davies C, Salgado-Fernández F, et al. Body composition changes assessment by bioelectrical impedance vectorial analysis in right heart failure and left heart failure. *Heart & Lung*. 2020;49(1):42-7.
- [277] Moonen HPFX, Van Zanten ARH. Bioelectric impedance analysis for body composition measurement and other potential clinical applications in critical illness. *Current Opinion in Critical Care*. 2021;27(4):344-53.
- [278] Holmes CJ, Racette SB. The utility of body composition assessment in nutrition and clinical practice: an overview of current methodology. *Nutrients*. 2021;13(8):2493.
- [279] Blake T, Gullick NJ, Hutchinson CE, Barber TM. Psoriatic disease and body composition: A systematic review and narrative synthesis. *PloS one*. 2020;15(8):e0237598.
- [280] Otero-Millan L, Rivero NL, Rodicio AB, Beloso NG, Legido Soto JL, Pineiro-Corrales G. Stability of lipid emulsion in total parenteral nutrition: An overview of literature. *Clinical Nutrition ESPEN*. 2021;45:19-25.
- [281] Pradelli L, Mayer K, Klek S, Rosenthal MD, Povero M, Heller AR, et al. Omega-3 fatty acids in parenteral nutrition—a systematic review with network meta-analysis on clinical outcomes. *Clinical Nutrition*. 2023;42(4):590-9.
- [282] Casaer MP, Mesotten D, Hermans G, Wouters PJ, Schetz M, Meyfroidt G, et al. Early versus late parenteral nutrition in critically ill adults. *New England Journal of Medicine*. 2011;365(6):506-17.
- [283] 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. *Critical Care*. 2012;16(5):R184.

- [284] Dhaval M, Vaghela P, Patel K, Sojitra K, Patel M, Patel S, et al. Lipid-based emulsion drug delivery systems—A comprehensive review. *Drug delivery and translational research*. 2022;12(7):1616-39.
- [285] Klek S, Szczepanek K, Scislo L, Walewska E, Pietka M, Pisarska M, et al. Intravenous lipid emulsions and liver function in adult chronic intestinal failure patients: results after 5 y of home parenteral nutrition. *Nutrition*. 2021;82:111029.
- [286] Wischmeyer PE. Enteral nutrition can be given to patients on vasopressors. *Critical care medicine*. 2020;48(1):122-5.
- [287] Hill A, Elke G, Weimann A. Nutrition in the intensive care unit—a narrative review. *Nutrients*. 2021;13(8):2851.
- [288] Driscoll DF. Proinflammatory mediators in lipid emulsions and parenteral nutrition—associated liver disease: Review of leading factors. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*. 2023;47(6):710-7.
- [289] Grau-Carmona T, Bonet-Saris A, García-de Lorenzo A, Sánchez-Alvarez C, Rodríguez-Pozo A, Acosta-Escribano J, et al. Influence of n-3 polyunsaturated fatty acids enriched lipid emulsions on nosocomial infections and clinical outcomes in critically ill patients: ICU lipids study. *Critical Care Medicine*. 2015;43(1):31-9.
- [290] Pradelli L, Mayer K, Klek S, Omar Alsaleh AJ, Clark RA, Rosenthal MD, et al. ω -3 fatty-acid enriched parenteral nutrition in hospitalized patients: systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*. 2020;44(1):44-57.

