

## REVISIÓN

# Emulsiones lipídicas intravenosas en nutrición parenteral pediátrica

L. Alonso Pérez, A. Fernández Vázquez, P. Gomis Muñoz, J.M. Moreno Villares<sup>1</sup>  
Servicio de Farmacia. <sup>1</sup>Departamento de Pediatría. Hospital Universitario «12 de Octubre». Madrid

## Resumen

El uso de emulsiones lipídicas seguras en nutrición parenteral pediátrica representa uno de los avances más notables en nutrición clínica. Debido a ello, hay un interés creciente en optimizarlas para potenciar sus efectos beneficiosos y reducir el riesgo de complicaciones. Los lípidos deben formar parte de las soluciones de nutrición parenteral por ser fuente de ácidos grasos esenciales, pero también por constituir una buena fuente de energía con una baja osmolaridad. Durante muchos años, las únicas emulsiones lipídicas para administración intravenosa fueron las procedentes de aceite de soja con fosfolípidos de huevo como emulsionante, que demostraron sobradamente su eficacia y seguridad. Sin embargo, en la actualidad se tiende a utilizar nuevas fuentes de lípidos. Tanto las mezclas de triglicéridos de cadena larga y cadena media al 50%, como los lípidos basados en el aceite de oliva que incorporan un pequeño porcentaje de triglicéridos de cadena larga (LCT), han probado su seguridad en pediatría y podrían tener algunas ventajas frente a los LCT. Recientemente, han aparecido en el mercado español nuevas emulsiones lipídicas que contienen omega 3. Por otro lado, parece existir cierta relación entre la administración de lípidos intravenosos y la afectación hepática, aunque no se conoce el mecanismo exacto. Algunos estudios señalan factores individuales que explicarían la gran variabilidad en el riesgo de afectación hepática relacionada con la nutrición parenteral.

## Palabras clave

Lípidos, nutrición parenteral, niños, hepatopatía

## Introducción

La introducción de las emulsiones lipídicas en la práctica clínica de la nutrición parenteral (NP) tuvo lugar en la década de los sesenta. Antes de que estas emulsiones estuvieran disponibles, el uso prolongado de nutrición parenteral total sin grasa puso de manifiesto la aparición, en ocasiones, de síntomas y signos de deficiencia de ácidos grasos esenciales. Desde entonces, hemos asistido al desarrollo de diversas emulsiones lipídicas con variaciones en el contenido y tipo de ácidos gra-

## Abstract

*Title:* Intravenous lipid emulsions in pediatric parenteral nutrition

The use of safe lipid emulsions in pediatric parenteral nutrition represents one of the most remarkable advances in clinical nutrition. For this reason, there is a great interest in optimizing them to enhance their beneficial effects and reduce their risk of complications. Lipids must be part of parenteral nutrition solutions, being a source of essential fatty acids, but also because they are a good source of energy with a low osmolarity. For many years the only lipid emulsions for intravenous administration were those derived from soybean oil with egg phospholipids as an emulsifier. They demonstrated their efficacy and safety, but now, the trend is to use new sources of lipids. Both 50% mixtures of long and medium chain triglycerides and lipids based on olive oil incorporating a small percentage of long chain triglycerides (LCT), have proved their safety in pediatrics and may have some advantages when compared to LCT. Recently, new lipid emulsions containing  $\omega$ -3 have appeared in the Spanish market. On the other hand, there seems to be a relation between the administration of intravenous lipids and hepatic failure, but its exact mechanism is not known. Some studies indicate individual factors that would explain the great variability in the risk of hepatic failure related to parenteral nutrition.

## Keywords

Lipids, parenteral nutrition, children, liver disease

La cuestión, hoy en día, se centra en optimizar la composición de las emulsiones lipídicas para potenciar sus efectos beneficiosos y reducir el riesgo de complicaciones<sup>1</sup>.

Existen diferencias importantes en el empleo de lípidos intravenosos entre Europa y Estados Unidos, lo que se refleja en la bibliografía procedente de uno y otro lado del Atlántico. Los efectos desastrosos del empleo de las primeras emulsiones lipídicas (basadas fundamentalmente en aceites de semilla de algodón) en Estados Unidos frenaron su empleo hasta 1977, y

probablemente expliquen el bajo contenido en lípidos de las NP en ese país. Por el contrario, la emulsión desarrollada por Wretling a partir de aceite de soja fue bien tolerada, y su uso se extendió rápidamente por toda Europa<sup>2</sup>.

Los lípidos deben formar parte de las soluciones de NP por ser fuente de ácidos grasos esenciales, pero también por constituir una buena fuente de energía con una baja osmolaridad. Su empleo permite disminuir el aporte de hidratos de carbono y sus efectos deletéreos. Además, se ha demostrado que su adición a la NP mejora el balance de nitrógeno.

## Metabolismo de las emulsiones lipídicas

Las emulsiones lipídicas se han desarrollado siguiendo el modelo del quilomicrón intestinal, con un núcleo central de triglicéridos y algunas vitaminas liposolubles, y una cubierta de fosfolípidos, colesterol libre y vitaminas liposolubles<sup>3</sup>. A diferencia de los quilomicrones endógenos, no contienen apoproteínas ni colesterol no esterificado. También varía enormemente su patrón de ácidos grasos. Sin embargo, las partículas de la emulsión adquieren rápidamente apoproteínas intercambiables (C-I, C-II, C-III, E y, en cierta medida, A-IV) en su paso por el torrente sanguíneo. Con posterioridad, siguen una ruta metabólica similar a la de los verdaderos quilomicrones.

Después de haber adquirido apoproteínas por transferencia desde las lipoproteínas de alta densidad (HDL), las partículas de la emulsión se unen a la lipoproteinlipasa endotelial en muchos tejidos extrahepáticos. Una gran proporción de los triglicéridos del núcleo se hidrolizan, y se liberan ácidos grasos que, o bien son captados por los tejidos adyacentes, o bien son liberados a la circulación como ácidos grasos no esterificados ligados a albúmina. Paralelamente, se produce un intercambio de lípidos neutros entre las partículas de lípidos exógenos y las HDL y lipoproteínas de baja densidad (LDL) endógenas: las partículas de la emulsión transfieren triglicéridos y reciben ésteres de colesterol. Esas partículas remanentes finales, enriquecidas con ésteres de colesterol y deplecionadas de triglicéridos, son captadas fundamentalmente por el hígado, donde continúan su metabolismo<sup>4</sup>.

Una pequeña cantidad de los ácidos grasos libres (AGL) se transporta en la sangre unida a la albúmina, debido a que tienen carácter polar, llegando de nuevo al hígado para la síntesis de lipoproteínas; los triglicéridos liberados deben cruzar la membrana mitocondrial para sufrir el proceso de betaoxidación, paso que no se puede llevar a cabo en ausencia o deficiencia de carnitina<sup>5,6</sup>.

Algunas características específicas del recién nacido y del bebé prematuro, como la inmadurez de la lipoproteinlipasa, pueden explicar por qué la tolerancia a los lípidos es menor en estos grupos, y por qué es mayor la posibilidad de complicaciones metabólicas.

**TABLA 1**

### Composición general de las emulsiones lipídicas i.v.

|  |   |
|--|---|
| Fuente de la grasa                         | Aceite de semilla de soja, oliva, coco... |
| Emulgente                                  | Lecitina de huevo                         |
| Isotonizante y estabilizante               | Glicerol                                  |
| Coemulgente                                | Oleato sódico                             |
| Alcalinizante (para alcanzar un pH de 7-8) | Hidróxido sódico                          |

## Características de las emulsiones lipídicas disponibles y su empleo en pediatría

Es importante considerar no sólo la cantidad de lípidos, sino su composición respecto al patrón de ácidos grasos (incluyendo la proporción de ácidos grasos saturados, monoinsaturados y poliinsaturados, y la relación omega 6-omega 3) y el contenido en antioxidantes. Las emulsiones lipídicas están compuestas por triglicéridos de distinta procedencia (aceite de soja, oliva, coco...), emulgentes, coemulgentes, isotonizantes y estabilizantes (tabla 1). Los fosfolípidos, principalmente la fosfatidilcolina procedente de la yema de huevo, se utilizan como emulgentes y aportan fósforo a la emulsión lipídica resultante (14-15 mmol/L). En general, el contenido de fosfolípidos por gramo de lípido depende de la concentración de la emulsión lipídica. Un aporte elevado de fosfolípidos se ha relacionado con hipertrigliceridemia y formación de partículas de aclaramiento lento. Por esta razón, se recomienda el uso de emulsiones al 20 o al 30%<sup>7</sup>. El aporte calórico de los ácidos grasos es de aproximadamente 9 kcal/g; sin embargo, se calcula que las emulsiones lipídicas tienen un valor calórico ligeramente superior por su contenido en glicerol.

Las emulsiones lipídicas también contienen vitamina K y E, aunque las cantidades dependen del tipo de lípido y del lote.

Durante muchos años, las únicas emulsiones lipídicas para administración intravenosa disponibles fueron las procedentes de aceite de soja con fosfolípidos de huevo como emulsionante (tabla 2). Estas emulsiones eran una buena fuente de ácidos grasos esenciales (AGE) y demostraron su eficacia y seguridad. Sin embargo, actualmente se tiende a utilizar nuevas fuentes de lípidos. Tanto las mezclas de triglicéridos de cadena larga y media (LCT/MCT) al 50% como los lípidos basados en el aceite de oliva que incorporan un pequeño porcentaje de LCT han probado su seguridad en pediatría, y podrían tener algunas ventajas frente a los LCT<sup>8,9</sup>. Por ejemplo, son más estables en las emulsiones de NP; generan menor cantidad de peróxidos, ya que esta generación está relacionada con la cantidad de ácidos grasos poliinsaturados (AGPI) y el aporte de vitamina E, y disminuyen la producción de ácido araquidónico (AA) y sus derivados proinflamatorios debido al menor aporte de ácido linoleico<sup>6</sup>.

TABLA 2

## Emulsiones lipídicas utilizadas en pediatría

| Por litro                  | Intralipid® (20%) | Lipofundina® MCT/LCT (20%) | Clinoleic® (20%) | SMOF® (20%) | Lipoplus® (20%) |
|----------------------------|-------------------|----------------------------|------------------|-------------|-----------------|
| Aceite de soja (g)         | 200               | 100                        | 40               | 60          | 80              |
| Aceite de oliva (g)        | 0                 | 0                          | 160              | 50          | 0               |
| Aceite de pescado (g)      | 0                 | 0                          | 0                | 30          | 20              |
| MCT                        | 0                 | 100                        | 0                | 60          | 100             |
| Lecitina (g)               | 12                | 12                         | 12               | 12          | 12              |
| Glicerina (g)              | 22,5              | 25                         | 22,5             | 25          | 25              |
| Oleato sódico (g)          | –                 | 0,3                        | 0,3              | 0,3         | 0,3             |
| $\alpha$ -tocoferol (mg/L) | 17-23             | +200                       | 30               | Sí          | 190 $\pm$ 30    |
| Ácido linoleico (%)        | 54                | 26                         | 17,5             | 2,4         | 21,9            |
| Oleico (%)                 | 26                | 13                         | 63               | 27,8        | 11,4            |
| Palmítico (%)              | 9                 | 4,5                        | –                | 9,2         | 6,1             |
| Linolénico (%)             | 8                 | 4                          | 2,5              | 18,7        | 21,9            |
| mOsm/kg                    | 315               | 380                        | 270              | 380         | 410             |
| pH                         | $\approx$ 8       | 7,5-8,5                    | 7-8              | $\approx$ 8 | 6,5-8,5         |
| kcal/g                     | 10                | 9,6                        | 10               | 10          | 9,55            |
| Fosfato (mmol)             | 15                | 14,5                       | 15               | 15          | 14,5            |

Además, las soluciones mixtas de MCT/LCT y las soluciones basadas en aceite de oliva mejoran los niveles de vitamina E y disminuyen la peroxidación lipídica<sup>10</sup>.

A pesar de las ventajas citadas anteriormente, hay pocos estudios que encuentren una mejor evolución clínica de los pacientes que recibieron MCT/LCT o lípidos basados en aceite de oliva frente a los que sólo contienen LCT<sup>11</sup>. Los estudios realizados en pacientes críticos muestran una menor afectación del sistema retículo-endotelial y de la función inmune con las mezclas físicas de MCT/LCT<sup>12</sup>. Este hecho despertó el interés de su empleo, sobre todo en el paciente crítico<sup>13</sup>. Su empleo mejora la retención nitrogenada, que puede estar relacionada con su mayor producción de cuerpos cetónicos y de niveles de insulina<sup>14</sup>.

Se ha cuestionado la idoneidad de las emulsiones lipídicas de soja para recién nacidos y prematuros por las altas concentraciones de AGPI, así como por el bajo contenido en vitamina E en la mayoría de las preparaciones comerciales disponibles. Contienen además pequeñas cantidades de AA y ácido docosahexaenoico (DHA), que tienen funciones esenciales en el desarrollo visual y neuronal inicial. La síntesis endógena de AGPI de cadena larga a partir de AGE en recién nacidos es limitada, y las grandes cantidades de ácido graso linolénico (ALA) y ácido graso linoleico (LA) en las emulsiones de aceite de soja pueden impedir la formación de éstos por inhibición del sustrato. Además, el alto aporte de AGPI puede favorecer la peroxidación lipídica, preocupante en niños prematuros puesto que están expuestos a un gran estrés oxidativo y a infecciones<sup>15</sup>. Göbel et al. evaluaron en niños prematuros una emulsión lipídica basada en aceite de oliva y de soja (*ratio* 4:1), que compararon con una emulsión estándar de aceite de soja, con me-

nos AGPI y más tocoferol. Estos niños recibían aleatoriamente una de las dos emulsiones en las primeras 72 horas de vida. La dosis de lípidos se aumentaba a 2 g/kg/día en menos de 3 días. Se determinaron los niveles plasmáticos de fosfolípidos, el cociente tocoferol/lípidos y los valores de malondialdehído (MDA) urinario a los 7 días. El grupo de aceite de oliva mostró tener mayores valores de intermediarios de AGPI, así como cocientes más altos de tocoferol/lípidos totales. Sin embargo, en la excreción urinaria de MDA no hubo diferencias entre ambos grupos<sup>16</sup>. El menor aporte de AGPI con la emulsión de aceite de oliva parece que potencia la conversión de ácido linoleico, y el menor contenido de AGPI combinado con un mayor aporte de antioxidante da lugar a un mejor estatus de vitamina E.

Recientemente, han aparecido en el mercado español nuevas emulsiones lipídicas que contienen omega 3 (Lipoplus®, laboratorios Braun; SMOFlipid®, Fresenius-Kabi). Los estudios iniciales realizados en pacientes pediátricos, que incluían bebés prematuros, han mostrado su seguridad y eficacia<sup>17-19</sup>.

Existen estudios que muestran un aumento de la peroxidación en emulsiones lipídicas expuestas a la luz en las condiciones de administración habituales en los servicios de neonatología<sup>16</sup>. También se ha observado que los pacientes pediátricos que recibían NP tenían mayor contenido de MDA sérico, índice de peroxidación lipídica, que aquellos que no recibían NP<sup>20</sup>. Asimismo, se han correlacionado altos índices de peroxidación en recién nacidos de bajo peso con enfermedad pulmonar crónica y displasia broncopulmonar, aunque estos mismos autores no encontraron relación entre estas patologías y el aporte de lípidos<sup>21</sup>.

Durante mucho tiempo, se ha administrado sistemáticamente 1 UI/mL de heparina con el propósito de mejorar la toleran-

cia a los lípidos y disminuir el riesgo de trombosis, extremos ambos que, sin embargo, no se han podido demostrar. Además, cuando se administra conjuntamente con calcio y lípidos, puede producir desestabilización de la emulsión lipídica.

Los mayores efectos adversos de los lípidos se producen al administrarlos en periodos cortos. Se recomienda administrarlos a lo largo de 24 horas o de 8-16 horas en pacientes con NP cíclica. Las emulsiones lipídicas tienen una osmolaridad baja, por lo que son de uso habitual en NP periférica.

Un análisis detallado de la evidencia en el uso de los lípidos se puede encontrar en el documento conjunto sobre NP pediátrica de la European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) y la European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN), apoyados por la European Society of Paediatrics Research (ESPR)<sup>22</sup>, así como en el documento de consenso elaborado por la Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica, la Sociedad Española de Nutrición Parenteral y Enteral (SENPE) y la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria<sup>23</sup>.

## Requerimientos y aportes máximos de lípidos intravenosos

Se recomienda que los lípidos constituyan del 25 al 40% de las calorías no proteicas, pero su máxima oxidación se produce cuando proporcionan el 40% de las calorías no proteicas en el recién nacido, y hasta el 50% en el resto de los lactantes<sup>24</sup>. Para prevenir el déficit de ácidos grasos esenciales, es suficiente con administrar 0,25 g/kg/día de ácido linoleico en prematuros<sup>25</sup>, y 0,1 g/kg/día en lactantes y niños mayores. Los aportes máximos diarios recomendados en NP son: 3-4 g/kg/día (0,13-0,17 g/kg/h) en lactantes, incluidos los recién nacidos pretérmino, y 2-3 g/kg/día en niños (0,08-0,13 g/kg/h). La administración precoz de lípidos, incluso en recién nacidos prematuros, se ha demostrado segura y eficaz<sup>26</sup>. Se recomienda incluirlos junto a aminoácidos y glucosa en forma de soluciones ternarias, a no ser que la mezcla sea inestable debido a su composición.

En algunas circunstancias, sin embargo, hay que tener precaución y reducir los aportes a un máximo de 0,5-1 g/kg/día: infecciones graves, hiperbilirrubinemia neonatal, trombocitopenia  $<100.000/\text{mm}^3$ , insuficiencia hepática y enfermedades pulmonares.

## Monitorización de la administración de lípidos intravenosos

Si la velocidad de infusión de los lípidos es mayor que la de la hidrólisis de triglicéridos, la concentración plasmática de éstos aumentará, lo que puede provocar efectos adversos. A su vez, si la velocidad de hidrólisis excede la velocidad a la que se oxidan los ácidos grasos libres liberados, la concentración plasmática de éstos también aumentará. Esto puede dar lugar

a un «síndrome de sobrecarga grasa», que cursa con coagulopatía, hepatomegalia, elevación de enzimas hepáticas, hiperbilirrubinemia, disnea y trombocitopenia<sup>27,28</sup>.

Los prematuros toleran mejor las emulsiones lipídicas administradas en infusión continua de 24 horas que la administración intermitente<sup>29-31</sup>. Excepto en prematuros agudos, no existe evidencia de que incrementos graduales en la velocidad de infusión de lípidos mejore la tolerancia. Deben monitorizarse los niveles de triglicéridos en plasma, especialmente en los casos de mayor riesgo de hiperlipidemia. Las concentraciones de triglicéridos plasmáticos durante la infusión no deben exceder los 250 mg/dL en recién nacidos y los 400 mg/dL en niños.

Aunque no hay evidencia firme de los efectos perjudiciales de las emulsiones lipídicas en pacientes pediátricos con disfunción respiratoria severa aguda con o sin hipertensión pulmonar, debería evitarse un aporte lipídico en altas dosis, siendo conveniente en cantidades necesarias para cubrir los requerimientos mínimos de AGE.

En niños con NP y riesgo de desarrollar hiperbilirrubinemia, deberían monitorizarse los niveles séricos de triglicéridos y bilirrubina, y la velocidad de infusión debería ajustarse si se considera necesario.

En pacientes con trombocitopenia severa, también deberían monitorizarse las concentraciones séricas de triglicéridos y considerarse una reducción de la dosis de lípidos. Hay que tener en cuenta que en una función plaquetaria normal debe haber un aporte mínimo de lípidos para cubrir los requerimientos de AGE.

## Posible papel de las emulsiones lipídicas en la afectación hepática relacionada con la nutrición parenteral

El uso de NP a largo plazo se asocia a ciertas complicaciones, y una de las más graves es la enfermedad hepática. El primer caso publicado de afectación hepática relacionada con la NP fue en 1971, en un prematuro que recibió NP durante 71 días<sup>32</sup>. A partir de entonces, se han descrito complicaciones hepatobiliares asociadas al uso de NP tanto en pacientes adultos como en niños (tabla 3)<sup>33-35</sup>. En los niños, la afectación hepática más frecuente relacionada con la NP es la colestasis<sup>36,37</sup>.

Uno de los factores que parece tener mayor relación con la afectación hepática relacionada con la NP (PNALD) es la administración de lípidos intravenosos. Tanto el déficit de ácidos grasos esenciales como un aporte excesivo de lípidos pueden causar lesiones hepáticas.

Hay tres aspectos importantes en relación con el papel de los lípidos intravenosos en la aparición de la PNALD: la fuente de grasa, el contenido en fitosteroles y la dosis de lípidos administrada. Los fitosteroles son contaminantes de las emulsiones lipídicas. Alteran la actividad secretora del canalículo, lo que afecta al transporte a través de las membranas, reduce la

## TABLA 3

## Complicaciones hepáticas asociadas al uso de nutrición parenteral

| Alteración hepática  | Alteración biliar   |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Esteatosis</li> <li>• Esteatohepatitis</li> <li>• Fibrosis</li> <li>• Cirrosis</li> <li>• Colestasis intrahepática</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Barro biliar</li> <li>• Colelitiasis</li> <li>• Colecistitis acalculosa</li> </ul> |

síntesis y el flujo de sales biliares y causa precipitado en la bilis<sup>38</sup>. En 1993, Clayton et al. describieron niveles elevados de fitoesteroles y sitostanol en el plasma de cinco niños con PNALD grave, pudiendo ser el aclaramiento ineficaz de estos compuestos uno de los factores que influyen en la aparición de colestasis<sup>39</sup>.

En pacientes adultos con NP prolongada, se ha demostrado que la administración de dosis superiores a 1 g/kg/día se asocia a aparición de PNALD de forma significativa<sup>40</sup>. Algunos estudios en niños asocian mayor frecuencia de complicaciones hepáticas en aquellos con dosis acumuladas de lípidos mayores, tanto en recién nacidos<sup>41</sup> como en niños de mayor edad<sup>42</sup>.

El uso de emulsiones lipídicas de omega 3 en el tratamiento y la prevención de PNALD en niños ha despertado un gran interés, especialmente en la PNALD asociada a síndrome de intestino corto. La primera descripción detallaba la resolución de la colestasis en dos pacientes tras la administración de 1 g/kg/día de una emulsión exclusiva de omega 3 durante dos meses<sup>43</sup>. Esta publicación se ha seguido de varias series de casos o comunicaciones aisladas con resultados similares<sup>44,45</sup>. Están en marcha dos ensayos clínicos encaminados a demostrar su eficacia<sup>46,47</sup>. El tema sigue abierto para discusión.

De gran interés nos parece la línea de investigación enfocada a explicar los cambios que la infusión intravenosa de lípidos provocan en la expresión de los genes que codifican los transportadores canaliculares de la célula. Estas modificaciones revierten, al menos parcialmente, con la retirada de los lípidos<sup>48</sup>. Esta línea de trabajo permite entender la gran variabilidad individual en la presencia de PNALD, además de abrir nuevas vías de tratamiento.

## Conclusiones

Los lípidos constituyen una fuente importante de energía y proporcionan ácidos grasos esenciales (la administración de 0,25 g/kg/día de ácido linoleico es suficiente en prematuros, mientras que en niños sólo es necesaria la de 0,1 g/kg/día). El documento de consenso de la ESPGHAN recomienda que los lípidos proporcionen entre el 25 y el 40% de las calorías no proteicas en pacientes que reciben NP exclusiva<sup>22</sup>. Los límites máximos pueden llegar a 4 g/kg/día en recién nacidos, y a 3 en niños mayores. La monitorización de los triglicéridos en plasma

constituye la herramienta más sencilla para evaluar la tolerancia. Debemos considerar disminuir la dosis si las cifras plasmáticas de triglicéridos superan los 250 mg/dL en lactantes y los 400 mg/dL en niños mayores<sup>22</sup>. Hasta la fecha, no existe ningún dato que avale las ventajas clínicas de un tipo de emulsiones lipídicas sobre otras, exceptuando, claro está, la recomendación de usar las de menor contenido en fosfolípidos (emulsiones al 20%). Sin embargo, las soluciones MCT/LCT y las basadas en aceite de oliva mejoran los niveles de vitamina E y disminuyen la peroxidación lipídica. Aunque parece existir una relación entre la administración de lípidos intravenosos y la afectación hepática, no se conoce su causa exacta. Algunos estudios apuntan factores individuales que explicarían la gran variabilidad en el riesgo de PNALD entre individuos. Se está estudiando el uso de emulsiones que contengan omega 3 en el tratamiento y la prevención de PNALD en niños, especialmente en la asociada al síndrome del intestino corto.

## Bibliografía

1. Sweeney B, Puri P, Reen DJ. Modulation of immune cell function by polyunsaturated fatty acids. *Pediatr Surg Int*. 2005; 21: 335-340.
2. Carpentier YA. Intravascular metabolism of fat emulsions: the Arvid Wretling Lecture, ESPEN 1988. *Clin Nutr*. 1989; 8: 115-125.
3. Driscoll DF, Giampietro K, Wichelhaus DP, et al. Physicochemical stability assessments of lipid emulsions of varying oil composition. *Clin Nutr*. 2001; 20: 151-157.
4. Helms R. Overview of parenteral lipid use in paediatrics in «Lipid metabolism in paediatrics»: update 1991 PG Course N.º 9, 15<sup>th</sup> Clinical Congress ASPEN. San Francisco, 1991.
5. Novak M, Monks EF, Chan D, et al. Carnitine in the perinatal metabolism of lipids: relationship between maternal and fetal plasma levels of carnitine and acylcarnitine. *Paediatrics*. 1981; 67: 95-100.
6. Helms R, Mauer EC, Hay WW, et al. Effects of intravenous L-carnitine on growth parameters and fat metabolism during parenteral nutrition in neonates. *J Parent Enteral Nutr*. 1990; 43: 145-148.
7. Haumont D, Richelle M, Deckelbaum RJ, et al. Effect of liposomal content of lipid emulsions on plasma lipid concentrations in low birth weight infants receiving parenteral nutrition. *J Paediatr*. 1992; 121: 759-763.
8. Lehner F, Demmelmair H, Roschinger W, et al. Metabolic effects of intravenous LCT or MCT/LCT lipid emulsions in preterm infants. *J Lipid Res*. 2005; 47: 404-411.
9. Gobel Y, Koletzko B, Bohles HJ, et al. Parenteral fat emulsions based on olive and soybean oils: a randomized clinical trial in preterm infants. *J Paediatr Gastroenterol Nutr*. 2003; 37: 161-167.
10. Krohn K, Koletzko B. Parenteral lipid emulsion in paediatrics. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2006; 9:319-323.
11. Sala-Vila A, Barbosa VM, Calder PC. Olive-oil in parenteral nutrition. *Curr Opin Nutr Metab Care*. 2007; 10: 165-174.
12. Adolph M. Lipid emulsions in parenteral nutrition. *Ann Nutr Metab*. 1999; 43: 1-13.
13. Ball MJ. Parenteral nutrition in the critically ill: use of medium chain triglyceride emulsion. *Intensive Care Med*. 1993; 19: 89-95.
14. 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: 175-184.

15. Inder TE, Darlow BA, Sluis KB, et al. The correlation of elevated levels of an index of lipid peroxidation (MDA-TBA) with adverse outcome in the very low birthweight infant. *Acta Paediatr.* 1996; 85: 116-122.
16. Göbel Y, Koletzko B, Böhles JH, et al. Parenteral fat emulsions base on olive and soybean oils: a randomized clinical trial in preterm infants. *J Paediatr Gastroenterol Nutr.* 2003; 37: 161-167.
17. Valentine CJ, Puthoff TD. Enhancing parenteral nutrition therapy for the neonate. *Nutr Clin Pract.* 2007; 22: 183-193.
18. Calder PC. Use of fish oil in parenteral nutrition: rationale and reality. *Prac Nutr Soc.* 2006; 65: 264-277.
19. Waitzberg DL, Torrinhas RS, Jacintho TM. New parenteral lipid emulsions for clinical use. *J Parent Enteral Nutr.* 2006; 30: 351-367.
20. Basu R, Muller DPR, Papp E, et al. Free radical formation in infants: The effect of critical illness, parenteral nutrition, and enteral feeding. *J Paediatr Surg.* 1999; 34: 1.091-1.095.
21. Driscoll DF, Bistrrian BR, Demmelmair H, Koletzko B. Pharmaceutical and clinical aspects of parenteral lipids emulsions in neonatology. *Clin Nutr.* 2008; 27: 497-503.
22. Koletzko B, Goulet O, Hunt J, et al. Guidelines on paediatric parenteral nutrition of the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) and the European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN), Supported by the European Society of Paediatric Research (ESPR). *J Paediatr Gastroenterol Nutr.* 2005; 41 Supl 2: 1-4.
23. Gomis Muñoz P, Gómez López L, Martínez Costa C, et al. Documento de consenso de SENPE/SEGHNP/SEFH sobre nutrición parenteral pediátrica. *Nutr Hosp.* 2007; 22: 710-719.
24. Breson JL, Bader B, Rocchiccioli F, et al. Protein-metabolism kinetics and energy-substrate utilization in infants fed parenteral solutions with different glucose-fat ratios. *Am J Clin Nutr.* 1991; 54: 370-376.
25. Cooke RJ, Zee P, Yeh YY. Essential fatty acid status of the premature infant during short-term fat-free parenteral nutrition. *J Paediatr Gastroenterol Nutr.* 1984; 3: 446-449.
26. Simmer K, Rao SC. Early introduction of lipids to parenterally-fed preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005; 18(2): CD005256.
27. Campbell AN, Freedman MH, Pencharz PB, et al. Bleeding disorder from the «fat overload» syndrome. *J Parent Enteral Nutr.* 1984; 8: 447-449.
28. Heyman MB, Storch S, Ament ME. The fat overload syndrome. Report of a case an literature review. *Am J Dis Child.* 1981; 135: 628-630.
29. Brans YW, Andrew DS, Carrillo DW, et al. Tolerance of fat emulsions in very- low-birth-weight neonates. *Am J Dis Child.* 1988; 142: 145-152
30. Kao LC, Cheng MH, Warburton D, Triglycerides, free fatty acids, free fatty acids/albumin molar ratio and cholesterol levels in serum of neonates receiving long-term lipid infusions: controlled trial of continuous and intermittent regimens. *J Paediatr.* 1984; 104: 429-435.
31. Brans YW, Dutton EB, Andrew DS, et al. Fat emulsion tolerance in very low birth weight neonates: effects on diffusion of oxygen in the lungs and on blood pH. *Paediatrics.* 1986; 78: 79-84.
32. Peden VH, Witzleben CL, Skelton MA. Total parenteral nutrition. *J Paediatr.* 1971; 78: 180-181.
33. Btaiche IF, Khalidi N. Metabolic complications of parenteral nutrition in adults, part 2. *Am J Health Syst Pharm.* 2004; 61: 2.050-2.059.
34. Fisher RL. Hepatobiliary abnormalities associated with total parenteral nutrition. *Gastroenterol Clin North Am.* 1989; 18: 645-666.
35. Moreno JM. Complicaciones hepáticas asociadas al uso de nutrición parenteral. *Nutr Hosp.* 2008; 23 Supl 2: 25-33.
36. Merritt RJ. Cholestasis associated with total parenteral nutrition. *J Paediatr Gastroenterol Nutr.* 1986; 5: 9-22.
37. Teitelbaum DH. Parenteral nutrition-associated cholestasis. *Curr Opin Paediatr* 1997; 9: 170-175.
38. Clayton PT, Whitfield P, Iyer K. The role of phytosterols in the pathogenesis of liver complications of paediatric parenteral nutrition. *Nutrition.* 1998; 14: 158-164.
39. Clayton PT, Bowron A, Mills KA, Massoud A, Casteels M, Milla J. Phytosterolemia in children with parenteral nutrition-associated cholestatic liver disease. *Gastroenterology.* 1993; 105: 186-213.
40. Cavicchi M, Beau P, Crenn P, Degott C, Messing B. Prevalence of liver disease and contributing factors in patients receiving home parenteral nutrition for permanent intestinal failure. *Ann Intern Med.* 2000; 132: 525-532.
41. Shin J, Namgung R, Park MS, Lee C. Could lipid infusion be a risk for parenteral nutrition-associated cholestasis in low birth weight neonates? *Eur J Paediatr.* 2008; 167: 197-202.
42. Colomb V, Jobert-Giraud A, Lacaille F, Goulet O, Fournet JC, Ricour C. Role of lipid emulsions in cholestasis associated with long-term parenteral nutrition in children. *J Parent Enteral Nutr.* 2000; 24: 345-350.
43. Gura KM, Duggan CP, Collier SB, et al. Reversal of parenteral nutrition-associated liver disease in two infants with short bowel syndrome using parenteral fish oil: Implications for future management. *Paediatrics.* 2006; 118: 197-201.
44. Gura Km, Lee S, Valim C, et al. Safety efficacy of a fish-oil-based fat emulsion in the treatment of parenteral nutrition-associated liver disease. *Paediatrics.* 2008; 121: e678-e686.
45. Diamond IR, Sterescu A, Pencharz PB, Wales PW. The rationale for the use of parenteral omega-3 lipids in children with short bowel syndrome and liver disease. *Paediatr Surg Int.* 2008; 24: 773-778.
46. Compassionate use of Omegaven IV fat emulsion. *Clinicaltrials.gov* NCT00816348. Disponible en: (<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00816348>)
47. Efficacy of an omega-3 enriched intravenous fat emulsion in the prevention of parenteral nutrition induced injury in infants. *Clinicaltrials.gov* NCT00512629. Disponible en: (<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00512629>).
48. Tazuke Y, Teitelbaum DH. Alteration of canalicular transporters in a mouse model of total parenteral nutrition. *J Paediatr Gastroenterol Nutr.* 2009; 48: 193-202.