ARTÍCULOS DE ACTUALIZACIÓN

NUEVAS EMULSIONES LIPÍDICAS ENRIQUECIDAS CON OMEGA-3: ¿BENEFICIOS REALES EN NUTRICIÓN PARENTERAL?

NEW LIPID EMULSIONS ENRICHED WITH OMEGA-3: IS THERE A REAL BENEFIT ON PARENTERAL NUTRITION?

María Magdalena Farías N. (1) Julieta Klaassen L. (2)

(1) Programa Magíster en Nutrición, Facultad de Medicina,
Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile.

(2) Departamento de Nutrición, Facultad de Medicina,
Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile.

ABSTRACT

Total parenteral nutrition allows nutritional supports for patients who are not able to receive oral intake or enteral nutrition. Fatty acids are administrated as lipid emulsions and a lower inflammatory cytokine level has been described after administration of Omega-3. This could be a benefit for critical patients by a potential antiinflammatory and immunomodulation effect. Also, for patients with respiratory distress syndrome, the lower cytokine effect may directly affect pulmonary vessels by vasodilatation and consequently improve respiratory function. Different studies have shown positive clinical outcomes after Omega-3 administration, while other studies have failed to demonstrate significant results. Mechanisms involved with this possible immunomodulation by fish oil are well known, although further research is necessary to clarify the clinical relevance of these mechanisms.

Key words: *polyunsaturated fatty acid omega-3, fish oil, lipid emulsion, parenteral nutrition, immunomodulation.*

Este trabajo fue recibido el 19 de Octubre de 2010 y aceptado para ser publicado el 30 de Enero de 2011.

INTRODUCCIÓN

En los últimos años se ha reforzado la importancia del balance nutricional en todo paciente hospitalizado, especialmente en las unidades de cuidados intensivos (UCI). La evaluación nutricional es la interpretación conjunta de todos los parámetros que permiten obtener un diagnóstico nutricional preciso. Debe ser parte del estudio del paciente hospitalizado y debe realizarse precozmente, con el fin de identificar a aquellos que se encuentran en riesgo de desnutrición. Posteriormente, se debe formular un plan nutricional adecuado que permita prevenir la desnutrición y sus efectos adversos (1). Recientes investigaciones se han enfocado en encontrar factores que pudieran asociarse a una disminución de la morbilidad y mortalidad en pacientes que reciben soporte nutricional, y así disminuir los días de hospitalización, optimizar los recursos y disminuir costos en las institu-

ciones de salud (1).

La vía enteral corresponde a la vía de preferencia para administrar soporte nutricional a aquellos pacientes que no pueden alimentarse por la vía oral, ya que permite mantener la función fisiológica, hormonal y estructural del tubo digestivo (2). La nutrición parenteral (NPT), en cambio, corresponde a la administración de nutrientes por la vía endovenosa y debe ser reservada sólo para pacientes que no pueden recibir la alimentación adecuada por vía oral o enteral (3). Estos son los pacientes que presentan mayor riesgo de desnutrición, ya que por su patología de base pueden desarrollar estados hipercatabólicos con altos requerimientos energéticos y proteicos (4).

Los lípidos se incorporan a la NPT como emulsiones, lo que permite aportar ácidos grasos esenciales y cubrir el requerimiento energético del paciente, sin

elevant en forma excesiva los aportes de hidratos de carbono (3). Evidentemente, el rol nutricional de los lípidos ha sido ampliamente establecido. En paralelo, la interacción de los lípidos con el sistema inflamatorio e inmunológico recientemente se reconoce como un valor agregado, más allá del rol nutricional (5).

Las características fisicoquímicas de la estructura de un ácido graso determinan su metabolización hacia distintos eicosanoides, las cuales pueden modular el sistema inmune y ejercer un efecto biológico en el organismo (6). El objetivo de esta actualización fue detallar y profundizar sobre los posibles beneficios a nivel de sistema inmune que plantea el soporte nutricional con emulsiones lipídicas ricas en ácidos grasos Omega-3.

Ácidos grasos Omega 3, Omega-6 y su metabolismo

Los ácidos grasos son cadenas hidrocarbonadas de número variable con un grupo carboxilo (COOH) y un grupo metilo (CH₃) en cada uno de sus extremos. Según el número de carbonos en su cadena, se clasifican en: cadena corta con menos de 4, cadena media (MCT) entre 6 y 12, y larga (LCT) si tiene más de 12 carbonos (5). El grado de saturación está dado por el número de dobles enlaces (sin doble enlace: saturado; 1 doble enlace: monoinsaturado; 2 o más doble enlaces: poliinsaturado). Dependiendo de la posición del carbono en

que se encuentra el primer doble enlace, contabilizando desde el grupo metilo, pueden clasificarse en tres series principales: ácidos grasos omega-9 (primer doble enlace en el carbono 9), ácidos grasos omega-6 (primer doble enlace en el carbono 6) y ácidos grasos omega-3 (primer doble enlace en el carbono 3). Los seres humanos sólo pueden sintetizar ácidos grasos con doble enlace a partir del carbono número 9; por esta razón los ácidos grasos Omega-3 y Omega-6 deben ser aportados por la dieta, de ahí la nomenclatura de ácidos grasos esenciales (5).

Los ácidos grasos Omega-3 son fundamentalmente dos: el ácido eicosapentaenoico (EPA), y el ácido docosahexaenoico (DHA). La fuente principal del Omega-3 es el aceite de pescado, sin embargo también se puede encontrar en algunas semillas en su forma de ácido linolénico, el cual una vez ingerido es convertido en EPA y DHA. Los ácidos grasos Omega-6, por su parte, se encuentran en aceites de origen vegetal, como ácido linoleico, precursor del ácido araquidónico (AA) (7). Ambos se incorporan a las membranas celulares alterando la composición de los lípidos de ésta. Presentan funciones específicas: el DHA participa en la formación y función del tejido nervioso con especial importancia en la vida fetal (7), mientras que el EPA, al igual que el AA, participa en la síntesis de eicosanoides, los cuales corresponden a moléculas involucradas en la señalización celular con función inmunomoduladora y reguladora de

FIGURA 1

Eicosanoides derivados del AA y del EPA

la inflamación, de acción local y vida media corta (8-9).

El AA se encuentra presente prácticamente en todas las membranas celulares del organismo conformando más del 25% de sus fosfolípidos (10). En las células del sistema vascular el AA se libera constantemente para ser metabolizado por las enzimas ciclooxigenasa y lipooxigenasa hacia eicosanoides: tromboxanos de la serie A2 (TXA2), prostaciclina de la serie I2 (PCI2), y leucotrienos de la serie B4 (LTB4). Los TXA2 son trombogénicos y presentan actividad proagregante plaquetaria. Las PCI2 son vasoconstrictoras de la musculatura lisa del endotelio, y los LTB4 estimulan a que los leucocitos liberen sustancias con acción proinflamatoria y que aumentan la adhesión celular. El resultado de los eicosanoides derivados del AA es un efecto proinflamatorio y trombóticos (7). Este efecto determina, en parte, la severidad de la respuesta inflamatoria frente al stress, ya sea infecciones, sepsis, procedimientos quirúrgicos, traumatismos, entre otros (11).

El EPA también se encuentra presente en membranas celulares, pero a diferencia del AA, se encuentra en muy pequeñas cantidades (sólo entre 0,1% y 0,8% de los fosfolípidos de la membrana) (10). El EPA también se metaboliza hacia la formación de eicosanoides, pero estos tienen efecto antagónico a los derivados del AA. Aquellos cuyo efecto no es antagónico presentan muy poca actividad biológica. En las plaquetas forma el tromboxano de la serie A3 (TXA3), en las células endoteliales forma prostaciclina de la serie I3 (PCI3), y en los leucocitos los leucotrienos de la serie B5 (LT B5).

El TX A3 es inactivo por lo cual contrarresta el efecto proagregante del TX A2 derivado del AA; el resultado es una acción inhibitoria de la agregación de las plaquetas. La PC I3 es vasodilatadora y el LT B5 es antiinflamatorio. Como resultado de los eicosanoides derivados del EPA, se produce un efecto antitrombótico, vasodilatador y antiinflamatorio (7). En este sentido, es posible entender el efecto antiinflamatorio y proinflamatorio, que se les atribuye al Omega-3 y Omega-6, respectivamente. Cabe señalar que el Omega-9, principalmente oleico, se incorpora también a la membrana pero éste no se metaboliza hacia eicosanoides, por lo que no presenta efecto sobre la respuesta inflamatoria (5).

Tanto la enzima ciclooxigenasa como la lipooxigenasa presentan mayor afinidad por EPA que por AA. Al aumentar el aporte de Omega-3, éste rápidamente se incorpora a la membrana aumentando su concentración en relación a la concentración de AA, lo que desplaza al AA del sitio activo de las enzimas y aumenta la producción de eicosanoides derivados del EPA (11). Este nuevo equilibrio de eicosanoides (figura 1) trae como consecuencia una modulación del sistema inmune a través de una disminución de la respuesta inflamatoria sistémica frente al stress (10, 12). De esta forma, la relación Omega-3/Omega-6 determina una mayor producción de eicosanoides derivados de uno u otro ácido graso. Se ha establecido que la relación ideal Omega-3/Omega-6 debiera ser estar en el rango de 5:1 a 10:1 (13). La tabla 2 detalla la relación Omega-3/Omega-6 de las emulsiones lipídicas disponibles en nuestro país (5).

TABLA 1

Composición de las emulsiones lipídicas disponibles.

Emulsión Lipídica	Concentración Omega-3 (g/L)
MCT/LCT 20%	4,5
SMOFlipid® 20%	15,5
Omegaven® 10%	37,3

TABLA 2

Relación Omega-6/Omega-3 en las emulsiones lipídicas disponibles.

Emulsión Lipídica	Relación Omega-6/Omega-3
MCT/LCT 20%	7/1
SMOFlipid® 20%	2,5/1
Omegaven® 10%	1/8

Efectos en salud en el paciente crítico

La respuesta inflamatoria sistémica que desarrollan los pacientes críticos frente a la sepsis o injuria tisular se desarrolla en dos fases. En una primera etapa se liberan mediadores proinflamatorios como TNF- α ; inmediatamente después se elevan las concentraciones de Interleukina-6 lo que marca el punto máximo de la inflamación aguda.

En respuesta a esto, el organismo desarrolla la segunda etapa antiinflamatoria de contra-regulación, la cual consiste en la liberación de citoquinas (principalmente interleukina-10), disminución de la activación de neutrófilos y apoptosis de linfocitos, lo cual lleva al paciente a desarrollar una inmunidad celular extremadamente debilitada con los consecuentes riesgos que esto conlleva. Este balance entre inflamación y antiinflamación puede determinar una mayor susceptibilidad a desarrollar una falla orgánica múltiple y un mayor riesgo de infecciones secundarias (14). Esto permite entender la razón por la cual el aporte de Omega-3 podría ser útil en el paciente crítico desde el inicio de su cuadro inflamatorio sistémico (en relación al patrón bitemporal de la respuesta inflamatoria) (14-17).

Se ha constatado que el efecto es rápido ya a partir del segundo día de administración de una emulsión lipídica rica en Omega-3 se observa una disminución del nivel de citoquinas inflamatorias (5). Sin embargo, se plantea un posible efecto perjudicial en dosis excesivas, ya que teóricamente el efecto antiinflamatorio podría aumentar la severidad de la respuesta antiinflamatoria de contra regulación y deteriorar la inmunidad de pacientes muy comprometidos, lo que aumentaría el riesgo de infecciones (6). Este punto podría aclarar el efecto controversial con respecto al beneficio real del Omega-3 reportado por algunos autores.

Además del efecto antiinflamatorio de los eicosanoides derivados del Omega-3, este ácido graso presenta beneficios directos en las células del sistema inmune. Por una parte favorecer la señalización entre los neutrófilos, gracias a que le otorga mayor fluidez a las membranas celulares de estas y otras células inmunológicas, y por otra, mejora la respuesta y el patrón de supervivencia de los linfocitos T helper (5).

Otro mecanismo mediante el cual la suplementación con Omega-3 beneficia a los pacientes críticos se relaciona con la transcripción génica. Se ha demostrado que el EPA logra disminuir los niveles del factor de necrosis tumoral (TNF- α), un potente mediador de la activación endotelial y la respuesta inflamatoria (18). El EPA inhibe la transcripción del gen del TNF- α , mediante la disminución de la activación del factor nuclear K-b (NF-kb), el cual se encuentra en el citoplasma y debe ser translocado

al núcleo para activar al promotor del gen del TNF- α . Como consecuencia de una menor síntesis de TNF- α , se observa una menor respuesta inflamatoria endotelial y un menor efecto trombogénico. (11).

El exceso de Omega-6, por su parte, presenta un efecto nocivo. En primer lugar produce un efecto vasoconstrictor lo que disminuye la perfusión a los tejidos, en segundo lugar hay un efecto proinflamatorio con aumento sérico de citoquinas, tales como Interleukina-1, Interleukina-6 y factor de necrosis tumoral, y en tercer lugar hay un efecto perjudicial en la inmunidad celular ya que se dificulta la quimiotaxis y fagocitosis por parte de los neutrófilos, inhibe la proliferación linfocitaria y disminuye la actividad de las células "natural killer". De esa forma se favorece la respuesta inflamatoria (lo que determina mayor respuesta antiinflamatoria de contraregulación) y favorece la inmunosupresión en los pacientes. Como resultado, la respuesta frente al stress se debilita y aumenta el riesgo de infecciones (19-21).

Con respecto al aporte de Omega-9 (en emulsiones principalmente compuestas de ácidos grasos monoinsaturados), se ha demostrado que presenta buena tolerancia por parte de los pacientes y una discreta mejoría en la función hepática. Sin embargo, no se ha demostrado ningún efecto en inflamación o en la función inmunológica atribuible al aporte de ácidos grasos monoinsaturados, a diferencia de lo que se observa con el aporte de Omega-3 (5).

Por lo tanto, los ácidos grasos esenciales Omega-3, Omega-6 y Omega-9 tendrían un efecto antiinflamatorio, uno proinflamatorio e inmunosupresor y uno neutro, respectivamente.

Tipos de emulsiones lipídicas

Las emulsiones lipídicas de uso clínico comenzaron a investigarse el siglo 19. Se administró grasa de leche por vía endovenosa a pacientes con cólera. Si bien se observaba una mejoría clínica, los pacientes desarrollaban efectos adversos y el procedimiento era extremadamente doloroso. A comienzos del siglo 20 se administró mezclas de aceites de distintas fuentes como semillas de algodón, girasol, cártamo y soja, por vía endovenosa, lo que provocaba numerosas complicaciones en los pacientes tales como infecciones, reacciones alérgicas e incluso embolia grasa (22).

La demostración del estrecho vínculo entre desnutrición y mortalidad motivó la exploración en otras maneras de aportar nutrientes a los pacientes hospitalizados. En 1961, Studley y Wretling introdujeron a la práctica clínica la primera emulsión lipídica segura y sin efectos tóxicos: Intralipid®, constituida por aceite de

soja (23). Durante los años siguientes, se demostró que la sobrecarga de glucosa por vía endovenosa produce efectos adversos, por lo que las emulsiones lipídicas pasaron a tener mayor importancia. Gracias a esto y con el objetivo de perfeccionar la técnica de nutrición parenteral, se continuó explorando el desarrollo de distintas emulsiones lipídicas (23).

En un principio las emulsiones estaban compuestas exclusivamente por LCT, en base principalmente a aceite de soja, compuestas por ácidos grasos de 14 o más átomos de carbono y 60% de ácidos grasos esenciales (52% linoleico, 8% linolénico; con relación Omega-6:Omega-3 de 7:1). Estas emulsiones no eran bien toleradas por los pacientes ya que los LCT no se oxidan completamente y una gran parte es reesterificados en el hígado, por lo que fácilmente producían hipertrigliceridemia e hígado graso (24).

Posteriormente comenzaron a utilizarse las emulsiones MCT puro, en base a aceite de semilla de palma, las cuales son 100 veces más solubles que los LCT por lo que no requieren de proteínas transportadoras para ingresar a las células y no necesitan carnitina para ingresar a las mitocondrias (donde se lleva a cabo su oxidación). Sin embargo, dado su alta velocidad de oxidación, las emulsiones de MCT saturaban el ciclo de Krebs lo que aumentaba la producción de cuerpos cetónicos, por lo que tampoco eran bien toleradas y además no contenían ácidos grasos esenciales (0). Por esta razón ya en 1980 estuvo disponible una emulsión que contenía una mezcla de LCT y MCT (5), actualmente las más usadas en nuestro país. Los ácidos grasos de esta emulsión presentan una velocidad de hidrólisis homogénea e intermedia entre los LCT y los MCT, con lo que se logra un mejor efecto metabólico, evitándose la acumulación de cuerpos cetónicos. Presentan una relación entre la concentración de Omega-6 y Omega-3 de 7:1 y se encuentran disponibles como mezclas físicas preparadas al 10% y al 20%. Las preparadas al 20%, contienen una menor relación fosfolípidos/triglicéridos, por lo que presentan menos riesgo de hipertrigliceridemia, además tienen partículas de mayor tamaño y se aclaran mejor que las emulsiones al 10% por la velocidad de hidrólisis de las enzimas lipolíticas. Sin embargo, ambas se han relacionado con los efectos secundarios de las emulsiones de LCT a nivel hepático. La emulsión al 10% tiene un aporte energético de 1,1 kcal/ml, mientras que la preparada al 20% aporta 2,1 kcal/ml (5, 6).

Recientemente se han sido incorporado emulsiones con alto contenido de aceite de pescado, a base de Omega-3 y menor concentración de Omega-6. Las formulaciones disponibles para su uso clínico son SMOFlipid®, una mezcla de aceite de soja, oliva, MCT y aceite de

pescado; y Omegaven®, una emulsión 100% a base de aceite de pescado (6). Ambas emulsiones contienen alto contenido de Omega-3 (tabla 2).

Todas las emulsiones lipídicas son fuente de ácidos grasos esenciales y contienen distintas concentraciones de ácido graso Omega-3 y Omega-6, cuya importancia se explicó anteriormente (tabla 1) (5, 6).

Estudios de emulsiones lipídicas ricas en Omega 3

Algunos autores han obtenido resultados positivos con respecto al uso de emulsiones lipídicas con alto aporte de Omega-3. Así, Heller en su estudio clínico multicéntrico, describe el efecto dosis-dependiente del aporte de omega-3. Estudiaron 661 pacientes con distintas patologías médico-quirúrgicas, los cuales recibieron nutrición parenteral total suplementada con aceite de pescado en distintas dosis (menor a 0,05; entre 0,05 y 0,1; entre 0,1 y 0,15; entre 0,15 y 0,2; y mayor a 0,2 g/kg/día) durante al menos tres días. El efecto más favorable se observó con dosis de aceite de pescado entre 0,1 a 0,2 mg/kg/día, reportando una disminución estadísticamente significativa de la mortalidad, de tasas de infección y días de hospitalización tanto en sala como en la UCI, siendo este efecto aún más marcado en pacientes cuyo diagnóstico correspondía a peritonitis u otras sepsis de origen abdominal (25). También, se describen resultados positivos en el post-operatorio de pacientes sometidos a cirugía abdominal electiva.

Wichmann realizó un estudio prospectivo, randomizado y doble ciego en 256 pacientes, comparando dos grupos de pacientes con NPT por los cinco días posteriores a la cirugía. El primer grupo recibió una emulsión lipídica enriquecida en Omega-3 (con una composición de 50% LCT, 40% MCT y 10% de aceite de pescado), mientras que el segundo grupo (grupo control) recibió una emulsión a base de LCT en un 100%. Observó que los pacientes del primer grupo presentaron una hospitalización promedio de 10 días, mientras que los del grupocontrol permanecieron 15 días hospitalizados, siendo esta diferencia estadísticamente significativa (26).

Sin embargo, estos resultados son distintos a los descritos por Wirtitsch et al. en su revisión sistemática con meta-análisis. Se analizaron 14 estudios de parámetros inflamatorios de laboratorio (recuento leucocitos, PCR, recuento linfocitos-T, recuento total de linfocitos, inmunoglobulina M, interleukina 6, TNF-a) en pacientes que recibieron NPT con alto contenido de aceite de pescado. Los autores no encontraron diferencias significativas en los parámetros analizados, al comparar con un grupo control que recibió NPT con emulsiones lipídicas de

LCT y de LCT/MCT. Con esta información no es posible plantear con seguridad un efecto inmunomodulador atribuible a la suplementación con Omega-3 (27).

Asimismo, las guías europeas de nutrición parenteral en cuidados intensivos ESPEN señalan la discordancia de los distintos resultados de distintos estudios clínicos disponibles, incluyendo otros meta-análisis. No obstante, estas guías avalan el posible beneficio del aceite de pescado en disminuir los días de hospitalización del paciente crítico, siendo esta una recomendación basada en evidencia tipo B (28).

Distinto es el caso de los pacientes críticos que cursan con el diagnóstico específico de distress respiratorio agudo, ya que la evidencia ha sido más concluyente con respecto a los beneficios del aporte de Omega-3 en estos pacientes. Singer realizó un análisis de distintos estudios en pacientes con falla respiratoria aguda, y concluye que el aporte de aceite de pescado se asocia a una mejoría en la dinámica ventilatoria, menor necesidad de ventilación mecánica, mayor presión alveolar de oxígeno a una fracción de oxígeno inspirada (PaO_2/FiO_2) y menor estadía en unidad de cuidados intensivos (29). Esto se explica porque las citoquinas que se generan a partir de los lípidos juegan un rol crucial en la patología de la falla respiratoria. Por un lado, las prostaglandinas y los tromboxanos controlan la vasodilatación o vasoconstricción del lecho vascular pulmonar y por otro, los leucotrienos aumentan la permeabilidad vascular y el desarrollo de edema pulmonar (15).

CONCLUSIÓN

Los pacientes críticos presentan múltiples problemas médicos que frecuentemente se ven agravados por alteraciones metabólicas y nutricionales (16). Recientemente, se ha planteado el rol farmacológico que juegan los lípidos en el tratamiento de pacientes críticos, más allá del rol nutricional (14).

Existe evidencia en la literatura para suponer que la suplementación nutricional con aceite de pescado podría modificar la respuesta inflamatoria y existe gran avance en el conocimiento de los mecanismos involucrados. Sin embargo, la relevancia clínica de estos mecanismos se desconoce en gran parte, ya que existen controversias con respecto al beneficios real que se le atribuye al Omega-3 a nivel de sistema inmune (27, 28).

Es importante que los especialistas en nutrición desarrollen interés en investigar en soporte nutricional en los pacientes críticos, ya que faltan estudios randomizados al respecto. Todo esto con el fin de que nuestras conductas y decisiones terapéuticas signifiquen un beneficio real para nuestros pacientes y estén validadas por la investigación.

RESUMEN

La nutrición parenteral es la técnica de soporte nutricional por vía endovenosa a pacientes que no pueden alimentarse por vía enteral u oral. El aporte de lípidos se realiza a través de emulsiones lipídicas, que poseen diferentes ácidos grasos. Se ha descrito que la administración de ácidos grasos Omega-3 determina una disminución de citoquinas proinflamatorias a nivel plasmático, lo cual supondría beneficios en los pacientes críticos mediante una posible modulación de la respuesta inflamatoria e inmunológica. Además, en los pacientes con distress respiratorio agudo, la disminución de citoquinas proinflamatorias ejercería un efecto directo sobre el lecho vascular pulmonar estableciendo una mejoría de la función respiratoria. Los estudios clínicos son contradictorios respecto a si la suplementación con Omega-3 se asocia con resultados clínicos favorables en forma significativa. Existe gran avance en el conocimiento de los mecanismos involucrados en la posible inmunomodulación que se le atribuye al aceite de pescado, pero futuras investigaciones son necesarias para elucidar la relevancia clínica de estos mecanismos.

Palabras clave: ácidos grasos poliinsaturados omega-3; aceite de pescado; emulsiones lipídicas; nutrición parenteral; inmunomodulación.

Dirigir la correspondencia a:

Dra.

Julieta Klaassen L.

Departamento de Nutrición y Metabolismo

Pontificia Universidad Católica de Chile,

Santiago, Chile

Lira 40, 4° piso edificio Gastroenterología.

Teléfono/Fax: 56-2- 6338298

E-mail: klaassen@med.puc.cl

BIBLIOGRAFIA

1. Domínguez-Cherit, Borunda D, Rivero-Sigarroa E. Total parenteral nutrition, *Curr Opin Crit Care* 2002; 8(4): 285-9.
2. Sudakin T. Supporting nutrition with T.E.N. or T.P.N., *Nursing* 2006; 36(12Pt.1): 52-5.
3. Scolapio JS. A review of the trends in the use of enteral and parenteral nutrition support, *J Clin Gastroenterol* 2004; 38(5): 403-7.
4. Heidegger CP, Darmon P, Pichard C. Enteral vs. parenteral nutrition for the critically ill patient: a combined support should be preferred, *Curr Opin Crit Care* 2008;14(4): 408-14.
5. Wanten GJ, Calder PC. Immune modulation by parenteral lipid emulsions, *Am J Clin Nutr.* 2007; 85: 1171-84.

6. Waitzberg DL, Torrinhas RS, Jacintho TM. New parenteral lipid emulsions for clinical use, JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2006; 30(4): 351-67.
7. Valenzuela A. El Salmón: Un banquete de salud, Rev Chil Nutr. 2005; 31(1): 8-17.
8. De Goede J, Geleijnse JM, Boer JM, Kromhout D, Verschuren WM. Marine (n-3) fatty acids, fish consumption, and the 10-year risk of fatal and non-fatal coronary heart disease in a large population of Dutch adults with low fish intake. J Nutr. 2010; 140(5): 1023-8.
9. Chen WJ, Yeh SL. Effects of fish oil in parenteral nutrition. Nutrition 2003; 19(3): 275-9.
10. Calder PC. Polyunsaturated fatty acids, inflammation and immunity. Lipids 2001; 36(9): 1007-24.
11. Lo CJ, Chiu KC, Fu M, Lo R, Helton S. Fish oil decreases macrophage tumor necrosis factor gene transcription by altering the NF kappa B activity, J Surg Res 1999; 82(2): 216-21.
12. Bistrian BR, McCowen KC. Nutritional and metabolic support in the adult intensive care unit: key controversies, Crit Care Med 2006; 34(5): 1525-31.
13. Valenzuela A, Sanhueza J, Nieto S. ¿Es posible mejorar la calidad nutricional de los aceites comestibles? Rev Chil Nutr 2002; 29: 174-9.
14. Hasselmann M, Reimund JM. Lipids in the nutritional support of the critically ill patients, Curr Opin Crit Care 2004; 10(6): 449-55.
15. Mayer K, Seeger W. Fish oil in critical illness. Curr Opin Clin Nutr Metab Care 2008; 11(2): 121-7.
16. McClave SA, Martindale RG, Vanek VW, McCarthy M, Roberts P, Taylor B, et al. Guidelines for the Provision and Assessment of Nutrition Support Therapy in the Adult Critically Ill Patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.). JPEN J Parenter Enteral Nutr 2009; 33(3): 277-316.
17. Friesecke S, Lotze C, Köhler J, Heinrich A, Felix SB, Abel P. Fish oil supplementation in the parenteral nutrition of critically ill medical patients: a randomised controlled trial, Intensive Care Med 2008; 34(8): 1411-20.
18. Lo CJ, Chiu KC, Fu M, Chu A, Helton S. Fish oil modulates macrophage P44/P42 mitogen-activated protein kinase activity induced by lipopolysaccharide, JPEN J Parenter. Enteral Nutr 2000; 24(3): 159-63.
19. Mayer K, Gokorsch S, Fegbeutel C, Hattar K, Rosseau S, Walmrath D, Seeger W, Grimminger F. Parenteral nutrition with fish oil modulates cytokine response in patients with sepsis, Am J Respir Crit Care Med 2003; 167(10): 1321-8.
20. Mayer K, Fegbeutel C, Hattar K, Sibelius U, Krämer HJ, Heuer KU, et al. Omega-3 vs. omega-6 lipid emulsions exert differential influence on neutrophils in septic shock patients: impact on plasma fatty acids and lipid mediator generation, Intensive Care Med. 2003; 29(9): 1472-81.
21. Tappy L, Berger MM, Schwarz JM, Schneiter P, Kim S, Revelly JP, et al. Metabolic effects of parenteral nutrition enriched with n-3 polyunsaturated fatty acids in critically ill patients. Clin Nutr 2006; 25(4): 588-95.
22. Vinnars E, Hammerqvist F. 25th Arvid Wretling's Lecture--Silver anniversary, 25 years with ESPEN, the history of nutrition. Clin Nutr 2004; 23(5): 955-62.
23. Wanten G. An update on parenteral lipids and immune function: only smoke, or is there any fire?. Curr Opin Clin Nutr Metab. 2006; 9(2): 79-83.
24. Driscoll D. Lipid injectable emulsions: 2006. Nutr Clin Practice. 2006; 21(4): 381-6.
25. Heller AR, Rössler S, Litz RJ, Stehr SN, Heller SC, Koch R, et al. Omega-3 fatty acids improve the diagnosis-related clinical outcome, Crit Care Med. 2006; 34(4): 972-9.
26. Wichmann MW, Thul P, Czarnetzki HD, Morlion BJ, Kemen M, Jauch KW. Evaluation of clinical safety and beneficial effects of a fish oil containing lipid emulsion (Lipoplus, MLF541): data from a prospective, randomized, multicenter trial. Crit Care Med 2007; 35(3): 700-6.
27. Wirtitsch M, Wessner B, Spittler A, Roth E, Volk T, Bachmann L, et al. Effect of different lipid emulsions on the immunological function in humans: A systematic review with meta-analysis, Clin Nutr. 2007; 26(3): 302-13.
28. Singer P, Berger MM, Van den Berghe G, Biolo G, Calder P, Forbes A. et al. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: intensive care. Clin Nutr. 2009; 28(4): 387-400.
29. Singer P, Shapiro H. Enteral omega-3 in acute respiratory distress syndrome, Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 2009; 12(2): 123-8.