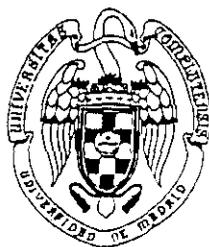


27.5/0

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA



**EFFECTO DEL TIPO DE LÍPIDOS DE LA NUTRICIÓN
PARENTERAL TOTAL (MCT vs LCT) EN LA
MORBILIDAD Y MORTALIDAD POSTOPERATORIA.**

TESIS DOCTORAL

SAGRARIO FUERTE RUIZ

Madrid, 1998

22.619



ARCHIVO



* 5 3 0 9 8 4 2 9 5 4 *

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE

X-53-354896-8

AGRADECIMIENTOS

A mi Familia

Al Dr. J.C. Ruiz de Adana por confiar en mí en su primera dirección de tesis.

Al Dr. M. Moreno Azcoita por su ayuda y enseñanzas durante mi residencia.

Al Servicio de Cirugía General del Hospital de Getafe, incluidos mis compañeros residentes y Maribel, por aguantarme todo este tiempo.

Al Dr. J.M. Rodríguez Sánchez por su gran colaboración sin conocerme.

Al Servicio de U.C.I. del Hospital de Getafe por su participación en la recogida de datos.

ÍNDICE

I.- Justificación del trabajo.....	1
II.- Objetivo.....	3
III.- Introducción.....	4
1. Nutrición Parenteral Total.....	4
1.1. Evolución histórica.....	4
1.2. Necesidades Calóricas.....	6
1.3. Estado Nutricional y Seguimiento.....	12
1.4. Indicaciones.....	15
1.5. Complicaciones.....	17
1.6. Composición.....	21
2. Los Lípidos.....	26
2.1. Estructura.....	26
2.2. Funciones.....	27
3. Ácidos Grasos.....	29
3.1. Estructura.....	29
3.2. Anabolismo.....	29
3.3. Catabolismo.....	33
3.3.1. Digestión y Absorción.....	33
3.3.2. Metabolismo intracelular.....	35
3.3.3. Almacenamiento.....	36
3.3.4. Movilización.....	37
3.3.5. Oxidación.....	38
4. Metabolismo de las emulsiones grasas.....	41
4.1. Lípidos de Cadena Larga.....	43
4.2. Lípidos de Cadena Media.....	45
4.3. Lípidos Estructurados.....	49
5. El Sistema Inmune.....	51
5.1. Efecto de los lípidos sobre el Sistema Inmune.....	56
5.2. Emulsiones de Lípidos de Cadena Larga.....	60
5.3. Emulsiones de Lípidos de Cadena Media.....	65

IV.- Pacientes y Métodos.....	68
1. Diseño.....	68
2. Población de Estudio.....	69
2.1. Criterios de inclusión.....	69
2.2. Criterios de exclusión.....	69
2.3. Pérdidas.....	71
3. Dietas y aleatorización.....	73
4. Definición de las complicaciones infecciosas.....	75
4.1. Absceso intraabdominal.....	75
4.2. Bacteriemia.....	76
4.3. Sepsis.....	76
4.4. Neumonía.....	77
4.5. Infección de la Herida Quirúrgica.....	78
5. Variables del estudio.....	80
5.1. Identificación y Demográficos.....	80
5.2. Inclusión y exclusión.....	81
5.3. Seguimiento.....	81
5.4. Tipo de Nutrición.....	84
5.5. Morbilidad y mortalidad.....	85
6. Estudio estadístico.....	86
6.1. Tamaño muestral.....	86
6.2. Análisis estadístico.....	86
V.- Resultados.....	89
1. Casuística.....	89
2. Comparabilidad de los grupos.....	91
2.1. Grupo MCT.....	91
2.2. Grupo LCT.....	91
3. Estudio analítico: MCT vs LCT.....	94
3.1. Absceso intraabdominal.....	94
3.2. Mortalidad postoperatoria.....	95

4. Cálculo estadístico.....	96
4.1. Análisis Univariante.....	97
4.2. Regresión Logística.....	100
VI.- Discusión.....	115
1. Discusión de la Metodología.....	115
2. Discusión de los Resultados.....	120
VII.- Conclusiones.....	128
VIII.- Anexo.....	130
IX.- Bibliografía.....	152

I.- JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO

Actualmente, los lípidos que componen la Nutrición Parenteral Total (NPT) proporcionan ácidos grasos esenciales y energía en un volumen reducido y con baja osmolaridad. Su alto contenido energético permite suministrar el aporte calórico adecuado según las necesidades del organismo.

En situaciones de estrés existe una intolerancia a la glucosa, que determina un aprovechamiento preferente de los lípidos como sustrato energético fundamental como lo demuestra el cociente respiratorio de estos pacientes¹.

Las emulsiones basadas en triglicéridos de cadena larga (LCT) con ácidos grasos de más de doce átomos de carbono no son metabolizadas completamente para la producción de energía, almacenándose el resto en el Sistema Retículo-Endotelial y en el tejido adiposo². Por el contrario, las emulsiones grasas con triglicéridos de cadena media (MCT) con ácidos grasos de hasta ocho átomos de carbono son rápidamente oxidadas y escasamente almacenadas en los depósitos tisulares.

Considerando el metabolismo de los lípidos, las emulsiones MCT tienen una solubilidad superior respecto a los LCT siendo un sustrato más adecuado para la hidrólisis por parte de la lipoproteínlipasa y de la lipasa hepática^{3, 4, 5}. Además, los ácidos grasos de cadena media son independientes del sistema de transporte de carnitina intramitocondrial^{6, 7}.

Considerando la respuesta inmune de los pacientes con NPT, diferentes autores⁸ han señalado mejores resultados con las emulsiones con triglicéridos de cadena media cuando han analizado el estado inmunitario mediante test funcionales in vivo e in vitro, cuantificando algunos componentes.

Todas estas características señalan que las emulsiones MCT de

la NPT, pueden favorecer el metabolismo celular y tisular y, por otro lado, la respuesta inmunológica del organismo. Sin embargo, en la literatura revisada no hay publicado ningún estudio clínico que confirme estos resultados.

Los pacientes con patología quirúrgica grave y con criterios de desnutrición moderados o severos tienen una elevada morbilidad y mortalidad postoperatoria que aumenta cuando el procedimiento quirúrgico es urgente. Estos pacientes, sometidos a un elevado estrés quirúrgico y que habitualmente requieren un aporte calórico importante mediante nutrición artificial, representan un buen modelo para comprobar el efecto de la emulsión lipídica de la NPT en la morbimortalidad postoperatoria.

II.- OBJETIVO

Analizar el efecto de las emulsiones lipídicas que componen la NPT en la incidencia de complicaciones sépticas y en la mortalidad postoperatoria en una serie de pacientes desnutridos con patología quirúrgica grave.

III.- INTRODUCCIÓN

1.-NUTRICIÓN PARENTERAL TOTAL

1.1. EVOLUCIÓN HISTÓRICA.

La descripción de la circulación general de la sangre por el médico inglés William Harvey en 1628, supuso la base para la utilización de la vía intravenosa en la Medicina⁹.

Claude Bernhard en 1859 señaló la importancia de la glucosa en el metabolismo, introduciendo las soluciones intravenosas de glucosa, que se comienzan a utilizar en el hombre en 1896. Menzel y Perco realizaron en 1869 los primeros ensayos de administración de grasa por vía parenteral. Posteriormente, Henriques y Andersen, en 1913, realizaron los primeros ensayos de administración de proteínas hidrolizadas por vía intravenosa.

En 1936 Hiram Studley publica la relación entre el estado nutricional y la mortalidad postoperatoria. Una reducción de más del 20% del peso corporal antes de la cirugía producía una mortalidad del 33%. Si la pérdida de peso era menor del 20%, la tasa de mortalidad se reducía al 3%.

En 1937, Robert Elman considerado el “padre de la nutrición intravenosa” estableció las pautas de la nutrición artificial moderna al comprobar que la infusión de aminoácidos en forma de proteínas hidrolizadas era una manera segura de mejorar el estado nutricional. Posteriormente, a principios de la década de los 60, se consolidó la alimentación parenteral en la práctica hospitalaria con la introducción de la energía no proteica en forma de glucosa y lípidos para cubrir las necesidades calóricas y con el aporte del resto de los electrolitos, elementos traza y vitaminas.

Hasta entonces, la aplicación exclusiva de soluciones de glucosa como fuente calórica no proteica había supuesto el uso de

soluciones de alta osmolaridad que contraindicaban la infusión por vía periférica ya que estas mezclas dañaban la íntima de las venas y producían tromboflebitis¹⁰. Además, debían utilizarse elevados volúmenes para cubrir las necesidades calóricas con el riesgo de sobrecarga hídrica. Por otro lado, en situaciones de estrés (pacientes postoperados, politraumatizados o sépticos) hay una resistencia periférica a la insulina con reducción de la capacidad para oxidar la glucosa. También aparecieron otros importantes efectos secundarios, como la infiltración grasa hepática, la excesiva producción de CO₂ o el déficit de ácidos grasos esenciales^{11, 12}.

La introducción de los lípidos en las mezclas intravenosas permitió un elevado aporte energético en relativamente poco volumen. Además se evitaba la deficiencia de ácidos grasos esenciales y la excesiva producción de CO₂.

En 1961, Arvid Wretling¹³ desarrolla en Suecia la primera emulsión lipídica que tiene buena tolerancia clínica. Dicha emulsión estaba constituida¹⁴ por aceite de soja, fosfolípidos de yema de huevo como agente emulsionante y glicerol como agente osmótico. Esta mezcla sólo contenía triglicéridos de cadena larga (LCT) y se comercializó un año después con el nombre de Intralipid.

En la década de los ochenta, tras los buenos resultados obtenidos con triglicéridos de cadena media por vía oral en cuadros de malabsorción^{15, 16}, se comienzan a desarrollar emulsiones con lípidos de cadena media (MCT), para uso intravenoso, también con buenos resultados. Estas emulsiones se utilizan generalmente como mezclas de MCT y LCT en diferentes proporciones. Se intenta así aprovechar las ventajas de los MCT desde el punto de vista energético (fuente de alto poder calórico, sobre todo en estados hipercatabólicos), manteniendo simultáneamente el aporte de ácidos grasos esenciales por medio de los LCT¹⁷.

1.2. NECESIDADES CALÓRICAS.

La nutrición artificial valora la transformación del alimento en nutriente, el aprovechamiento por el organismo y el equilibrio del balance energético. Las necesidades y consumos se modifican constantemente por las distintas condiciones patológicas como las agresiones, el estrés y las diversas patologías asociadas.

Para determinar el gasto energético de un individuo, hay que calcular las necesidades basales, con las correspondientes correcciones por la edad, el sexo, el peso, la talla y el estado fisiológico o patológico. Además, debe añadirse el efecto térmico de los propios alimentos, también denominado acción dinámica específica de los alimentos. Otros factores como el clima, la termorregulación y la actividad física, en especial esta última, pueden modificar las necesidades energéticas.

El balance energético debe ser equilibrado con las funciones vitales que deben desarrollarse. Para mantener dicho equilibrio existen dos posibilidades¹⁸:

- * Ajustar las entradas a las salidas, es decir, que el gasto energético corresponda a la ingesta energética.
- * Ajustar los consumos a las entradas, es decir, si la ingesta energética es superior al gasto, debe buscarse la forma de consumir este exceso.

Este balance es regulado de forma endógena por factores neurovegetativos y neuroendocrinos que, mediante las aferencias sensoriales que conectan con los centros hipotalámicos, regulan el centro del hambre, sed y saciedad.

Una intervención quirúrgica provoca una serie de alteraciones metabólicas que se manifiestan en mayor o menor grado según el estado general del individuo, el procedimiento quirúrgico y el tipo de

anestesia que se utiliza. Podemos señalar como las más importantes:

- * Fusión de la masa muscular como consecuencia de las pérdidas nitrogenadas debidas al catabolismo proteico.
- * Aumento del consumo energético debido al traumatismo, por lo que se movilizan las reservas grasas, cuando la energía suministrada con la sueroterapia en el postoperatorio no cubre las necesidades basales.
- * Posibles alteraciones del equilibrio hidroelectrolítico y del ácido-base.

Hay que diagnosticar y tratar la desnutrición protéico-energética antes de la intervención para evitar el efecto que la desnutrición tiene en la síntesis proteica, la cicatrización y la resistencia a las infecciones y por consiguiente en la morbilidad y en la mortalidad postoperatoria.

Las necesidades calóricas basales de un adulto oscilan entre las 30-35 kcal/kg/día (133 kJ). Disminuyen en el anciano y la mujer y aumentan con la actividad física, la agresión y el estrés quirúrgico.

Esteban y cols¹⁹ definen el requerimiento energético como la cantidad de energía que precisa el organismo para mantener la homeostasis y la temperatura corporal, cubrir el anabolismo y realizar la actividad física diaria. Las necesidades energéticas dependen del metabolismo basal, del efecto térmico de los alimentos y de la actividad física del individuo. El metabolismo basal representa el gasto energético mínimo necesario para realizar el trabajo fisiológico. Depende de la masa celular activa y está en relación con la edad, el peso, la talla y el sexo.

El efecto térmico o termogénesis de los alimentos, es el incremento que sufre el gasto energético debido al consumo calórico de los alimentos durante la digestión. Este coste energético es más

elevado al ingerir proteínas (aproximadamente, el 20-30 %) que al ingerir hidratos de carbono (5-10 %) o grasas del (3 %). En conjunto, representa el 5% de la cantidad de energía ingerida²⁰. Los valores energéticos de los alimentos se presentan en la tabla I.

En una alimentación equilibrada se precisan una adecuada proporción de lípidos, proteínas y glúcidos (tabla I), con un suplemento óptimo de vitaminas, agua y sales minerales.

Las variaciones de los requerimientos según la edad se presentan en la tabla II a. La actividad física requiere un ajuste de las calorías dependiendo del esfuerzo (tabla II b).

Según la Junta de la FAO/OMS y su Comité de Expertos¹⁹ el requerimiento energético debe calcularse considerando un sujeto sano de 20 a 30 años, de 60 a 65 kg y que trabaja durante 8 horas, duerme 8 horas y tiene una actividad moderada durante 8 horas. De este modo un varón precisa 46 kcal/kg/día y una mujer 40 kcal/kg/día.

El cálculo del gasto energético (GE) puede hacerse aplicando la siguiente fórmula:

$$\text{GE (kcal/día) (varón)} = 46 \text{ kcal/día} \times \text{FCE} \times \text{FCA}$$

$$\text{GE (kcal/día) (mujer)} = 40 \text{ kcal/día} \times \text{FCE} \times \text{FCA}$$

FCE = Factor de corrección por la edad.

FCA = Factor de corrección por la actividad.

Los pacientes hospitalizados pueden presentar una gran variedad de factores que modifican la estimación del gasto energético. Hay una gran variedad de procesos celulares que contribuyen fisiológicamente al gasto energético que no se pueden modificar¹⁹. Sin embargo, existen otra serie de factores que pueden alterar los requerimientos energéticos, que varían durante la vida del individuo o durante los procesos patológicos de una enfermedad,

entre ellos debemos tener en cuenta:

1.- La superficie corporal. Una gran parte del gasto energético basal (GEB) depende de los procesos celulares que están en relación directa con la masa celular y por tanto con la superficie corporal del individuo.

2.- La edad. Las variaciones dependen de la masa celular activa y con la mayor cantidad de reacciones celulares que tienen lugar durante el crecimiento y, por el contrario, con el descenso con el envejecimiento.

3.- El sexo. La mujer tiene mayor cantidad de tejido adiposo y menos músculo que el hombre, lo que explica que tenga un GEB menor que éste. Esta diferencia se manifiesta ya a los 3 años de edad y se incrementa en la pubertad, haciéndose máxima a los 20 años. Luego tiende a estabilizarse, aunque siempre es menor que en el hombre.

4.- La temperatura corporal es un factor que el hombre tiende a mantener constante, cuando existen incrementos en el mismo se incrementa el GEB, a causa de la aceleración que pueden sufrir las reacciones bioquímicas. El GEB puede sufrir un incremento de hasta un 13 % por grado centígrado que aumente la temperatura corporal.

5.- La temperatura ambiente. Si ésta disminuye por debajo de la zona de neutralidad térmica (entre 27 y 29° C) habrá un incremento del gasto energético basal. Los enfermos sépticos, politraumatizados y en general los enfermos críticos poseen una elevada zona de neutralidad térmica.

Las necesidades calóricas (gasto energético basal) de un individuo pueden calcularse mediante la fórmula de Harris-Benedict (HB), a partir del sexo, la edad, la altura y el peso:

$$\text{Hombres: } \text{GEB} = 66.5 + 13.75P + 5A + 6.8E$$

$$\text{Mujeres: } \text{GEB} = 66.5 + 9.6P + 1.85A - 4.7E$$

GEB = gasto energético basal en Kcal/día.

P = peso usual en kg

A = altura en cm

E = edad en años

Cuando queremos conocer el gasto energético real (GER) en enfermos hospitalizados o en estado crítico, las diferencias entre el GER y el GEB pueden superar el 100% y en desnutridos ser inferior al 45%. Estas variaciones obligan a introducir correcciones en la fórmula de Harris Benedict. Long propone unos factores de corrección según la actividad o la agresión al enfermo (tabla III).

Otros, como Rutten, prefieren añadir un factor fijo de corrección cuando los enfermos tienen hipermetabolismo, multiplicando por 1.3 el GER calculado con la ecuación de Harris-Benedict.

El cálculo del GER también puede realizarse a partir de los principios de la calorimetría. Cuando empleamos métodos capaces de medir la producción de calor liberada por el organismo, hablamos de calorimetría directa. Cuando medimos el calor perdido por el organismo durante sus reacciones químicas a través del consumo de O_2 y la producción de CO_2 , se habla de calorimetría indirecta. Éste método se basa en el cálculo del consumo de O_2 y la producción de CO_2 como productos finales de la oxidación de los principios inmediatos, obtenidos a partir del intercambio gaseoso, estando relacionados con la libertad de energía a nivel celular. La calorimetría indirecta requiere de la medida exacta del volumen inspirado y una precisa medición de la concentración de gases inspirados y espirados.

Últimamente con los resultados obtenidos a partir de la calorimetría indirecta, Kiney¹⁹ confeccionó unas tablas para predecir el GER según las patologías, que se reproducen en la tabla IV.

Cualquiera que sea la fórmula utilizada para predecir el GER, su medición individual puede provocar infravaloraciones o sobrevaloraciones del mismo, ya que todas ellas consideran el aumento de la actividad metabólica debida a la enfermedad como factor fijo, cuando este puede tener grandes variaciones interindividuales aunque se trate de la misma enfermedad. Hay estudios que han demostrado que el uso de fórmulas predictivas son útiles en un 40-60% de casos, mientras que en un 30% se sobrestima o se infravalora. A pesar de ello, consideramos que en manos expertas y con enfermos estables, la facilidad y rapidez de cálculos de todas ellas las hacen estimables y de aplicación en el uso clínico habitual.

En cuanto a las necesidades proteicas, en estados hipercatabólicos se necesita un mayor aporte de proteínas. En ausencia de un aporte calórico adecuado, éstas se utilizarán como fuente energética en vez de como factores plásticos; así, se requiere una proporción adecuada entre las calorías no proteicas y los gramos de nitrógeno (N).

* Estados no catabólicos, dietas normoproteicas:

kcal no proteicas / gr de N \geq 130 (130-165).

* Estados hipercatabólicos (sepsis, traumatismos, quemados), dietas hiperproteicas:

kcal no proteicas / gr de N \leq 130 (75-130).

1.3. ESTADO NUTRICIONAL Y SEGUIMIENTO.

La valoración del estado nutricional debe combinar la evaluación clínica con métodos objetivos. En la literatura médica existen una serie de parámetros indicadores del estado nutricional de un individuo. De cualquier modo, la historia clínica y el examen físico son indispensables para valorar correctamente el estado nutricional de un paciente. Los índices más frecuentemente utilizados son los índices antropométricos y biológicos¹⁹.

A) ÍNDICES ANTROPOMÉTRICOS:

Se utilizan la medición del pliegue cutáneo tricipital (como indicador de las reservas grasas del organismo), y de la circunferencia muscular braquial (que junto con la superficie muscular braquial, reflejan los reservas proteicas musculares) comparándolos con tablas de referencia para la edad y sexo en la población normal.

Se deben recoger el peso actual y el peso usual, correlacionándolos con el peso ideal. El porcentaje de pérdida de peso se calcula según la siguiente fórmula:

$$\% \text{ pérdida de peso} = \frac{\text{PU} - \text{PA}}{\text{PU}} \times 100$$

PU = peso usual
PA = peso actual

La valoración del estado nutricional según el porcentaje de la pérdida de peso se muestra en la tabla V a.

La mayoría de los autores aceptan que la relación peso/talla es un indicador general que se complementa con parámetros antropométricos.

B) ÍNDICES BIOLÓGICOS:

Los más utilizados son:

1.- La tasa de albúmina sérica. El nivel de esta proteína plasmática es el mejor indicador del estado de las proteínas viscerales. Debido a su larga vida media y sobre todo a su afectación por otros parámetros no relacionados con el estado nutricional, resulta de escaso valor en muchos pacientes en estado crítico. En estos pacientes su aplicación es escasa ya que está modificada por múltiples circunstancias como son la dilución proteica secundaria a la reposición de líquidos, la inflamación postraumática, la infección y también los cambios hormonales producidos durante el período de estrés que alteran las diferentes proteínas plasmáticas. En estos casos, los valores de albúmina sérica no se correlacionan con la situación nutricional. De cualquier modo, se considera que una albúmina inferior a 35 g/l se asocia con un aumento de la morbilidad y mortalidad postoperatoria.

2.- Proteínas de vida media corta: Sus niveles están condicionados por la función hepática, por lo que su retorno a valores normales en muchas ocasiones refleja más un mejor funcionamiento del hígado que la ingesta adecuada de nutrientes. Se analizan tres:

* Prealbúmina: sus valores normales oscilan entre 180-280 mg/l. Su vida media es de 2-3 días.

* Proteína ligada al retinol: su nivel en plasma es de 30-60 mg/l, y su vida media de 10-12 horas.

* Transferrina sérica: su concentración normal en el suero es de 180-250 mg/dl, y su vida media de 8 a 10 días. Hay que tener en cuenta que las deficiencias de hierro llevan aparejadas niveles bajos de transferrina. De igual modo, las transfusiones

dificultan una valoración adecuada.

3.- **Linfocitos plasmáticos:** en la mayoría de las situaciones de malnutrición se produce un grado mayor o menor de inmunodepresión manifestado por la disminución del número total de linfocitos. Se considera que la cifra de linfocitos plasmáticos / mm³ debe ser superior a 1500.

4.- **Balance nitrogenado (BN)** como indicador del catabolismo proteico y del índice de masa muscular. La eliminación urinaria de nitrógeno se utiliza para valorar la respuesta a la administración de proteínas, dado que se asume que el nitrógeno eliminado por vía urinaria constituye el 90 % del total excretado. La eliminación urinaria suele estar alterada en los pacientes críticos, ya que la pérdida extrarrenal puede ser > 10 % si existen pérdidas por vía digestiva, fistulas, quemaduras, drenajes, etc.

El cálculo se realiza de la siguiente forma:

$$BN(g) = \text{Aporte nitrógeno en 24 h} - (\text{Nitrógeno uréico en 24h} + 4)$$

El aporte de nitrógeno se calcula dividiendo los gramos de proteínas administrados por 6.25.

La constante cuantifica las pérdidas estimadas por heces y tegumentos, pero deberán incrementarse si existen pérdidas por otros conceptos. En el caso de fistulas de alto débito o diarreas importantes se debe cuantificar el nitrógeno de dichas excretas. Si estas pérdidas adicionales no pueden valorarse o el paciente presenta una enfermedad renal, el valor de la determinación será nulo debido al margen de error.

La valoración del estado nutricional según el grado de deplección de los índices biológicos aparece en la tabla V b.

C) ÍNDICE DE RIESGO NUTRICIONAL:

Otra aproximación empleada son las fórmulas con variables múltiples basadas en análisis discriminantes de algunos de los datos bioquímicos, inmunológicos y antropométricos²¹. El Índice de Riesgo Nutricional (IRN) se utiliza como factor pronóstico de la morbilidad y mortalidad postoperatoria. El más utilizado es el de Buzy, calculado a partir de la albúmina plasmática y la variación en el peso del paciente. Su fórmula es:

$$\text{IRN} = (1.59 \times \text{ALB}) + (0.417 \times \% \text{PCU})$$

ALB = albúmina plasmática en g/l.

%PCU = peso actual / peso usual x 100.

Según el Riesgo Nutricional, se considera:

- Malnutrición leve (bajo riesgo).....100-97.5.
- Malnutrición moderada (riesgo intermedio)....97.5-83.5.
- Malnutrición severa (alto riesgo).....< 83.5.

Si el IRN, en las primeras 24 horas de ingreso, es menor de 83.5 se considera de mal pronóstico.

1.4. INDICACIONES.

La Nutrición Parenteral Total (NPT) debe proporcionar las calorías necesarias para el mantenimiento del organismo vivo aportando las necesidades básicas y compensando las deficiencias¹⁸.

Según la valoración clínica del paciente, las indicaciones de la NPT pueden ser absolutas o relativas. Hay que señalar que la NPT está indicada cuando la nutrición por vía oral es impracticable o inadecuada para mantener el soporte nutricional y el metabolismo del paciente²².

Podemos clasificar estas indicaciones en los siguientes apartados²³:

1.- Para disminuir la actividad mecánica y secretora del tracto digestivo a niveles basales:

- a) Síndromes malabsortivos y de intestino corto.
- b) Fístulas digestivas entéricas de alto débito.
- c) Enfermedad inflamatoria intestinal.
- d) Cuadros obstructivos e íleos paralíticos.
- e) Pancreatitis severas.

2.- Para aumentar el aporte energético en situaciones clínicas con pérdidas metabólicas:

- a) Grandes quemados y traumatismos graves
- b) Necrosis tubular aguda con proteinuria severa
- c) Insuficiencia hepática aguda.

3.- Por incapacidad funcional del tubo digestivo:

- a) Enteritis por radiación o quimioterapia.
- b) Estados de coma prolongado no terminal.

4.- Como soporte perioperatorio cuando está contraindicada la alimentación oral durante más de 5 días en pacientes normonutridos o durante menos de 5 días en pacientes con algún grado de desnutrición o con estado catabólico.

5.- Pacientes con criterios de malnutrición severa:

- a) Índice de Riesgo Nutricional menor de 83.5.
- b) Que cumplan dos de los tres criterios siguientes:

- albúmina plasmática < 35 g/l
- prealbúmina < 186 mg/l
- peso actual / peso ideal < 0.95.

1. 5. COMPLICACIONES.

Las complicaciones asociadas a la NPT comprenden aquellas relacionadas con la técnica de cateterización venosa central, las complicaciones infecciosas y las metabólicas^{22, 24}.

A) TÉCNICAS:

Las complicaciones de origen mecánico o técnicas están en relación directa con la colocación del catéter venoso central que se utilizará para la infusión de la NPT. La administración de la NPT debe hacerse a través de una vía venosa central, colocando un catéter con la punta situada en la vena cava superior²⁴. El catéter subclavio infraclavicular es la técnica de elección, ya que permite una fijación adecuada a la pared torácica anterior. Antes de iniciar la infusión de nutrientes por vía parenteral se debe comprobar la colocación del catéter con una radiografía de tórax. Las complicaciones técnicas se pueden clasificar en:

1.- Pleurales: neumotórax, hemotórax y quilotórax.

El neumotórax es la complicación más frecuente de la canalización de la vía venosa central²⁵. Se debe a la proximidad entre el vértice pulmonar y la vena subclavia. La incidencia debe ser inferior al 4 % de las canalizaciones electivas. Puede ser asintomático y por tanto debe descartarse sistemáticamente mediante un control radiográfico después de la punción.

El quilotórax se produce por lesión del conducto torácico que desemboca en la vena subclavia izquierda en una posición variable. El conducto puede ser dañado causando una fistula linfática persistente en el sitio de inserción.

El hemotórax se presenta en aquellos casos de punciones percutáneas repetidas con traumatismo vascular venoso o arterial asociado.

2.- Venosas: son complicaciones tardías. Pueden producirse embolismos aéreos, embolismos por catéter y trombosis venosas.

Cuando la circulación venosa central se comunica con la presión atmosférica, la presión negativa intratorácica predispone a embolismo aéreo, que se manifiesta con alteraciones de la presión arterial y en la auscultación cardíaca.

La ruptura del catéter y consiguiente embolización es una complicación poco frecuente. Debe extraerse con técnicas de radiología intervencionista, ya que aumenta el riesgo de trombosis, infección y arritmias.

El riesgo de trombosis venosa es del 2 %, aunque en estudios necrópsicos se han observado hasta un 60 % de trombosis venosas subclínicas. Se produce por acúmulo de fibrina alrededor del catéter con afectación de la íntima de la vena.

3.- Arteriales: como la laceración y la fistula arterio-venosa.

Una simple canalización de la arteria subclavia es generalmente asintomática. Sin embargo, la comunicación a través de la vena subclavia con la arteria innominada puede producir una fistula arterio-venosa.

4.- Nerviosas: las más frecuentes son las laceraciones de los nervios frénico, vago, laríngeo recurrente o del plexo braquial.

5.- Cardíacas. Las alteraciones más frecuentes son arritmias leves por irritación del nodo sinusal cuando el catéter se encuentra cerca de la aurícula derecha. Un catéter localizado dentro de la aurícula tiene riesgo de perforación cardíaca y taponamiento.

La perforación puede ocurrir por malposición de la punta del catéter con una dirección perpendicular a la pared, durante la introducción inadecuada del dispositivo o con la infusión constante de una solución hipertónica contra el endotelio vascular.

6.- Malposición del catéter en la vena yugular interna o en la vena mamaria interna.

B) INFECCIOSAS:

Las complicaciones de origen infeccioso¹⁸ pueden producirse por contaminación del líquido de infusión, de las vías de administración o de las conexiones. Todo el sistema de infusión debe tratarse como material estéril, para evitar el riesgo de contaminación. Con técnica de asepsia estricta en la colocación del catéter la tasa de complicaciones de un médico experto debe ser inferior al 5%. El seguimiento riguroso de las normas de cuidados del catéter por el personal de enfermería también permite reducir las complicaciones sépticas.

La sepsis por catéter debe sospecharse en todo paciente que desarrolla fiebre durante la NPT. La valoración debe incluir la inspección de la zona de punción para descartar algún signo de inflamación local o exudado purulento. Se deben extraer hemocultivos y excluir otros posibles focos de infección.

Si no se observa ningún otro foco de infección hay que asumir que se ha producido una sepsis por catéter relacionada con la NPT.

C) METABÓLICAS:

Las complicaciones metabólicas se relacionan principalmente con la cantidad de agua y electrolitos (exceso o defecto), la osmolaridad elevada (una entrada rápida es sumamente grave) y la glucosa infundida (hiperglucemias).

1.- Glucemia: El elevado aporte de glucosa provoca hiperglucemia, aumento del consumo de oxígeno y producción de CO₂. La hiperglucemia no cetónica hiperosmolar y la acidosis se asocian a una excesiva velocidad de la perfusión y se observan especialmente en los pacientes con sepsis, diabetes o insuficiencia pancreática. Se requiere la administración suplementaria de insulina para mantener unos niveles séricos de glucosa inferiores a 150 mg/dl.

La hipoglucemia puede producirse por la administración excesiva de insulina o por el enlentecimiento súbito del ritmo de la perfusión en una situación con una superproducción de insulina endógena.

2.- Proteínas: La administración excesiva de proteínas se acompaña de aumento de BUN, del consumo de oxígeno, del gasto energético en reposo y de la función ventilatoria.

3.- Lípidos: La administración excesiva de grasa puede producir hiperlipidemia, con aumento del colesterol y de los triglicéridos en el suero y disminución de la función inmunológica. Puede acompañarse de déficit de ácidos grasos esenciales. El hígado graso es otra complicación que puede contraindicar la NPT.

4.- Agua: La administración excesiva de sodio y agua produce una sobrecarga hidrosalina que se manifiesta por edema periférico e incluso puede ocasionar un edema agudo de pulmón.

5.- Electrolitos: Las alteraciones del balance hidroelectrolítico (hipopotasemia, hipomagnesemia, hipocalcemia e hipofosfatemia) se deben evitar durante la repleción nutricional administrando cantidades adecuadas de estos alimentos. También pueden producirse hiperpotasemia, hipermagnesemia e hipercalcemia por un balance inadecuado entre el aporte y las pérdidas biológicas de estos electrolitos.

6.- Vitaminas y oligoelementos: Las deficiencias de elementos traza y de vitaminas (sobre todo D y A) se previenen administrando cobre, manganeso, hierro, selenio, zinc, cromo y todas las vitaminas de acuerdo a las necesidades diarias.

Otras alteraciones metabólicas frecuentes son la disfunción hepática secundaria al tratamiento prolongado con NPT. Se manifiesta con alteraciones en aumento de transaminasas y fosfatasa alcalina con valores normales de bilirrubina directa.

1.6. COMPOSICIÓN.

La nutrición parenteral proporciona las sustancias nutritivas que el organismo necesita cuando está contraindicada la alimentación por vía digestiva²⁶. Según Wretling²⁰, la alimentación intravenosa tiene que reproducir la composición y características bioquímicas que normalmente presentan los nutrientes básicos cuando son transportados desde el intestino a la circulación general durante el proceso de la digestión.

La nutrición parenteral puede ser total o parcial. La nutrición

parenteral total proporciona toda la energía y los nutrientes requeridos. Tiene una osmolaridad muy elevada, del orden de 1500 mOsm/l cuando en sangre es de 290 mOsm/l. Ello obliga a una administración especial, a través de una vía venosa central.

La nutrición parenteral parcial, también llamada hipocalórica, proporciona una parte de los requerimientos energéticos diarios o algunos nutrientes específicos y está siempre suplementada con otro tipo de dieta. Tiene una osmolaridad menor, del orden de 500 a 600 mOsm/l, por lo que puede ser infundida por vía periférica.

La solución final debe ser estable. Las sustancias infundidas deben proporcionar la energía requerida y la totalidad de los nutrientes esenciales, que deben ser inocuos y aptos para el metabolismo^{18, 27}.

A) FUENTES DE HIDRATOS DE CARBONO:

Aportan un 50-70 % de las necesidades calóricas diarias. Los principios inmediatos más utilizados son la glucosa, la fructosa y algunos polioles como el xilitol²⁸ y el sorbitol.

Si se utiliza glucosa únicamente, la velocidad de infusión debe ser menor de 5 mg/kg/m, ya que a partir de ese límite se producen complicaciones con mayor frecuencia (hiperglucemia, esteatosis, disfunción hepática y aumento de la PCO₂ sanguínea). Por ello existe la tendencia actual de realizar un aporte combinado como el de glucosa asociada a uno o más polioles.

Cuando el aporte de glucosa es elevado y hay riesgo de hiperglucemia y glucosuria, puede utilizarse una pauta insulínica.

B) FUENTES DE NITRÓGENO:

Se utilizan soluciones cristalinas de aminoácidos. Existen distintas preparaciones. Todas ellas contienen los aminoácidos esenciales y casi todos los no esenciales.

Su uso es imprescindible para preservar del catabolismo a las proteínas del organismo, tan importantes sobre todo en el paciente en estado crítico.

Los aminoácidos sintéticos, que permiten la preparación de soluciones nitrogenadas, han sustituido progresivamente la administración de hidrolizados de proteínas que tenían un peor aprovechamiento. Las soluciones nitrogenadas contienen los distintos aminoácidos puros y cristalizados en composición variable, lo que permite adaptarlos a cada situación clínica según las necesidades, metabolismo y excreción de nitrógeno. La cantidad de proteínas depende de la situación clínica del paciente y oscila entre 0.75 y 1.5 g de aminoácidos/kg/día; esta cantidad es mayor en los pacientes hipercatabólicos y menor en los enfermos con insuficiencia hepática o renal²⁴.

En el mercado, predominan las soluciones elaboradas con aminoácidos puros cristalizados en la forma L, que se pueden utilizar directamente para la biosíntesis de proteínas endógenas, a diferencia de las soluciones que contienen isómeros D.

C) FUENTES DE LÍPIDOS:

Las emulsiones lipídicas son utilizadas como aporte energético y como fuente de ácidos grasos esenciales. Están compuestas por un aceite a la que se añade un agente emulsionante y un agente osmótico. Como aceite se utilizan soja, cártamo o coco, dependiendo de la marca comercial. La yema de huevo o la soja se utilizan como

emulsionantes, a la vez que añaden fosfolípidos a la mezcla. Para isotonzar se añade glicerol, sorbitol o xilitol. La emulsión resultante constará de una fase interna oleosa y una fase externa acuosa.

Son productos de alto valor calórico (500-1000 kcal.) y de baja osmolaridad (280-300 mOsm.). Los lípidos en forma de triglicéridos proporcionan mas energía ya que 1 g de triglicérido aporta 9 kcal mientras que 1 g de monoglicérido sólo proporciona 4 kcal.

Aportan triglicéridos de cadena larga (LCT) o triglicéridos de cadena media y larga (MCT-LCT). También hay algunas preparaciones a base de quilomicrones, con ácidos grasos de cadena larga (LCT) o bien de cadena media (MCT). La emulsión resultante debe contener los requerimientos mínimos de ácidos grasos esenciales, por lo que en ocasiones es necesario suplementarla con ácido linoleico.

D) VITAMINAS, OLIGOELEMENTOS Y ELECTROLITOS:

Además de los macronutrientes comentados anteriormente, las pautas de NPT a largo plazo deben incluir micronutrientes²⁹. Pueden estar incluidos en las soluciones desarrolladas anteriormente (glucosadas, nitrogenadas y lipídicas), pero es más habitual añadirlos total o selectivamente para complementar aquellas soluciones de gran volumen que dispongan parcialmente de estos micronutrientes.

Los electrólitos que habitualmente se administran a este tipo de mezclas son sodio, potasio, cloro, magnesio, calcio y fósforo. Estos se aportarán dependiendo de los controles analíticos y situación clínica del paciente, considerando el contenido de los mismos en las otras soluciones de principios inmediatos (fósforo en las emulsiones grasas, cloro en las aminoácidas, etc.). Hay que evitar la posibilidad de precipitaciones o interacciones entre ellos o con otros

micronutrientes.

Tanto vitaminas como oligoelementos se pueden adicionar en preparados (viales o ampollas) que los contienen en forma conjunta. Las recomendaciones para su administración intravenosa se basan en los aportes recomendados durante la ingesta oral y en los resultados obtenidos en los estudios en los que se han monitorizado niveles séricos de sujetos tratados con NPT (tablas VIa y VIb).

2 .- LOS LÍPIDOS.

2.1. ESTRUCTURA

Los lípidos se definen^{30, 31} como un grupo heterogéneo de sustancias que se caracterizan por la insolubilidad en agua y la solubilidad en solventes no polares. Esta propiedad físico-química se basa en la naturaleza apolar de la estructura lipídica, principio de su función biológica. En la mayoría de los lípidos esta apolaridad se debe a la presencia de uno o más residuos de ácidos grasos (AG) que contienen largas cadenas hidrocarbonadas alifáticas.

Se clasifican en:

1.- **LÍPIDOS SIMPLES:** Formados por un alcohol esterificado con ácidos grasos:

- GRASAS: ácidos grasos + glicerol.

- CERAS: ácidos grasos + alcohol de cadena larga.

2.- **LÍPIDOS COMPUESTOS:** Contienen otros grupos además de ácidos grasos y alcohol:

- **FOSFOLÍPIDOS:**

* Fosfoacilglicéridos: glicerol + ácidos grasos + fosfato + R (Preferentemente Colina, Etanolamina, Inositol o Serina).

* Esfingomielinas: esfingosina + ácidos grasos + fosfato + colina.

- **GLUCOLÍPIDOS:**

* Cerebrósidos: esfingosina + ácidos grasos + azúcar sencillo.

* Gangliósidos: esfingosina + ácidos grasos + 2-6

restos de azúcares.

- OTROS LÍPIDOS: sulfolípidos, aminolípidos, esteroides, prostaglandinas, etc.

3.- DERIVADOS LIPÍDICOS: ácidos grasos, aldeídos grasos, cuerpos cetónicos, etc.

2.2. FUNCIONES.

Durante mucho tiempo se creyó que los lípidos eran sustancias relativamente inertes y que su metabolismo era poco importante. Sin embargo, a medida que se avanzó en su estudio, se comprobó que los lípidos poseen importantes funciones biológicas y estructurales.

Los lípidos constituyen un componente esencial para las membranas celulares, envuelven órganos críticos y protegen contra las lesiones físicas y las pérdidas térmicas. Además, son precursores de la síntesis de eicosanoides como las prostaglandinas, leucotrienos, etc., de importante función reguladora en el organismo.

En primer lugar se demostró que la oxidación de ácidos grasos constituye un medio importante para la producción de energía, observándose que su depósito en forma de triglicéridos era más eficiente y cuantitativamente más importante que el almacenamiento de glúcidos en forma de glucógeno.

Por otra parte, al estudiar las estructuras biológicas se encontró que las estructuras hidrofóbicas están compuestas mayoritariamente por ácidos grasos y sus derivados. Así, la separación de las células y de las estructuras subcelulares en compartimentos acuosos se consigue mediante membranas hidrofóbicas, característica debida en gran parte a los ácidos grasos de los lípidos complejos.

Además de esas dos funciones prioritarias mencionadas (energética y estructural) los lípidos intervienen en otras cuantitativamente menos importantes pero de gran significado funcional. Entre ellas hay que destacar las propiedades tensioactivas de algunos lípidos complejos que forman parte del surfactante pulmonar y la solubilización de sustancias no polares en fluidos biológicos. Además estructuras lipídicas, como las hormonas esteroideas y las prostaglandinas intervienen en el control de muchos procesos metabólicos.

3.- ÁCIDOS GRASOS

3.1. ESTRUCTURA.

Los ácidos grasos están constituidos por una cadena hidrocarbonada con un grupo terminal carboxilo. La mayoría de los ácidos grasos que existen en las grasas naturales tienen un número par de átomos de carbono y son de cadena lineal saturada o insaturada (con uno o más dobles enlaces). Los ácidos grasos se esterifican con glicerol formando los acilglicéridos que, según el número de grupos OH esterificados, pueden ser monoacilglicéridos, diacilglicéridos o triacilglicéridos.

3.2. ANABOLISMO.

Una parte de los ácidos grasos utilizados por el hombre procede de la dieta, pero la fuente más importante de ácidos grasos es la síntesis endógena a partir de precursores de menor tamaño que provienen de la degradación de azúcares y aminoácidos.

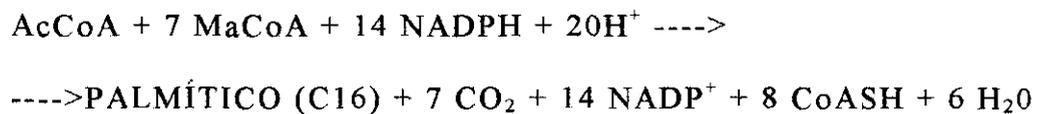
Estas conversiones adquieren especial importancia cuando se ingieren dietas pobres en grasa o con alto contenido en carbohidratos y proteínas. Como sustrato hidrocarbonado se puede utilizar tanto la glucosa en el hígado y en el tejido adiposo y como la fructosa en el tejido adiposo. Respecto a los aminoácidos, casi todos pueden servir como sustrato para la síntesis de ácidos grasos en el hígado y en el tejido adiposo.

Se sintetiza en primer lugar el ácido palmítico (con dieciseis átomos de carbono), obteniéndose los demás ácidos grasos por modificaciones del palmítico. El precursor principal de la síntesis de ácidos grasos es el Acetil Coenzima A (AcCoA), con 2 átomos de

carbono. Para iniciar el proceso sólo se necesita una molécula de AcCoA que, posteriormente, se va a convertir en los C15 y C16 del palmítico.

Los restantes átomos de carbono van a ser aportados por el malonilCoA (MaCoA), de 3 átomos de carbono. Este último se origina del AcCoA y HCO_3^- en una reacción catalizada por la acetil CoA carboxilasa en presencia de ATP y biotina. El paso de formación de MaCoA es un punto de control de la síntesis de palmítico.

Además, para la síntesis del palmítico se necesita también la presencia de NADPH como elemento reductor. La ecuación global de síntesis es la siguiente:



Los principales reguladores de la síntesis de ácidos grasos son las hormonas que pueden modificar la actividad de la AcCoA carboxilasa, modificando la proporción de la enzima en forma de polímero (forma más activa) o protómero (menos activa).

Tanto la AcCoA carboxilasa como la sintetasa de ácidos grasos se encuentran en el citoplasma y es ahí donde va a tener lugar la síntesis del palmítico. Sin embargo, la formación de AcCoA se desarrolla preferentemente en la mitocondria. Como el AcCoA no puede difundir fácilmente a través de la membrana mitocondrial deben existir algunas formas de transporte del AcCoA a través de esta membrana.

No hay un sistema transportador específico para el AcCoA, pero existen dos lanzaderas que pueden llevar a cabo este transporte,

que utilizan, respectivamente, Acetil-Carnitina y citrato. El transporte vía Acetil-Carnitina es cuantitativamente poco importante y el sistema principal parece ser el transporte vía citrato, que se conoce también con el nombre de lanzadera piruvato/malato.

Este sistema de lanzadera sirve también para generar el NADPH necesario para el proceso de síntesis de los ácidos grasos. Por cada AcCoA que sale al citosol se forma un NADPH + H⁺. Se necesitan 8 moléculas de AcCoA para la síntesis de una molécula de palmítico. De este modo, se generan 8 NADPH por esta vía. Los otros 6 restantes son suministrados por la vía de las pentosas fosfato.

La síntesis del palmítico desde AcCoA y MaCoA implica una serie ordenada de condensaciones y reducciones. Estas reacciones tienen lugar sobre un complejo multienzimático, denominado sintetasa de ácido graso. El complejo consta de siete actividades enzimáticas y una unidad funcional denominada 4'fosfopanteína.

La 4'fosfopanteína es una cadena flexible de 14 átomos con un grupo SH terminal que puede esterificarse con los radicales grasos y que puede ser el responsable de llevar a cabo la transferencia de intermediarios de un centro activo a otro.

A este grupo SH de la 4'fosfopanteína se une una molécula de AcCoA en una reacción catalizada por la actividad acetil-transferasa del complejo (primera actividad enzimática).

La malonil-transferasa, como segunda actividad enzimática del complejo, catalizará la condensación de cada MaCoA entrante con el grupo SH de la cisteína de la sintetasa del ácido graso.

A continuación, la 3 cetoacil sintetasa (tercera actividad enzimática) cataliza la condensación entre el MaCoA y el AcCoA, la descarboxilación del malonil y la transferencia del acetil para dar lugar al acetoacetil.

El acetoacil formado es reducido por $\text{NADPH} + \text{H}^+$ para originar hidroxiacetil en una reacción catalizada por la 3-cetoacetil-reductasa (cuarta actividad enzimática).

El siguiente paso (quinto) es una deshidratación catalizada por la hidroxiacetil-deshidratasa para dar lugar al 2 trans-butenoil.

Se produce una nueva reducción, también a expensas del NADPH catalizada por la enoil-reductasa (sexta actividad enzimática). Se forma butiril que es transferido de nuevo al grupo SH de la cisteína dejando libre el de la 4'fosfopanteína para la condensación de una nueva molécula de MaCoA .

El ciclo se repite exactamente y siguen adicionándose moléculas de MaCoA , siendo el producto final el palmitoil de 16 átomos de carbono, que es sustrato del séptimo enzima del complejo, tioéster hidrolasa, que libera el palmítico.

Por sucesivas modificaciones del palmítico, mediante reacciones de alargamiento (microsomal o mitocondrial) e insaturación (preferentemente microsomal), se obtienen los demás ácidos grasos. Tanto la desaturación como la elongación son cuantitativamente más importantes en el hígado que en los tejidos extrahepáticos. Estos mecanismos son inhibidos por el ayuno.

El destino principal de los ácidos grasos, una vez sintetizados es su esterificación con el glicerol para dar lugar a los acilglicéridos (mono-, di- o triglicéridos), que es la forma principal de almacenamiento de los lípidos para producir posteriormente energía.

La síntesis de acilglicéridos puede tener lugar en distintos tejidos del organismo, pero es en el hígado y en el tejido adiposo donde se realiza este proceso en mayor cantidad. El tejido adiposo es un tejido especializado para la síntesis, almacenamiento e hidrólisis de triglicéridos, siendo el principal mecanismo humano para el

almacenamiento de energía a largo plazo.

Los triglicéridos se almacenan en forma de gotitas líquidas en el citoplasma. Este almacenamiento no es estático, sino que tiene un reciclaje con una vida media promedio de sólo unos pocos días. La síntesis de triglicéridos en el hígado se utiliza principalmente para la síntesis de lipoproteínas hepáticas, pero también pueden servir para otras funciones.

3. 3. CATABOLISMO.

La recuperación de los ácidos grasos almacenados para la producción de energía implica la hidrólisis de los triglicéridos. Esta reacción es llevada a cabo por lipasas que actúan secuencialmente sobre triglicéridos, diglicéridos y monoglicéridos. De estas lipasas, la de menor actividad, y por tanto la que podría regular la velocidad de lipólisis es la triacilglicerol-lipasa.

3.3.1. DIGESTIÓN Y ABSORCIÓN:

En los países occidentales, un individuo ingiere entre 100 y 150 gramos de triglicéridos por día, que representan, en situaciones normales, la fuente de lípidos más importante.

*** DIGESTIÓN:**

La digestión de los triglicéridos tiene lugar fundamentalmente en el intestino delgado, por el efecto de las secreciones biliar y pancreática. Los componentes más importantes de la bilis para la digestión de las grasas son las sales biliares. Estas sustancias son esteroides hidroxilados (esteroles), con cadenas laterales (glicina y taurina) que presentan grupos ácidos.

En el pH alcalino del intestino delgado (6.0-8.0) la mayor parte

de estos grupos están ionizados. Bajo esta forma actúan como detergentes, especialmente en presencia de monoglicéridos que proceden de la digestión de los triglicéridos, produciendo la emulsión de los mismos.

Este hecho facilita la hidrólisis enzimática de los triglicéridos ejercida por una triacilglicérido lipasa segregada por el páncreas (lipasa pancreática). Esta enzima hidroliza los enlaces éster en posiciones 1 y 3 del triglicérido para originar un 2 monoglicérido y ácidos grasos.

La emulsión facilita la hidrólisis porque aumenta enormemente la superficie de la interfase lípido-agua, sobre la cual actúa la lipasa pancreática. "In vitro" la lipasa pancreática es inhibida por las sales biliares, presentes en el tubo digestivo durante la digestión de triglicéridos. "In vivo" esta inhibición no se produce por la presencia de una proteína, denominada colipasa, segregada por el páncreas.

La lipasa pancreática es la enzima cuantitativamente más importante en cuanto a la hidrólisis de los triglicéridos, aunque también se encuentra una lipasa gástrica y una lipasa lingual. La lipasa gástrica puede ser especialmente importante en la hidrólisis de los triglicéridos que contengan ácidos grasos de cadenas corta y media.

* ABSORCIÓN:

Los productos de la digestión de los triglicéridos (monoglicéridos y ácidos grasos de cadena larga, principalmente) tienen que interactuar de manera estable con el agua para que pueda realizarse su captación por el epitelio. Esta estabilización se consigue por la acción de las sales biliares, que se encuentran a concentraciones muy superiores a su concentración micelar crítica de 2.5 mM y, por tanto, forman micelas.

Estas micelas de sales biliares incorporan monoglicéridos, lisofosfogliceroles y ácidos grasos de cadena larga, formando micelas compuestas. Los triglicéridos y diglicéridos son muy poco solubles en las micelas de sales biliares y forman una capa oleosa aparte.

No se conoce exactamente cómo contribuye la formación de micelas compuestas a la absorción de monoglicéridos, lisofosfogliceroles y ácidos grasos de cadena larga, aunque se supone que, probablemente, transporten las moléculas lipídicas no polares a través del contenido acuoso de la luz intestinal hasta la superficie de las células epiteliales. En el interior celular las micelas se disocian, produciendo altas concentraciones locales de monoglicéridos, lisofosfoglicéridos y ácidos grasos de cadena larga, que serán absorbidos, mientras que quedan en la luz intestinal las sales biliares para ser absorbidas en el íleon terminal, volviendo al hígado.

Este proceso se realiza a través del sistema de cotransporte sal biliar-sodio denominado circulación enterohepática permitiendo recuperar la escasa cantidad de sales biliares disponibles para este proceso (3-4 gr).

La absorción de monoglicéridos, ácidos grasos de cadena larga y lisofosfogliceroles es un mecanismo pasivo que no consume energía ya que el único mecanismo implicado en el paso a la célula absorbiva es el gradiente de concentración.

3.3.2. METABOLISMO INTRACELULAR:

En el interior de la célula epitelial, los ácidos grasos y los monoglicéridos se reesterifican para formar triglicéridos. Como en todas las reacciones enzimáticas en las que intervienen ácidos grasos de cadena larga, éstos forman previamente con el coenzima A los acil-CoA mediante una reacción catalizada por la acil-CoA sintetasa.

Esta acil-CoA sintetasa es específica para los ácidos grasos de más de doce átomos de carbono.

Los ácidos grasos de cadena más corta representan una pequeña proporción en la dieta ingerida normal. Estos ácidos grasos no se transforman en sus correspondientes acil-CoA en las células epiteliales porque este tejido carece de la acil-CoA sintetasa específica de cadena media; por el contrario, entran en la vena porta y son transportados hasta el hígado para su posterior metabolismo.

En las células absorbentes se han identificado dos vías de síntesis de triglicéridos. La más importante desde el punto de vista cuantitativo es la vía del "monoacilglicerol", en la que un monoglicérido se condensa con dos moléculas de acil-CoA para originar un triglicérido.

Esta vía, restringida al tejido epitelial, se asocia al retículo endoplásmico liso y a través de ella se realiza aproximadamente el 85% de la síntesis intestinal de triglicérido. El resto se sintetiza a partir del glicerol 3 fosfato y acil-CoA en el retículo endoplásmico rugoso.

En las células intestinales epiteliales, los triglicéridos, fosfolípidos, colesterol y los ésteres de colesterol se combinan con las proteínas específicas denominadas apolipoproteínas, formando quilomicrones esféricos, que tienen un tamaño aproximado de 1 μm .

Los quilomicrones son liberados al sistema linfático mediante exocitosis, y desde los quilíferos, alcanzan el conducto torácico llegando a la vena subclavia izquierda y la circulación general.

3.3.3 ALMACENAMIENTO:

Los triglicéridos de los quilomicrones no son captados

directamente por ningún tejido. Deben ser hidrolizados fuera de la célula a ácidos grasos y glicerol. Esta hidrólisis es llevada a cabo por la lipoproteín-lipasa, que en los tejidos extrahepáticos se encuentra en la cara externa de las células del endotelio capilar y en el hígado en la cara externa de los hepatocitos.

La lipoproteín-lipasa requiere para su acción de dos cofactores: la heparina como activador enzimático y la Apoproteína C2 como enlace entre el quilomicrón y la lipoproteín-lipasa.

De esta forma vuelven a ser hidrolizados los triglicéridos en ácidos grasos que atraviesan la membrana celular y el glicerol restante es transportado por la sangre a hígado y riñón para su posterior metabolismo.

3.3.4. MOVILIZACIÓN:

En casi todas las situaciones en las que hay que movilizar los triglicéridos es necesaria la hidrólisis de los mismos. Esta hidrólisis se lleva a cabo mediante una triacilglicérido-lipasa hormonosensible de baja actividad (paso limitante).

La actividad de esta triacilglicérido-lipasa se estimula por catecolaminas y por la hormona de crecimiento y se inhibe por la insulina. Por su acción los triglicéridos son hidrolizados a glicerol y ácidos grasos. Estos ácidos grasos cuando alcanzan el torrente sanguíneo se unen a la seroalbúmina que actúa como transportador hacia los diferentes tejidos para su oxidación o para su almacenamiento. El glicerol es convertido en el hígado en dihidroxiacetona fosfato que se incorpora a la vía glucolítica.

Los ácidos grasos que alcanzan los tejidos son captados por difusión pasiva debida a gradiente de concentración por las células para ser utilizados como fuente de energía. Este proceso ocurre

fundamentalmente en la mitocondria. Está ligado a la producción de energía desde los hidratos de carbono, de modo que los intermediarios ricos en energía producidos desde los ácidos grasos, son los mismos que se obtienen de los azúcares (nucleótidos de adenina reducidos).

El estado final del proceso oxidativo es exactamente el mismo que para los hidratos de carbono, o sea, AcCoA. El AcCoA se oxidará posteriormente a CO_2 y agua en el ciclo de los ácidos tricarboxílicos (ciclo de Krebs) y a la producción de ATP en la mitocondria.

La utilización de los ácidos grasos por los distintos tejidos no es la misma. Hay tejidos, como el sistema nervioso, que oxidan poco y otros que lo hacen en muy frecuentemente como el músculo esquelético y cardíaco.

3.3.5. OXIDACIÓN:

El sistema por el que los ácidos grasos de cadena larga son preferentemente oxidados en la mitocondria es un proceso que se conoce como β -oxidación. Previamente a la oxidación propiamente dicha ocurren dos procesos. En primer lugar la activación y a continuación el proceso de entrada de ácidos grasos ya activados a la mitocondria.

a) Activación de ácidos grasos: Es la conversión de un ácido graso en un tioéster del coenzima A. Estas reacciones están catalizadas por las acil-CoA sintetetasas.

Existen varios tipos de acil-CoA sintetasa que se diferencian por la longitud de los ácidos grasos y por la distribución intracelular. Así, por ejemplo, existe la Acetil CoA sintetasa que activa el acetato

y varios otros ácidos carboxílicos de bajo peso molecular. Por otro lado, está la acil-CoA sintetasas de cadena media que activa ácidos grasos de entre cuatro y once átomos de carbono y la de cadena larga para ácidos grasos entre doce y veinte átomos de carbono.

El proceso de activación ocurre en el retículo endoplásmico o en la superficie externa de la membrana mitocondrial.

b) Entrada de ácidos grasos en la mitocondria: Se realiza mediante un sistema lanzadera que utiliza carnitina como transportador de los grupos acilo a través de la membrana. Requiere la formación de un éster entre el ácido graso y la carnitina mediante una reacción reversible catalizada por las carnitin-acil-transferasas, que originan acil-carnitina.

Estas enzimas se encuentran a ambos lados de la membrana mitocondrial interna. Tienen propiedades distintas. La "externa" se denomina carnitín-acil-transferasa I y la "interna" carnitín-acil-transferasa II. La primera produce acil-carnitina, a partir de acil-CoA, que es transportada a través de la membrana interna para que después la transferasa II genere de nuevo acil-CoA y carnitina libre.

Esta carnitina libre es transportada al exterior de la mitocondria por el mismo transportador que introduce acil-carnitina. De hecho, la entrada de acil-carnitina es un proceso vinculado obligatoriamente a la salida de carnitina.

c) β -oxidación: Consiste en la eliminación progresiva de unidades de dos átomos de carbono a partir del extremo carboxílico del acil-CoA. Este proceso tiene lugar en el interior de la mitocondria y se conoce como β -oxidación porque previamente a la rotura de la molécula del acil-CoA entre los átomos de carbono 2 y 3, se produce la oxidación del átomo de carbono β (C 3).

La oxidación completa de un acil-CoA saturado y con un

número par de átomos de carbono requiere la participación de cuatro enzimas que actúan de forma secuencial y repetida. Estas enzimas son:

- Acil-CoA-deshidrogenasa (dependiente de FAD^+).
- Enoil-CoA-hidratasa.
- 3- hidroxiacil-CoA-deshidrogenasa (dependiente de NAD^+).
- Acetil-CoA-acil-transferasa.

Los ácidos grasos insaturados siguen las mismas rutas generales que los saturados, pero es necesaria la activación de otras dos enzimas. Una epimerasa que catalice la conversión del D-OH derivado, resultante de la hidratación de un doble enlace cis, en L-OH derivado y por otro lado la enzima D3 cis D2 transisomerasa que convierte el enlace cis entre los carbonos 3 y 4 en un enlace trans entre los carbonos 2 y 3.

El proceso de transporte en la membrana mitocondrial es la etapa determinante de la velocidad de la oxidación del ácido graso. Una vez que el ácido graso ha penetrado en la mitocondria va a experimentar la oxidación para producir AcCoA. Pero cuando la velocidad de la β -oxidación excede a la del ciclo de Krebs, la concentración de AcCoA en la mitocondria aumenta y esto hace que disminuya la actividad de la carnitín-acil-transferasa II.

Por otro lado, la carnitín-acil-transferasa I es inhibida por MaCoA, lo que parece indicar que los altos niveles de MaCoA presentes durante la biosíntesis de ácidos grasos inhiben la β -oxidación. Este control permite una regulación conjunta de las vías de síntesis y de utilización.

4.- METABOLISMO DE LAS EMULSIONES GRASAS

La estructura física y el tamaño de las partículas de las emulsiones lipídicas administradas por vía parenteral son comparables a las de los quilomicrones endógenos. Constan de una partícula grasa conocida como liposoma, formada por una parte hidrófoba interna y una parte hidrófila externa. La primera es un triglicérido y la última un fosfolípido. No están cubiertas por apoproteínas, no tienen ésteres de colesterol y contienen ocasionalmente pequeñas cantidades de colesterol libre. La composición de las emulsiones basadas únicamente en lípidos de cadena larga (LCT) es muy rica en los ácidos grasos esenciales linoleico y linolénico^{32, 33}.

Los triglicéridos contenidos tanto en los quilomicrones como los administrados en forma de emulsión grasa son hidrolizados por la enzima lipoproteínlipasa (LPL) que desarrolla su actividad a nivel del endotelio capilar³⁴. En función de que los triglicéridos contenidos en las emulsiones grasas administradas en nutrición parenteral sean de cadena larga (LCT) o mezcla de cadena media y larga (MCT/LCT) el metabolismo de ambos sustratos variará ostensiblemente^{35, 36}.

A continuación se especifican las características bioquímicas y oxidativas de las emulsiones lipídicas.

	LCT	MCT
Contenido de AG esenciales	Alto	Bajo
Peso Molecular (daltons)	885	634
Unión a Albúmina	Alta	Baja
Transporte intramitocondrial	Carnitina dependiente	Carnitina independiente
Captación hepática	Alta	Baja
Oxidación	20 %	80 %
Aclaramiento Sanguíneo	Lento	Rápido

Las características metabólicas de las emulsiones lipídicas se representan en la siguiente tabla:

	LCT	MCT
Metabolismo	Hepático	Extrahepático
Depósitos Grasos	Frecuentes	Escasos
Cetogénesis	Baja	Alta
Valor Energético (kcal/g)	9.2	8.3
Efecto termogénico	Bajo	Alto
Balance nitrogenado	Bajo	Alto

Las emulsiones lipídicas no sólo se diferencian por el tipo de triglicérido que contienen. Además, la concentración en la que éstos se encuentran puede ser variable influyendo este factor en el aclaramiento metabólico. Así, las emulsiones al 20%, tienen partículas de mayor tamaño pero se aclaran mejor que las emulsiones al 10% por la velocidad de hidrólisis de las enzimas lipolíticas^{37, 38}.

Carpentier³⁸ y Herrman³⁹ demuestran que es preferible la utilización de emulsiones al 20 % que al 10 %. Las emulsiones al 20% contienen una menor relación fosfolípidos/triglicéridos y producen menos lipoproteína X. Ambas se han relacionado con los efectos secundarios de las emulsiones de LCT a nivel hepatocitario y del Sistema Reticuloendotelial.

4.1. EMULSIONES DE LÍPIDOS DE CADENA LARGA.

Todos los ácidos grasos que componen estas emulsiones tienen 14 o más átomos de carbono, conteniendo además fósforo en la fracción fosfolípida. El 60% de sus ácidos grasos son esenciales (52% linoleico, 8% linolénico), con lo que se cubren las necesidades orgánicas evitando el riesgo carencial en regímenes de nutrición parenteral de larga duración.

Las partículas de LCT tienen un peso molecular de 885 daltons. Su tamaño y composición es parecido al de los quilomicrones de la sangre, pero con mayor contenido de fosfolípidos. No contienen ésteres de colesterol y sólo una pequeña cantidad de colesterol libre y esteroides vegetales³⁸.

Las partículas grasas precisan de la albúmina plasmática para ser transportadas a través del torrente sanguíneo. Al llegar al hígado, los triglicéridos que componen estas emulsiones son hidrolizados por la LPL de los hepatocitos, debiendo incorporar previamente

apolipoproteína CII a su estructura, a modo de cofactor, para poder ser hidrolizados. Los productos de esta hidrólisis son ácidos grasos de cadena larga y glicerol. Los ácidos grasos formados pueden atravesar la membrana celular.

Dentro de las células, la vía preferencial de los ácidos grasos de cadena larga es la resíntesis a LCT fundamentalmente en el hepatocito. El 80 % se reesterifica a LCT, formando depósitos en hígado y en el tejido adiposo, mientras que sólo el 20 % es oxidado. El transporte al interior de las mitocondrias para su oxidación requiere un transporte activo dependiente de carnitina⁴⁰.

Se considera que sólo una pequeña parte de los LCT infundidos parenteralmente son catabolizados y el resto reesterificados, aunque el grado de reesterificación puede variar dependiendo de la situación metabólica del paciente y de otras variables fisiológicas⁴¹. De cualquier manera, parece improbable que en las situaciones muy catabólicas sólo el 20 % de los LCT infundidos sean oxidados directamente. De igual modo, también parece improbable que exista una reesterificación preferencial de los LCT si la ingesta energética total es menor que el gasto energético y coexiste una elevada hidrólisis.

Los LCT son captados por el hígado en una proporción mucho mayor que los MCT. La síntesis de VLDL se produce de forma preferencial a partir de LCT. Por tanto, las emulsiones con LCT tienen mayor riesgo de ocasionar esteatosis que las de MCT^{42, 43, 44, 45}. Sin embargo, algunos autores^{10, 46} encuentran mayores efectos lesivos sobre el parénquima hepático con emulsiones MCT, cuando analizan los parámetros de esteatosis y los que indican citolisis.

El porcentaje de eliminación de estas partículas grasas es prácticamente idéntico al de los quilomicrones naturales, siguiendo

ambos el mismo camino metabólico para su degradación. Su capacidad de eliminación ha sido estimada aproximadamente en unos 4g/kg/día, confirmándose en algunos estudios un incremento en el aclaramiento en los pacientes con traumatismos severos. En pacientes operados, este valor se incrementa a unos 6 gr/Kg/día a las 36 horas del postoperatorio. Los pacientes críticos eliminan este tipo de emulsiones en el mismo tiempo que un individuo sano.

Otros estudios⁴⁷ no han encontrado diferencias significativas en la tolerancia al aporte lipídico en los pacientes sépticos al variar el tipo de emulsión, excepto en los pacientes con fracaso multiorgánico en los que la emulsión con sólo LCT induce un aumento significativo de los triglicéridos.

4.2. EMULSIONES DE LÍPIDOS DE CADENA MEDIA.

Los MCT no forman parte de la dieta habitual del humano. Son grasas neutras formadas por una molécula de glicerol esterificada con ácidos grasos de cadena media (6-12 átomos de carbono). Son líquidos a temperatura ambiente y, por su bajo peso molecular, relativamente solubles en agua.

Cuando se administran por vía digestiva como componentes de la nutrición enteral su hidrólisis comienza a detectarse en el estómago. Se ha demostrado la existencia de una lipasa gástrica, con actividad lipolítica sobre los MCT, que podría explicar el hecho de que los MCT sean absorbidos en pacientes con insuficiencia pancreática. Cuando la función pancreática está conservada, la lipasa pancreática hidroliza MCT originándose fundamentalmente ácidos grasos de cadena media y, en menor cantidad, monoglicéridos de cadena media⁴⁸.

Los productos de esta hidrólisis son rápidamente absorbidos

por los enterocitos, a una velocidad mucho mayor que la de los LCT. En el enterocito no son reesterificados, sino que atraviesan la célula y pasan al sistema capilar de la vena porta sin ser incluidos en los quilomicrones.

Cuando los MCT se infunden en el torrente sanguíneo como componentes de la nutrición parenteral se metabolizan de forma análoga a las emulsiones de LCT y a los quilomicrones naturales. Las partículas que componen las emulsiones MCT tienen un tamaño promedio de 3 a 4 μm , y su composición es parecida a la de los quilomicrones naturales, con un núcleo de triglicérido rodeado por fosfolípidos.

La emulsión MCT tienen menor peso molecular (634 daltons) que las LCT (885 daltons). Esta diferencia explica que las emulsiones MCT/LCT tengan una mayor velocidad de infusión molar y que aporten aproximadamente 1.4 veces más moléculas de triglicérido que las LCT⁴⁹.

Pocos minutos después de que las partículas de la emulsión se encuentren en la sangre, se unen a apolipoproteínas de las clases A, C y E. Estos complejos, a diferencia de las emulsiones LCT, no tienen que unirse a la albúmina plasmática para ser transportados por el torrente sanguíneo. Este comportamiento se debe a la corta longitud de la cadena hidrocarbonada que determina una mayor hidrosolubilidad ya que la afinidad para dicha unión disminuye de manera directamente proporcional a la longitud de la cadena del ácido graso.

Las partículas de la emulsión son hidrolizadas por la lipoproteín-lipasa (LPL), que se encuentra en el endotelio capilar dando lugar a la formación de ácidos grasos de cadena media y de glicerol. Los ácidos grasos de cadena media entran en la célula y,

dentro de ésta, a la matriz mitocondrial, por un mecanismo de transporte independiente de la carnitina, donde tiene lugar su oxidación⁵⁰.

Se ha demostrado que cuando los MCT se administran por vía parenteral se oxidan de forma prioritaria en tejidos extrahepáticos. A este nivel, es relevante el papel de los MCT en la formación de cuerpos cetónicos. Los MCT no se van a acumular en el tejido adiposo para formar parte de las reservas energéticas, sino que de forma inmediata se utilizan como substrato calórico⁵¹.

Una pequeña cantidad de los ácidos grasos de cadena media llega al hígado a través del torrente sanguíneo donde son retenidos. Su metabolización hepática viene condicionada por el hecho de que la Acil-CoA sintetasa (tiocinasa) de los ácidos grasos de cadena media (Octanoil CoA sintetasa) se localiza en la mitocondria. Por tanto estos ácidos grasos de cadena media no se metabolizan en el citoplasma, sino que atraviesan la membrana mitocondrial mediante un sistema de transporte independiente de carnitina. De este modo, la oxidación mitocondrial de los ácidos grasos de cadena media es más rápida y efectiva que la de los ácidos grasos de cadena larga, siendo por tanto una buena alternativa como fuente energética en pacientes con mayores requerimientos calóricos (postoperados, quemados)^{52, 53, 54, 55}.

No obstante, algunos autores^{56, 57} señalan que la oxidación de ácidos grasos de cadena media, tanto en el hígado como a nivel extrahepático, no es tan independiente de carnitina como otros autores han afirmado ya que la carnitina sería esencial para extraer los grupos acilo y acetilo de la mitocondria y restaurar el nivel intramitocondrial de Acetil-CoA.

El 80 % de los MCT infundidos son catabolizados y no

reesterificados. Además, los MCT se oxidan más rápidamente que los LCT (80 % vs 20 % en 24 horas) aunque el valor energético de los MCT es inferior (8.3 Kcal/g) al de los LCT (9.2 Kcal/g)^{52, 58}. En la matriz mitocondrial los AG de cadena media son activados por medio de una sintetasa formando AcCoA que puede seguir tres rutas^{59 60}:

- 1.- Obtención de energía en el ciclo de Krebs⁴¹.
- 2.- Formación de cuerpos cetónicos β -hidroxibutirato y acetoacetato^{11, 32, 61}.
- 3.- Elongación de AG de más de 12 átomos de carbono.

La oxidación de estos ácidos grasos produce grandes cantidades de AcCoA que satura su el ciclo de Krebs. Este exceso deriva a la producción de cuerpos cetónicos, con el riesgo de cetoacidosis^{62, 63}, sobre todo en pacientes previamente desnutridos. Otra pequeña fracción del AcCoA producido se destina a elongar ácidos grasos endógenos en el interior de la mitocondria.

Cuando se estudia el efecto termogénico de los MCT en comparación con los LCT, se observa que los primeros son más termogénicos. Debemos diferenciar el concepto de termogénesis del de hipertermia y del de fiebre. Se define como hipertermia el aumento de temperatura debido a fallo de los mecanismos disparadores de calor. La fiebre representa una constelación clínica de aumento de temperatura asociada a otros fenómenos inflamatorios. El aumento de termogénesis inducido por los MCT no se acompaña de aumento de temperatura corporal, lo que descarta la hipertermia y la fiebre^{64,65,66,67}.

En cuanto al catabolismo proteico, las emulsiones lipídicas que contienen MCT mejoran el balance nitrogenado y disminuyen la pérdida de nitrógeno, si se comparan con regímenes que sólo contienen lípidos en forma de LCT. Este efecto ha sido demostrado

tanto en voluntarios sanos como en pacientes en el periodo postoperatorio^{11, 68, 69, 70, 71, 72}.

El empleo de emulsiones que contiene MCT en pacientes sépticos, caracterizadas por su rápida metabolización, con una alta proporción de aminoácidos ramificados, ha mostrado una mejoría de los parámetros de anabolismo y catabolismo proteico con un ascenso de la prealbúmina y de la proteína ligada al retinol^{2, 73, 74, 75, 76, 77}. Además, se ha observado que en estos cuadros sépticos o con un tratamiento superior a dos semanas con NPT se produce una disminución de los niveles de carnitina, que favorecería la utilización de los MCT como substrato energético preferencial¹⁰.

4.3. EMULSIONES DE LÍPIDOS ESTRUCTURADOS.

La experiencia conseguida a lo largo de décadas con emulsiones lipídicas parenterales de primera generación (LCT) ha abierto un campo para las emulsiones lipídicas de segunda generación (MCT/LCT) y para las potenciales futuras emulsiones de lípidos estructurados por transesterificación.

Las emulsiones lipídicas de segunda generación (MCT/LCT) pueden ser mezclas puramente "físicas" de una emulsión de MCT con otra de LCT o mezclas de aceites MCT y LCT al 50% que después sufren un proceso de emulsión. En este proceso se mezclan fracciones de MCT y LCT en proporciones específicas que admitan la hidrólisis de sus ácidos grasos seguida de una transesterificación aleatoria dentro de la molécula de triglicérido formada. La molécula individual de triglicérido de la emulsión resultante puede contener tanto dos MCT y un LCT como dos LCT y un MCT. En base a la relación molar de los MCT y LCT con los ácidos grasos altamente insaturados, se pueden obtener lípidos estructurados de combinaciones sencillas^{78, 79}.

80, 81

El metabolismo de los lípidos estructurados tienen una velocidad de hidrólisis homogénea e intermedia entre los LCT y los MCT. La lipoproteinlipasa actúa más rápidamente que la de los LCT pero más lentamente que la de los MCT, evitándose el acúmulo de cuerpos cetónicos por exceso de AcCoA al saturarse el ciclo de Krebs^{82, 83, 84}.

Recientemente, con la introducción de aceites de pescado se puede aportar ácidos grasos de la serie ω -3 que se pueden estructurar con los lípidos convencionales MCT y/o LCT. Los lípidos de la serie ω -3 tienen la capacidad de reducir la severidad de algunas respuestas inmunes, a través de la modulación de la síntesis de eicosanoides^{14, 85, 86, 87, 88, 89}.

5.- EL SISTEMA INMUNE

En 1992, Soláns¹⁴ definió el sistema inmune como aquel constituido por una serie de moléculas, células, tejidos y órganos en equilibrio dinámico que, mediante un conjunto de reacciones específicas e inespecíficas, se encarga de mantener la integridad del organismo neutralizando, eliminando o metabolizando materiales propios y extraños que ponen en peligro su existencia.

El sistema inmunológico defiende al organismo contra gérmenes patógenos, tumores y parásitos mediante unos complejos mecanismos de acción que incluyen factores celulares (macrófagos, linfocitos B, linfocitos T, etc.) y humorales (inmunoglobulinas, factores del complemento, etc.). Todos estos componentes se activan según una secuencia ordenada después de una infección y se mantienen interrelacionados a través de unas sustancias mediadoras³².

Para valorar el estado inmunitario se han utilizado diferentes test funcionales in vivo e in vitro y también se han cuantificado algunos componentes del sistema inmune¹⁴. Entre los primeros se incluyen los test cutáneos de hipersensibilidad retardada, test de transformación blástica, cultivo mixto de linfocitos, test de migración linfocitaria, test funcionales de macrófagos, neutrófilos, etc. Los componentes del sistema inmune más cuantificados son las distintas subpoblaciones linfocitarias, inmunoglobulinas, factores del complemento y citoquinas.

Las citoquinas son mediadores polipeptídicos endógenos derivados de células inmunitarias que forman parte de la respuesta del organismo a condiciones de estrés. Actúan a concentraciones muy bajas regulando las funciones biológicas de otras células y órganos.

Pueden ser responsables de los efectos beneficiosos pero

también de las secuelas perjudiciales de la activación del sistema inmunológico. Son esenciales para el proceso de recuperación pero letales a dosis altas. Sus niveles en el suero se han sugerido como posibles marcadores de la respuesta inflamatoria sistémica e incluso por tener un valor pronóstico⁹⁰.

Las citoquinas estimulan la función antimicrobiana, la cicatrización de las heridas, la mieloestimulación y la movilización de depósitos de combustible. Sin embargo, por otra parte, las citoquinas pueden desencadenar un estado de caquexia crónica o shock séptico agudo, que provoca daños tisulares irreversibles, fallo multiorgánico y, finalmente, la muerte del paciente.

Las citoquinas más conocidas en la activación del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal son la interleuquina -1 (IL-1) y el factor de necrosis tumoral (TNF).

El TNF es una citoquina producida por los linfocitos y macrófagos con varias funciones inmunológicas. Se considera un agente antineoplásico endógeno y un pirógeno endógeno en relación con la IL-1. El TNF y la IL-1 aumentan significativamente en respuesta a agresiones e infecciones^{91, 92}.

El TNF incrementa la degradación proteica en el músculo esquelético, al mismo tiempo que estimula la producción de proteínas en el hígado durante al fase aguda. También es capaz de inducir cambios en el metabolismo lipídico aumentando la pérdida de triglicéridos de los adipocitos y la lipólisis celular. Estos fenómenos pueden explicar la hipertrigliceridemia y la pérdida de masa corporal que se asocia a la caquexia y a las afecciones crónicas.

La IL-1 estimula la producción de células T y promueve la mielopoyesis. Además puede inducir anorexia y fiebre, comportándose como un pirógeno endógeno.

Un correcto funcionamiento del sistema inmune sólo tiene lugar en un estado de equilibrio dinámico en el que exista un aporte energético y de sustratos estructurales adecuado. Así, una de las principales causas de inmunosupresión en nuestros días es la malnutrición que provoca alteraciones en la inmunidad celular y humoral. Otros factores que también pueden afectar al sistema inmune son la edad, la enfermedad neoplásica y la cirugía. En este último apartado, hay que señalar otras variables que también pueden alterar la respuesta inmunológica del paciente operado como el tratamiento prolongado con NPT y las infecciones postquirúrgicas.

1.- Desnutrición:

La alteración por defecto de la función inmunitaria por una desnutrición calórico-proteica y deficiencias de elementos esenciales, elementos traza y vitaminas ha sido ampliamente demostrada en numerosos estudios clínicos y experimentales. Se han demostrado alteraciones en la quimiotaxis y fagocitosis, linfopenia y en la distribución de poblaciones linfocitarias, así como disminución en la síntesis de inmunoglobulinas, interleuquina-1 y fibronectina en pacientes malnutridos. Además existe una correlación entre malnutrición y la incidencia de infecciones. Todas estas complicaciones aumentan cuando se asocian otros factores inmunodepresores como el cáncer, transfusiones sanguíneas y quimioterapia^{93, 94, 95}.

2.- Edad:

El envejecimiento produce una linfopenia absoluta que afecta al cociente CD4/CD8 (cooperador/supresor). Resultados parecidos han sido encontrados por otros autores en pacientes

neoplásicos. No obstante, cabe suponer que es la edad per se y no la edad del paciente neoplásico la que puede estar en el origen de estos hallazgos. En este sentido, Cainzos y cols.⁹⁶ comunicaron una disminución significativa en mayores de 70 años en la respuesta a los test de hipersensibilidad retardada en un estudio multicéntrico en individuos sanos. Enfermedades neoplásicas:

3.- Enfermedades Neoplásicas:

El estado inmunitario de los pacientes portadores de neoplasias continúa siendo un campo poco conocido. No obstante, se sabe que los pacientes con cáncer presentan una disfunción inmunológica⁹¹. La inmunidad celular juega un importante papel en la defensa antitumoral. Las células neoplásicas pueden ejercer mecanismos de inmunosupresión escapando al control del sistema inmune del individuo.

Otros autores⁹⁷ consideran que los pacientes portadores de neoplasias y con deficiencias nutricionales tienen una depresión de la función de los linfocitos mayor que en los pacientes sin cáncer, incluido un descenso en la actividad de las células NK⁹⁸.

4.- Cirugía:

En la actualidad, se considera que tanto la cirugía como la anestesia provocan un estado de inmunodepresión que puede durar días o semanas. El acto quirúrgico conlleva una linfopenia absoluta y una respuesta disminuida de los linfocitos a la estimulación con mitógenos⁹⁹.

Toft y col¹⁰⁰ han demostrado experimentalmente que la linfopenia se produce por redistribución celular debido al paso de los linfocitos de la sangre a otros órganos, fundamentalmente ganglios linfáticos. Estas variaciones afectan sobre todo a los linfocitos T cooperadores y supresores y a las células NK, sin influir en el número absoluto de linfocitos B¹⁰¹.

Rodríguez⁹⁹ encuentra que en el postoperatorio se produce una disminución significativa en el número de linfocitos tanto en el valor absoluto como en las diferentes subpoblaciones CD4, CD8 y células NK. De estos hallazgos, destaca la disminución de células NK por el papel que podrían jugar en la defensa antitumoral en este tipo de pacientes con patología maligna⁹⁸. Además esta reducción tiene mayor repercusión cuando consideramos que la actividad de dichas células está disminuida tras quemaduras o traumatismos graves.

Resultados similares han sido encontrados por otros autores en cirugía abdominal por procesos no neoplásicos en el postoperatorio inmediato. Tras la cirugía todos los autores señalan una recuperación prácticamente completa en las diferentes subpoblaciones al décimo día postoperatorio.

El tratamiento con NPT provoca una discreta linfopenia absoluta que afecta por igual a todas las subpoblaciones estudiadas. Éstos no han encontrado diferencias en cuanto al efecto de la subpoblaciones linfocitarias al comparar tres regímenes diferentes de NPT: sin lípidos, con LCT y con MCT/LCT⁹⁹.

Gogos¹⁰², sin embargo, encontró como único hallazgo estudiando una muestra que incluían tanto pacientes neoplásico como no neoplásicos, una disminución significativa en el

cociente cooperador/supresor a los 10 días en el grupo que recibió LCT, respecto al grupo que recibió MCT/LCT.

Las infecciones postquirúrgicas estimulan la producción de una variedad de mediadores endógenos como respuesta del huésped a la agresión. Dentro de esta respuesta al estrés, la activación del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal y la secreción de glucocorticoides, parece ser de extrema importancia. En la interacción entre el sistema inmune y el neuroendocrino, juegan un papel importante las citoquinas⁹¹.

5.1. EFECTO DE LOS LÍPIDOS SOBRE EL SISTEMA INMUNE.

La nutrición parenteral mejora la situación inmunológica y el pronóstico del paciente desnutrido con independencia del tipo de mezclas lipídicas administradas^{103, 104, 105}. Éste debe ser un objetivo prioritario al tratarse de una población en la que las deficiencias inmunes derivadas bien de la enfermedad de base, de la propia desnutrición o de la terapia utilizada son casi constantes y se reflejan en una elevada incidencia de complicaciones sépticas^{93, 94, 106}.

Se ha demostrado que el soporte nutricional perioperatorio mediante NPT es efectivo sobre la reducción de morbilidad y mortalidad operatoria, especialmente en el paciente quirúrgico de alto riesgo con un estado nutricional preoperatorio carencial o anormal^{107, 108, 109}.

No se han descrito efectos adversos de la NPT en el curso de infecciones severas^{110, 111}. Tampoco existe evidencia clínica que demuestre un efecto negativo derivado de los lípidos cuando se administran a las dosis recomendadas^{112, 113, 114, 115}.

Los lípidos son necesarios para el sistema inmune por el aporte de energía, vitaminas liposolubles y ácidos grasos esenciales^{87, 88}. Los

lípidos influyen además en los mecanismos de respuesta inflamatoria, en la producción de citoquinas y en la síntesis de las membranas celulares.

Los ácidos grasos esenciales intervienen significativamente en el mantenimiento del sistema inmune y son necesarios para la síntesis de eicosanoides^{85, 116}. Estos derivados eicosanoides tienen importantes funciones inmunomoduladoras y reguladoras de la inflamación y actúan fundamentalmente a nivel local. Se encuentran entre las sustancias con mayor potencia biológica conocida y tienen una corta vida media. Cuando su presencia es excesiva en casos de trauma, estrés, etc., pueden producir una inmunosupresión. Su deficiencia deprime la capacidad proliferativa de linfocitos y las funciones de los macrófagos¹¹⁷.

Los principales ácidos grasos esenciales son el ácido linoleico (familia ω -6), el ácido linolénico (familia ω -3) y el ácido araquidónico. Éste último deriva del ácido linoleico.

A) ÁCIDO LINOLEICO:

El ácido linoleico es precursor de los eicosanoides de la serie 2 (dienoicas) a partir de la acción de la ciclooxigenasa y lipooxigenasa sobre el ácido araquidónico. Es un sustrato fundamental para la síntesis de prostaglandinas E₂ y F₂ (PGE₂, PGF₂), leucotrienos y del factor de agregación plaquetaria^{118, 119}.

Los requerimientos diarios de ácido linoleico son del 1-2% de las Kcal de la dieta¹⁴. Estos valores no deben superarse ya que el exceso de ácido linoleico tendría un efecto a tres niveles^{32, 78}:

- 1.- En el Sistema Reticuloendotelial formando depósitos de partículas lipídicas en los macrófagos que disminuyen la

capacidad de fagocitar bacterias y aclarar toxinas.

2.- En las membranas celulares modificando la permeabilidad y la composición de los receptores que activan la respuesta inmune disminuyendo la linfoproliferación a antígenos.

3.- En la producción de derivados eicosanoides. El exceso de ácido linoleico produciría un exceso de PGE_2 , PGF_2 y leucotrieno B_4 . Los niveles aumentados de PGE_2 tienen un fuerte carácter inmunosupresor⁷⁸. Sin embargo, las bajas concentraciones de PGE_2 se consideran necesarias para el proceso de maduración linfocitaria y la producción de anticuerpos¹⁴. En situación de estrés por agresión traumática o séptica, los macrófagos y monocitos muestran un incremento significativo en la síntesis de PGE_2 y esta prostaglandina, al alcanzar niveles elevados, produce efectos negativos en la respuesta inmune.

Estas alteraciones inmunológicas se han observado tanto en la en la respuesta humoral y celular. Se produce un estímulo para la producción de células T supresoras y disminuye la síntesis de anticuerpos. Además se ha señalado una disminución de la actividad presentadora de antígenos en los macrófagos⁹⁴.

La PGE_2 induce mecanismos de retroalimentación que inhiben la actividad de la interleuquina-1 e interleuquina-2. La IL-2 tiene un receptor específico sobre la superficie del linfocito¹²⁰. El complejo IL-2-receptor de membrana atraviesa la pared celular desencadenándose la activación linfocitaria. La PGE_2 perturba la interacción de la linfoquina IL-2 con su receptor sobre la superficie del linfocito, que se traduce en un potente efecto inmunosupresor^{121, 122, 123}. Éste influye sobre la

respuesta de otros componentes del sistema inmune y el desarrollo de sepsis y respuestas antitumorales.

El leucotrieno B₄ muestra efectos agonistas y antagonistas sobre los linfocitos T, activando las células supresoras e inhibiendo la formación de anticuerpos.

Estos efectos bioquímicos y tisulares que se producen con el aporte parenteral de ácido linoleico a altas dosis tienen traducción clínica. Se asocian con esteatosis hepática, proliferación ductal biliar, inflamación periportal, ictericia colostática y disminución de la capacidad pulmonar¹⁴.

B) ÁCIDO LINOLÉNICO:

El ácido linolénico está presente especialmente en el aceite de pescado. Es precursor del eicosapentanoico y de los eicosanoides de la serie 3 (trienoicas), precursor de la síntesis de la prostaglandina G₃ (PGE₃), que parece tener un mayor efecto inmunoestimulador que la PGE₂^{118, 124, 125, 126}.

Por otro lado, el eicosapentanoico inhibe competitivamente la utilización del ácido araquidónico por la ciclooxigenasa. También reduce la trombogénesis y disminuye la inflamación.

El aporte en la dieta parenteral o enteral de ácidos grasos ω-3 (alfa linolénico, eicosapentanoico) puede cambiar el patrón de formación de eicosanoides en el paciente, aumentando la resistencia a endotoxinas^{127, 128}.

Reduciendo la relación ω-6/ω-3 de la membrana macrofágica se puede disminuir la liberación de prostaglandinas dienoicas y de leucotrienos, interleuquina-1 y TNF^{30, 107, 129, 130}.

Mientras que el aporte de ácido linoleico y sus derivados debe

estar restringido en pacientes inmunodeprimidos, la administración de ácido linolénico podría ser beneficiosa para la recuperación de la respuesta inmune de estos individuos.

5.2. EMULSIONES DE LÍPIDOS DE CADENA LARGA.

En nutrición parenteral uno de los aspectos que presenta mayor controversia es la influencia negativa que las emulsiones lipídicas pueden ejercer sobre el sistema inmune. Actualmente se discute sobre la utilización de emulsiones de LCT al 100 % o emulsiones de MCT/LCT al 50 %¹³¹. Las diferencias inmunológicas de los dos tipos de emulsiones lipídicas se representan en la tabla siguiente:

	LCT	MCT
Saturación del Sistema Retículoendotelial	Sí	No
Linfoproliferación a antígenos	Disminuida	Normal
Producción citoquinas y TNF	Aumentada	Normal
Actividad Neutrófilos	Disminuida	Normal
Función Fagocítica	Pulmonar	Hepática
Capacidad Pulmonar	Disminuida	Normal
Producción de eicosanoides	Aumentada	Normal
Producción Prostaglandinas	Serie 2	Serie 3
Cociente Cooperador/Supresor	Disminuido	Normal
Actividad NK y LAK	Disminuida	Normal
Aclaramiento Bacteriano	Disminuido	Normal
Factores del Complemento	Disminuidos	Normal
Permeabilidad Membrana Celular	Disminuida	Normal

Diversos estudios demuestran que la infusión de emulsiones con LCT no altera la mayoría de los parámetros de función inmunitaria, como son la capacidad bactericida, quimiotaxis, adherencia, agregación, inmunidad humoral y síntesis de complemento³⁰. Incluso algunos autores¹¹¹ consideran que estas emulsiones pueden tener un efecto inmunoestimulador, encontrando un aumento de células T y de las subpoblaciones linfocitarias en sangre periférica.

Sin embargo, para Ball³² y Garnacho²⁶ las NPT basadas en LCT pueden deprimir la función inmunológica incrementando la susceptibilidad a complicaciones sépticas por su influencia en el Sistema Reticuloendotelial, el aumento en la producción de citoquinas y las alteraciones en los linfocitos.

1.- Sistema Reticuloendotelial:

Se ha descrito que las emulsiones basadas exclusivamente en LCT tienen un efecto negativo sobre la capacidad de respuesta del sistema inmunológico debido al exceso de ácido linoleico que aportan. Esta cantidad suponen el 10-20 % de las Kcal de la dieta cuando los requerimientos diarios son del 1-2 %.

Este exceso de lípidos se acumula en las células hepáticas de Kupffer y en el bazo en forma de depósitos que se traduce clínicamente en hepato-esplenomegalia. Este bloqueo por saturación de las células del Sistema Reticuloendotelial conlleva una disminución de la capacidad de los macrófagos de fagocitar bacterias y aclarar toxinas, alterando la quimiotaxis y la citotoxicidad leucocitaria¹⁴. Este efecto ha sido demostrado tanto en estudios experimentales como en ensayos clínicos^{132, 133, 134}.

Por otro lado, la alteración del Sistema Reticuloendotelial

hepático con la administración de LCT también produce una variación en la función fagocítica observada en el parénquima pulmonar. Estudios experimentales¹³⁵ encuentran una mayor captación pulmonar con estas emulsiones, mientras que cuando se administran MCT/LCT se encuentra una mayor captación hepática. Teóricamente esto puede acelerar la marginación de los neutrófilos en el endotelio pulmonar en especial si coexiste un Síndrome de Distrés Respiratorio del Adulto. Este hecho se ha relacionado con algunas complicaciones respiratorias que aparecen con la utilización de emulsiones de LCT¹³⁶.

2.- Citoquinas:

También existen resultados contradictorios en los estudios que analizan la influencia de las emulsiones lipídicas sobre los niveles de citoquinas. Así unos autores encuentran que estas emulsiones modifican las interacciones entre diferentes citoquinas^{121, 122}, mientras que otros encuentran un efecto inmunomodulador en las emulsiones a base de LCT porque aumentan la producción del TNF^{92, 131} y alteran la producción de otros inmunomoduladores a través de su acción sobre la síntesis de eicosanoides. El mecanismo por el que las emulsiones LCT aumentan los niveles de TNF no se conoce con exactitud. Una hipótesis sería el efecto que tienen los LCT sobre la producción de eicosanoides, formando PGE₂ y LTB₄. Estos derivados del ácido araquidónico podrían indirectamente inducir el aumento de la síntesis de TNF¹³⁷. Otro mecanismo alternativo podrían ser los cambios crónicos en la composición de los fosfolípidos de membrana secundarios a la NPT de larga duración con lípidos LCT que modificarían la permeabilidad celular y los receptores de membrana. Estos cambios podrían aumentar el estímulo de las endotoxinas sobre estos receptores, y consecuentemente la síntesis de TNF⁹².

3.- Linfocitos:

Se ha encontrado una disminución de las células Cooperadoras y un aumento de las células Supresoras con un descenso significativo del cociente células T Cooperadoras/Supresoras tras la utilización de emulsiones LCT y no se ha detectando con MCT^{92, 102}. Sin embargo, no existen diferencias en cuanto al número total de células T y Células NK¹⁰². Existen dos teorías que puede explicar la diferencia entre los efectos de LCT y MCT sobre la relación Cooperador/Supresor:

- La producción de PGE₂ a través de la vía del ácido araquidónico por los LCT que actuaría como un estímulo para el desarrollo y actividad de células T supresoras.
- Otra hipótesis explicativa es el descenso de la concentración de triglicéridos en el suero que se produce después de la utilización de MCT comparado con LCT en pacientes críticos. Como consecuencia, los linfocitos T circulantes son probablemente menos susceptibles a los efectos inmunosupresores de los triglicéridos.

Por otro lado, aunque no existen diferencias en cuanto al número total de células NK entre ambos regímenes de NPT, la actividad de las células NK y LAK (linfoquina activada killer) es significativamente más alta después de NPT con MCT^{120, 121, 122}.

Un estudio del grupo de Guillou¹²³ destaca el efecto negativo de la nutrición parenteral con LCT administrada preoperatoriamente en pacientes con neoplasia digestiva sobre la respuesta citotóxica celular antitumoral. Este efecto desaparece cuando se utiliza como fuente calórica sólo la glucosa o los lípidos MCT.

5.3. EMULSIONES DE MCT.

Los estudios de seguimiento de NPT con LCT como única fuente lipídica advertían sobre la repercusión que estos lípidos podían tener sobre el Sistema Inmune. Así, en el apartado anterior se ha comentado como pueden bloquear el Sistema Reticuloendotelial, disminuyendo la quimiotaxis, la citotoxicidad leucocitaria o el aclaramiento de endotoxinas^{131, 138, 139, 140}.

Tras comenzar a utilizarse en clínica humana mezclas de MCT y LCT se realizaron estudios analíticos comparando estas mezclas con las emulsiones LCT, demostrando algunos autores una mayor capacidad de aclaramiento bacteriano del huésped con las mezclas de MCT/LCT.

Hay varios estudios que sugieren que las emulsiones MCT/LCT pueden ser superiores a las LCT mediante sus diferentes efectos inmunomoduladores, especialmente en pacientes críticos y pacientes inmunocomprometidos^{111, 141}. La inclusión de MCT en NPT parece ser beneficiosa, por su baja regulación de la síntesis de eicosanoides, en grandes quemados, enfermedades neoplásicas, hepatopatías e inmunodeprimidos.

Las diferencias observadas entre los efectos de los MCT y LCT sobre la respuesta inmune se pueden explicar por:

- 1.- Las células de Kupffer del hígado no se afectan conservando la capacidad bactericida del Sistema Reticuloendotelial. Hay ensayos en pacientes que recibieron un trasplante hepático que muestran que el aclaramiento de albúmina sérica marcada con Tc 99, considerada un índice de función del Sistema Reticuloendotelial, no se altera con las emulsiones de MCT¹⁴².

2.- El descenso de aporte de ácido linoleico, que se consigue al incluir MCT en la NPT, reduce la producción de PGE₂ a través de la vía del ácido araquidónico. Se disminuye así el estímulo sobre las células de sangre periférica para la producción del TNF^{143, 144, 145}.

3.- Los triglicéridos poseen efectos inmunosupresores sobre el las células del sistema inmune. El descenso de la concentración sérica de triglicéridos después de la infusión de MCT disminuiría la susceptibilidad de las células inmunes a los efectos inmunosupresores de éstos. Diferentes autores han justificado la utilización de las emulsiones MCT/LCT por su rápida metabolización y aclaramiento plasmático, lo que a priori produciría una menor afectación inmunológica^{14, 111, 146}.

4.- En cuanto al Sistema del Complemento, se cree que las emulsiones MCT no lo afectan porque no bloquean el Sistema Reticuloendotelial hepático. Mientras, algunos estudios "in vitro" demuestran una disminución en la producción de los factores C2 y C4 por los macrófagos al utilizar emulsiones que contienen únicamente LCT¹⁴.

5.- Analizando el comportamiento de las diversas subpoblaciones linfocitarias mediante anticuerpos monoclonales, no se encuentran diferencias significativas entre ambos tipos de emulsiones, salvo en el cociente cooperador/supresor. Gogos y cols.¹⁰² refieren un descenso significativo en el cociente Cooperador/Supresor al utilizar emulsiones LCT que no aparece con las emulsiones MCT. Además, la actividad de las células NK también es significativamente más alta con emulsiones MCT⁹².

6.- Se ha demostrado, mediante test funcionales, que las

emulsiones que contienen MCT no interfieren con la actividad, morfología y citoquímica de los neutrófilos. Además, no inducen desviación de la fórmula leucocitaria hacia izquierda, característica de la infección e inflamación aguda. Estos cambios pueden depender de la cantidad de grasa administrada con la NPT, y solo se han descrito en pacientes con NPT de larga duración¹⁴².

7.- La NPT prolongada se asocia a atrofia de la mucosa intestinal^{147 148}. Los cuerpos cetónicos producidos en grandes cantidades durante la infusión de MCT podrían ser un buen sustrato para la mucosa intestinal. De este modo, la NPT con MCT protegería la integridad de la barrera intestinal, reduciendo la traslocación bacteriana y la salida de toxinas del intestino^{38, 124, 149 150}.

IV.- PACIENTES Y MÉTODOS

1.- DISEÑO.

Ensayo clínico aleatorio triple ciego.

Se ha realizado en el Servicio de Cirugía General y de Aparato Digestivo del Hospital Universitario de Getafe, en colaboración con el Servicio de Cuidados Intensivos y de Farmacia. La duración del estudio ha sido de dos años, desde 1994 hasta 1996.

2.- POBLACIÓN DE ESTUDIO

2.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN.

Pacientes mayores de 18 años de edad con patología quirúrgica del tubo digestivo que requieran tratamiento con NPT. La patología puede ser benigna o maligna y la cirugía programada o urgente.

Las indicaciones generales de NPT están descritas en el apartado 1.4. de la Introducción. En el estudio también se han incluido aquellos pacientes con una expectativa de tratamiento postoperatorio con NPT igual o superior a 5 días.

Todos los pacientes recibieron la profilaxis antibiótica según los protocolos establecidos en el Hospital. El protocolo fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital. Todos los pacientes fueron informados de las características del ensayo aceptando por escrito su participación en el mismo.

2.2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.

- A) Expectativa de vida tras la cirugía inferior a 90 días.
- B) Antecedentes de intervención quirúrgica en los 30 días previos.
- C) Tratamiento preoperatorio con NPT en los 15 días precedentes a la inclusión en el estudio.
- D) Enfermedades asociadas que puedan interferir con el protocolo de NPT. A continuación se mencionan los criterios que definen cada entidad clínica.

1.- Enfermedad hepática definida como uno de los siguientes cuadros:

- a) Hipertensión portal con sangrado gastrointestinal en el

momento del ingreso.

b) Ascitis clínica de origen hepatocelular.

c) Bilirrubina superior a 3 mg/100 ml de origen hepatocelular.

d) Albúmina sérica menor de 30 g/l con hipertensión portal.

e) Encefalopatía grado II o superior.

f) Diagnóstico clínico de hepatitis alcohólica.

2.- Enfermedad renal definida con uno de los siguientes criterios:

a) Creatinina plasmática mayor de 4 mg/100 ml.

b) Diálisis peritoneal crónica o hemodiálisis.

3.- Hiperlipidemias adquiridas severas o familiares de cualquier tipo.

4.- Enfermedad cardíaca grave definida por uno de los siguientes criterios:

a) Infarto de miocardio en los 6 meses anteriores al ingreso.

b) Insuficiencia cardíaca grave clase IV o superior de la NYHA.

5.- Enfermedad neurológica grave definida por uno de los siguientes criterios:

a) Accidente cerebrovascular con déficit neurológico persistente en los últimos seis meses.

b) Déficit neurológico severo que requiera ingresos hospitalarios prolongados.

c) Trauma craneal grave con un índice de Glasgow igual o inferior a 9 al ingreso.

6.- Enfermedad pulmonar definida como la necesidad de oxígeno suplementario en reposo.

7.- Alteraciones graves de la coagulación definidas como uno de los siguientes criterios:

a) Tiempo de protrombina dos veces el valor normal.

b) Tiempo de tromboplastina parcial dos veces el normal.

c) Cifra de plaquetas inferior a 50.000/ml.

8.- Enfermedades infecciosas transmitidas por contacto con la sangre, productos derivados de la sangre u orina: hepatitis B, C y HIV.

2.3. PÉRDIDAS.

1.- Casos perdidos: Se entiende por pérdidas aquellos casos en los que, tras el proceso de asignación, no se ha determinado el criterio de evaluación o de respuesta. Incluimos aquí:

a) Aquellos pacientes que pueden ser alimentados por otra vía distinta de la NPT, alcanzando los requerimientos calóricos en los primeros 5 días de tratamiento.

b) Pacientes que presentan complicaciones graves metabólicas que contraindican la NPT.

c) Cuando el paciente solicita voluntariamente retirarse del ensayo clínico.

2.- Casos retirados: Se entiende por retiradas aquellos sujetos incluidos en el estudio en los que se ha determinado el criterio

de evaluación, pero que el investigador no incluye en el análisis.

3.- Casos inelegibles: Se entiende por inelegibles aquellos sujetos incluidos en el estudio y asignados a un grupo, pero que a "posteriori no cumplen los criterios de inclusión".

3.- DIETAS Y ALEATORIZACIÓN.

En el ensayo se han utilizado dos dietas de NPT. Están registradas en los protocolos de nutrición del hospital como dieta estándar y de estrés. Cada una tiene una composición y un aporte calórico diferente pero en ambas la cantidad de grasas es similar.

Estas dietas contienen una mezcla de hidratos de carbono, lípidos y proteínas con las cantidades de oligoelementos y vitaminas recomendadas por las sociedades científicas internacionales (RDA, Recommend Dietary Allowences).

La dieta estandar está compuesta de 15 g de nitrógeno, 300 g de glucosa y 100 g de lípidos. Proporciona 1.03 kcal/cc y contiene un 16 % de proteínas, 46% de glucosa y un 38% de grasas. La osmolaridad es de 1.570 mOsm/kg con una relación de kcal no proteicas/g de nitrógeno de 146:1 en forma de aminoácidos cristalinos.

La dieta de estrés consta de 20 g de nitrógeno, 400 g de glucosa y 100 g de lípidos. Proporciona 1.2 kcal/cc y contiene un 17% de proteínas, 51% de glucosa y un 32% de grasas. Tiene una osmolaridad de 1.570 mOsm/kg con una relación de kcal no proteicas/g de nitrógeno de 130:1 en forma de aminoácidos cristalinos.

Las necesidades calóricas de todos los pacientes candidatos a NPT se calcularán de acuerdo con la fórmula de Harris-Benedict (HB) según lo descrito en el apartado 1.2. de la Introducción. El factor de estrés se ajusta diariamente en función del estado clínico del paciente. El médico prescriptor determina los requerimientos energéticos, solicitando el tipo de dieta y el volumen de NPT a administrar a cada paciente al Servicio de Farmacia.

La NPT debe iniciarse en las primeras 48 horas del diagnóstico y/o ingreso hospitalario y debe suspenderse cuando el paciente reciba el 50 % de los requerimientos calóricos por vía enteral u oral.

La NPT se administró en perfusión continua mediante bomba y en bolsas envasadas en Farmacia. Las bolsas se rotularon con el nombre del paciente, número de historia, fecha de preparación y administración y número de caso.

El Servicio de Farmacia realizó la randomización de todos los pacientes que cumplían los criterios mencionados según una lista de números aleatorios no estratificados obtenida con ordenador, clasificándolos en dos grupos: LCT y MCT. En cada grupo, los pacientes recibían diariamente la mezcla y el volumen de nutrición pautada por el médico.

En el grupo LCT, los lípidos administrados proceden de una emulsión de aceite de soja que contiene únicamente triglicéridos de cadena larga (Intralipid® 20%). En el grupo MCT, los lípidos administrados contienen una mezcla de triglicéridos de cadena media y de triglicéridos de cadena larga al 50 % (Lipofundin® 20%). La randomización y el triple ciego fueron mantenidos durante todo el ensayo clínico.

4.- DEFINICIÓN DE LAS COMPLICACIONES INFECCIOSAS.

Dos observadores independientes y ciegos recogieron los datos de todos los pacientes hasta la finalización del estudio.

Las complicaciones infecciosas se registraron de acuerdo a los criterios establecidas previamente por Garner y colaboradores¹⁵¹.

4.1. ABSCESO INTRAABDOMINAL.

El absceso intraabdominal (también denominado infección de órgano-espacio o de cavidades) se define¹⁵² como la infección que aparece en los 30 días siguientes al acto quirúrgico en un área circunscrita de la cavidad peritoneal. El diagnóstico se establece con al menos uno de los siguientes criterios:

- 1.- Exudado purulento mantenido extraído por un drenaje localizado en la cavidad peritoneal en el acto operatorio.
- 2.- Colección o absceso intrabdominal, según la evidencia clínica, con comprobación radiológica con CT abdominal o por examen directo durante el drenaje quirúrgico.

En ambos casos, será necesario obtener un cultivo del absceso o colección con hallazgos de gérmenes del tracto digestivo. Ocasionalmente, una infección intraperitoneal que drene a través de la incisión sin reintervención se considerará como absceso intraabdominal.

4.2. BACTERIEMIA.

Hemos diferenciado la bacteriemia asociada a un catéter intravenoso (sepsis por catéter) y la bacteriemia no asociada a catéter¹⁵¹. Los cultivos de la punta del catéter se obtendrán por cambio de la vía venosa de acceso o por recambio del catéter con guía metálica según técnica de Seldinger.

a) Asociada a catéter. Cualquiera de los criterios siguientes:

* Hemocultivo y cultivo de la punta del catéter positivos al mismo tipo de germen.

* Hemocultivo positivo con cultivo de la punta del catéter negativo, pero sin evidencia de infección en otro foco anatómico distinto del catéter.

* Presencia de fiebre $> 38^{\circ}\text{C}$, escalofríos o hipotensión con un germen contaminante de la piel aislado en dos hemocultivos obtenidos por separado en ausencia de otro foco de infección.

b) No asociada a catéter:

* Hemocultivo positivo con evidencia de infección en otro foco anatómico distinto del catéter. Este foco debe tener confirmarse bacteriológica y el germen debe ser coincidente con el hemocultivo.

4.3. SEPSIS.

Hemos aceptado los criterios de Bone¹⁵³ que define el síndrome de sepsis como la evidencia clínica de infección con:

- Taquipnea (> 20 respiraciones/minuto, >10 l/m de volumen minuto en ventilación mecánica).

- Taquicardia (> 90 lpm)
- Hipertermia (> 38.3°C central) o hipotermia (<35.6°C).
- Perfusión periférica insuficiente, definida como:
 - * Hipoxemia ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 280$), sin otra causa cardíaca o pulmonar.
 - * Determinación patológica de ácido láctico.
 - * Oliguria con diuresis inferior a 0.5 ml/kg/hora en pacientes con sondaje vesical.

Se considera shock séptico cuando el síndrome de sepsis se asocia con hipotensión definida como tensión arterial sistólica inferior a 90 mm Hg o descenso de más de 40 mm Hg sobre la tensión arterial sistólica basal durante una hora tras un aporte de volumen adecuado, sin medicación hipotensora y descartándose otras causas de shock (cardiogénico, pulmonar o hipovolémico).

4.4. NEUMONÍA.

La neumonía debe diferenciarse de otras infecciones del tracto respiratorio inferior. Los criterios de neumonía incluyen criterios clínicos, analíticos y radiológicos. Los cultivos de esputo obtenidos por expectoración no son útiles para diagnosticar la neumonía pero identifican el agente etiológico y la sensibilidad microbiana¹⁵¹. Los signos radiológicos deben establecerse por controles radiológicos seriados por su mayor sensibilidad y especificidad en el enfermo postquirúrgico.

Los criterios de neumonía son cualquiera de los siguientes:

- 1.- Crepitantes o matidez a la percusión del tórax más uno de los siguientes:

- a) Expectoración purulenta o cambio en las características del esputo.
- b) Aislamiento de gérmenes en el hemocultivo.
- c) Aislamiento del germen en muestras obtenidas por aspiración transtraqueal, cepillado bronquial o biopsia.

2.- El examen radiológico del tórax muestra un infiltrado nuevo o progresivo, consolidación, cavitación o derrame pleural más uno de los siguientes:

- a) Expectoración purulenta o cambio en las características del esputo.
- b) Aislamiento de gérmenes en el hemocultivo.
- c) Aislamiento del germen en muestras obtenidas por aspiración transtraqueal, cepillado bronquial o biopsia.
- d) Aislamiento del virus o detección del antígeno en las secreciones respiratorias.
- e) Título de anticuerpos diagnóstico IgM o elevación de anticuerpos IgG cuatro veces su valor en una pareja de muestras.
- f) Evidencia histopatológica de neumonía.

4.5. INFECCIÓN DE LA HERIDA QUIRÚRGICA.

La infección de la herida quirúrgica se define¹⁵³ como la infección que ocurre en los 30 días siguientes a la cirugía que afecta a la piel y tejido subcutáneo de la incisión quirúrgica y que a veces puede extenderse a la fascia y planos musculares. Para establecer el diagnóstico de infección incisional deben cumplir al menos uno de los siguientes criterios:

- 1.- Drenaje purulento a través de la incisión, pero no de un órgano o espacio.
- 2.- Cultivos positivos de líquidos o tejidos de la incisión obtenidos asépticamente.
- 3.- Presencia de dolor, edema localizado, eritema y calor, y la herida es abierta deliberadamente por el cirujano salvo que el cultivo sea negativo.
- 4.- Dehiscencia espontánea de la profundidad de la incisión cuando el paciente presenta fiebre $> 38^{\circ}\text{C}$ o dolor salvo que el cultivo sea negativo.
- 5.- Se halla un absceso o cualquier otra evidencia de infección que afecta a la incisión al realizar un examen directo, durante la reoperación o mediante examen radiológico.

Se excluyen de este apartado los eritemas superficiales, el drenaje purulento por los puntos de sutura o las infecciones secundarias a electrocoagulación.

5.- VARIABLES DEL ESTUDIO.

Se diseñó un documento (apéndice 1) que facilitase la recogida de los datos del estudio, su codificación y posterior procesamiento, de forma que toda la información relevante de cada uno de los sujetos quedase registrada y disponible.

Los datos demográficos, el diagnóstico al ingreso, las enfermedades subyacentes y los valores de laboratorio se registraron prospectivamente. El APACHE II se utilizó para evaluar la severidad de la enfermedad. La albúmina, la prealbúmina, la proteína ligada al retinol, la transferrina, el colesterol y los triglicéridos en el plasma y los linfocitos sanguíneos se determinaron preoperatoriamente, y los días 1, 3, 7, 14 y 30 tras la cirugía y cuando se suspendió la NPT.

El seguimiento de los pacientes comprende la monitorización del estado nutricional y de los controles de seguridad, utilizando para ello la ficha de recogida de datos.

Los datos a recoger son:

5.1. IDENTIFICACIÓN Y DEMOGRÁFICOS.

Se registrará el día de ingreso (DPO#1) en los casos con cirugía electiva o durante primeras 24 horas de postoperatorio en los casos con cirugía urgente.

- * Nombre, apellidos y nº de historia clínica.
- * Edad, sexo y raza.
- * Peso usual, peso al ingreso y talla.
- * Tipo de ingreso : programado o urgente.

5.2. INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN.

- * Diagnóstico principal
- * Indicación de NPT.
- * Cirugía previa.
- * NPT previa.
- * Esperanza de vida.
- * Diagnósticos secundarios.
- * Día de ingreso hospitalario
- * Día de la intervención.

Todo paciente excluido se desecha sin más seguimiento.

5.3. SEGUIMIENTO.

A) VALORACIÓN NUTRICIONAL

Se compone de:

a) Valoración nutricional subjetiva (VNS). Clasifica a los pacientes en:

- * normonutridos
- * malnutridos moderadamente
- * muy malnutridos

b) Parámetros bioquímicos y hematológicos:

- * albúmina
- * prealbúmina
- * proteína ligada al retinol (PLR)
- * transferrina

- * linfocitos
- * balance nitrogenado
- * colesterol
- * triglicéridos

c) Peso

d) Aporte calórico previsto y calculado.

B) CONTROL METABÓLICO

El control metabólico incluye los rutinarios de todo paciente en tratamiento con NPT. Así:

- * Signos vitales, balance hídrico y peso.
- * Glucemia.
- * Urea
- * Electrolitos:
 - Sodio.
 - Potasio.
 - Cloro.
 - Calcio.
 - Fósforo.
 - Magnesio.
- * Proteínas totales y albúmina.
- * Test de función hepática:
 - AST.
 - ALT.
 - Gamma GT.

- LDH.

*** Parámetros hematológicos:**

- Hematocrito.

- Hemoglobina.

- Leucocitos.

*** Coagulación:**

- Tiempo de protrombina.

- Tiempo de Cefalina.

*** Nivel lipídico:**

- Triglicéridos

- Colesterol.

*** Orina:**

- Glucosuria.

- Cuerpos cetónicos.

El primer día del ingreso a todo paciente candidato sin presentar ningún criterio de exclusión se le realizarán:

- APACHE II.

- Valoración nutricional.

- Control metabólico.

- Inclusión en la randomización.

La valoración nutricional y el control metabólico se repetirán el día de la cirugía (DPO#X) en caso de que no coincida con DPO#1 y antes de la intervención, y a los 3, 7, 14 y 30 días de la inclusión en la randomización.

El control de infecciones se realizará siempre que haya

sospecha de su existencia, realizando las pruebas que se consideren más adecuadas en cada caso.

El día del alta (DPO#A): a los 30 días, en el momento de alta o éxitus:

- Estado del paciente: vivo, hospitalizado, muerto.
- Estancia hospitalaria (días).
- Estancia en UCI (días).
- Días de seguimiento del protocolo.
- Días de NPT.

5.4. TIPO DE NUTRICIÓN.

Se ha denominado tipo de nutrición asignándole los valores 0 para el grupo tratado con grasas LCT y 1 para el grupo tratado con grasas MCT.

5.5. COMPLICACIONES INFECCIOSAS Y MORTALIDAD.

A continuación se refieren las variables definidas para cada complicación y los códigos utilizados para cada categoría:

COMPLICACIÓN	VARIABLE	CÓDIGO	
Absceso intraabdominal	c-ai	0=No	1=Sí
Bacteriemia	c-bact	0=No	1=Sí
Sépsis por catéter	c-scat	0=No	1=Sí
Neumonía	c-neu	0=No	1=Sí
Infección herida quirúrgica	c-ihq	0=No	1=Sí
Mortalidad	causa	0=Alta	1=Éxitus

6.- ESTUDIO ESTADÍSTICO

6.1. TAMAÑO MUESTRAL.

Se consideró como tasa de incidencia de complicaciones sépticas del paciente quirúrgico y/o con criterios de malnutrición, aproximadamente, el 40 %. Se estimó que un efecto clínicamente importante sería la variación de las complicaciones infecciosas con la NPT con MCT en un 15%. Se consideró una hipótesis bilateral con un error α del 0.05% y una potencia del 80%. El tamaño muestral estimado para cada grupo fue de 49 pacientes.

Atendiendo a la ética del ensayo clínico, se protocolizaron evaluaciones periódicas de los resultados para descartar posibles efectos secundarios, complicaciones, etc., que aconsejaran la finalización anticipada del protocolo. De este modo se contrastaron los resultados cada 25 pacientes incluidos en el estudio.

6.2. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

El análisis estadístico se hizo por intención de tratar. El paquete estadístico utilizado fue el SPSS.

Para el análisis univariante se utilizó un test de la Chi cuadrado estimando el riesgo relativo. Para el análisis multivariante, se realizó una regresión logística. La estancia media postoperatoria se normalizó mediante el logaritmo neperiano. La normalidad se comprobó mediante el test de Kolmogorov.

A continuación detallamos la estrategia utilizada para ajustar el modelo de regresión logística que ha permitido estimar el efecto del tipo de lipido de la NPT (factor de estudio) en presencia de variables de confusión clínicamente relevantes (cáncer y tipo de cirugía urgente

o programada), analizando el posible efecto de interacción entre el tipo de lípido y la presencia o ausencia de enfermedad neoplásica (grupo*cáncer).

Los elementos fundamentales para efectuar este ajuste se concretan en los tres pasos siguientes:

1.-Valorar la interacción grupo*cáncer con pruebas de significación estadística, manteniendolo en el modelo si la prueba de significación es estadísticamente significativa.

2.- Valorar la confusión sin aplicar pruebas de significación estadística, eliminando del modelo aquellas variables que no produzcan un cambio clínicamente importante en la morbilidad y mortalidad postoperatoria.

3.- Cuando se obtenga un subconjunto de variables de control con un análogo grado de ajuste se elegirá el que estime con mejor precisión (menor error estandar) la razón de Odds.

Todo este proceso debe realizarse siguiendo el principio jerárquico enunciado por Bishop en 1975¹⁵⁴. La norma jerárquica se enuncia así:

“Una familia de modelos jerárquicos se define como una familia tal que si se elimina un término cualquiera (coeficiente nulo), todos los términos de mayor orden en los que intervenga también deben ser eliminados. Y a la inversa, si se incluye un término (con coeficiente no nulo) todos sus términos de menor orden también deberán estar presentes en el modelo”.

De esta manera, la ecuación del modelo máximo a estimar es:

$$\text{Logit} = \text{cte} + \beta (\text{grupo}) + \gamma (\text{cáncer}) + \delta (\text{grupo*cáncer})$$

A continuación se procede a la estimación de parámetros con el procedimiento LOGISTIC REGRESSION del sistema SPSS (versión 6.0).

Se ha utilizado el método de inclusión por pasos (forward stepwise). Este procedimiento incluye en el modelo de forma secuencial las variables predictoras que cumplen el criterio de inclusión y las excluye cuando en algún paso cumplen el criterio de exclusión.

En el análisis realizado se incluyeron las variables con los valores $p \leq 0.05$ (PIN) en la prueba de la razón de verosimilitud (LR) y se excluyeron cuando $p \geq 0.1$ (POUT). Los criterios de convergencia asumidos directamente por el programa son LCON (0.01) y BCON (0.001).

La ecuación de regresión logística permite estimar las probabilidades de observar la respuesta ($y=1$) para un determinado patrón de valores de las variables predictoras (x).

$$\Pr(y = 1/x) = \pi_x = \frac{1}{1 + e^{-(\text{cte} + \beta x + \beta_1 x_1)}}$$

En el tipo de diseño utilizado esta ecuación permite estimar directamente la incidencia acumulada, y su cociente estima el riesgo relativo (RR).

V.- RESULTADOS

1.- CASUÍSTICA.

El ensayo clínico comenzó en octubre de 1.994 y finalizó en octubre de 1996. Durante ese período de tiempo se intervinieron 889 pacientes en el Servicio de Cirugía General y Digestivo. Necesitaron soporte nutricional parenteral 72 pacientes (8%). La indicación de NPT más frecuente fue la desnutrición (60%), mientras que el 40 % restante fue por intolerancia digestiva secundaria a la enfermedad y/o procedimiento quirúrgico. En los pacientes desnutridos el IRN medio fue de 82 ± 12 , la albúmina de 29 ± 9 g/l y la prealbúmina de 137 ± 9 mg/l (tabla VIII).

No fueron incluidos en el ensayo clínico 15 pacientes: 9 por enfermedades graves asociadas, 3 porque rechazaron participar en el estudio, 2 porque tenían antecedentes de cirugía y NPT previa, y el último por expectativa de vida corta (tabla IX).

Los datos descriptivos, morbilidad postoperatoria y evolución de cada uno de los 57 pacientes se muestran en las tablas X, XI y XII.

La edad media fue de 66 años con un ligero predominio del sexo femenino (56%). Un 12% tenía criterios de sepsis al ingreso (tabla XIII).

Todos los pacientes fueron operados. En un 25% de los casos, el tratamiento quirúrgico fue por un proceso urgente. Cuando el diagnóstico fue de malignidad, este porcentaje fue del 6% pero cuando se trataba de una patología benigna aumentó hasta el 55% (tabla XIV).

La complicación infecciosa más frecuente fue la infección de la herida quirúrgica (23 %). El 21% de los pacientes desarrollaron

durante el postoperatorio un absceso intrabdominal con confirmación macroscópica y/o radiológica. Un 12 % de los pacientes tuvieron una neumonía con confirmación clínica y radiológica, y un 9 % una sepsis por catéter (tabla XV).

En el grupo con patología inflamatoria y/o benigna, la complicación más frecuente fue el absceso de pared (41%), seguida del absceso intraabdominal (32%); mientras que en el grupo con patología maligna fue el absceso intraabdominal (14%). La mortalidad postoperatoria y la estancia hospitalaria fue más alta en el primer grupo (tabla XV).

La mortalidad postoperatoria de la muestra analizada fue del 26 %, siendo significativamente más alta ($p < 0.03$) en los pacientes tratados con cirugía urgente (50%) que en los tratados con cirugía programada (19%). Todas las complicaciones postoperatorias fueron también más altas en el grupo operado de urgencias (tabla XVI). La infección de la herida quirúrgica alcanzó significación estadística ($p < 0.009$) siendo el riesgo 3.6 veces más alto que cuando la intervención fue programada. Esta modificación del efecto según el tipo de cirugía se analizará en el análisis de los resultados de cada grupo de tratamiento.

2.- COMPARABILIDAD DE LOS GRUPOS.

Se randomizaron 57 pacientes. Hubo 2 casos perdidos en los que no se evaluó la morbilidad y mortalidad postoperatoria por tolerar la nutrición enteral recibiendo un aporte calórico adecuado al 5º día postoperatorio; 5 casos fueron retirados del protocolo por fallecer en las primeras 48-72 horas tras la intervención y, finalmente, un caso fue considerado inelegible por comprobar que se trataba de un tumor irreseccable durante la laparotomía exploradora (tabla IX).

Aleatoriamente, según una lista de números aleatorios sin estratificación, 26 pacientes fueron asignados al grupo MCT y 31 al grupo LCT. Al primer grupo pertenecía un caso perdido y 3 casos retirados, mientras que en el grupo LCT había otro caso perdido, 2 casos retirados y un caso inelegible.

2.1. GRUPO MCT.

Estaba formado por 26 pacientes, 14 varones (53%) y 12 hembras (47 %). La edad media fue de 65 años. El índice APACHE II fue de 9 puntos. El 73 % de los casos fueron operados de manera programada y el resto con cirugía urgente. Sólo 3 pacientes (12 %) cumplían criterios de sepsis (tabla XIII).

Tenían un diagnóstico de patología neoplásica maligna 12 pacientes (46 %): 9 estaban localizados en estómago y 3 en la región colo-rectal. Todos fueron operados con cirugía electiva (tabla XIV).

Tenían un diagnóstico de patología benigna o inflamatoria 14 pacientes (54 %): 3 peritonitis por perforación de víscera hueca, 2 hemorragias digestivas, 2 isquemias intestinales, 2 pancreatitis y en los 5 restantes había un pseudoquiste pancreático, una hidatidosis

hepática, un hemoperitoneo postraumático, una enfermedad de Crohn y una colitis ulcerosa. La mitad de estos pacientes fueron tratados con cirugía urgente (tabla XIV).

Los parámetros nutricionales preoperatorios medios de esta muestra fueron: albúmina de 28 g/l, prealbúmina de 134 mg/l y proteína ligada al retinol de 23 mg/l (tabla VIII).

La estancia media postoperatoria fue de 16 días. Recibieron NPT durante 12 días con un aporte calórico medio de 2478 calorías/día (tabla XVII).

2.2. GRUPO LCT.

Estaba formado por 31 pacientes, 11 varones (35 %) y 20 hembras (65 %). La edad media fue de 67 años. El índice APACHE II fue de 9 puntos. El 77 % de los casos fueron operados de manera programada. Sólo 4 pacientes (13 %) cumplían criterios de sepsis al ingreso (tabla XIII).

Tenían un diagnóstico de patología neoplásica maligna 23 pacientes (74 %): 19 estaban localizados en estómago, 2 en la región colo-rectal, 1 en esófago y otro en páncreas. Sólo 2 pacientes (9 %) fueron intervenidos de urgencia (tabla XIV).

Tenían un diagnóstico de patología benigna o inflamatoria 8 pacientes (26%): 3 hemorragias digestivas, 2 isquemias intestinales, 1 peritonitis por perforación de víscera hueca, 1 pancreatitis y 1 estenosis duodenal. Fueron tratados con cirugía urgente 5 pacientes (63 %) (tabla XIV).

Los parámetros nutricionales preoperatorios medios de esta muestra fueron: albúmina de 30 g/l, prealbúmina de 140 mg/l y proteína ligada al retinol de 20.5 mg/l (tabla VIII).

La estancia media postoperatoria fue de 21 días. Recibieron NPT durante 14 días con un aporte calórico medio de 2383 calorías/día (tabla XVII).

No hubo diferencias significativas respecto a la edad, sexo, cirugía electiva, APACHE II y presencia de sepsis al ingreso entre el grupo MCT y el LCT. (Tabla XIII).

Tampoco hubo diferencias significativas en el número de días con NPT e ingesta calórica administrada entre los dos grupos (tabla XVII).

Las diferencias halladas en los parámetros nutricionales entre el grupo MCT y el grupo LCT no alcanzaron significación estadística (tabla VIII).

Observamos diferencias significativas en la distribución de los pacientes con patología maligna en cada uno de los grupos. En el grupo LCT había más pacientes con cáncer (23 pacientes, 74 %), que en el grupo MCT (12 pacientes, 43 %) (tabla XIV). Esta diferencia alcanzó significación estadística ($p < 0.05$). Esta variable de confusión se controló en el análisis estadístico con una regresión logística.

3.- ESTUDIO ANALÍTICO: MCT vs LCT.

Había diferencias estadísticamente significativas entre el grupo MCT y el LCT en la incidencia acumulada de absceso intraabdominal y en la mortalidad postoperatoria.

No hubo diferencias significativas entre ambos grupos en las otras complicaciones infecciosas postoperatorias analizadas: neumonía, sepsis por catéter, bacteriemia o infección de la herida quirúrgica (tabla XVIII y XIX).

3.1. ABSCESO INTRAABDOMINAL.

La incidencia de esta complicación fue menos frecuente en el grupo tratado con lípidos MCT en la NPT ($p=0.008$). Además, la intensidad de este efecto varió significativamente ($p=0.018$) según la patología benigna o maligna de la enfermedad (tabla XX).

En los pacientes diagnosticados con un cáncer, hubo un 2% de absceso intraabdominal en el grupo MCT y un 21.4% en el LCT siendo el riesgo relativo casi 11 veces menor en el grupo tratado con lípidos MCT. Esta diferencia no dependía del tipo de cirugía programada o urgente ($p=0.68$).

En los pacientes diagnosticados con una enfermedad inflamatoria y/o benigna, hubo un 13% de absceso intraabdominal en el grupo MCT y un 66.8% en el LCT, siendo el riesgo relativo 5 veces menor en el grupo tratado con lípidos MCT. Esta diferencia tampoco dependía del tipo de cirugía programada o urgente ($p=0.68$).

3.2. MORTALIDAD POSTOPERATORIA.

La mortalidad fue menos frecuente en el grupo tratado con lípidos MCT en la NPT ($p=0.05$). Además, la intensidad de este efecto varió significativamente ($p=0.018$) según el tipo de cirugía programada o urgente. Sin embargo, esta relación fue independiente de la naturaleza benigna o maligna de la enfermedad ($p=0.945$).

En los pacientes tratados con cirugía programada, la mortalidad fue del 9.1% en el grupo MCT y del 28.9% en el LCT, siendo el riesgo relativo 3 veces menor en el grupo tratado con lípidos MCT (tabla XXI).

En los pacientes tratados con cirugía urgente, la mortalidad fue del 33.1% en el grupo MCT y del 66.8% en el LCT, siendo el riesgo relativo 2 veces menor en el grupo tratado con lípidos MCT.

4.-CÁLCULO ESTADÍSTICO.

Nº total de casos: 57

Nº de casos incluidos en el análisis: 57

	Valor	Frec.	Código
			(1)
CÁNCER			
NO	0	22	1,000
SI	1	35	-1,000
GRUPO			
LCT	0	31	1,000
MCT	1	26	-1,000

Nota: Las variables categorizadas como 0,1 han sido recodificadas según se indica anteriormente.

Interacciones: CÁNCER(1) por GRUPO(1)

4.1 ANÁLISIS UNIVARIANTE.**4.1.1. PATOLOGÍA MALIGNA**

CÁNCER (cáncer) por GRUPO (tipo lípidos)

	GRUPO		
CÁNCER	LCT	MCT	
Nº			
%			
NO	8	14	22
	25.8	53.8	38.6
SI	23	12	35
	74.2	46.2	61.4
	31	26	57

Chi-Cuadrado	Valor	gl	Significación
Pearson	4,69101	1	,03032
Corrección Continuidad	3,58248	1	,05839
Likelihood Ratio	4,73455	1	,02956
Mantel-Haenszel test	4,60871	1	,03181

Mínima Frecuencia Esperada - 10,035

Nº casos perdidos: 0

4.1.2. CIRUGÍA URGENTE

QUR (cirugía urgente) por GRUPO (tipo lípidos)

GRUPO

QUR

Nº	GRUPO		
%	LCT	MCT	
NO	24	19	43
	77.4	73.1	75.4
SI	7	7	14
	22.6	26.9	24.6
	31	26	57

Chi-Cuadrado	Valor	gl	Significación
Pearson	,14391	1	,70443
Corrección Continuidad	,00496	1	,94384
Likelihood Ratio	,14355	1	,70477
Mantel-Haenszel test	,14138	1	,70691

Mínima Frecuencia Esperada - 6,386

Nº casos perdidos: 0

A) MORTALIDAD

CAUSA (causa alta) por QUR (cirugía urgente)

QUR

CAUSA

N°			
%	NO	SI	
ALTA	35	7	42
	81.4	50.0	73.7
EXITUS	8	7	7
	18.6	50.0	50.0
	43	14	57

Chi-Cuadrado	Valor	gl	Significación
-----	-----	---	-----
Pearson	5,36860	1	,02050
Corrección Continuidad	3,87158	1	,04911
Likelihood Ratio	4,97619	1	,02570
Mantel-Haenszel test	5,27442	1	,02164

Test Exacto Fisher:

Unilateral	,02755
Bilateral	,03442

Mínima Frecuencia Esperada - 3,684

Celdas con Frecuencia Esperada < 5 - 1/4 (25,0%)

N° casos perdidos: 0

B) HERIDA QUIRÚRGICA

C_IHQ (Infección herida quirúrgica) por QUR (cirugía urgente)

QUR

C-IHQ

Nº			
%	NO	SI	
NO	37	7	44
	86.0	50.0	77.2
SI	6	7	13
	14.0	50.0	22.8
	43	14	57

Chi-Cuadrado	Valor	gl	Significación
Pearson	7,79474	1	,00524
Corrección Continuidad	5,88173	1	,01530
Likelihood Ratio	7,04818	1	,00793
Mantel-Haenszel test	7,65799	1	,00565

Test Exacto Fisher:

Unilateral	,00983
Bilateral	,00983

Mínima Frecuencia Esperada - 3,193

Celdas con Frecuencia Esperada < 5 - 1/4 (25,0%)

Número de casos perdidos: 0

4.2 REGRESIÓN LOGÍSTICA.

4.2.1. ABSCESO INTRAABDOMINAL

Variable: absceso intraabdominal (c-ai)

Bloque nº 0. -2 Log Likelihood 58,670461

* Constante es incluida en el modelo.

Clasificación según C_AI

Predicha

Observada

	NO	SI	%
NO	45	0	100,00%
SI	12	0	,00%

Global 78,95%

----- Variables incluidas en la Ecuación -----

Variable	B	S.E.	Wald	gl	Sig	R	Exp(B)
Constante	-1,3217	,3249	16,5507	1	,0000		

Bloque Nº 1. Método: Forward Stepwise (LR)

----- Variables no incluidas en la Ecuación -----

Chi-cuadrado Residual 12,023 con 4 gl, Sig = ,0172

Variable	Score	gl	Sig	R
GRUPO(1)	5,1342	1	,0235	,2311
CÁNCER(1)	2,4984	1	,1140	,0922
QUR	2,4002	1	,1213	,0826
CÁNCER(1) por GRUPO(1)	,2889	1	,5909	,0000

A) GRUPO (tipo lípidos)

-2 Log Likelihood 53,087

Prueba de Bondad 56,998

	Chi-Cuadrado	gl	Significación
Modelo Chi-Cuadrado	5,583	1	,0181

Classificación según C_AI

Predicha

Observada

	NO	SI	%
NO	45	0	100,00%
SI	12	0	,00%

Global 78,95%

----- Variables incluidas en la Ecuación -----

Variable	B	S.E.	Wald	gl	Sig	R	Exp(B)
GRUPO(1)	,8714	,4151	4,4072	1	,0358	,2026	2,3903
Constante	-1,6134	,4151	15,1063	1	,0001		

----- Resultados con variable excluida -----

Variable	Log		gl	Significación
	Likelihood	-2 Log LR		Log LR
GRUPO	-29,335	5,583	1	,0181

----- Variables no incluidas en la Ecuación -----

Chi-cuadrado Residual 6,553 con 3 gl, Sig = ,0876

Variable	Score	gl	Sig	R
CÁNCER(1)	6,3625	1	,0117	,2727
QUR	3,1374	1	,0765	,1392
CÁNCER(1) por GRUPO(1)	1,2751	1	,2588	,0000

B) CÁNCER (cáncer)

-2 Log Likelihood 46,706

Prueba de Bondad 47,979

	Chi-Cuadrado	gl	Significación
Modelo Chi-Cuadrado	11,965	2	,0025

Classificación según C_AI

Predicha

Observada

	NO	SI	%
NO	42	3	93,33%
SI	7	5	41,67%

Global 82,46%

----- Variables incluidas en la Ecuación -----

Variable	B	S.E.	Wald	gl	Sig	R	Exp(B)
GRUPO(1)	1,2866	,4880	6,9511	1	,0084	,2905	3,6205
CÁNCER(1)	,9899	,4190	5,5802	1	,0182	,2470	2,6909
Constante	-1,6386	,4386	13,9603	1	,0002		

----- Resultados con variable excluida -----

Variable	Log		Significación	
	Likelihood	-2 Log LR	gl	Log LR
GRUPO	-28,115	9,524	1	,0020
CÁNCER	-26,544	6,382	1	,0115

----- Variables no incluidas en la Ecuación -----

Chi-cuadrado Residual ,493 con 2 gl, Sig = ,7814

Variable	Score	gl	Sig	R
QUR	,1674	1	,6825	,0000
CÁNCER(1) por GRUPO(1)	,3188	1	,5723	,0000

$$P_{\text{absceso intraabdominal (MCT/Cáncer)}} = \frac{1}{1 + e^{-(1.6 + 1.3 \text{ MCT} + 1 \text{ Cáncer})}} = \frac{1}{1 + e^{3.9}} = 0.0198 = 2\%$$

$$P_{\text{absceso intraabdominal (LCT/Cáncer)}} = \frac{1}{1 + e^{-(1.6 + 1.3 \text{ LCT} + 1 \text{ Cáncer})}} = \frac{1}{1 + e^{1.3}} = 0.214 = 21.4\%$$

$$P_{\text{absceso intraabdominal (MCT/ No Cáncer)}} = \frac{1}{1 + e^{-(1.6 + 1.3 \text{ MCT} + 1 \text{ No Cáncer})}} = \frac{1}{1 + e^{1.9}} = 0.13 = 13\%$$

$$P_{\text{absceso intraabdominal (LCT/ No Cáncer)}} = \frac{1}{1 + e^{-(1.6 + 1.3 \text{ LCT} + 1 \text{ No Cáncer})}} = \frac{1}{1 + e^{-0.7}} = 0.668 = 66.8\%$$

4.2.2. MORTALIDAD

Variable: mortalidad (causa)

	Valor	Frec.	Código (1)
QUR			
NO	0	43	1,000
SI	1	14	-1,000
GRUPO			
LCT	0	31	1,000
MCT	1	26	-1,000
CÁNCER			
NO	0	22	1,000
SI	1	35	-1,000

Nota: Las variables categorizadas como 0,1 han sido recodificadas según se indica anteriormente.

Bloque nº 0. -2 Log Likelihood 65,702091

* Constante es incluida en el modelo.

Clasificación según CAUSA

Predicha

Observada

	ALTA	EXITUS	%
ALTA	42	0	100,00%
EXITUS	15	0	,00%

Global 73,68%

----- Variables incluidas en la Ecuación -----

Variable	B	S.E.	Wald	gl	Sig	R	Exp(B)
Constante	-1,0296	,3008	11,7171	1	,0006		

Bloque N° 1. Método: Forward Stepwise (LR)

----- Variables incluidas en la Ecuación -----

Chi-Cuadrado residual 8,741 con 3 gl, Sig = ,0329

Variable	Score	gl	Sig	R
CÁNCER(1)	,5594	1	,4545	,0000
GRUPO(1)	2,9460	1	,0861	,1200
QUR(1)	5,3686	1	,0205	,2264

A) QUR (cirugía urgente)

-2 Log Likelihood 60,726

Prueba de Bondad 56,998

	Chi-Cuadrado	gl	Significación
Modelo Chi-Cuadrado	4,976	1	,0257

Clasificación según CAUSA

Predicha

Observada

	ALTA	EXITUS	%
ALTA	35	7	83,33%
EXITUS	8	7	46,67%

Global 73,68%

----- Variables incluidas en la Ecuación -----

Variable	B	S.E.	Wald	gl	Sig	R	Exp(B)
QUR(1)	-,7379	,3314	4,9584	1	,0260	-,2122	,4781
Constante	-,7379	,3314	4,9584	1	,0260		

----- Resultados con variable excluida -----

Variable	Log		Significación	
	Likelihood	-2 Log LR	gl	Log LR
QUR	-32,851	4,976	1	,0257

----- Variables no incluidas en la Ecuación -----

Chi-cuadrado Residual 3,717 con 2 gl, Sig = ,1559

Variable	Score	gl	Sig	R
CÁNCER(1)	,4653	1	,4951	,0000
GRUPO(1)	3,7124	1	,0540	,1614

B) GRUPO (tipo lípidos)

-2 Log Likelihood 56,819

Prueba de Bondad 58,913

	Chi-Cuadrado	gl	Significación
Modelo Chi-Cuadrado	8,883	2	,0118

Clasificación según CAUSA

Predicho

Observado

	ALTA	EXITUS	%
ALTA	40	2	95,24%
EXITUS	10	5	33,33%

Global 78,95%

----- Variables incluidas en la Ecuación -----

Variable	B	S.E.	Wald	gl	Sig	R	Exp(B)
GRUPO(1)	,6723	,3613	3,4623	1	,0500	,1492	1,9587
QUR(1)	-,8456	,3592	5,5423	1	,0186	-,2322	,4293
Constante	-,8456	,3592	5,5423	1	,0186		

----- Resultados con variable excluida -----

Variable	Log		Significación	
	Likelihood	-2 Log LR	gl	Log LR
GRUPO	-30,363	3,906	1	,0481
QUR	-31,325	5,830	1	,0158

----- Variables no incluidas en la Ecuación -----

Chi-Cuadrado Residual ,005 con 1 gl, Sig = ,9459

Variable	Score	gl	Sig	R
CÁNCER(1)	,0046	1	,9459	,0000

$$P_{\text{mortalidad}} = \frac{1}{1 + e^{-(0.8 - 0.8 \text{ Urgente} + 0.7 \text{ MCT})}} = \frac{1}{1 + e^{0.7}} = 0.331 = 33.1 \%$$

(Urgente/ MCT)

$$P_{\text{mortalidad}} = \frac{1}{1 + e^{-(0.8 - 0.8 \text{ Urgente} + 0.7 \text{ LCT})}} = \frac{1}{1 + e^{-0.7}} = 0.668 = 66.8 \%$$

(Urgente/ LCT)

$$P_{\text{mortalidad}} = \frac{1}{1 + e^{-(0.8 - 0.8 \text{ Programada} + 0.7 \text{ MCT})}} = \frac{1}{1 + e^{2.3}} = 0.091 = 9.1 \%$$

(Programada/ LCT)

A) CÁNCER * GRUPO

-2 Log Likelihood 35,895

Prueba de Bondad 37,001

	Chi-Cuadrado	gl	Significación
Modelo Chi-Cuadrado	6,568	1	,0104

Clasificación según C_NEUM

Predicho

Observado

	NO	SI	%
NO	50	0	100,00%
SI	7	0	,00%

Global 87,72%

----- Variables incluidas en la Ecuación -----

Variable	B	S.E.	Wald	gl	Sig	R	Exp(B)
INT_1	-4,3738	18,3661	,0567	1	,8118	,0000	,0126
Constante	-5,8291	18,3661	,1007	1	,7510		

----- Resultados con variable excluida -----

Variable	Log			Significación	
	Likelihood	-2 Log LR	gl	Log LR	
CÁNCER * GRUPO	-21,231	6,568	1	,0104	

$$P_{\text{mortalidad (Programada/ LCT)}} = \frac{1}{1 + e^{-(0.8 - 0.8 \text{ Programada} + 0.7 \text{ LCT})}} = \frac{1}{1 + e^{0.9}} = 0.289 = 28.9 \%$$

4.2.3. NEUMONÍA

Variable: neumonía (c-neum)

Bloque N° 0. -2 Log Likelihood 42,462802

* Constante es incluida en el modelo.

Clasificación según C_NEUM

	Predicho		
Observado	NO	SI	%
NO	50	0	100,00%
SI	7	0	,00%
Global 87,72%			

----- Variables incluidas en la Ecuación -----

Variable	B	S.E.	Wald	gl	Sig	R	Exp(B)
Constante	-1,9661	,4036	23,7361	1	,0000		

Bloque N° 1. Método: Forward Stepwise (LR)

----- Variables no incluidas en la Ecuación -----

Chi-cuadrado Residual 6,156 con 4 gl, Sig = ,1878

Variable	Score	gl	Sig	R
GRUPO(1)	,0244	1	,8757	,0000
CÁNCER(1)	,0611	1	,8047	,0000
QUR	1,4416	1	,2299	,0000
CÁNCER(1) por GRUPO(1)	4,3135	1	,0378	,2334

----- Variables no incluidas en la Ecuación -----

Chi-Cuadrado Residual 1,717 con 3 gl, Sig = ,6333

Variable	Score	gl	Sig	R
GRUPO(1)	,0924	1	,7611	,0000
CÁNCER(1)	,0925	1	,7610	,0000
QUR	1,6102	1	,2045	,0000

4.2.4. SÉPSIS POR CATÉTER

Variable: Sepsis por catéter (c-scat)

Bloque nº 0. -2 Log Likelihood 33,884119

* Constante es incluida en el modelo.

Clasificación según C_SCAT

Predicha

Observada

	NO	SI	%
NO	52	0	100,00%
SI	5	0	,00%

Global 91,23%

----- Variables incluidas en la Ecuación -----

Variable	B	S.E.	Wald	df	Sig	R	Exp(B)
Constante	-2,3418	,4682	25,0150	1	,0000		

Bloque Nº 1. Método: Forward Stepwise (LR)

----- Variables no incluidas en la Ecuación -----

Chi-Cuadrado Residual 6,408 con 4 gl, Sig = ,1707

Variable	Score	gl	Sig	R
GRUPO(1)	1,4494	1	,2286	,0000
CÁNCER(1)	,7997	1	,3712	,0000
QUR	,7050	1	,4011	,0000
CÁNCER(1) por GRUPO(1)	2,9624	1	,0852	,1685

4.2.5. INFECCIÓN HERIDA QUIRÚRGICA

Variable: Infección herida quirúrgica (c-ihq)

Bloque nº 0. -2 Log Likelihood 61,210473

* Constante es incluida en el modelo.

Clasificación según C_IHQ

Predicha

Observada

	NO	SI	%
NO	44	0	100,00%
SI	13	0	,00%

Global 77,19%

----- Variables incluidas en la Ecuación -----

Variable	B	S.E.	Wald	df	Sig	R	Exp(B)
Constante	-1,2192	,3157	14,9175	1	,0001		

Bloque Nº 1. Método: Forward Stepwise (LR)

----- Variables no incluidas en la Ecuación -----

Chi-Cuadrado Residual 10,174 con 4 gl, Sig = ,0376

Variable	Score	gl	Sig	R
GRUPO(1)	,4600	1	,4976	,0000
CÁNCER(1)	6,6687	1	,0098	,2762
QUR	7,7947	1	,0052	,3077
CÁNCER(1) por GRUPO(1)	,9055	1	,3413	,0000

A) QUR (cirugía urgente)

-2 Log Likelihood 54,162

Prueba de Bondad 57,000

	Chi-Cuadrado	gl	Significación
Modelo Chi-Cuadrado	7,048	1	,0079

Clasificación según C_IHQ

Predicha

Observada

	NO	SI	%
NO	37	7	84,09%
SI	6	7	53,85%

Global 77,19%

----- Variables incluidas en la Ecuación -----

Variable	B	S.E.	Wald	gl	Sig	R	Exp(B)
QUR	1,8192	,6924	6,9030	1	,0086	,2830	6,1667
Constante	-1,8192	,4401	17,0854	1	,0000		

----- Resultados con variable excluida -----

Variable	Log		Significación	
	Likelihood	-2 Log LR	gl	Log LR
QUR	-30,605	7,048	1	,0079

----- Variables no incluidas en la Ecuación -----

Chi-Cuadrado Residual 2,742 con 3 gl, Sig = ,4331

Variable	Score	gl	Sig	R
GRUPO(1)	,3354	1	,5625	,0000
CÁNCER(1)	1,9073	1	,1673	,0000
CÁNCER(1) por GRUPO(1)	1,0017	1	,3169	,0000

$$P_{\text{infección herida quirúrgica (Urgente)}} = \frac{1}{1 + e^{-(-1.8 + 1.8 \text{ Urgente})}} = \frac{1}{1 + e^0} = 0.50 = 50\%$$

$$P_{\text{infección herida quirúrgica (Programada)}} = \frac{1}{1 + e^{-(-1.8 + 1.8 \text{ Programada})}} = \frac{1}{1 + e^{1.8}} = 0.141 = 14.1\%$$

4.2.6. BACTERIEMIA.

Variable: bacteriemia (c-bact).

Bloque nº 0. -2 Log Likelihood 42,462802

* Constante es incluida en el modelo.

Clasificación según C_BACT

Predicha

Observada

	NO	SI	%
NO	50	0	100,00%
SI	7	0	,00%

Global 87,72%

----- Variables incluidas en la Ecuación -----

Variable	B	S.E.	Wald	df	Sig	R	Exp(B)
Constante	-1,9661	,4036	23,7361	1	,0000		

Bloque N° 1. Método: Forward Stepwise (LR)

----- Variables no incluidas en la Ecuación -----

Chi-Cuadrado Residual 1,839 con 4 gl, Sig = ,7654

Variable	Score	gl	Sig	R
GRUPO(1)	,0244	1	,8757	,0000
CÁNCER(1)	,0611	1	,8047	,0000
QUR	1,4416	1	,2299	,0000
CÁNCER(1) por GRUPO(1)	,1488	1	,6997	,0000

VI.- DISCUSIÓN

1.- DISCUSIÓN DE LA METODOLOGÍA.

El ensayo clínico aleatorio diseñado es el estudio analítico más adecuado para valorar el efecto de una intervención. Existe asignación controlada del factor de estudio, el tipo de lípidos administrados en la NPT, a los individuos que participan en el ensayo. Además es el que proporciona más fuerza en la inferencia causal y es el diseño que mejor controla la influencia de las variables de confusión^{155, 156}.

Los pacientes con patología quirúrgica grave y con criterios de desnutrición moderados o severos tienen una elevada morbilidad y mortalidad postoperatoria que aumenta cuando el procedimiento quirúrgico es urgente. Estos pacientes, sometidos a un elevado estrés quirúrgico y con importantes necesidades calóricas, representan un buen modelo para comprobar el efecto de la emulsión lipídica de la NPT en la evolución postoperatoria.

Se utilizó como técnica de enmascaramiento el triple ciego para obtener una información no sesgada del criterio de evaluación. La emulsión control utilizada (LCT) tiene la misma presentación y un formato idéntico a la emulsión MCT analizada. De este modo, los pacientes que aceptaban su inclusión en el experimento, los médicos que prescribían el tratamiento y los observadores independientes encargados de evaluar los resultados desconocían el tipo de lípidos que componían la NPT.

Sólo un 8 % de los pacientes tenían criterios de NPT. Esta cifra es baja comparada con la referida en la literatura, pero hay que señalar que se incluye toda la patología quirúrgica de un Servicio de Cirugía General, contabilizando todos los pacientes incluidos en los programas de cirugía de corta estancia y cirugía mayor ambulatoria.

Las causas más frecuentes de exclusión fueron las patologías graves o factores de riesgo asociados, fundamentalmente cardiorrespiratorios, que podían interferir o modificar la morbilidad o mortalidad postoperatoria. Aunque estos factores limitan la inclusión de pacientes, han permitido recoger una información más homogénea que proporcione una mayor fiabilidad durante la interpretación de los resultados^{157, 158, 159}.

Todas las exclusiones mencionadas se produjeron antes de la asignación a los grupos, y por tanto su eliminación del análisis no ha producido ningún sesgo en la comparación de los datos.

Indudablemente, los criterios de inclusión y de exclusión seleccionados han distanciado la población de estudio de la población diana a la que se quieren extrapolar los resultados pero, sin embargo, aumentan la validez de los resultados. Como en otros estudios analíticos, hay que anteponer la validez interna del ensayo clínico a la validez externa que determina la generalización de los resultados.

Después de la randomización hubo 7 casos perdidos o retirados y también un caso inelegible. No existió sesgo en estos pacientes ya que ninguno estaba relacionado con el tipo de grasa administrada, y además tuvieron una distribución aleatoria entre ambos grupos del estudio. Hay que señalar que todos estos casos fueron considerados en el análisis estadístico de los resultados.

Como en otros estudios experimentales hay que asignar los sujetos a los diferentes grupos del estudio. La asignación aleatoria, conocida también por el anglicismo "randomización" es la técnica que más tiende a asegurar esta comparabilidad. Esta asignación aleatoria supone que la decisión del tipo de grasa que recibirá cada uno de los pacientes se realiza al azar sin influencia del propio sujeto o del investigador. El azar tiende a producir grupos comparables pero no lo

asegura. De la misma forma que tiende a distribuir de forma similar las variables entre los diferentes grupos, puede ocurrir que algunas de ellas presenten diferencias significativas. Por las propias leyes del azar, la tendencia a producir grupos comparables es mayor cuanto más elevado es el número de sujetos. Por ello, en los estudios realizados con un número de pacientes relativamente reducido, aumenta la probabilidad de que alguna variable quede distribuida de forma desigual.

Se realizó una asignación aleatoria simple según un listado de números aleatorios generada por ordenador. Se eligió por su sencillez y facilidad considerando que el tamaño muestral preestablecido distribuiría por igual las variables de confusión entre ambos grupos. Pero, al finalizar anticipadamente el estudio por encontrar diferencias clínicamente importantes entre los grupos analizados, el tamaño más reducido de la muestra propició un desequilibrio en el número de pacientes diagnosticados de cáncer gástrico asignado a cada uno de los grupos. Este error aleatorio no se hubiera producido con una asignación con estratificación. No obstante, como otros errores aleatorios, esta diferencia se controló en la fase de análisis estadístico con una regresión logística.

La aleatorización obtuvo una distribución casi equitativa en el número de pacientes asignados al grupo MCT y al grupo LCT. Sin embargo, el desequilibrio entre el número de pacientes con patología maligna asignado a cada grupo de estudio condicionó que los resultados se estratifiquen según la naturaleza maligna o benigna de la enfermedad. Los resultados también se han valorado, aunque no había diferencias significativas entre los grupos control y de estudio, según el tipo de cirugía programada o urgente por la repercusión que el tratamiento quirúrgico urgente tienen en la morbilidad y mortalidad postoperatoria.

Durante todo el ECA se han mantenido todas las restricciones éticas que se recojen en la "Declaración de Helsinki" (O.M.S., 1964). Todos los pacientes tenían indicación absoluta de soporte nutricional parenteral. Todos los candidatos fueron informados de su participación en el experimento y de sus posibles consecuencias. Todos estos factores estaban explicados adecuadamente en el consentimiento informado que todos los pacientes aceptaron por escrito. Ningún paciente rechazó el tratamiento con NPT. Tres pacientes no aceptaron participar en el ensayo pero ninguno lo abandonó después de la randomización.

Los resultados obtenidos por otros autores^{8, 111, 141} con la utilización de emulsiones mezcla de MCT y LCT al 50 % en estudios prospectivos bioquímicos e inmunológicos, aconsejaron elegir esta mezcla como emulsión de estudio en este ensayo clínico. Cuando comenzamos el protocolo no se habían comercializado las emulsiones a base de lípidos estructurados que, según señalan recientes publicaciones, pueden modificar los resultados.

Las emulsiones con triglicéridos de cadena larga al 20% se aclaran mejor que las emulsiones al 10% por la velocidad de hidrólisis de las enzimas lipolíticas^{37, 38}. Carpentier³⁸ y Herrman³⁹ demuestran que es preferible la utilización de emulsiones al 20 % que al 10 %. Además, las emulsiones al 20% contienen una menor relación fosfolípidos/triglicéridos y producen menos lipoproteína X, reduciendo los efectos secundarios a nivel hepatocitario y del Sistema Reticuloendotelial.

El enfoque analítico según la intención de tratar ("intention to treat") propuesto es el único que mantiene todo el valor de la aleatorización y garantiza el control de las variables de confusión

basales. Aunque esta actitud puede alterar la potencia, es en realidad un modo de incrementar la capacidad de generabilidad de los resultados cuando los factores que pueden modificar el seguimiento del protocolo se asemejan a los que ocurrirían en la población habitual. Este enfoque, también denominado análisis pragmático, evalúa la efectividad de las grasas MCT en una situación más similar a la práctica real hospitalaria. También de este modo evitamos el análisis de subgrupos según factores posteriores a la aleatorización que predisponen a errores o sesgos.

2.- DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS.

La mortalidad global en nuestro estudio fue del 26 %. Hay que señalar los factores de riesgo asociados, la edad media y el porcentaje de intervenciones urgentes y de sepsis al ingreso. También hay que considerar que dos de cada tres pacientes estaban diagnosticados de una enfermedad maligna, sobre todo cánceres gástricos y colorrectales.

La mitad de los pacientes desarrollaron complicaciones infecciosas, siendo la más frecuente la infección de la herida quirúrgica y el absceso intraabdominal. La incidencia de otras complicaciones como la neumonía postoperatoria fue similar a la descrita por Schardey y cols^{160,161}.

Respecto a la incidencia de absceso intraabdominal, Kodoma y cols.¹⁶² describieron una serie de gastrectomías por cáncer señalando una incidencia que varió desde el 15.4 % hasta el 29.4 %, cuando la resección estaba ampliada a órganos vecinos.

Diversos trabajos publicados en la literatura señalan que las emulsiones MCT de la NPT favorecen el metabolismo celular y tisular^{52,58} y, por otro lado, la respuesta inmunológica del organismo. Respecto a este último factor, los test de hipersensibilidad o la cuantificación de algunos componentes del sistema inmune expresan mejores resultados con las emulsiones grasas con triglicéridos de cadena media^{14, 111, 146}.

Los resultados de este ensayo clínico pueden avalar esos hallazgos bioquímicos e inmunológicos. El tratamiento con lípidos MCT en la NPT de pacientes desnutridos y/o con patología quirúrgica grave ha reducido la incidencia de absceso intraabdominal. Este efecto ha sido más importante en los pacientes con patología

neoplásica maligna que en los pacientes con procesos benignos o inflamatorios.

También, la utilización de estas grasas con ácidos grasos de cadena media también ha reducido la mortalidad postoperatoria aunque esta disminución ha sido más relevante cuando la cirugía fue electiva.

No existe una teoría que explique estos resultados. Se sabe que los pacientes neoplásicos operados presentan una disfunción inmunológica postoperatoria más severa. Por otro lado, la preparación prequirúrgica, la técnica quirúrgica y anestésica, la sepsis, etc., que se asocian a la cirugía urgente influyen, indudablemente en la morbilidad y mortalidad postoperatoria.

Una extrapolación de los resultados obtenidos en este estudio será clínicamente correcta cuando se apliquen a pacientes con criterios de desnutrición moderada-grave y/o patología del aparato digestivo severa que requieren procedimientos quirúrgicos complejos, en muchas ocasiones con carácter urgente.

En la literatura médica, no existe una razón científica que explique el comportamiento de las grasas MCT de la NPT. Sin embargo, se han publicado algunos factores bioquímicos, estructurales e inmunológicos que pueden alterarse por el tipo de lípidos que componen la NPT.

La disminución de los niveles de carnitina, que acontece en la sepsis y en otras situaciones de estrés, hace que los MCT constituyan un substrato preferencial en estas situaciones ya que el transporte de ácidos grasos de cadena media al interior de la mitocondria es independiente de carnitina.

También, el transporte sanguíneo de los ácidos grasos de cadena larga va unido a albúmina. Este transporte puede afectarse en

estos pacientes desnutridos con cifras de albúmina sérica disminuidas. Éste efecto adverso desaparecería con la utilización de ácidos grasos de cadena media que por ser más hidrosolubles no requieren unirse a la albúmina plasmática.

Los MCT se oxidan más rápidamente y en mayor proporción que los LCT^{52,58} siendo, en consecuencia, una buena alternativa como fuente de energía en pacientes postquirúrgicos con mayores requerimientos energéticos.

Por otro lado, la NPT prolongada se asocia a atrofia de la mucosa intestinal^{147,148}, que podría predisponer a fenómenos de traslocación bacteriana. Los cuerpos cetónicos producidos en grandes cantidades durante la infusión de MCT se sabe que son un buen sustrato para la mucosa intestinal, estimulando la actividad mitótica de dichas células. Por lo tanto la NPT con MCT podría proteger mejor la integridad de la barrera intestinal, mediante la reducción de la salida de toxinas y bacterias del intestino^{38,124,149,150}.

También se han involucrado factores estructurales para explicar los mejores resultados clínicos con la utilización de las emulsiones con triglicéridos de cadena media. Así, se han descrito cambios crónicos en la composición de los fosfolípidos de las membranas celulares secundarios a la NPT de larga duración con lípidos LCT que modificarían la permeabilidad celular y los receptores de membrana. Estos cambios podrían aumentar el estímulo de las endotoxinas sobre estos receptores, y consecuentemente la síntesis de TNF⁹².

Los LCT tienden a formar depósitos tisulares. La captación y oxidación hepática es mayor que con los MCT por lo que tienen más riesgo de ocasionar esteatosis^{42,43,44,45}. Además, la tendencia de los LCT a formar depósitos lipídicos afectaría por saturación a las células del Sistema Retículoendotelial. Este exceso de lípidos se

acumula en las células hepáticas de Kupffer y en el bazo en forma de depósitos que se traduce clínicamente en hepato-esplenomegalia. Este bloqueo por saturación de las células del Sistema Retículoendotelial conlleva una disminución de la capacidad de los macrófagos de fagocitar bacterias y aclarar toxinas, alterando la quimiotaxis, la linfoproliferación a antígenos y la citotoxicidad leucocitaria¹⁴. Este efecto ha sido demostrado tanto en estudios experimentales como en ensayos clínicos^{132, 133, 134}. Las células de Kupffer del hígado, no se altera con las emulsiones de MCT¹⁴² conservando la capacidad bactericida del Sistema Retículoendotelial. Esta depresión de la función inmunológica incrementaría la susceptibilidad a complicaciones sépticas¹¹¹. También, esta alteración que se produce al utilizar emulsiones LCT, se ha asociado con una anomalía de la función fagocítica pulmonar y con el desarrollo de algunas complicaciones respiratorias¹³⁶.

Los MCT parecen tener algunas ventajas por sus efectos inmunomoduladores sobre las células T, Sistema Retículoendotelial, macrófagos y producción de citoquinas, especialmente en pacientes críticos e inmunocomprometidos.

A veces los resultados publicados en la literatura médica son contradictorios. Diversos estudios demuestran que la infusión de emulsiones con LCT no altera la mayoría de los parámetros de función inmunitaria, como son la capacidad bactericida, quimiotaxis, adherencia, agregación, inmunidad humoral y síntesis de complemento³⁰. Incluso algunos autores¹¹¹ consideran que estas emulsiones pueden tener un efecto inmunoestimulador, encontrando un aumento de células T y de las subpoblaciones linfocitarias en sangre periférica. Sin embargo, para Ball³² y Garnacho²⁶ las NPT basadas en LCT pueden deprimir la función inmunológica incrementando la susceptibilidad a complicaciones sépticas por su

influencia en el Sistema Reticuloendotelial, el aumento en la producción de citoquinas y las alteraciones en los linfocitos.

Rodríguez⁹⁹ observó una disminución postoperatoria significativa tanto en el número de linfocitos totales, como en el valor absoluto de las subpoblaciones CD4, CD8 y células NK, aunque no encontró diferencias al comparar tres regímenes diferentes de NPT: sin lípidos, con LCT y con MCT⁹⁹.

Se ha encontrado una disminución de las células Cooperadoras y un aumento de las células Supresoras con un descenso significativo del cociente células T Cooperadoras/Supresoras tras la utilización de emulsiones LCT, que no se detectado con MCT^{92, 102}. Sin embargo, no existen diferencias en cuanto al número total de células T y Células NK¹⁰². Existen dos teorías que puede explicar la diferencia entre los efectos de LCT y MCT sobre la relación Cooperador/Supresor:

- La producción de PGE₂ a través de la vía del ácido araquidónico por los LCT que actuaría como un estímulo para el desarrollo y actividad de células T supresoras.
- El descenso de la concentración de triglicéridos en el suero que se produce después de la utilización de MCT comparado con LCT en pacientes críticos. Como consecuencia, los linfocitos T circulantes son probablemente menos susceptibles a los efectos inmunosupresores de los triglicéridos.

Por otro lado, aunque no existen diferencias en cuanto al número total de células NK entre ambos regímenes de NPT, la actividad de las células NK y LAK (linfoquina activada killer) es significativamente más alta después de NPT con MCT^{120, 121, 122}

También, Gogos y cols.¹⁰², refieren una disminución significativa en el cociente cooperador/supresor al 10° día

postoperatorio en los pacientes que recibieron LCT. También se ha comprobado un activación de las células NK con la utilización de estas emulsiones. Estas hipótesis explicarían la mayor susceptibilidad al desarrollo de procesos infecciosos^{92,102}.

Se ha descrito un efecto negativo sobre la capacidad de respuesta del sistema inmunológico con las emulsiones basadas exclusivamente en LCT, debido a la composición excesiva de ácido linoleico. Esta cantidad supone el 10-20 % de las Kcal de la dieta cuando los requerimientos diarios son del 1-2 %.

Los eicosanoides, especialmente la PGE₂ y los productos de la lipoxigenasa LTB₄ son inmunomoduladores. En situaciones de estrés se producen en exceso comportándose como factores inmunosupresores. La capacidad tisular y celular (monocitos, macrófagos, neutrófilos y células NK) de producir PGE₂ y productos de la lipoxigenasa se asocia con la cantidad de ácido araquidónico existente, que a su vez depende del ácido linoleico de la dieta⁸⁵.

Las emulsiones de LCT contienen un 52 % de ácido linoleico. La disminución del ácido linoleico al administrar el 50% de las calorías lipídicas como MCT evitaría la síntesis excesiva de eicosanoides y prostaglandinas de la serie 2, e indirectamente, la síntesis de TNF y de citoquinas.

Así mismo, la síntesis de PGE₂ por los LCT, bloquea la interacción entre la IL-2 y su receptor específico, desarrollando un potente efecto inmunosupresor^{121,122,123}.

Algunos autores encuentran un efecto inmunosupresor en las emulsiones a base de LCT porque aumentan la producción del TNF^{92,131} y alteran la síntesis de otros inmunomoduladores a través de su acción sobre la síntesis de eicosanoides. El mecanismo por el que las emulsiones LCT aumentan los niveles de TNF no se conoce con

exactitud. Una hipótesis sería el efecto que tienen los LCT sobre la producción de eicosanoides, formando PGE₂ y LTB₄. Estos derivados del ácido araquidónico podrían indirectamente incrementar la síntesis de TNF¹³⁷.

El estudio inmunitario de los pacientes portadores de neoplasias continúa siendo un campo poco conocido. No obstante, se sabe que los pacientes con cáncer, sometidos al estrés de una cirugía mayor, presentan en el postoperatorio malnutrición y disfunción inmunológica. La inmunidad celular juega un papel importante en la defensa antitumoral. Las células neoplásicas pueden ejercer mecanismos de inmunosupresión para escapar al control del sistema inmune del individuo. Parece que los pacientes portadores de neoplasias digestivas presentan alteraciones de la inmunidad celular^{91, 97, 98}.

Tras la intervención quirúrgica se produce una disminución significativa tanto en el número de linfocitos totales, como en el valor absoluto de las diferentes subpoblaciones (CD4, CD8 y células NK). De estos hallazgos, destaca la disminución de las células NK por el papel que podrían jugar en la defensa antitumoral en este tipo de pacientes neoplásicos.

Aunque no se describen en la literatura diferencias en cuanto al número total de células NK entre ambos regímenes de NPT, la actividad de las células NK y de la LAK es significativamente más alta después de NPT con MCT. Tal vez pueda ser ésta la causa de los mejores resultados obtenidos en los pacientes portadores de neoplasias que recibieron NPT con MCT. CITA*****

Un estudio del grupo de Guillou¹²³ destaca el efecto negativo de la nutrición parenteral con LCT administrada preoperatoriamente en pacientes con neoplasia digestiva sobre la respuesta citotóxica

celular antitumoral. Este efecto desaparece cuando se utiliza como fuente calórica sólo la glucosa o los lípidos MCT.

Existen múltiples hipótesis que pueden explicar los resultados obtenidos en este ensayo clínico. Sin duda, hay que planificar nuevas líneas de investigación con diseños experimentales y clínicos. Hay que analizar el efecto que pueden tener los niveles de carnitina y, especialmente, los fenómenos de traslocación bacteriana que podrían explicar la incidencia de abscesos intraabdominales postquirúrgicos. También hay que cuantificar las subpoblaciones linfocitarias y los agentes inmunomoduladores que cada vez desarrollan un papel más importante en la fisiopatología inmunitaria. Finalmente hay que investigar los efectos clínicos de los nuevos tipos de grasas estructuradas que recientemente se han introducido en la práctica hospitalaria.

VII.- CONCLUSIONES

1.- Se diseñó un ensayo clínico aleatorio para analizar el efecto del tipo de lípidos de la NPT (MCT vs LCT) en la morbilidad y mortalidad postoperatoria. Se analizó una serie de pacientes con patología quirúrgica grave y con criterios de desnutrición moderados o severos con un elevado riesgo quirúrgico y anestésico. La mitad de los pacientes desarrollaron complicaciones sépticas, siendo la mortalidad postoperatoria del 26 %.

2.- Todos los pacientes fueron tratados con NPT postoperatoria. Las necesidades calóricas se calcularon con la fórmula de Harris-Benedict. Un grupo recibió únicamente triglicéridos de cadena larga (grupo LCT) y el otro una mezcla de triglicéridos de cadena media y larga (grupo MCT). Todos los pacientes tuvieron buena tolerancia clínica y metabólica.

3.- La incidencia de absceso intraabdominal fue menos frecuente en el grupo MCT. La intensidad de este efecto dependió de la naturaleza benigna o maligna de la enfermedad. En los pacientes diagnosticados de cáncer este riesgo fue casi 11 veces menor, y en los diagnosticados de enfermedad benigna 5 veces menos frecuente.

4.- La mortalidad postoperatoria fue menos frecuente en el grupo MCT. Esta relación fue independiente de la naturaleza de la enfermedad, sin embargo la intensidad de este efecto dependió del tipo de cirugía programada o urgente. En cirugía programada este riesgo fue 3 veces menor, y en cirugía urgente fue 2 veces menos fre

5.- No hubo diferencias significativas entre el grupo MCT y LCT en las demás complicaciones infecciosas analizadas: neumonía, sépsis por catéter, bacteriemia e infección de la herida quirúrgica.

6.- El diseño de nuevos estudios experimentales y clínicos permitirá explicar los resultados obtenidos en este ensayo clínico. Hay que analizar el efecto que pueden tener los niveles de carnitina y, especialmente, los fenómenos de traslocación bacteriana. También hay que cuantificar las subpoblaciones linfocitarias y la repercusión que tienen los agentes inmunomoduladores seun el tipo de lípidos administrados en la NPT.

VIII.- ANEXO: TABLAS

Tabla I: Valor energético de los alimentos y necesidades diarias.

	Valor energético (kcal/g)	Necesidades/peso/día (g/kg/día)
Proteínas	4.10	1 (10-15 %)
Glúcidos	4.15	1.5 (20-35 %)
Lípidos	9.30	5.8 (50-70 %)

Tabla II a: Variación de los requerimientos energéticos según la edad.

<u>Edad (años)</u>	<u>Factor de corrección</u>
20-30	100 %
30-49	95 %
50-59	90 %
60-69	80 %
> 70	70 %

Tabla II b: Valoración de los requerimientos energéticos según la actividad física.

<u>Actividad física</u>	<u>Factor de corrección</u>
Leve (2.5 a 5 kcal/m)	90 %
Moderada (5 a 7 kcal/m)	100 %
Acentuada (7 a 10 kcal/m)	117 %
Excepcional (10 kcal/m)	134 %

Tabla III: Correcciones de Long sobre el gasto energético (fórmula de Harris Bénédic).

<u>Factor de actividad</u>	<u>Factor de corrección</u>
Reposo en cama	1.0
Movimientos en la cama	1.2
Si se levanta	1.3

<u>Factor de agresión</u>	<u>Factor de corrección</u>
Cirugía menor	1.1
Sepsis	1.2
Politraumatismos y fallo multiorgánico	1.4
Grandes quemados	2.1

Tabla IV: Cálculo del gasto energético real (GER) según patologías.

Desnutrición severa.....	GER = Ecuación de H-B - 20% al 40%
Desnutrición parcia.....	GER = Ecuación de H-B - 10.5% al 20%
Cirugía menor.....	GER = Ecuación de H-B
Fracturas Múltiples.....	GER = Ecuación de H-B + 10% al 30%
Sepsis.....	GER = Ecuación de H-B + 30% al 60%
Pancreatitis.....	GER = Ecuación de H-B + 40% al 90%
Quemados.....	GER = Ecuación de H-B + 50% al 110%

Tabla Va: Valoración del estado nutricional según el % pérdida de peso.

% PÉRDIDA DE PESO			
	Leve	Moderado	Grave
1 semana	1-2	2	> 2
1 mes	< 5	5	> 5
2 meses	< 5	5-10	> 10
3 meses	< 10	10-15	> 15

Tabla Vb: Valoración del estado nutricional según el grado de deplección de índices biológicos.

GRADO DE DEPLECCIÓN				
	Normal	Leve	Moderada	Severa
Albúmina (g/l)	> 35	30-35	26-30	< 25
Prealbúmina (mg/l)	180-280	150-180	100-150	< 100
Proteína ligada retinol (mg/l)	30-60	27-30	24-27	< 24
Transferrina (mg/dl)	180-250	150-180	100-150	< 100
Linfocitos (n°/mm ³)	> 1500	1200-1500	800-1200	< 800

Tabla VI a: Requerimientos nutricionales diarios de electrolitos según la RDA (Recommended Daily Dietary Allowances). *

ELECTROLITOS	Cantidad/día
Sodio	45-150 mEq
Potasio	40-60 mEq
Calcio	800 mg
Fósforo	20-45 mEq
Cloro	100-150 mEq
Magnesio	300-350 mEq

* Las necesidades de electrolitos varían mucho según la enfermedad de base.

Tabla VI b: Requerimientos nutricionales diarios de oligoelementos según la RDA (Recommended Daily Dietary Allowances).

OLIGOELEMENTOS	Cantidad/día
Zinc	15 mg
Cromo	50-200 mcg
Cobre	2-3 mg
Hierro	10-18 mg
Yodo	150 mcg
Selenio	50-200 mcg
Molibdeno	150-500 mcg
Manganeso	2.5-5 mg
Fluor	1.5-4 mg

Tabla VI c: Requerimientos nutricionales diarios de vitaminas según la RDA (Recommended Daily Dietary Allowances).

Vit. Hidrosolubles	Cantidad/día
B ₁ (Tiamina)	1.5 mg
B ₂ (Riboflavina)	1.7 "
B ₃ (Niacina)	18 "
B ₆ (Piridoxina)	2.2 "
B ₁₂ (Cianocobalamina)	3 mcg
C (Ácido ascórbico)	60 mg
Ácido Fólico	400 mcg
Ácido Pantoténico	4-10 mg
Biotina	100-200 mcg
Vit. Liposolubles	
A (Retinol)	5000 UI
D (Colecalciferol)	400 "
K (Filoquinona)	70-140 mcg
E (α -tocoferol)	30 UI

Tabla VII: FICHA DE RECOGIDA DE DATOS

Nº caso:.....Nombre.....
 Hª.....Edad.....Sexo.....Cama nº.....
 Fecha ingreso.....F. cirugía.....F. alta UCI.....
 F. alta hosp.....F. fin.....APACHE II.....
 Diagnóstico primario.....
 Cáncer: SI NO Cirugía: URGENTE PROGRAMADA
 Diagnósticos secundarios (hasta 3): 1.-.....
 2.-.....3.-.....

CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN (marcar los que se cumplen)
Candidatos:

- 1.- 5 ó más días de NPT.
- 2.- NPT esencial.
- 3.- Criterios nutricionales.

Inclusión:

- 1.- Vida > 90 días.
- 2.- No cirugía previa 30 días.
- 3.- Ausencia NPT en 15 días.

Exclusión:

- 1.- Enfermedad hepática.
- 2.- Enfermedad renal.
- 3.- Hiperlipidemia.
- 4.- Enfermedad cardíaca.
- 5.- Enfermedad neurológica.
- 6.- Coagulopatía.
- 7.- Enfermedad pulmonar.
- 8.- Enfermedad infecciosa.

VALORACIÓN NUTRICIONAL

Altura (cm).....Peso teórico(kg).....Peso usual.....Peso actual (ingreso.....

	Dpo#1	Dpo#X	Dpo#3	Dpo#7	Dpo#14	Dpo#30	Dpo#A
Peso actual							
Albúmina							
Prealbúmina							
PLR							
Transferrina							
Linfocitos							
IRN							

CONTROLES DE SEGURIDAD

	Dpo#1	Dpo#X	Dpo#3	Dpo#7	Dpo#14	Dpo#30	Dpo#A
Glucosa							
Proteínas Totales							
Urea							
Na/K/Cl							
Ca/P/Mg							
Colesterol/TG							
AST/ALT							
Hcto/Hb							
Tº Protrombina							
GyC.C en orina							

APORTE CALÓRICO

G.E.B. (Gasto Energético Basal).....kcal.

Nº día	Fecha	FS	NC	VolProg	Vol.Admin	kcal administradas	Observaciones

FC = Factor de Estrés (corrección de Long)

NC = Necesidades Calóricas (G.E.B. x FC)

CAUSAS DEL ALTA

- 1.- Fin del estudio (distinto de éxitus o alta domicilio).
- 2.- Éxitus.
- 3.- Alta domicilio.
- 4.- Caso perdido antes del fin del seguimiento.

EPISODIOS DE INFECCIÓN

Nº Abscesos intraabdominales.....Fecha.....

Nº Bacteriemias.....Fecha.....

Nº Sepsis por catéter.....Fecha.....

Nº Neumonías.....Fecha.....

Nº Infección herida quirúrgica.....Fecha.....

Tabla VIII: Estado Nutricional de los pacientes randomizados.*

ESTADO NUTRICIONAL	MCT	LCT	Global
Índice de Riesgo Nutricional	82 ± 12	83 ± 14	82 ± 12
Albúmina (g/l)	28 ± 8.6	30 ± 9.1	29 ± 8.9
Prealbúmina (mg/l)	134 ± 5.8	140 ± 10.3	137 ± 8.6
Transferrina (mg/dl)	177 ± 36.7	177 ± 45.7	177 ± 4
Proteína ligada retinol (mg/l)	23 ± 19.6	20.5 ± 9.8	21 ± 11.9
Linfocitos (n°/mm ³)	1169 ± 789	1365 ± 1425	1271 ± 115
Colesterol (mg/dl)	129 ± 42	116 ± 64	122 ± 53
Triglicéridos (mg/dl)	218 ± 28.1	143 ± 11.7	179 ± 20

* Valores expresados como media ± desviación estándar.

Tabla IX: Causas de exclusión y pérdida de pacientes.

Pacientes candidatos	889
Pacientes incluidos	72
Pacientes excluidos	15
Cirugía previa	1
NPT previa	1
Esperanza de vida corta	1
Enfermedades graves previas	9
Enfermedad cardíaca	3
Enfermedad hepática	4
Enfermedad respiratoria	1
Enfermedad neurológica	1
Rechazan entrar en el estudio	3
Pacientes randomizados	57
Perdidos	2
Retirados	5
Inelegibles	1

Tabla X: DATOS DESCRIPTIVOS GLOBALES

<u>Caso</u>	<u>Diagnóstico</u>	<u>NPT</u>	<u>Edad</u>	<u>Urgente</u>
1	Cáncer Gástrico	LCT	77	NO
2	Pancreatitis	MCT	57	SI
3	Cáncer Gástrico	MCT	73	NO
4	Cáncer Gástrico	MCT	88	NO
5	Cáncer Gástrico	MCT	52	NO
6	Cáncer Gástrico	MCT	46	NO
7	Cáncer Gástrico	LCT	72	NO
8	Pancreatitis	MCT	50	SI
9	Cáncer Gástrico	MCT	84	NO
10	Cáncer Sigma	MCT	47	NO
11	Cáncer Recto	LCT	66	NO
12	Colecistitis	MCT	80	SI
13	Cáncer Gástrico	LCT	35	NO
14	Pancreatitis	LCT	79	SI
15	Cáncer Gástrico	LCT	47	NO
16	Linfoma Gástrico	LCT	65	SI
17	Cáncer Gástrico	LCT	92	NO
18	Cáncer Gástrico	LCT	49	NO
19	Crohn (fístula)	MCT	41	NO
20	Cáncer Gástrico	LCT	50	NO
21	Cáncer Gástrico	MCT	74	NO
22	Cáncer Gástrico	MCT	33	NO
23	Cáncer Gástrico	MCT	70	NO
24	Cáncer Recto	LCT	41	NO
25	Cáncer Gástrico	LCT	88	NO
26	Hemorragia Digestiva	MCT	72	NO
27	Hemorragia Digestiva	LCT	69	NO
28	Cáncer Gástrico	LCT	66	SI
29	Cáncer Gástrico	LCT	78	NO
30	Hemorragia Digestiva	LCT	76	NO
31	Cáncer Gástrico	LCT	68	NO
32	Cáncer Páncreas	LCT	64	NO
33	Hemorragia Digestiva	MCT	79	NO
34	Cáncer Colon	MCT	80	NO
35	Cáncer Gástrico	LCT	53	NO
36	Cáncer Gástrico	LCT	66	NO
37	Cáncer Gástrico	LCT	66	NO
38	Hemorragia Digestiva	LCT	78	SI
39	Estenosis duodenal	LCT	76	NO
40	Cáncer Gástrico	LCT	72	NO
41	Seudoquistes	MCT	38	NO
42	Isquemia Intestinal	MCT	73	SI
43	Isquemia Intestinal	LCT	74	SI
44	Cáncer Esófago	LCT	50	NO
45	Cáncer Gástrico	LCT	80	NO
46	Isquemia Intestinal	MCT	46	SI
47	Perforación Gástrica	MCT	62	SI
48	Hidatidosis	MCT	85	NO
49	Isquemia Intestinal	LCT	69	SI
50	Colitis Ulcerosa	MCT	80	NO
51	Perforación Gástrica	MCT	64	SI
52	Hemoperitoneo	MCT	35	NO
53	Cáncer Gástrico	MCT	66	NO
54	Cáncer Gástrico	LCT	84	NO
55	Cáncer Gástrico	LCT	53	NO
56	Cáncer Gástrico	MCT	74	NO
57	Perforación Gástrica	LCT	86	SI

Tabla XI: MORBILIDAD POSTOPERATORIA

<u>Caso</u>	<u>Absceso</u> <u>Intraabdominal</u>	<u>Bacteriemia</u>	<u>Sepsis</u> <u>Catéter</u>	<u>Infección</u> <u>Neumonía</u>	<u>Herida</u>
1	NO	SI	SI	NO	NO
2	NO	NO	NO	SI	SI
3	NO	NO	NO	NO	NO
4	NO	NO	NO	NO	NO
5	NO	NO	NO	NO	NO
6	NO	NO	NO	NO	NO
7	NO	NO	NO	SI	NO
8	NO	NO	NO	NO	NO
9	NO	NO	NO	NO	NO
10	NO	NO	NO	NO	NO
11	NO	NO	NO	NO	NO
12	NO	NO	NO	NO	SI
13	NO	NO	NO	NO	NO
14	SI	NO	NO	NO	SI
15	NO	NO	NO	NO	SI
16	SI	NO	SI	SI	SI
17	SI	NO	NO	NO	NO
18	NO	NO	NO	NO	NO
19	NO	NO	NO	NO	NO
20	NO	NO	NO	NO	NO
21	NO	SI	NO	NO	SI
22	NO	NO	NO	NO	NO
23	NO	NO	NO	NO	NO
24	SI	NO	SI	NO	NO
25	NO	NO	NO	NO	NO
26	NO	NO	NO	NO	SI
27	SI	NO	NO	NO	NO
28	NO	NO	NO	NO	NO
29	NO	NO	NO	NO	NO
30	SI	NO	NO	NO	SI
31	NO	NO	NO	NO	NO
32	NO	NO	NO	NO	NO
33	NO	NO	NO	SI	NO
34	NO	NO	NO	NO	SI
35	NO	NO	NO	NO	NO
36	SI	SI	SI	NO	NO
37	NO	NO	NO	NO	NO
38	NO	NO	NO	NO	SI
39	NO	NO	NO	NO	NO
40	NO	NO	NO	NO	NO
41	NO	NO	NO	NO	NO
42	NO	SI	SI	NO	NO
43	SI	SI	NO	NO	NO
44	NO	NO	NO	SI	NO
45	SI	NO	NO	SI	NO
46	SI	SI	NO	NO	NO
47	NO	NO	NO	SI	SI
48	SI	NO	NO	NO	SI
49	SI	NO	NO	NO	SI
50	NO	NO	NO	NO	NO
51	NO	NO	NO	NO	NO
52	NO	NO	NO	NO	NO
53	NO	NO	NO	NO	NO
54	NO	SI	NO	NO	NO
55	NO	NO	NO	NO	NO
56	NO	NO	NO	NO	NO
57	NO	NO	NO	NO	NO

Tabla XII: EVOLUCIÓN

<u>Caso</u>	<u>Ingreso UCI</u>	<u>Estancia Postoperatoria</u>	<u>Estado</u>
1	SI	19	EXITUS
2	SI	21	ALTA
3	SI	11	ALTA
4	SI	15	ALTA
5	SI	13	ALTA
6	NO	8	ALTA
7	SI	24	ALTA
8	SI	11	ALTA
9	NO	20	EXITUS
10	NO	9	ALTA
11	NO	13	ALTA
12	SI	21	ALTA
13	NO	11	ALTA
14	SI	9	EXITUS
15	NO	22	ALTA
16	SI	21	EXITUS
17	NO	40	EXITUS
18	NO	8	ALTA
19	NO	11	ALTA
20	NO	17	ALTA
21	NO	7	ALTA
22	NO	12	ALTA
23	NO	10	ALTA
24	NO	27	ALTA
25	SI	13	ALTA
26	NO	47	ALTA
27	NO	29	ALTA
28	NO	30	ALTA
29	SI	16	ALTA
30	NO	25	EXITUS
31	SI	11	ALTA
32	NO	15	ALTA
33	SI	9	ALTA
34	NO	12	ALTA
35	SI	9	ALTA
36	NO	53	EXITUS
37	NO	31	ALTA
38	SI	10	ALTA
39	NO	27	ALTA
40	NO	15	ALTA
41	SI	9	ALTA
42	SI	40	ALTA
43	SI	70	EXITUS
44	SI	16	ALTA
45	SI	1	EXITUS
46	SI	11	EXITUS
47	NO	32	ALTA
48	NO	62	ALTA
49	NO	30	EXITUS
50	NO	15	ALTA
51	NO	3	EXITUS
52	NO	10	ALTA
53	SI	2	EXITUS
54	NO	2	EXITUS
55	SI	8	ALTA
56	NO	7	ALTA
57	SI	15	EXITUS

Tabla XIII: Características de los pacientes randomizados.

CARACTERÍSTICAS	MCT	LCT	Global
Nº pacientes	26 (46%)	31 (54%)	57
Hombre/Mujer	14/12	11/20	25
Edad (años)*	65 ± 16	67 ± 14	66 ± 15
Cirugía programada	19 (73%)	24 (77%)	43
APACHE II*	9 ± 4	9 ± 4	9 ± 4
Sepsis al ingreso	3 (12%)	4 (13%)	7

* Valores expresados como media ± desviación estándar.

Tabla XIV: Diagnósticos al ingreso de los pacientes randomizados.

DIAGNÓSTICO	MCT	LCT	Global
Cáncer	12	23 (2)	35 (2)
Gástrico	9	19 (2)	28 (2)
Colon y Recto	3	2	5
Esófago	0	1	1
Páncreas	0	1	1
No Cáncer	14 (7)	8 (5)	22 (12)
Peritonitis	3 (3)	1 (1)	4 (4)
Hemorragia digestiva	2	3 (1)	5 (1)
Isquemia intestinal	2 (2)	2 (2)	4 (4)
Pancreatitis	2 (2)	1 (1)	3 (3)
Seudoquiste	1	0	1
Hidatidosis	1	0	1
Crohn	1	0	1
Hemoperitoneo postraumático	1	0	1
Colitis Ulcerosa	1	0	1
Estenosis duodenal	0	1	1

*N° de pacientes intervenidos de urgencia entre paréntesis.

Tabla XV: Morbilidad, mortalidad y estancia media global según la naturaleza maligna o benigna de la patología.

	Cáncer	No Cáncer	Global
Nº pacientes	35 (61%)	22 (39%)	57
Absceso intraabdominal	5 (14%)	7 (32%)	12 (21%)
Bacteriemia	4 (11%)	3 (14%)	7 (12%)
Sepsis por catéter	4 (11%)	1 (6%)	5 (9%)
Neumonía	4 (11%)	3 (14%)	7 (12%)
Infección herida quirúrgica	4 (11%)	9 (41%)	13 (23%)
Mortalidad	8 (23%)	7 (32%)	15 (26%)
Estancia media*	16 ± 13	23.5 ± 18	19 ± 14

* Valores expresados como media ± desviación estándar.

Tabla XVI: Morbilidad, mortalidad y estancia media global según el tipo de cirugía programada o urgente.

	Programada	Urgente	Global
Nº pacientes	43 (75 %)	14 (25%)	57
Absceso intraabdominal	7 (16 %)	5 (36%)	12 (21%)
Bacteriemia	4 (9%)	3 (21%)	7 (12%)
Sepsis por catéter	3 (7%)	2 (14%)	5 (9%)
Neumonía	4 (9%)	3 (21%)	7 (12%)
Infección herida quirúrgica	6 (14%)	7 (50%)	13 (23%)
Mortalidad	8 (19%)	7 (50%)	15 (26%)
Estancia media*	17 ± 13	23 ± 18	19 ± 14

* Valores expresados como media ± desviación estándar.

Tabla XVII: Evolución y aporte nutricional.*

	MCT	LCT
Estancia media postoperatoria(días)	16 ± 14	21 ± 14
Días de NPT	12 ± 13	14 ± 15
Aporte calórico administrado (kcal/día)	2478 ± 436	2383 ± 525

* Valores expresados como media ± desviación estándar.

Tabla XVIII: Complicaciones infecciosas y mortalidad según el tipo de emulsión lipídica.

	MCT	LCT
Nº pacientes	26 (46%)	31(54%)
Absceso intraabdominal	2 (8%)	10 (32%)
Bacteriemia	3 (12%)	4 (13%)
Sepsis por catéter	1 (4%)	4 (13%)
Neumonía	3 (12%)	4 (13%)
Infección herida quirúrgica	7 (27%)	6 (19%)
Mortalidad	4 (15%)	11 (35%)

Tabla XIX: Complicaciones infecciosas y mortalidad según el tipo de emulsión lipídica y la naturaleza benigna o maligna de la patología.

	MCT	LCT
Cáncer		
Nº pacientes	12	23
Bacteriemia	1 (8%)	3 (13%)
Sepsis por catéter	0	4 (17%)
Neumonía	0	4 (17%)
Infección herida quirúrgica	2 (17%)	2 (9%)
No Cáncer		
Nº pacientes	14	8
Bacteriemia	2 (14%)	1 (12%)
Sepsis por catéter	1 (7%)	0
Neumonía	3 (21%)	0
Infección herida quirúrgica	5 (36%)	4 (50%)

Tabla XX: Incidencia acumulada de **absceso intraabdominal** según el tipo de emulsión lipídica y la naturaleza maligna o benigna de la patología.

	MCT	LCT	Razón de Riesgo
Cáncer	2%	21.4%	10.7
No Cáncer	13%	66.8%	5

Tabla XXI: Incidencia acumulada de **mortalidad** según el tipo de emulsión lipídica y tipo de cirugía programada o urgente.

	MCT	LCT	Razón de Riesgo
Programada	9.1%	28.9%	3.2
Urgente	33.1%	66.8%	2

XI.- BIBLIOGRAFÍA

1. Kleimberger G. New aspects of parenteral nutrition with fat emulsions in injured patients. *World J Surg* 1986; 10: 20-32.
2. Eckart J, Adolph M, Van Der Muhlen U. Fat emulsions containing medium chain triglycerides in parenteral nutrition of intensive care patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1980; 4: 360-366.
3. Carpentier YA, Richelle M, Haumont D, Deckelbaum RJ. Nuevos avances en emulsiones grasas. *Proc Nutr Soc* 1990; 49: 375-380.
4. Deckelbaum RJ et al. Medium Chain vs long chain triglycerides emulsion hydrolysis. *Biochemistry* 1990; 29: 1136-1142.
5. Deckelbaum RJ et al. Medium Chain vs long chain triglycerides emulsion hydrolysis. *Biochemistry* 1990; 29: 1136-1142.
6. Bach A-C, Guiraud M, Gibault JP, Schirardin H, Frey A, Bouletreau. Triglicéridos de cadena media en pacientes sépticos sometidos a nutrición parenteral. *Clin Nutr* 1988; 7: 157-163.
7. Herrman A, Jauch KW, Gunter B, Schildberg. Eliminación y metabolismo de emulsiones grasas con MCT en el paciente intervenido en el marco de una nutrición parenteral total. *Infusionsther Transfusionsmed* 1990; 17(4): 185-196.
8. Solans Vazquez de Prada A, Celaya Pérez S. Efecto de las emulsiones lipídicas utilizadas en nutrición parenteral sobre la capacidad de respuesta inmune. *Nutr Hosp* 1992; 1: 8-16.
9. Wretlind A. Recollections of pioneers in nutrition: landmarks in the development of parenteral nutrition. *J Am Col Nutr* 1992; 11(4): 366-373.
10. Rodríguez JM, Arias J, García C, Torres J, Balibrea JL. Cirugía abdominal mayor y aclaramiento de emulsiones lipídicas. *Nutr Hosp* 1994; 9(5): 304-310.

11. Zhu-ming Jiang, Shi-Yuan Zhang, Xiu-rong Wang, Nai-fa Yang, Yu Zhu, Douglas Wilmore. A comparison of medium-chain and long-chain triglycerides in surgical patients. *Ann Surg* 1993; 217(2): 175-184.
12. Adolph M, Hailer S, Eckart J. Serum phospholipid fatty acids in severely injured patients on total parenteral nutrition with medium chain/long chain triglyceride emulsions. *Ann Nutr Metab* 1995; 39(4): 251-260.
13. Watanabe Y, Sato M, Abe Y, Nakata Y, Lee T, Kimura S. Fat emulsions as an ideal nonprotein energy source under surgical stress for diabetic patients. *Nutrition* 1995; 11(6): 734-738.
14. Solans A, Celaya S. Efecto de las emulsiones lipídicas utilizadas en nutrición parenteral sobre la capacidad de respuesta inmune. *Nutr Hosp* 1992; 7(1): 8-16.
15. Hallberg D, Schuberth O, Wretling A. Experimental and clinical studies with fat emulsion for intravenous nutrition. *Nutr Dieta* 1966; 8: 245-281.
16. Wretling A. Development of fat emulsions. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1983; 230-235.
17. Hallberg D, Holm I, Obel AL, Schuberth O, Wretling A. Fat emulsions for complete intravenous nutrition. *Nutrition* 1994; 10(1): 96-106.
18. Cervera P, Clapes J, Rigolfas R. Alimentación y dietoterapia. Interamericana. Mc Graw-Hill. 1992: 414-416.
19. Esteban A, Ruiz Santana S, Grau T. Alimentación enteral en el paciente grave. Springer-Verlag Ibérica 1995: 61-88.

20. Corominas A, Rodríguez F, Lozano J.A, Aminoácidos. Interés en fisiología, patología y terapéutica. Laboratorios MADE 1975: 272-276.
21. Celaya S. Avances en Nutrición Artificial. Universidad de Zaragoza, Prensas Universitarias de Zaragoza 1993: 303-308.
22. Meguid MM. Past, present and future of nutritional support. Nutrition 1994; 10(5 Suppl): 514-516.
23. Archer SB, Burnett RJ, Fischer JE,. Current uses and abuses of total parenteral nutrition. Adv Surg 1996; 29: 165-189.
24. Jeejeebhoy MB. Terapéutica Actualizada en Nutrición. Ediciones CEA S.A. 1989: 67-75.
25. Rombeau JL, Caldwell MD. Parenteral Nutrition. Saunders 1993: 367-379.
26. Garnacho J, Shou J, Ortiz C, Jiménez FJ, Daly JM. Lipids and immune function. Nutr Hosp 1996; 11(4): 230-237.
27. Chiarla C, Giovannini I, Nanni G, Manni E, Castagneto M. The choice of substrates in total parenteral nutrition. Chir Ital 1994; 46(6): 20-30.
28. Fried RC, Mullen JL, Blackburn GL, Buzby GP, Georgieff M, Stein TP. Effects of nonglucose substrates (xylitol, medium-chain triglycerides, long-chain triglycerides) and carnitine on nitrogen metabolism in stressed rats. JPEN J Parenter Enteral Nutr 1990; 14(2): 134-138.
29. Santos-Ruiz MA, Gil C. Nutrición Parenteral. Vademécum de nutrición artificial. Grafinat S.A. 1996: 17-19.
30. Rodríguez JM. Tesis: Emulsiones lipídicas en Nutrición Parenteral Total en el postoperatorio de cirugía abdominal mayor. 1993.

31. Lehninger A. Principios de Bioquímica. Ed. Omega S.A. 1984: 586-597.
32. Ball MJ. Parenteral nutrition in the critically ill: use of a medium chain triglyceride emulsion. *Intensive Care Med* 1993; 19(2): 89-95.
33. Carpentier YA. Fat utilization in critically ill patients. En Johnston IDA (ed). *Advances in clinical nutrition*. MTP press Lmtd. Lancaster 1983: 293-301.
34. Meraihi Z, Lutz O, Scheftel JM, Frey A, Bach AC. Gram-negative bacteria sepsis in the rat and tissue lipolytic activity on LCT and MCT/LCT-based commercial parenteral emulsions. *Infusionsther Transfusionsmed* 1990; 17(2): 104-107.
35. Babayan VK. Medium chain triglycerides and structures lipids. *Lipids* 1987; 22(6): 417-420.
36. Hultin M, Mullertz A, Zundel MA, Olivecrona G, Hansen TT, Deckelbaum RJ, Carpentier YA, Olivecrona T. Metabolism of emulsions containing medium- and long-chain triglycerides or interesterified triglycerides. *J Lipid Res* 1994; 35(10): 1850-1860.
37. Bach AC, Frey A, Lutz O. Clinical and experimental effects of medium-chain-triglyceride-based fat emulsion. A review. *Clin Nutr* 1989; 8: 223-235.
38. Carpentier YA, Richelle M, Haumont D, Deckelbaum RJ. Nuevos avances en emulsiones grasas. *Proc Nutr Soc* 1990; 49: 375-380.
39. Herrmann A, Jauch KW, Hailer S, Wolfran G. Comparative study of long-term parenteral nutrition with medium-chain and long-chain triglycerides in post-aggression metabolism. *Infusionsther Transfusionsmed* 1994; 21(1): 14-23.

40. Mattox TW, Bertch KE, Mirtallo JM, Strausberg KM, Cuddy PG. Recent advances: Parenteral nutrition support. *Ann Pharmacother* 1995; 29(2): 174-180.
41. Heird WC, Grundy SM, Hubbrad VS. Structured lipids and their use in clinical nutrition. *Am J Clin Nutr* 1986; 43: 320-324.
42. Baldermann H, Wicklmayr M, Rett K, Banholzer P, Dietze G, Mehnert H. Changes of hepatic morphology during parenteral nutrition with lipid emulsions containing LCT or MCT/LCT quantified by ultrasound. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1991; 15(6): 601-603.
43. Jaurrieta E, Biondo S, Rafecas A, Moreno-Llorente P, Llop J, Fabregart J, Figueras J. Estudio comparativo de la colestasis hepática entre la infusión de triglicéridos de cadena larga y mezcla de triglicéridos de cadena media y larga. *Nutr Hosp* 1991; 7: 152-155.
44. Matsui Y, Nakagawa A, Kasamatsu S, Nakagawa M, Hiramatsu Y, Kamiyama Y. The accumulation and energy load of exogenous lipids in cirrhotic rat liver after partial hepatectomy. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1995; 19(4): 313-318.
45. Jeevanandam M, Holaday NJ, Voss T, Buier R, Petersen SR. Efficacy of mixture of medium-chain triglyceride (75%) and long-chain triglyceride (25%) fat emulsions in the nutritional management of multiple-trauma patients. *Nutrition* 1995; 11(3): 275-284.
46. Rodríguez JM, Arias J, Martínez S, Picardo A, Mugüerza JM, Torres J, Balibrea JL. Influencia de diferentes regimenes de Nutrición Parenteral Total sobre el funcionalismo hepático. *Nutr Hosp* 1992; 7(Suppl): 67.

47. Fraga D, De Juana P, López J, Sánchez M, Díaz R, Temprano S, García D, Bermejo T. Emulsiones lipídicas en la nutrición parenteral del paciente séptico. *Nutr Hosp* 1995; X (I): 19.
48. Ulrich H, Pastores SM, Katz DP, Kvetan V. Parenteral use of medium-chain triglycerides: a reappraisal. *Nutrition* 1996; 12(4): 231-238.
49. Bach AC, Guiraud P, Schiradin H, Frey A, Bouletrau OP. Medium Chain Triglycerides in septic patients on Total Parenteral Nutrition. *Clin Nutr* 1988; 7: 157-163.
50. Anonymous. Rapid hydrolysis and absorption of structured medium-chain triglycerides. *Nutr Rev* 1988; 46(6): 228-230.
51. Eckart J, Neeser G, Adolph M, Hailer S, Wolfram G. Clinical studies with fat emulsions containing LCT and MCT. *Infusionsther Transfusionsmed* 1987; 14(3) 38-49.
52. Johnson RC, Young SK, Cotter R, Lin L, Rowe WB. Medium-chain-triglyceride lipid emulsion: metabolism and tissue distribution. *Am J Clin Nutr* 1990; 52: 502-508.
53. Wicklmayr M, Rett K, Dietze G, Mehnert H. Comparison of metabolic clearance rates of MCT/LCT and LCT emulsions in diabetics. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1988; 12(1): 68-71.
54. Clarke PJ, Ball MJ, Hands LJ, Dennison AR, Tunbridge A, White K, Kettlewell MG. Use of a lipid containing medium chain triglycerides in patients receiving TPN: a randomized prospective trial. *Br J Surg* 1987; 74(8): 701-704.
55. Ball MJ. Parenteral nutrition in the critically ill: use of medium chain triglyceride emulsion. *Intensive Care Med* 1993; 19(2): 89-95.

56. Rössle C, Carpentier YA, Richelle M, Dahlan W, D'Atellis NP, Furst P, Elwyn DH. Medium chain triglycerides induce alterations in carnitine metabolism *Am J Physiol* 1990; 258: 944-947.
57. Rössle C, Carpentier YA, Richelle M, Dahlan W, D'Attellis NP, Elwyn DH, Stehle P, Furst P. Parenterally administered medium-chain triglyceride induced changes in carnitine metabolism. *Infusionsther Transfusionsmed* 1991; 18(4): 167-171.
58. Sandstrom R, Hyltander A, Korner U, Lundholm K. Structured triglycerides were well tolerated and induced increased whole body fat oxidation compared with long-chain triglycerides in postoperative patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1995; 19(5): 381-386.
59. Sato N, Matsubara Y, Yoshikawa K, Muto T. Different effects of long-chain and medium-chain triglycerides on glucose oxidation during total parenteral nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1992; 16(5): 451-454.
60. Lasekan JB, Rivera J, Hirvonen MD, Keeseey RE, Ney DM. Energy expenditure in rats maintained with intravenous or intragastric infusion of total parenteral nutrition solutions containing medium- or long-chain triglyceride emulsions. *J Nutr* 1992; 122(7): 1483-1492.
61. Lunstedt B, Deltz E, Kahler M, Bruhn A. Randomized study comparing long-chain (LCT) and medium-chain (MCT) triglycerides as caloric carriers in postoperative nutritional therapy. *Infusionsther Transfusionsmed* 1987; 14(2): 61-64.
62. Ball MJ, White K. Comparison of medium and long chain triglyceride metabolism in intensive care patients on parenteral nutrition. *Intensive Care Med* 1989; 15(4): 520-254.

63. Ball MJ, White K. Metabolic effects of intravenous medium- and long-chain triacylglycerols in critically ill patients. *Clin Sci* 1989; 76: 165-170.
64. Mascioli EA, Randall S, Porter KA. Thermogenesis from intravenous medium-chain triglycerides. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1991; 15(1): 27-31.
65. Mascioli EA, Bruce R, Bristian BR, Virgen K, Babayan VK, Blackburn GL. Medium chain triglycerides and structured lipids as unique nonglucose energy sources in hyperalimentation. *Lipids* 1987; 22(6): 421-423.
66. Muller TF, Muller A, Bachem MG, Lange H. Immediate metabolic effects of different nutritional regimens in critically ill medical patients. *Intensive Care Med* 1995; 21(7): 561-566.
67. Nehra V, Mascioli EA. Medium-chain triglycerides: a new frontier. *Nutrition* 1995; 11(3): 309-310.
68. Jiang ZM, Zhang SY, Wang XR, Yang NF, Zhu Y, Wilmore D. A comparison of medium chain and long chain triglycerides in surgical patients. *Ann Surg* 1993; 217(2): 175-184.
69. Dennison AR, Ball M, Hands LJ, Crow PJ, Watkins RM, Kettlewell M. Total parenteral nutrition using conventional and medium chain triglycerides: effect on liver function tests, complement, and nitrogen balance. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1988; 12(1): 15-19.
70. Hatton J, Record KE, Bivins BA, Twyman LG, Rapp RP. Safety and efficacy of a lipid emulsion containing medium-chain triglycerides. *Clin Pharm* 1990; 9: 366-371.
71. Löhlein D. Experiencias clínicas en nutrición parenteral con una emulsión MCT/LCT. *Nutr Hosp* 1988; 5: 1-9.

72. Garnacho J, Ortiz C, Jiménez FJ, García JL, Muñoz J, García MS, Aznar A. Estudio comparativo de dos emulsiones lipídicas en la nutrición parenteral del enfermo séptico. *Nutr Hosp* 1996; 11(1): 47-53.
73. Garnacho J, Ortiz C, Jiménez FJ, García JL. Efecto de los triglicéridos de cadena media (MTC) sobre el anabolismo y catabolismo protéicos del enfermo séptico. *Nutr Hosp* 1995; 10(1):5.
74. Segura B, Martín G, Acevedo MT, Llorente MJ, Rodríguez A, Sanza S, González S, Catalá R, Ruiz J. Evolución de parámetros bioquímicos y nutricionales en pacientes tratados con nutrición parenteral total (NPT) con emulsiones de lípidos diferentes. *Nutr Hosp* 1995; 10 (1): 62.
75. Calon B, Pottecher T, Frey A, Ravello J, Otteni JC, Bach AC. Long-chain versus medium and long chain triglyceride-based fat emulsion in parenteral nutrition of severe head trauma patients. *Infusionsther Transfusionsmed* 1990; 17(5): 246-248.
76. Planas M, Farriol M, Porta I, De la Torre F, Padro JB, Schwartz S. Metabolic effect of long chain and medium chain triglycerides versus long chain triglycerides in patients with sepsis. *J Clin Nutr Gastroenterol* 1991; 6: 2-9.
77. Bach AC, Storck D, Meraihi Z. Medium-chain triglyceride-based fat emulsions: an alternative energy supply in stress and sepsis. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1988; 12(6 Suppl): 82S-88S.
78. García de Lorenzo A. Zargoza A. Lípidos estructurados en el soporte nutricional. *Nutr Hosp* 1992; 5: 354-359.
79. Ekman L. Wretling A, Moldawer L. New developments in lipid emulsions for parenteral nutrition. *Infusionsther Transfusionsmed* 1987; 14(3 Suppl): 4-8.

80. Bell SJ, Mascioli EA, Bristian BR, Babayan VK, Blackburn GL. Alternative lipid sources for enteral and parenteral nutrition: long- and medium-chain triglycerides, structured triglycerides, and fish oils. *J Am Diet Assoc* 1991; 91(1): 74-78.
81. Hamaway K, Moldawer L, Georgieff M. The effect of lipid emulsion on reticuloendothelial system function in the injured animal. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1985; 9: 559-565.
82. Sandstrom R, Hyltander A, Korner U, Lundholm K. Structured triglycerides to postoperative patients: a safety and tolerance study. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1993; 17(2): 153-157.
83. Gollaher CJ, Swenson ES, Mascioli EA, Babayan VK, Blackburn GL, Bistran BR. Dietary fat level as determinant of protein-sparing actions of structured triglycerides. *Nutrition* 1992; 8(5): 348-353.
84. Pscheidl E, Hedwig-Geissing M, Winzer C, Richter S, Rugheimer E. Effects of chemically defined structured lipid emulsions on reticuloendothelial system function and morphology of liver and lung in a continuous low-dose endotoxin rat model. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1995; 19(1): 33-40.
85. Kinsella J, Lokesh B. Dietary Lipids, eicosanoids, and the immune system. *Critical Care Med* 1990; 18 (2): 94-113.
86. García de Lorenzo A, Culebras JM. Ácido linoleico y sistema inmune . Controversias sobre las emulsiones lipídicas. *Nutr Hosp* 1992; 6: 377-387.
87. Kinsella JE, Lokesh B, Broughton S, Whelan J. Dietary poliunsaturated fatty acid and eicosanoids: potential effects on modulation of inflammatory and immune cells. *Nutrition* 1990; 6: 24-44.

88. Lieberman MD, Shou J, Torres AS. Effect of nutrients substrates on immune function. *Nutrition* 1990; 6: 88-91.
89. Linseisen J, Wolfram G. Odd-numbered medium-chain triglycerides (trinonanoïn) in total parenteral nutrition: effects on parameters of fat metabolism in rabbits. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1993; 17(6): 522-528.
90. Grunfeld C, Feingold KR. Regulation of lipid metabolism by cytokines during host defense. *Nutrition* 1996; 12(1 Suppl): 24-26.
91. Arias J, Rodríguez JM, Vara E, García C, Torres J, García C, Balibrea JL. NO₂/NO₃ and cytokine plasma profiles under different postoperative parenteral nutrition regimens. *Nutrition* 1996; 12: 89-92.
92. Gogos CA, Zoumbos NC, Kaltfarentzos FE. Medium- and Long-Chain Triglycerides Have Different Effects on the Synthesis of Tumor Necrosis Factor by Human Mononuclear Cells in Patients Under Total Parenteral Nutrition. *J Am Coll Nutr* 1994; 13 (1): 40-44.
93. Buzby G, Knox L, Crosby L, Eisenberg J, Haakenson C, McNeal G, Page C, Peterson O, Reinhardt G, Williford W. Study protocol: a randomized clinical trial of total parenteral nutrition in malnourished surgical patients. *Am J Clin Nutr* 1988; 47: 366-381.
94. VA Total Parenteral Nutrition Cooperative Study Group. Perioperative Total Parenteral Nutrition in Surgical Patients. *N En J Med* 1991; 325 (8): 525-532.
95. Gallagher HJ, Daly JM. Malnutrition, injury, and the host immune response: nutrient substitution. *Curr Opin Gen Surg* 1993; 92-104.

96. Cainzos M, Culebras J, Lozano F. La respuesta de hipersensibilidad retardada en sujetos sanos. Un estudio nacional en España. *Cirugía Española* 1992; 52(Suppl 1): 77.
97. Björkholm M, Bark S, Backman L, Jarstrand C, Holm G. Lymphocyte and granulocyte function in nutritionally depleted patients. The effect of 2 weeks of total parenteral nutrition. *Clin Nutr* 1993; 12: 350-354.
98. Bozzetti F, Cozzaglio L, Villa ML, Ferrario E, Trabattoni D. Restorative effect of total parenteral nutrition on natural killer cell activity in malnourished cancer patients. *Eur J Cancer* 1995; 31(12): 2023-2027.
99. Rodríguez JM, Arias J, Figueredo MA, Torres J, García C, Escobar C, Gómez E, Balibrea JL. Subpoblaciones linfocitarias y cirugía. Papel de la nutrición parenteral postoperatoria. *Nutr Hosp* 1994; 9(5): 324-330.
100. Toft P, Tonnesen E, Svendsen P, Rasmussen JW. The redistribution of lymphocytes after major surgery. *Clin Intens Care* 1992; 3(Suppl): 10.
101. Calderón R, Alcaraz P, Pardo JL, Ruano L, Flores B, Álvarez R, Parrilla P. Alteraciones inmunitarias tras la cirugía. *Nutr Hosp* 1991; 6(Suppl): 27.
102. Gogos CA, Kaltfarentzos FE, Zoumbos NC. Effect of different types of total parenteral nutrition on T-lymphocyte subpopulations and NK cells. *Am J Clin Nutr* 1990; 51: 119-122.
103. Buzby G, Williford W, Peterson O, Crosby L, Page C, Reinhardt G, Mullen JL. A randomized clinical trial of total parenteral nutrition in malnourished surgical patients: the rationale and impact of previous clinical trials and pilot study on protocol design. *Am J Clin Nutr* 1988; 47: 357-365.

104. Schner U, Senftleben U. Effect of polyunsaturated fatty acids on immune status: importance as structural and mediator building blocks. *Infusionsther Transfusionsmed* 1994; 21(1): 59-70.
105. Payne -James J, Grimble G, Silk D. Artificial nutrition support in clinical practice. *Edward Arnold* 1995: 279-332.
106. Mainous MR, Enest F, Block EF, Deitch EA. Nutritional support of the gut: how and why. *New Horiz* 1994; 2(2): 193-201.
107. Daly JM; Weintraub FN, Shou J, Rosaro EF, Lucia M. Enteral Nutrition during multimodality therapy in upper gastrointestinal cancer patients. *Ann Surg* 1995; 221 (4): 327-338.
108. Widhalm K, Kohl S, Hammerle A. The clinical application of two newly developed lipid emulsions (Solipid 20% S&E) in critically ill patients. *Infusionsther Transfusionsmed* 1996; 23(1): 8-12.
109. Grant JP. On Enteral Nutrition during multimodality therapy in upper gastrointestinal cancer patients. *Ann Surg* 1995; 221 (4): 325-326.
110. Plusa SM, Webster N, Primrose JN. Neutrophil adhesion molecule expression and response to stimulation with bacterial wall products in humans is unaffected by parenteral nutrition. *Clin Sci* 1996; 91(3): 371-374.
111. Gogos CA, Kaltfarentzos FE. Total Parenteral Nutrition and Immune System Activity: a Review. *Nutrition* 1995; 11 (4): 339-344.
112. Gomis P, Sevilla E, Oliver MJ, Moreno JM, Leon M, Montejo JC, Santos-Ruiz MA, Armentia L, Herreros de Tejada A. Nutricion parenteral "todo en uno": es tan segura?. *Nutr Hosp* 1994; 9(5): 316-323.

113. Sandstrom R, Drott C, Hyltander A, Arfvidsson B, Schersten T, Wickstrom I, Lundholm K. The effect of postoperative intravenous feeding (TPN) on outcome following major surgery evaluated in a randomized study. *Ann Surg* 1993; 217(2): 185-195.
114. Pomposelli JJ, Bistrian BR. Is total parenteral nutrition immunosuppressive?. *New Horiz* 1994; 2(2): 224-229.
115. Kirby DF, Dudrick SJ. Practical handbook of nutrition in clinical practice. CRC press 1994: 135-183.
116. Bell JG, Ashton I, Secombes CJ, Weitzel BR, Dick JR, Sargent JR. Dietary lipid affects phospholipid fatty acid compositions, eicosanoid production and immune function in Atlantic salmon. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 1996; 54(3): 173-182.
117. Newsholme EA, Calder P, Yaqoob P. The regulatory, informational, and immunomodulatory roles of fat fuels. *Am J Clin Nutr* 1993; 57 (suppl): 738-751.
118. Cerpa FB. How nutrition intervention changes what sick means. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1990; 14(S): 164-169.
119. Porta I, Planas M, Pico M, Soriano B, Martin M, Padro JB, Schwartz S. Influencia de dos emulsiones lipídicas en la función plaquetaria. *Nutr Hosp* 1993; 8(6): 339-347.
120. Sedman PC, Ramsden CW, Brennan TG, Guillou PJ. Pharmacological Concentrations of Lipid Emulsions Inhibit Interleukin-2-Dependent Lymphocyte Responses in Vitro. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1990; 14 (1): 12-17.
121. Sedman PC, Somers SS, Ramsden CW, Brennan TG, Guillou PJ. Effects of different lipid emulsions on lymphocyte function during total parenteral nutrition. *Br J Surg* 1991; 78: 1396-1399.

122. Sultan F. Clinical significance of providing medium-chain triglyceride (MCT) in total parenteral nutrition (TPN). *Nutrition* 1995; 11 (1): 51-52.
123. Guillou PJ. The effects of lipids on some aspects of the cellular immune response. *Proc Nutr Soc* 1993; 52(1): 91-100.
124. Kenler A, Swails W, Driscoll D, De Michele S, Daley B, Babineau T, Peterosn M, Bristian B. Early enteral Feeding in Postsurgical Cancer Patients. *Ann Surg* 1996; 223 (3): 316-333.
125. Lokesh BR, Kinsella JE. Effects of n-3 polyunsaturated fatty acids on the reacylation of arachidonic acid in peritoneal macrophages. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 1994; 51(4): 235-239.
126. Lokesh BR, Kinsella JE. Effects of n-3 polyunsaturated fatty acids on the reacylation of arachidonic acid in peritoneal macrophages. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 1994; 51(4): 235-239.
127. Surette Me, Whelan J, Lu G, Hardard'ottir I, Kinsella JE. Dietary n-3 polyunsaturated fatty acids modify Syrian hamster platelet and macrophage phspholipid fatty acyl composition and eicosanoid synthesis: a controlled study. *Biochim Biophys Acta* 1995; 1255(2): 185-191.
128. Wretlind A. Future perspectives in parenteral nutrition. *Infusionsther Transfusionsmed* 1989; 16: 192-197.
129. Grimm H, Tibell A, Norrlind B, Schott J, Bohle RM, Papavassilis C, Fuhrer D, Mayer K, Grimminger F. Immunosupresive effect of parenteral fat emulsions in defined immunostimulation. *Infusionsther Transfusionsmed* 1995; 22(2): 110-116.

130. Suchner U, Senftleben U. Immune modulation by polyunsaturated fatty acids during nutritional therapy: interactions with synthesis and effects of eicosanoids. *Infusionsther Transfusionsmed* 1994; 21(3): 167-182.
131. Gogos CA, Zoumbos NC, Makri M. The effect of different types of lipid emulsions on TNF production by human mononuclear cells. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1991; 15 (S): 20.
132. Seidner DL, Mascioli EA, Istfan NW, Porter KA, Selleck K, Blackburn GL, Bistrain BR. Effects of long-chain triglyceride emulsions on reticuloendothelial system function in humans. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1989; 13(6): 614-619.
133. Katz S, Plaisier BR, Folkening WJ, Gronsfeld JL. Intralipid adversely affects reticuloendothelial bacterial clearance. *J Pediatr Surg* 1991; 26(8): 921-924.
134. Furst P: New parenteral substrates in clinical nutrition. Part II. New substrates in lipid nutrition. *E J Clin Nutr* 1994; 48 (10): 681-691.
135. Reig R, Delgado M. Bases para el soporte nutricional del paciente séptico. *An Cuid Intensivos* 1990; 5: 203-206.
136. Fraser J, Neptolemus J, Darby H. The effect of intralipid and heparin on human monocyte and lymphocyte function. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1984; 8: 381-384.
137. Gogos CA, Zoumbos NC, Makri M, Kalfarentzos F. Tumor necrosis factor production by human mononuclear cells during total parenteral nutrition containing long-chain triglycerides. *Nutrition* 1992; 8(1): 26-29.

138. Jensen GL, Mascioli EA, Seidner DL, Istfan NW, Domnitch AM, Selleck K, Babayan VK, Blackburn GL, Bistran BR. Parenteral infusion of long- and medium-chain triglycerides and reticuloendothelial system function in man. *JPEN J Parenter Enter Nutr* 1990; 14(5): 467-471.
139. Hirschberg Y, Pomposelli JJ, Mascioli EA, Bistran BR, Blackburn GL. Effect of tracer and intravenous fat emulsions on the measurement of reticuloendothelial system functions. *JPEN J Parenter Enter Nutr* 1990; 14: 463-466.
140. Kohelet D, Peller S, Arbel E, Goldberg M. Preincubation with intravenous lipid emulsions reduces chemotactic motility of neutrophils in cord blood. *JPEN J Parenter Enter Nutr* 1990; 14: 472-473.
141. Wolters U, Keller HW, Becker R, Stickeler P, Dahlmeyer M, Müller JM. Influence of various fatty acids on tumour growth in total parenteral nutrition. *Eur Surg Res* 1994; 26(5): 288-297.
142. Monico R, Dominioni L, Interdonato F, Festi L, Dionigi R. Effects of i.v. administration of an MCT-containing fat emulsion on neutrophil function and chemistry. *Infusionsther Transfusionsmed* 1988; 20: 36-43.
143. Cotter R, Taylor CA, Johnson R, Rowe WB. A metabolic comparison of a pure long-chain triglyceride lipid emulsion (LCT) and various medium-chain triglyceride (MCT)-LCT combination emulsions in dogs. *Am J Clin Nutr* 1987; 45(5): 927-939.
144. Diboune M, Ferard G, Ingenbleek Y, Bourguignat A, Spielmann D, Scheppler-Roupert C, Tulasne PA, Calon B, Hasselmann M, Sauder P, et al. Soybean oil, blackcurrant seed oil, medium-chain triglycerides, and plasma phospholipid fatty acids of stressed patients. *Nutrition* 1993; 9(4): 344-349.

145. Tufano MA, Rossi F, Rossano F, Catalanotti P, Stella L, Servillo G, Tufano R. Survival to lipopolysaccharide, cytokine release and phagocyte functions in mice treated with different total parenteral nutrition regimens. *Immunopharmacol Immunotoxicol* 1995; 17(3): 493-509.
146. Grancher D, Jean-Blain C, Frey A, Schirardin H, Bach AC. Studies on the tolerance of medium chain triglycerides in dogs. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1987; 11(3): 280-286.
147. Koruda MJ, Rolandelli RH, Bliss DZ, Hasting J, Rombeau JL, Settle RG. Parenteral nutrition supplemented with short-chain fatty acid: Effect on the small-bowel mucosa in normal rats. *Am J Clin Nutr* 1990; 51: 685-689.
148. Shou J, Lappin J, Minnard EA, Daly JM. Total parenteral nutrition, bacterial translocation, and host immune function. *Am J Surg* 1994; 167(1 Suppl): 145-150.
149. Linsesein J, Wolfram G. Efficacy of different triglycerides in total parenteral nutrition for preventing atrophy of the gut in traumatized rats. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1997; 21(1): 21-26.
150. Karlstad MD, Killeffer JA, Bailey JW, DeMichele SJ. Parenteral nutrition with short- and long-chain triglycerides: triacetin reduces atrophy of small and large bowel mucosa and improves protein metabolism in burned rats. *Am J Clin Nutr* 1992; 55(5): 1005-1011.
151. Garner JS, Jarvis WR, Grace Emori T et al. CDC definitions for nosocomial infections. *Am J Infect Control* 1988; 16: 128-140.
152. Horan TC, Gaynes RP, Martoni WJ et al. CDC definitions of nosocomial surgical site infections 1992: A modification of CDC definitions of surgical wound infections. *Am J Infect Control* 1992; 20: 271-274.

153. Bone RC. Sepsis, the sepsis syndrome, multiorgan failure: a plea for comparable definitions. *Ann Intern Med* 1991; 114: 332-333.
154. Bishop YMM, Fienberg SE, Holland PW. *Discrete multivariate analysis: theory and practice*. Cambridge MA: MIT Press 1975: 34.
155. Argimón JM, Jiménez J. *Métodos de investigación. Aplicados a la atención primaria de la salud*. Mesby/Doyma Libros, 1994.
156. Hulley SB, Cummings SR. *Diseño de la investigación clínica. Un Enfoque epidemiológico*. Doyma, 1993.
157. May GS, DeMets DL, Friedman LM, Furberg CD, Passamani E. The randomized clinical trial: bias in analysis. *Circulation* 1981; 34: 585-612.
158. Editorial. Drop-outs from clinical trials. *Lancet* 1987;II:892-893.
159. Armitage P. Exclusions, losses to follow-up and withdrawals in clinical trials. En: Shapiro SH, Louis TA, eds. *Clinical trials: issues and approaches*. Nueva York, Marcel Dekker, 1983.
160. Schardey HM, Joosten U, Frinke U. The prevention of anastomotic leakage after total gastrectomy with local decontamination. *Ann Surg* 1997; 225(2): 172-180.
161. Mustard RA, Bohnen JM, Rosati C, Schouten BD. Pneumonia complicating abdominal sepsis. An independent risk factor for mortality. *Arch Surg* 1991; 126(2): 170-175.
162. Kodoma I, Takamiya H, Mizutani K, Ohta J. Gastrectomy with combined resection of other organs for carcinoma of the stomach with invasion to adjacent organs: clinical efficacy in a retrospective study. *J Am Col Surg* 1997; 184: 16-22.