



UNIVERSITAT DE
BARCELONA

Efecto de la suplementación parenteral con aceite de pescado al soporte nutricional estándar de pacientes esofagectomizados

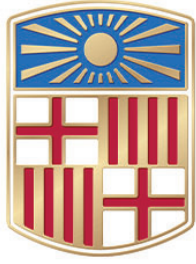
Ana Suárez-Lledó Grande



Aquesta tesi doctoral està subjecta a la llicència **Reconeixement 4.0. Espanya de Creative Commons.**

Esta tesis doctoral está sujeta a la licencia **Reconocimiento 4.0. España de Creative Commons.**

This doctoral thesis is licensed under the **Creative Commons Attribution 4.0. Spain License.**



UNIVERSITAT DE BARCELONA

Salut/Institut Català de la Salut/
Metropolitana Sud



Salut/ Bellvitge
Hospital Universitari

Efecto de la suplementación parenteral con aceite de pescado al soporte nutricional estándar de pacientes esofagectomizados

Memoria de tesis doctoral presentada por Ana Suárez-Lledó Grande para optar al grado de doctora por la Universidad de Barcelona.

Dirigida por María Badía Tahull, jefa del servicio de Farmacia del Hospital Universitario de Bellvitge.

Tutorizada por Leandre Farran Teixidó, profesor asociado del Departamento de Cirugía de la Facultad de Medicina de la UB y jefe de sección de Cirugía Esofagogástrica y Bariátrica del Hospital Universitario de Bellvitge.

Programa de Doctorado Medicina e Investigación Traslacional.

Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud. Universidad de Barcelona. Abril/2025

Agradecimientos: Gracias a **mis padres** por la oportunidad que me han brindado al apostar por mi educación profesional y humana, lo que me ha llevado a ser la persona que soy. Gracias siempre por su entrega hasta el final y su gran ejemplo. Gracias a **mis hermanos** por cuidar siempre de la pequeña, aun cuando no es tan pequeña. Gracias a mi compañero de vida, **Jorge**, por aguantarme y apoyarme en este camino hacia el doctorado, que le ha otorgado con creces el título de “doctor adjunto”. Gracias a “**Vivir sin un mañana**” y a “**Amiguis y satélites**” por hacer que el camino haya sido menos arduo y más ameno. Gracias a **Patricia Menéndez de Lucas, Ana Fernández Cajoto y Lorena González Justo** por acercarme siempre a la tierrina y ayudarme a no “perder el norte”. Gracias al **volley** y sus amigos por darme el aire que necesito. A **Tana y Margarito** por su amor incondicional. Y por supuesto, gracias a mis directores de tesis, **Maybe y Leandre**, y a **Elisabet Leiva, Josep Llop Talaveron** por su ayuda en todo momento. Gracias a **Ariadna Padullés** por ser “mi mentora”, y gracias a todo el servicio de **Farmacia de HUB** por estar siempre para escucharme y acompañarme, y en especial a mis coerres. Y por supuesto, gracias también a los servicios de **Cirugía Digestiva, Inmunología, Endocrinología y Nutrición** por su estrecha colaboración en este proyecto.

Financiación: No se contó con fuentes de financiación.

Índice:

1. Resumen.....	11
2. Introducción.....	17
2.1 Papel fisiológico y modulador inflamatorio del omega-3.....	22
2.2 Papel del omega-3 administrado como suplemento enteral o vía intravenosa en cirugías.....	24
2.3 Cáncer de esófago: epidemiología, histología y diagnóstico.....	27
2.4 Abordaje terapéutico del cáncer de esófago.....	31
2.5 Principales complicaciones del abordaje quirúrgico del cáncer de esófago.....	33
2.6 Valoración y soporte nutricional en pacientes esofagectomizados.....	36
2.7 Respuesta inflamatoria e inmunonutrientes en el paciente quirúrgico.....	38
3. Hipótesis.....	43
4. Objetivos.....	44
5. Material, métodos y resultados.....	45
6. Discusión.....	74
7. Conclusiones.....	85
8. Bibliografía.....	86

Índice de figuras

- Figura 1. Resumen de las vías metabólicas que siguen las tres familias de ácidos grasos esenciales
- Figura 2. Composición de las emulsiones lipídicas intravenosas comercializadas declaradas por el fabricante. Tabla tomada del estudio de nuestro grupo bajo el título: Determinación de fitoesteroles en emulsiones lipídicas para nutrición parenteral. (Ref.: Llop Talaverón JM, Novak A, Suñé Negre JM, Badia Tahull M, Leiva Badosa E, Ticó Grau JR. Phytosterol determination in lipid emulsions for parenteral nutrition. Farm Hosp [Internet]. 2018;42(3):116-9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.7399/fh.10954> [8].)
- Figura 3. Diferencias halladas en el contenido medio de fitoesteroles entre las distintas emulsiones lipídicas comercializadas. Tabla tomada del estudio de nuestro grupo bajo el título: Determinación de fitoesteroles en emulsiones lipídicas para nutrición parenteral. (Ref.: Llop Talaverón JM, Novak A, Suñé Negre JM, Badia Tahull M, Leiva Badosa E, Ticó Grau JR. Phytosterol determination in lipid emulsions for parenteral nutrition. Farm Hosp [Internet]. 2018;42(3):116-9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.7399/fh.10954> [8].)
- Figura 4: Distribución de los nuevos casos y mortalidad de los 10 cánceres más prevalentes de 2020 para ambos sexos. (Fuente: The International Agency for Research on Cancer (IARC). Global Cancer Observatory [Internet]. Iarc.fr. [citado 26 de mayo de 2025]. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/en> [29])
- Figura 5: Cascada inflamatoria provocada tras el estrés quirúrgico recogido en Bain CR, Myles PS, Corcoran T, Dieleman JM. Postoperative systemic inflammatory dysregulation and corticosteroids: a narrative review. Anaesthesia [Internet]. 2023;78(3):356-70. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/anae.15896> [42].

Abreviaturas y acrónimos:

Aceite de oliva (AO)

Aceite de pescado (AP)

Aceite de soja (AS)

Ácido Araquidónico (AA)

Ácido docosahexaenoico (DHA),

Ácido eicosapentaenoico (EPA),

Ácidos grasos (AG),

Ácidos grasos de cadena larga (LCT),

Ácidos grasos de cadena media (MCT),

Ácidos grasos esenciales poliinsaturados (PUFAs, siglas en inglés),

Agencia internacional para la investigación en cáncer (IARC),

Alanina transferasa (ALT),

American Joint Committee on Cancer (AJCC),

Aspartato transferasa (AST),

Bilirrubina (Bi),

Capacidad vital forzada (FVC),

Células *natural killer* (NK),

Cromatografía líquida de alta resolución (HPLC)

Emulsiones lipídicas (EL)

Enhanced recovery after surgery (ERAS),

Enzima ciclooxigenasa (COX),

Enzima lisiloxidasa (LOX),

Estadaje tumor, nódulos, metástasis (TNM),

Factor de necrosis tumoral alfa (TNF α),

Factor nuclear kappa B (NF κ B),

Fosfatasa alcalina (FA),

Fibrobroncoscopia (FBS),

Fibrogastroscopia (FGS),

Gamma glutamil transferasa (GGT),
Global Cancer Observatory (GLOBOCAN),
Hepatopatía asociada a la nutrición parenteral (HAP)
Índice de masa corporal (IMC),
Instituto nacional de estadística (INE),
Interleucina-1, -2, -4, -6, -8, -10, -13 (IL1, IL2, IL4, IL6, IL8, IL10, IL13),
Intervención quirúrgica (IQ),
Leucotrienos serie 4 y serie 5 (LT4, LT5),
Linfocitos T helper clase 1 (Th1),
Linfocitos T helper clase 2 (Th2),
Nutrición enteral (NE),
Nutrición parenteral (NP),
Omega-3 (ω 3),
Omega-6 (ω 6),
Omega-9 (ω 9),
Organización mundial de la salud (OMS),
Patrones moleculares asociados a daño (DAMP),
Patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP),
Procalcitonina (PCT),
Prostaglandinas E2 y E3 (PGE2, PGE3)
Proteína C reactiva (PCR),
Receptor de membrana de reconocimiento de patrones (PRR)
Receptor soluble de CD25 (CD25),
Red española de registros de cáncer (REDECAN),
Reflujo gastroesofágico (RGE),
Resonancia magnética (RM),
Síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA),
Sociedad americana de nutrición enteral y parenteral (ASPEN),
Sociedad europea de nutrición enteral y parenteral (ESPEN),

Sociedad europea de oncología médica (ESMO),
Supervivencia global (SG),
Supervivencia libre de progresión (SLP),
Tests de funcionalidad hepática (TFH)
Toll like receptors (TLR),
Tomografía computarizada (TC),
Tomografía por emisión de positrones con F-fluorodesoxiglucosa (18F-FDG PET-TC),
Tránsito esófago-gastro-duodenal (TEGD),
Tromboxanos (TX),
Unidad de cuidados intensivos (UCI),
Union for International Cancer Control (UICC),
Unión gastroesofágica (UGE)
Ultrasonografía endoscópica (EUS),
Volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEVI).

Enumeración de los artículos de la tesis

Tesis en formato de compendio de publicaciones.

La tesis consta de 6 objetivos y 3 artículos (*)

(*) Llop Talaveron, J. M., **Suárez-Lledó Grande, A.**, Leiva Badosa, E., Bas Minguet, J., Climent Martí, J., Poyatos Cantón, E., & Badia Tahull, M. B. (2023). Inflammatory processes involved in the alteration of liver function biomarkers in adult hospitalized patients treated with parenteral nutrition. *Frontiers in Nutrition*, 10. <https://doi.org/10.3389/fnut.2023.1034481> IF: 0.875, Q1 en *Food Science*, Q2 en *Nutrition and Dietetics* y Q2 en *Endocrinology, Diabetes and Metabolism*, en 2022 por SJR.

(*) **Suárez-Lledó, A.**, Leiva-Badosa, E., Llop-Talaveron, J. M., Fernández-Alvarez, M., Farran-Teixidor, L., Miró-Martín, M., Virgili-Casas, N., Creus-Costas, G., Bas-Minguet, J., Poyatos-Canton, E., Navarro-Velazquez, S., & Badia-Tahull, M. B. (2021). Clinical, randomized, double blind clinical trial to study the effect of parenteral supplementation with fish oil emulsion in the nutritional support in esophagectomized patients. *Medicine (United States)*, 100(25). <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000026426> IF: 0.59, Q2 en *Medicine (miscellaneous)* en 2020 por SJR; e IF 0.47 Q3 en *Medicine (miscellaneous)* en 2021 por SJR.

(*) **Suárez-Lledó Grande, A.**, Llop Talaveron, J. M., Leiva Badosa, E., Farran Teixido, L., Miró Martín, M., Bas Minguet, J., Navarro Velázquez, S., Creus Costas, G., Virgili Casas, N., Fernández Álvarez, M., & Badia Tahull, M. B. (2023). Effect of Fish Oil Parenteral Emulsion Supplementation on Inflammatory Parameters after Esophagectomy. *Nutrients*, 16(1), 40. <https://doi.org/10.3390/nu16010040> IF: 1.291, Q2 en *Nutrition and Dietetics* y Q2 en *Food Science* en 2022 por SJR.

Resumen de tesis

Efecto de la suplementación parenteral con aceite de pescado al soporte nutricional estándar de pacientes esofagectomizados

Introducción: La hepatopatía asociada a la nutrición parenteral (NP) (HAP) es una de las principales complicaciones derivadas de la infusión de emulsiones lipídicas (EL) en la NP, y se ha asociado a la presencia de fitoesteroles. De hecho, a lo largo de la evolución de los componentes de la NP, se ha optado como estrategia la reducción en aporte calórico restringiendo el uso de lípidos. La elección de EL es clínicamente relevante debido a sus efectos metabólicos e inmunomoduladores. La utilización de EL de aceite de pescado (AP), por su efecto inmunomodulador, por estar libres de fitoesteroles y por su mejor control de la hipertrigliceridemia, las hace especialmente útiles en pacientes con altos requerimientos nutricionales y/o con respuesta inflamatoria asociada a estrés metabólico. Cirugías mayores como la esofagectomía implican un elevado catabolismo y respuesta inflamatoria postquirúrgica, asociada a una alta morbilidad y mortalidad. Los ácidos grasos (AG) omega-3 ($\omega 3$) administrados vía enteral, aún su baja tolerancia, han demostrado eficacia antiinflamatoria e inmunomoduladora. Existen escasos ensayos clínicos con AG $\omega 3$ administrados vía endovenosa, y en todos ellos su administración es como componente de NP. No hay experiencia clínica en la administración de EL por vía parenteral de manera complementaria al soporte nutricional enteral (NE) estándar. En esta tesis se presenta el primer estudio que administra AG $\omega 3$ por vía endovenosa como farmaconutriente único, sin ser formulado como NP asociado a glúcidos ni proteínas, a dosis superiores y combinado junto a la NE estándar.

Hipótesis: El daño hepático causado por la administración de NP deriva no sólo de la presencia de fitoesteroles, sino también de la presencia de una respuesta inflamatoria que puede actuar de manera sinérgica maximizando entre ambos la HAP. El uso de EL de AP puede resultar beneficioso en el control de la respuesta inflamatoria temprana, en las alteraciones de la función hepática asociado a NP y en la reducción de la hipertrigliceridemia, en comparación con EL de AG combinados de cadena larga (LCT) y media (MCT). La administración endovenosa de AG $\omega 3$ permite la incorporación rápida de lípidos en las membranas celulares y en la cascada inflamatoria. El uso de AP por vía endovenosa de manera complementaria a la NE puede asociarse a una mejor evolución nutricional y clínica del paciente, reduciendo la morbimortalidad asociada.

Objetivos: 1. Determinar si el daño hepático, medido como alteración en los test de funcionalidad hepática (TFH), asociado a la administración de la NP se debe exclusivamente a la presencia de fitoesteroles, o si existe un efecto sinérgico relacionado con una respuesta inflamatoria hepática postestrés que contribuye también a esta HAP.

2. Determinar si la administración endovenosa de EL de AP en pacientes esofagectomizados es efectiva en la normalización de interleucina 6 (IL-6) comparados con EL de AG LCT/MCT, y si dosis de 0,8g/kg/día son más efectivas que 0,4g/kg/día. Objetivos secundarios: evaluar el comportamiento de otros marcadores de inflamación (proteína C reactiva -PCR-, factor de necrosis tumoral alfa -TNF α -, IL-10, IL-8 y el receptor soluble de CD25 -CD25-), trigliceridemia, morbilidad, seguridad, seguimiento nutricional y mortalidad.

Métodos: Se realizaron dos estudios. El primero de ellos se planteó como un estudio prospectivo y observacional, sobre una población estudiada previamente que había recibido NP al menos durante 7 días y habían presentado alteración hepática. Un segundo estudio prospectivo, unicéntrico, randomizado, doble ciego en pacientes esofagectomizados. Se añadió al soporte con NE estándar la EL de AP en perfusión continua durante 5 días de tratamiento post intervención quirúrgica (IQ). Los pacientes incluidos se randomizaron 1:1:1 en tres grupos: grupo A: 0,4g/kg/día de EL de AP y 0.4g/kg/día de emulsión LCT/MCT; grupo B: 0,8g/kg/día de EL de AP; grupo C: 0,8g/kg/día de emulsión LCT/MCT. Se recogieron muestras en el momento de indicación de IQ y los días 0, 1, 3, 5 y 21 de la IQ. Se realizó seguimiento clínico hasta 1 año post IQ.

Resultados principales: En el primer estudio, la aproximación multivariante asocia de manera significativa diferentes fracciones de fitoesteroles y variables de interacción, entre fitoesteroles e interleucinas con valores de GGT y ALT. La inflamación postestrés en presencia de fitoesteroles plasmáticos tiene un efecto sinérgico en el empeoramiento de la función hepática. En el segundo estudio, la administración de EL a base de AG ω 3 no moduló la respuesta inflamatoria temprana en el postoperatorio inmediato. Se encontraron diferencias significativas en la evolución temporal de la IL-6 y de la PCR, pero no se hallaron cuando se estudió el tipo de emulsión administrada o la necesidad de cuidados intensivos. La administración de AG ω 3 resultó ser segura y redujo significativamente los niveles de triglicéridos plasmáticos, siendo dosis dependiente.

Conclusiones: El daño hepático derivado de la administración de NP es debido no sólo a la presencia de fitoesteroles, sino también a un efecto sinérgico por la presencia de respuesta inflamatoria. Los AG ω 3 administrados vía intravenosa como complemento a la NE estándar no tienen impacto en la respuesta inflamatoria postoperatoria temprana evaluada en un período corto de tiempo. No obstante, el hecho de ser segura a las dosis estudiadas y la rápida reducción de los valores de triglicéridos plasmáticos las hace especialmente útiles en pacientes con HAP o con riesgo de presentarlo, y también en pacientes con hipertrigliceridemia. Estos resultados abren la vía a estudios, con series más amplias, principalmente en pacientes de cirugía mayor, que presenten una respuesta inflamatoria postquirúrgica más mantenida por complicaciones postquirúrgicas (sépticas o metabólicas) o por presentar comorbilidades asociadas.

Palabras clave: Ácidos grasos omega-3, Cáncer de esófago, Cirugía digestiva, Citocinas, Ácidos grasos en la nutrición.

Resum de tesis

Efecte de la suplementació parenteral amb oli de peix al suport nutricional estàndard de pacients esofagectomitzats

Introducció: L'hepatopatia associada a la nutrició parenteral (NP) (HAP) és una de les complicacions principals derivades de la infusió d'emulsions lipídiques (EL) a la NP, i s'ha associat a la presència de fitoesterols. De fet, al llarg de l'evolució dels components de la NP, s'ha optat com a estratègia la reducció en l'aportació calòrica restringint l'ús de lípids. L'elecció d'EL és clínicament rellevant degut als efectes metabòlics i immunomoduladors. La utilització d'EL d'oli de peix (OP), pel seu efecte immunomodulador, per estar lliures de fitoesterols i pel millor control de la hipertrigliceridèmia, les fa especialment útils en pacients amb alts requeriments nutricionals i/o amb resposta inflamatòria associada a estrès metabòlic. Cirurgies més grans com l'esofagectomia impliquen un elevat catabolisme i resposta inflamatòria postquirúrgica, associada a una alta morbiditat i mortalitat. Els àcids grassos (AG) omega-3 ($\omega 3$) administrats via enteral, encara la baixa tolerància, han demostrat eficàcia antiinflamatòria i immunomoduladora. Hi ha escassos assaigs clínics amb AG $\omega 3$ administrats via endovenosa, i en tots ells la seva administració és com a component de NP. No hi ha experiència clínica a l'administració d'EL per via parenteral de manera complementària al suport nutricional enteral (NE) estàndard. En aquesta tesi es presenta el primer estudi que administra AG $\omega 3$ per via endovenosa com a farmaconutrient únic, sense ser formulat com a NP associat a glúcids ni proteïnes, a dosis superiors i combinat al costat de la NE estàndard.

Hipòtesi: El dany hepàtic causat per l'administració de NP deriva no només de la presència de fitoesterols, sinó també de la presència d'una resposta inflamatòria que pot actuar de manera sinèrgica maximitzant la HAP entre tots dos. L'ús d'EL d'OP pot resultar beneficiós en el control de la resposta inflamatòria primerenca, en les alteracions de la funció hepàtica associat a NP i en la reducció de la hipertrigliceridèmia, en comparació d'EL d'AG combinats de cadena llarga (LCT) i mitjana (MCT). L'administració endovenosa d'AG $\omega 3$ permet la incorporació ràpida de lípids a les membranes cel·lulars i a la cascada inflamatòria. L'ús d'OP per via endovenosa de manera complementària a la NE es pot associar a una evolució nutricional i clínica millor del pacient, reduint la morbimortalitat associada.

Objectius: 1. Determinar si el dany hepàtic, mesurat com a alteració en els tests de funcionalitat hepàtica (TFH), associat a l'administració de la NP es deu exclusivament a la presència de fitoesterols, o si hi ha un efecte sinèrgic relacionat amb una resposta inflamatòria hepàtica postestrès que contribueix també a aquesta HAP.

2. Determinar si l'administració endovenosa d'EL d'OP en pacients esofagectomitzats és efectiva en la normalització d'interleucina 6 (IL-6) comparats amb els AG LCT/MCT, i si dosis de 0,8 g/kg/dia són més efectives que 0,4 g/kg/dia. Objectius secundaris: avaluar el comportament d'altres marcadors d'inflamació (proteïna C reactiva -PCR-, factor de necrosi tumoral alfa -TNF α -, IL-10, IL-8 i el receptor soluble de CD25 -CD25-), trigliceridèmia, morbiditat, seguretat, seguiment nutricional i mortalitat.

Mètodes: Es van fer dos estudis. El primer es va plantejar com un estudi prospectiu i observacional sobre una població estudiada prèviament que havia rebut NP almenys durant 7 dies i havien presentat alteració hepàtica. Un segon estudi prospectiu, unicèntric, randomitzat, doble cec en pacients esofagectomitzats. Es va afegir al suport amb NE estàndard l'EL d'OP en perfusió contínua durant 5 dies de tractament postintervenció quirúrgica (IQ). Els pacients inclosos es van randomitzar 1:1:1 en tres grups: grup A: 0,4 g/kg/dia de l'OP i 0,4 g/kg/dia d'emulsió LCT/MCT; grup B: 0,8 g/kg/dia d'EL d'OP; grup C: 0,8 g/kg/dia d'emulsió LCT/MCT. Es van recollir mostres a l'hora d'indicar IQ i els dies 0, 1, 3, 5 i 21 de la IQ. Es va fer seguiment clínic fins a 1 any post IQ.

Resultats principals: Al primer estudi, l'aproximació multivariant associa de manera significativa diferents fraccions de fitoesterols i variables d'interacció, entre fitoesterols i interleucines amb valors de GGT i ALT. La inflamació postestrès en presència de fitoesterols plasmàtics té un efecte sinèrgic en l'empitjorament de la funció hepàtica. Al segon estudi, l'administració d'EL a base d'AG ω 3 no va modular la resposta inflamatòria primerenca al postoperatori immediat. Es van trobar diferències significatives en l'evolució temporal de la IL-6 i de la PCR, però no es van trobar quan es va estudiar el tipus d'emulsió administrada o la necessitat de cures intensives. L'administració d'AG ω 3 va resultar ser segura i va reduir significativament els nivells de triglicèrids plasmàtics i va ser dosi dependent.

Conclusions: El dany hepàtic derivat de l'administració de NP és degut no sols a la presència de fitoesterols, sinó també a un efecte sinèrgic per la presència de resposta

inflamatòria. Els AG ω 3 administrats via intravenosa com a complement a la NE estàndard no tenen impacte en la resposta inflamatòria postoperatòria primerenca avaluada en un període curt de temps. Això no obstant, el fet de ser segura a les dosis estudiades i la ràpida reducció dels valors de triglicèrids plasmàtics les fa especialment útils en pacients amb HAP o amb risc de presentar-lo, i també en pacients amb hipertrigliceridèmia. Aquests resultats obren la via a estudis, amb sèries més àmplies, principalment en pacients de cirurgia major, que presentin una resposta inflamatòria postquirúrgica més mantinguda per complicacions postquirúrgiques (sèptiques o metabòliques) o per presentar comorbiditats associades.

Paraules claus: Àcids grassos omega-3, Càncer d'esòfag, Cirurgia digestiva, Citocines, Àcids grassos en la nutrició.

Introducción:

La nutrición parenteral (NP) es una terapia utilizada en pacientes que, por cualquier causa, médica o quirúrgica, no son capaces de absorber los nutrientes por vía digestiva en cantidad suficiente para sobrevivir. La introducción de lípidos como soporte energético en la NP implicó un importante avance en este tipo de terapia, ya que permitió reducir sustancialmente la cantidad de glucosa aportada hasta entonces con la consiguiente reducción de complicaciones metabólicas.

Desde su introducción en la práctica clínica habitual, la composición de los lípidos administrados por vía intravenosa ha ido evolucionando en función de la fuente utilizada para su obtención. Las consecuencias, tanto clínicas como patológicas, de estas variaciones en la composición lipídica de la NP ha sido una de las líneas estratégicas seguidas por nuestro grupo de investigación (grupo perteneciente al Idibell: Farmacoterapia, farmacogenética y tecnología farmacéutica).

Además de su utilidad energética altamente eficiente (9 Kcal/g), la actividad de los ácidos grasos (AG) asociada a procesos que regulan la inflamación y a procesos de lipoperoxidación ha dado lugar a que hayan sido definidos como farmaconutrientes.

Los diferentes patrones de AG utilizados en las emulsiones lipídicas (EL) comercializadas son:

- Aceite de Soja (AS): son ricos en ácido linoleico, AG omega-6 (ω -6), precursor de mediadores de inflamación,
- Aceite de Coco: rico en AG de cadena media (MCT), con un buen metabolismo energético. Por su aclaramiento acelerado se administra en combinación, generalmente al 50% con AS. Son inmunoneutras y resisten mejor a la peroxidación.
- Aceite de oliva (AO): ricos en ácido oleico, AG omega-9 (ω -9). En comparación con el AS presenta una menor capacidad inflamatoria y una mayor resistencia a la peroxidación. Se comercializa en combinación con AS, lo que permite mantener el aporte de AG esenciales.
- Aceite de pescado (AP): rico en AG omega-3 (ω 3), con actividad antiinflamatoria e inmunomoduladora. No contienen fitoesteroles debido a su origen animal.

Las vías metabólicas de las 3 familias de AG esenciales (AG ω 3, ω 6 y ω 9) siguen vías metabólicas diferentes, aunque interactúan entre ellas compitiendo a su vez por las mismas enzimas. En la figura siguiente (figura 1) se muestran las vías metabólicas, las enzimas implicadas y los diferentes AG obtenidos. Destaca el ácido araquidónico (AA) como proinflamatorio, y el eicosapentaenoico (EPA) y docosahexaenoico (DHA) como antiinflamatorios. Dada la competencia por las mismas enzimas, la mayor presencia de ácido linoleico o linolénico es lo que condiciona el estado inflamatorio.

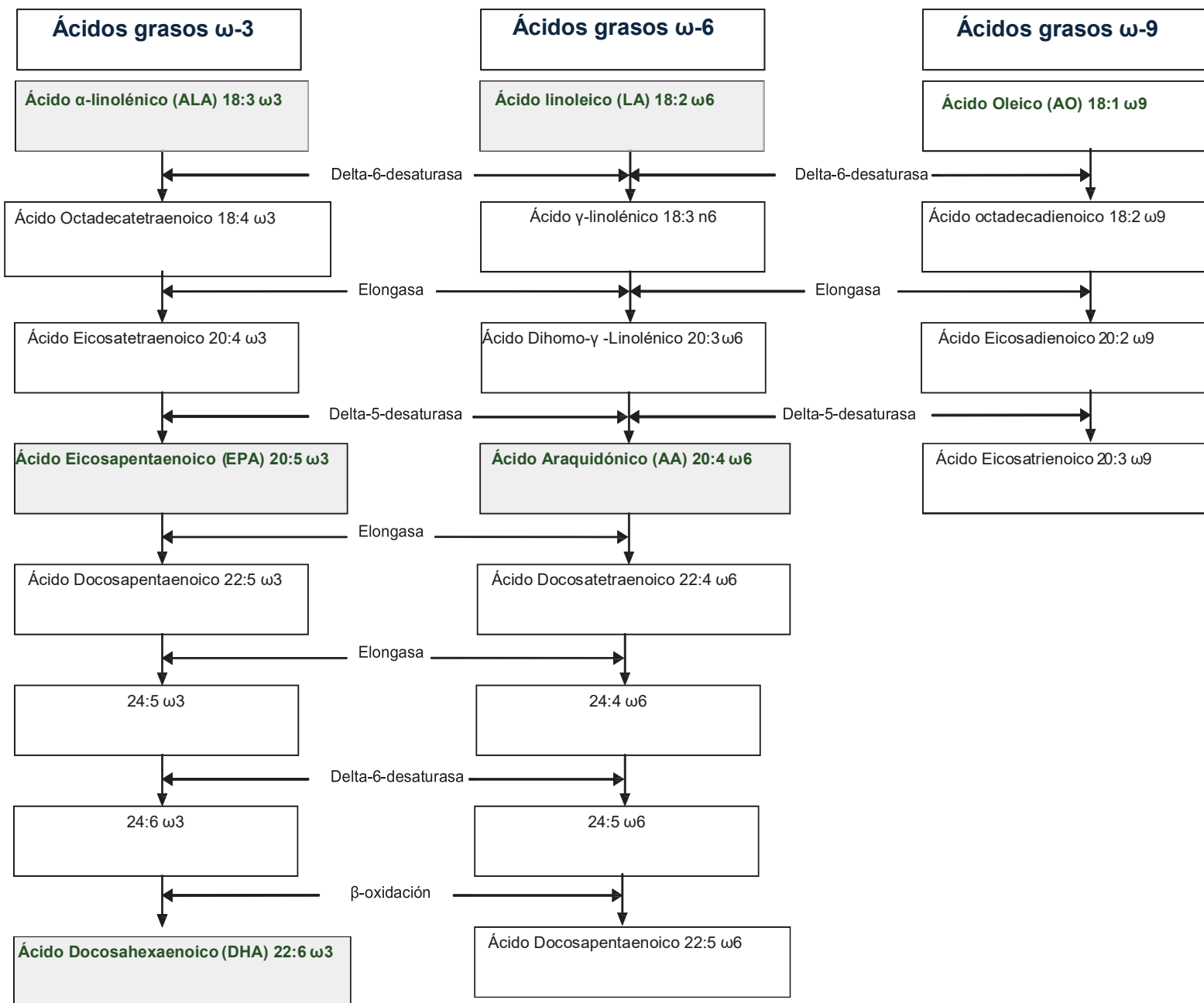


Figura 1. Resumen de las vías metabólicas que siguen las tres familias de ácidos grasos esenciales

Las complicaciones asociadas a la administración de NP se clasifican en mecánicas, infecciosas y metabólicas. Entre estas últimas, cabe destacar la hepatopatía asociada a NP (HAP) por su elevada incidencia e impacto clínico. Inicialmente ésta se relacionó a la sobrecarga de nutrientes, glucosa (glucogénesis) y lípidos (esteatosis) y con la presencia de contaminantes como sulfitos y productos de degradación.

Posteriormente, en la década de los 90, la HAP también se asoció a la presencia de fitoesteroles en las EL de origen vegetal [1]. Los fitoesteroles son un componente natural de los vegetales que no se absorben en cantidades significativas con la dieta. No obstante, cuando se administran por vía intravenosa a través de la NP, se acumulan a nivel hepático provocando HAP.

La sitosterolemia causada por mutaciones en cualquiera de los dos genes de los miembros G de la subfamilia 5 y 8 de ATP (ABCG5 y ABCG8) es un trastorno autosómico recesivo extremadamente raro del metabolismo de los esteroides, caracterizado por un aumento de la absorción y una disminución de la excreción biliar de esteroides vegetales y colesterol [2]. La ingesta de alimentos vegetales en ausencia de estas mutaciones no implica valores significativamente elevados de fitoesteroides plasmáticos, no obstante, mediante la administración endovenosa de fitoesteroides a través de EL de origen vegetal, se puede inducir también una sitosterolemia. Esta ha sido descrita por Clayton [1] tras la administración de NP en neonatos, sobre todo en prematuros con el tracto digestivo inmaduro.

En pacientes adultos tratados con NP de larga duración también ha sido descrita, especialmente en pacientes que necesitan NP domiciliaria. La primera serie descrita en este tipo de pacientes data de 2008 y partió de nuestro grupo de trabajo [3]. En esta publicación se constata que la alteración en los test de funcionalidad hepática (TFH) y el recuento plaquetario presentaban una asociación estadísticamente significativa con la cantidad total de fitoesteroides medida en plasma, siendo esta asociación más marcada para la bilirrubina (Bi). Trabajos posteriores del grupo confirmaron la misma tendencia [4-7].

A raíz de estos hallazgos se aplicaron estrategias de minimización del daño que inicialmente comportaron la reducción de aporte lipídico para evitar o minimizar la aparición de HAP, pero dada la reducción de aporte calórico que implicaba esta estrategia se investigaron otras alternativas.

Los fitoesteroles no son un componente de declaración obligatoria, y su contenido en las distintas EL es desconocido. Nuestro grupo, estudió el contenido de fitoesteroles en 3 diferentes lotes de seis EL comercializadas (Clinoleic®, Intralipid®, Lipofundina®, Lipoplus®, Omegaven® y Smoflipid®), mediante determinaciones analíticas por cromatografía líquida de alta resolución (HPLC). Los resultados obtenidos ratificaron que el contenido más alto de fitoesteroles se encontraba en aquellas EL con mayor porcentaje de AS (Intralipid®). Así mismo se comprobó, como era esperable, la total ausencia de fitoesteroles en las EL de AP (Omegaven®). El resto de las EL presentaban un contenido variable de fitoesteroles dado su origen vegetal [8]. Los resultados de este trabajo se muestran en las figuras 2 y 3.

Tabla 1. Emulsiones lipídicas intravenosas con la composición declarada por el fabricante

Nombre comercial (Laboratorio farmacéutico)	Composición
Clinoleic® (Baxter)	80 % aceite de oliva y 20 % aceite de soja
Intralipid® (Fresenius Kabi)	100 % aceite de soja
Lipofundina® TCL/TCM (Braun)	50 % aceite de soja y 50 % TCM
Lipoplus® (Braun)	50 % TCM, 40 % soja y 10 % aceite de pescado
Omegaven® (Fresenius Kabi)	100 % aceite de pescado
Smoflipid® (Fresenius Kabi)	30% aceite de soja, 30 % ácidos grasos de cadena media, 20 % aceite de oliva y 15 % aceite de pescado

TCM: triglicéridos de cadena media; TCL: triglicéridos de cadena larga.

Figura 2. Composición de las emulsiones lipídicas intravenosas comercializadas declaradas por el fabricante. Tabla tomada del estudio de nuestro grupo bajo el título: Determinación de fitoesteroles en emulsiones lipídicas para nutrición parenteral. (Ref.: Llop Talaverón JM, Novak A, Suñé Negre JM, Badia Tahull M, Leiva Badosa E, Ticó Grau JR. Phytosterol determination in lipid emulsions for parenteral nutrition. Farm Hosp [Internet]. 2018;42(3):116-9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.7399/fh.10954> [8])

Tabla 2. Diferencias entre marcas comerciales en el contenido total de fitoesteroles

ID	Emulsión lipídica	Concentración media de fitoesteroles totales (µg/mL)	Diferencias significativas según ID (p < 0,05)*
1	Clinoleic® 20 % (n=12)	208,8±39,4	2 y 5
2	Intralipid® 20 % (n=9)	422,4±130,5	1,3,4 y 5
3	Lipofundina® TCL/TCM (n=9)	187,9±9,1	2
4	Lipoplus® 20% (n=9)	140,1±20,9	2
5	Smoflipid® 20 % (n=15)	124,2±15,3	1 y 2

F=42,976 y sig 0,000. Diferencia estadísticamente significativa con análisis de la varianza ANOVA de un factor y la aproximación no paramétrica de Kruskal-Wallis (se excluye Omegaven® en análisis estadístico). *Análisis post hoc Scheffé. 1, Clinoleic®; 2, Intralipid®; 3, Lipofundina® TCL/TCM; 4, Lipoplus®; 5, Smoflipid®.

Figura 3. Diferencias halladas en el contenido medio de fitoesteroles entre las distintas emulsiones lipídicas comercializadas. Tabla tomada del estudio de nuestro grupo bajo el título: Determinación de fitoesteroles en emulsiones lipídicas para nutrición parenteral. (Ref.: Llop Talaverón JM, Novak A, Suñé Negre JM, Badia Tahull M, Leiva Badosa E, Ticó Grau JR. Phytosterol determination in lipid emulsions for parenteral nutrition. Farm Hosp [Internet]. 2018;42(3):116-9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.7399/fh.10954> [8].)

En este contexto, el estudio del patrón lipídico de las EL y su impacto en la fitoesterolemia plasmática abrió nuevas alternativas de investigación en nuestro grupo siguiendo dos vías paralelas. Por un lado, la prevención y tratamiento de las complicaciones hepáticas asociadas a NP, y por otro, la utilización de las EL más allá de su efecto nutricional aprovechando un posible efecto inmunomodulador. Como ya se ha comentado, está establecido que los AG de la serie $\omega 6$ tienen efecto inmunosupresor, mientras que los de la serie $\omega 3$ actúan como inmunomoduladores y los $\omega 9$ tendrían un comportamiento neutro. El uso de EL de AP puede resultar beneficioso por su efecto inmunomodulador, la ausencia de fitoesteroles en su composición, y su control de la hipertrigliceridemia.

En 2010 nuestro grupo [4] estableció que pacientes quirúrgicos de alto riesgo que recibían NP suplementada con AP durante cinco días presentaban menor incidencia de infecciones en comparación con los que recibían una NP con AO. Posteriormente en 2015 [5] reportamos como la gamma glutamil transferasa (GGT) y la fosfatasa alcalina (FA) aumentaban durante la administración de NP. Estas alteraciones con un componente multifactorial disminuían con la administración de AP. En la misma línea, en 2017 [6] en un estudio más amplio corroboramos que las EL de AP minimizaban las alteraciones hepáticas en pacientes adultos hospitalizados tratados con NP. El estudio también puso en evidencia el diferente impacto sobre reactantes de fase aguda como los leucocitos o la proteína C reactiva (PCR), y sobre triglicéridos en función del patrón [6, 7]. Al igual que autores de referencia [9] nuestras investigaciones corroboran el efecto inmunosupresor de las EL de AS.

A partir de estas evidencias nuestro grupo diseñó un ensayo clínico comparando pacientes tratados con NP conteniendo EL de AP con EL lipídicas origen vegetal, y se demostró que el acumulo de fitoesteroles y valores elevados de GGT, FA y alanina transferasa (ALT) eran prevenibles con la administración exclusiva de EL de AP [10]. El ensayo se complementó con un subestudio en la misma población evaluando el impacto de la fitoesterolemia plasmática en función de las diferentes marcas de EL, que resultaba en la acumulación de éstos [11].

Desde diferentes estudios en otros ámbitos [12, 13], se ha postulado que el efecto hepatotóxico de los fitoesteroles podría ser debido a su actividad proinflamatoria en el hígado. Por ello, nuestro grupo abrió una nueva una línea de investigación encaminada a profundizar en la seguridad hepática de los fitoesteroles. De este planteamiento nació el

primer estudio de esta tesis para evaluar si el efecto hepatotóxico de la NP con EL vegetales era debido extrínsecamente debido a la presencia de fitoesteroles, o si también se veía condicionado por la presencia de inflamación, y si la coexistencia de ambas tenía un efecto sinérgico.

Por otro lado, la administración intravenosa de EL presenta poco riesgo de flebitis gracias a su de formulación con osmolaridad fisiológica, evitando así mismo el uso de una vía de acceso central. Además, permite la asimilación rápida de estos lípidos aportando una carga calórica eficiente e incorporándose a las membranas celulares, desde donde ejercen su acción anti o proinflamatorio e inmunomodulador de diferente intensidad en función del patrón utilizado [14].

Es por ello que, el estudio del efecto de la administración intravenosa de EL de AP a dosis fijas durante un período limitado de tiempo en un grupo homogéneo de pacientes esofagectomizados, como el que se plantea en el segundo estudio de esta tesis, podría ser de utilidad clínica en el control de la respuesta inflamatoria postquirúrgica. Este escenario, nos permitiría determinar que el efecto inmunomodulador pueda ser atribuido a un único nutriente y a la cantidad administrada, dado que la absorción de la cantidad administrada es completa, al contrario de lo que con la administración vía enteral.

Esta intervención se añadiría a la práctica clínica habitual, lo que implica combinarla con el soporte simultáneo con nutrición enteral (NE), compuesta por este mismo inmunonutriente junto a otros. La administración complementaria de NE permite preservar el estímulo de la motilidad del tracto intestinal. La administración conjunta de NE y EL intravenosa también permite a garantizar mejor el aporte nutricional y calórico adecuado en estos pacientes. Se eligen pacientes esofagectomizados porque esta cirugía se asocia a una elevada respuesta inflamatoria, por lo tanto, son un grupo poblacional que se podría beneficiar del posible efecto antiinflamatorio de los AG ω 3.

Papel fisiológico y modulador inflamatorio del omega-3

Los AG ω 3 son ácidos grasos esenciales poliinsaturados (PUFAs por sus siglas en inglés), que están compuestos por el EPA y el DHA. Estos dos PUFAs son precursores de eicosanoides que, entre sus funciones fisiológicas cuentan con acción antiinflamatoria ampliamente descrita en la literatura [15-18].

Mientras que los AG $\omega 6$ presentan un doble enlace en el carbono en posición 6 con respecto al final de la cadena; en los AG $\omega 3$ se sitúa en carbono 3. Se denominan esenciales por la incapacidad del organismo de desaturar en posición 3 y 6, por lo que deben de ser aportados en la dieta: principalmente el ácido linoleico, como precursor AG $\omega 6$, especialmente presente en los aceites vegetales como girasol, cereales o en la grasa animal; y el ácido linolénico, precursor AG $\omega 3$, presente en pescados como el salmón, la trucha o el arenque. Una vez incorporados y asimilados en la dieta, estos PUFAs sufren una serie de metabolismos y transformaciones que dan lugar a los distintos AG, que derivan en la producción de mediadores lipídicos denominados eicosanoides y que incluyen moléculas como las prostaglandinas (PG), leucotrienos (LT), y tromboxanos (TX) [16, 18].

En concreto, el ácido linoleico sufre el metabolismo a través de distintas enzimas, y en su tercer paso de metabolismo a través de la enzima delta-5-desaturasa se produce el AA, el cuál es precursor de eicosanoides como la PGE₂, los TXA₂, los LT de la serie 4 (LKT₄), resolvinas y lipoxinas.

Mientras que, por otro lado, el ácido linolénico sufre también metabolismo a través de las mismas enzimas dando lugar a distintas moléculas: en su tercer paso de metabolismo a través de la misma enzima delta-5-desaturasa se produce el EPA, precursor de eicosanoides como la PGE₃, TXA₃, LT₅, resolvinas y lipoxinas; y en su último paso de beta-oxidación del ácido tetracosahexanoico se produce el DHA, precursor de moléculas denominadas resolvinas y neuroprotectinas. La producción de los distintos eicosanoides, como PGs, LTs o TXs, derivados de los AG $\omega 6$ y $\omega 3$, es mediada a través de las enzimas ciclooxigenasa (COX) y lisiloxidasa (LOX) [16, 17].

Estos PUFAs desempeñan distintas funciones fisiológicas en nuestro organismo. En primer lugar, son responsables de la fluidez de las membranas celulares al ser componentes de éstas, y por tanto influyen en la actividad de enzimas y de receptores de membrana. También se ha descrito que tienen un papel regulador en la tensión arterial, la coagulación de la sangre y el desarrollo del sistema nervioso. Otra función regulatoria descrita, es su papel en la regulación inflamatoria mediada por los eicosanoides derivados de los PUFAs [16, 17].

Los eicosanoides derivados de los PUFAs $\omega 6$ (como por ejemplo el AA) tienen funciones proinflamatorias y de activación del sistema inmune. De hecho, se conoce que la PGE₂

induce la producción de la IL6 por los macrófagos. Los LT4 activan a los neutrófilos y promueven su infiltración, reclutan leucocitos, y estimulan la producción de citoquinas como el factor de necrosis tumoral (TNF- α), la IL1 y la IL6 desde los macrófagos, todas ellas con actividad proinflamatoria descrita previamente [17].

Mientras que, por contrarregulación de la síntesis de PUFAs ω 6 mediada por los PUFA ω 3 (como por ejemplo el EPA y DHA), los eicosanoides derivados del ω 3 tiene un papel antiinflamatorio y de regulación de esta respuesta inmune. De hecho, los LT5 tienen una capacidad de reclutamiento de leucocitos mucho menor a los LT4, así como las PGE3 tienen un papel inductor de la IL6 menos potente que las PGE2 derivadas del AA. Las resolvinas derivadas del EPA (E1) y DHA (D1) han demostrado tener un papel regulador en la inmunidad celular, al reducir la infiltración de neutrófilos y la liberación de citoquinas, por tanto, contrarregulando el exceso de respuesta inflamatoria. En concreto, se ha definido el papel inmunomodulador de las resolvinas y protectinas, sobre todo en modelos animales, donde se ha visto que las resolvinas E1 y D1, así como la protectina D1 además de inhibir la migración e infiltración de los neutrófilos, también inhiben la producción de IL1 y TNF α [16, 19, 20].

Así mismo, también se ha descrito que el EPA y DHA tienen un papel en el bloqueo de la actividad del factor nuclear kappa B (NF κ B), un factor de transcripción implicado en la regulación de genes y la codificación de proteínas inflamatorias, incluyendo la de citoquinas como la IL1, IL6, IL2 y TNF- α , o implicado también en el reclutamiento de monocitos y moléculas de adhesión [16, 17].

Por último, también los EPA y DHA podrían tener un papel en la inmunidad celular. Se ha observado en algunos estudios que también reducen la proliferación de los linfocitos T y su diferenciación hacia los *helper* de clase 1 (Th1), así como también reducen la activación de la señalización en cascada mediante fosforilación, regulando así también la respuesta inmune [16, 18].

Papel del omega-3 administrado como suplemento enteral o vía intravenosa en cirugías

El empleo de fórmulas enterales inmunomoduladoras en el perioperatorio de pacientes oncológicos sometidos a cirugía mayor, y sobre todo en aquellos que presentan malnutrición, está referenciado tanto en las guías de práctica clínica de la Sociedad

Europea de Nutrición Enteral y Parenteral (ESPEN) en nutrición oncológica y nutrición en cirugía, como por las guías de práctica clínica de la Sociedad Americana de Nutrición Enteral y Parenteral (ASPEN) con un grado de recomendación elevado (B y A respectivamente), debido a la reducción de complicaciones postoperatorias y la estancia hospitalaria [19, 21, 22].

Se definen como inmunonutrientes los nutrientes con un papel modulador en la respuesta inmunológica del organismo. Los más utilizados son la glutamina, la arginina, los AG $\omega 3$ y los ácidos nucleicos.

El efecto de la administración por vía enteral de fórmulas inmunomoduladoras suplementadas con AG $\omega 3$ en pacientes sometidos a cirugía mayor ha sido ampliamente estudiado, con resultados dispares entre estudios [18, 23, 24].

Una revisión liderada por Akbarshahi et al [23], incluye 16 ensayos clínicos en los que se evaluaba el efecto de la inmunonutrición enteral con AG $\omega 3$ en pacientes sometidos a cirugía mayor gastrointestinal. Se constató una reducción en las complicaciones postoperatorias infecciosas y de la estancia hospitalaria, principalmente en pacientes con desnutrición preoperatoria. En los diferentes estudios evaluaron su administración tanto perioperatoriamente como en el postoperatorio inmediato. En el grupo intervención donde se administraban AG $\omega 3$, se utilizó mayoritariamente el preparado comercial Impact Neutre®, utilizada también en nuestro centro como práctica clínica habitual en los pacientes esofagectomizados.

Contrariamente, un metaanálisis con 13 estudios [18] en el que se evaluaba el efecto de la administración preoperatoria de suplementación enriquecida con AG $\omega 3$ en la respuesta inflamatoria posterior a una cirugía abdominal, no encontró diferencias significativas. No obstante, se observó una reducción de los marcadores de inflamación estudiados (IL6, PCR, y recuento de leucocitos totales), en los grupos de pacientes que recibieron inmunonutrición preoperatoria. La dosis variaba desde 2 g/día hasta 6,5 g/día, y su administración fue principalmente por vía enteral, a excepción de 2 estudios donde su administración fue por vía endovenosa incluida en la NP.

Un metaanálisis reciente realizado exclusivamente con pacientes sometidos a esofagectomía [24], evaluó el efecto de la administración perioperatoria de inmunonutrición por vía enteral en las complicaciones postoperatorias, marcadores inflamatorios (IL6 y PCR) y en la mortalidad hospitalaria. Se incluyeron diez estudios en

los cuales se administraron distintas fórmulas inmunomoduladoras, que variaban entre sí en la composición e inmunonutrientes presentes, aunque en su mayoría incluían EPA y DHA en distintas concentraciones. No hubo una reducción significativa de las complicaciones infecciosas, ni en las fugas por anastomosis, ni en los valores de PCR o IL6, pero no se vio incrementada la mortalidad hospitalaria en los pacientes que recibieron inmunonutrición por vía enteral.

Si bien, la administración de inmunonutrientes por vía enteral constituye la vía de administración de elección, su tolerancia sobre todo en el postoperatorio inmediato puede resultar complicada. En los diferentes estudios se han encontrado resultados dispares entre ellos, debido a la variabilidad de absorción en la vía enteral y a las diferentes composiciones de las fórmulas inmunomoduladoras utilizadas, que generalmente presentan combinaciones de varios inmunonutrientes a distintas concentraciones.

Existen pocos estudios en los que se evalúe el efecto de la administración endovenosa de inmunonutrientes como los AG $\omega 3$, y en todos ellos siempre es como componentes de la NP. Un metaanálisis [25] en el que se evaluó el efecto de la administración endovenosa de AG $\omega 3$ en la inflamación e inmunidad postoperatoria, incluye 16 estudios y 1008 pacientes con cáncer gástrico o colorrectal sometidos a cirugía. La dosis máxima administrada por vía parenteral de AG $\omega 3$ en estos estudios fue de 0.2g/kg/día. Se evidenció que los niveles de IL6 y PCR fueron significativamente inferiores en los grupos intervención frente al grupo control. El cociente CD4+/CD8+, y la proporción de CD3+ y CD4+ fueron significativamente superiores entre los pacientes que recibieron AG $\omega 3$. También se demostró una reducción significativa en las complicaciones infecciosas en los pacientes de los grupos de intervención.

Recientemente, en 2022, se ha publicado otro metaanálisis [26] en el que se evaluaba el efecto de la administración endovenosa de AG $\omega 3$ en pacientes de cáncer colorrectal sometidos a cirugía. Se incluyeron 20 estudios en el que la dosis administrada por vía parenteral en la NP fue variable, siendo la máxima administrada de 1.2 g/kg/día de EL, que incluía ácido linolénico, EPA y DHA entre otros componentes lipídicos sin especificar la cantidad. Se evaluó su efecto sobre la inmunidad humoral medida mediante variables como la IgA, IgM, IgG, CD3+, CD4+, CD8+, y el cociente CD4+/CD8+. También se evaluó el estado nutricional de los pacientes posteriormente. Se observó que la administración endovenosa de estos AG $\omega 3$ incrementó significativamente todos los valores de inmunidad humoral medidos, a excepción de CD8+. Mejoraron también los

parámetros nutricionales de los pacientes sometidos a intervención. Se concluyó que la administración endovenosa de AG $\omega 3$ incluidos en la NP puede ser una terapia inmunonutricional a considerar en la práctica clínica de los pacientes con cáncer colorrectal sometidos a cirugía. En un ensayo clínico posterior no incluido en metaanálisis anteriores estudió el efecto de la NP enriquecida con AG $\omega 3$ en pacientes con cáncer gástrico o colorrectal y se encontraron diferencias significativas en la reducción de la inflamación, medida como valores de IL-6, PCR y TNF- α [27].

Cáncer de esófago: epidemiología, histología y diagnóstico

La Agencia Internacional para Investigación en Cáncer (IARC) de la Organización Mundial de la Salud (OMS) realiza estimaciones mundiales anuales de incidencia, prevalencia y mortalidad por cáncer en su base de datos Global Cancer Observatory (GLOBOCAN) (<http://gco.iarc.fr/>). Las últimas estimaciones están realizadas con anterioridad a la pandemia COVID-19, por lo que pueden verse sesgadas por el infradiagnóstico de nuevos cánceres [28]. Según datos del GLOBOCAN [29], durante el año 2020 en el mundo se diagnosticaron 19,3 millones de nuevos casos de cáncer asociados a 9,6 millones de muertes. Se prevé que en 2040 esta cifra aumente hasta los 28 millones de nuevos diagnósticos y 16,1 millones de muertes (figura 4). Para el cáncer de esófago, en 2020 se diagnosticaron 604.100 nuevos casos en el mundo, 3,1% de los diagnósticos totales de cáncer, y 544.076 muertes, 5,5% de los fallecimientos totales.

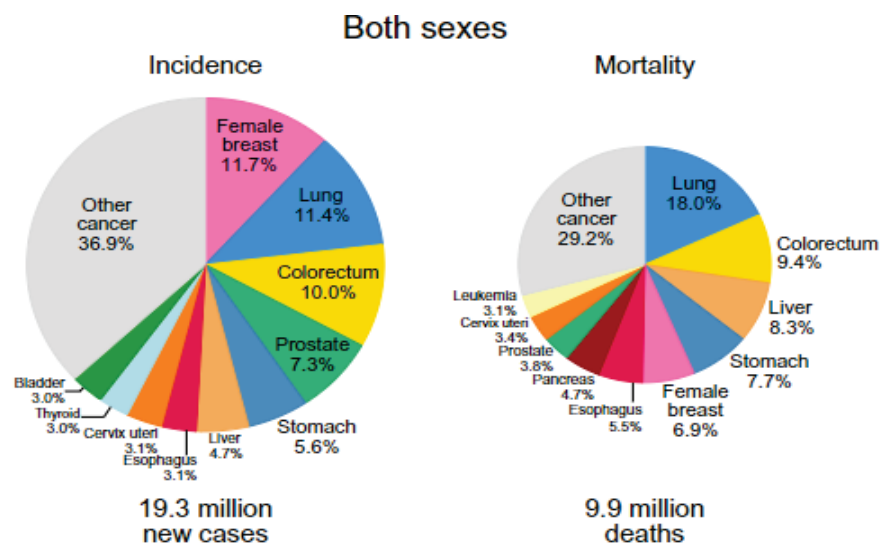


Figura 4 Distribución de los nuevos casos y mortalidad de los 10 cánceres más prevalentes de 2020 para ambos sexos. Fuente: The International Agency for Research on Cancer (IARC). Global Cancer Observatory [Internet]. Iarc.fr. [citado 26 de mayo de 2025]. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/en> [29].

En Estados Unidos, el cáncer de esófago se sitúa entre los diez más mortales en hombres, y ocupa el séptimo lugar con un 4% de mortalidad [30].

En España, la Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN) (<https://www.redecan.org>) realiza un informe anual con las estimaciones de incidencia, así como datos de prevalencia y supervivencia de los diferentes tipos de cáncer. La previsión para el 2023 fue de 2.302 nuevos diagnósticos de cáncer de esófago (80% en hombres), que representaban el 0,8% de los nuevos casos de cáncer excluyendo los de piel no melanomas [28].

Según el Instituto Nacional de Estadística (INE), en el año 2021 se notificaron 1.780 muertes por cáncer de esófago que constituyen el 1,57% del total de muertes por cáncer (el 2,19% considerando sólo los diagnósticos en hombres frente al 0,64% en mujeres) [28]. La comparación de las tasas de supervivencia neta normalizada por edad a los 5 años del diagnóstico de cáncer de esófago (%) entre los períodos 2002-2007 y 2008-2013, muestra un incremento absoluto de la tasa de supervivencia de 3,4 puntos y 2,5 puntos para las franjas de edad de 0-74 años y mayores 75 años respectivamente [28].

Los registros evidencian que el cáncer de esófago en España, de forma similar a lo que ocurre en la Unión Europea, no presenta una elevada incidencia. En nuestro país, ocupa el vigésimo puesto con una incidencia del 0,8%, frente al 3,3% de incidencia mundial. No obstante, a pesar de estos datos el nivel de mortalidad asociado es alto debido probablemente al retraso en su diagnóstico [28, 31, 32].

Son diversos los factores de riesgo descritos asociados al cáncer de esófago:

- Alcohol: Datos publicados por la IARC en 2021, reflejan que un 4,4% de los tumores diagnosticados en España son atribuibles directamente al alcohol [28], siendo la principal causa en el 90% de los casos de cáncer de esófago [31].
- Tabaco: tiene un efecto sinérgico con el alcohol. La combinación de ambos factores provoca que el riesgo de desarrollar carcinomas orales, como el de orofaringe o de esófago, se multiplique por 30. A nivel mundial, el tabaquismo es responsable del 33% de cánceres, y del 22% de muertes por cáncer, según datos globales estimados por la OMS en GLOBOCAN [29].

- Obesidad: es un factor importante asociado al desarrollo de cualquier tipo de cáncer. Según datos de la IARC, en el año 2012, un total de 17.000 casos de tumor esofágico diagnosticados en todo el mundo fueron atribuibles a un exceso de índice de masa corporal (IMC) [28].
- Consumo elevado de determinados alimentos: la carne roja, bebidas muy calientes, la baja ingesta de frutas y verduras se han asociado al diagnóstico de cáncer escamoso de esófago [32].

Histológicamente, el cáncer de esófago de origen epitelial representa el 90% del total; siendo el 10% restante de origen metastásico o de tipo leiomiomas [31, 32].

En el tumor esofágico de origen epitelial puede ser adenocarcinoma, el más prevalente en occidente, o de tipo escamoso.

- El carcinoma escamoso está relacionado con agentes carcinogénicos, que actúan sobre el epitelio provocando cambios inflamatorios y displasia de este tejido, que puede llegar a ser invasiva. Pueden localizarse en cualquier tercio del esófago.
- El adenocarcinoma, está relacionado con la presencia de enfermedad por reflujo gastroesofágico (RGE), la cual puede provocar cambios de metaplasia sobre el epitelio esofágico que deriven en el llamado esófago de Barrett, que a su vez tiene probabilidad de progresar a displasia y transformarse en adenocarcinoma. Suelen localizarse en el tercio distal [32].

En el diagnóstico del cáncer de esófago, los principales síntomas de alarma son la disfagia y la pérdida de peso progresiva, directamente relacionados con el estado nutricional [31, 32].

La disfagia se presenta de manera constante y progresiva, inicialmente a sólidos hasta llegar a líquidos, incluida la propia saliva pudiendo provocar pequeñas broncoaspiraciones que se manifiestan con síntomas respiratorios. La disfonía también puede estar presente, sobre todo si hay infiltración de los nervios recurrentes. Además, entre el 40-50% de los pacientes con cáncer de esófago presentan también odinofagia, que puede ser indicativa de que existe ulceración del tumor.

La guía de práctica clínica para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento del cáncer de esófago de la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO) [33], establece que, a los

pacientes con disfagia incipiente, sangrado gastrointestinal, broncoaspiraciones recurrentes, emesis o pérdida de peso y/o apetito se les realice una endoscopia gastrointestinal con una recomendación basada en una evidencia de grado III-A. El diagnóstico también debe completarse con un examen histopatológico de biopsias que garanticen una correcta representación del tejido afectado.

El diagnóstico del cáncer de esófago además de con la exploración física, endoscópica e histológica debe complementarse con pruebas de radiodiagnóstico, como pueden ser: fibrogastroscoopia (FGS), fibrobroncoscoopia (FBS), tránsito esófago-gastro-duodenal (TEGD), ultrasonografía endoscópica (EUS), tomografía computarizada (TC), tomografía por emisión de positrones con F-fluorodesoxiglucosa (18F-FDG PET-TC), y la resonancia magnética (RM) [31-33].

En relación al estadiaje, la guía ESMO de 2022 recomienda lo siguiente [33]:

- El estadiaje inicial y estratificación del riesgo debe estar basado en la exploración física combinada con la endoscopia y un TC o FDG PET-TC del tórax y pélvico-abdominal. La EUS debe emplearse para estadiar T y N [recomendación III, A]
- En pacientes candidatos a esofagectomía se recomienda realizar un FDG PET-TC [recomendación III, B].
- En pacientes con adenocarcinomas de la unión esofagogástrica localmente avanzados (T3/T4) que crucen el diafragma e infiltran el cardias, debe practicarse una laparoscopia [recomendación IV, B].
- El estadiaje *tumor, nodes, metastasis* (TNM) debe realizarse siguiendo las guías y manual de estadiaje de la American Joint Committee on Cancer (AJCC)/ Union for International Cancer Control (UICC) [recomendación IV, A].

Esta clasificación de estadiaje divide al esófago en 4 regiones esofágicas, para localizar los tumores según el tercio del esófago donde se localicen, y son:

- Esófago cervical: desde la hipofaringe hasta el inicio torácico, constituyendo los primeros 15-20 cm desde los incisivos visualizados por endoscopia.
- Tercio superior esofágico: desde el inicio torácico hasta la vena ácigos, comprendiendo desde 20-25 cm desde los incisivos por endoscopia.

- Tercio medio esofágico: desde el inferior de la vena ácigos hasta las venas pulmonares inferiores, es decir de 25-30 cm desde los incisivos por endoscopia.
- Tercio inferior esofágico: desde las venas pulmonares inferiores hasta el inicio del estómago, incluye la unión gastroesofágica (UGE), 30-40 cm desde los incisivos.

La clasificación del estadiaje también contendrá el nivel de infiltración del tumor primario (T), los nódulos linfáticos afectados (N), y la presencia o no de metástasis (M) [34].

La guía ESMO de 2022 [33], recomienda que en todo paciente con diagnóstico de cáncer esofágico debe evaluarse su estado basal nutricional y la pérdida de peso [recomendación III, A]. Se le debe proveer de soporte nutricional de acuerdo con las guías de la ESPEN [recomendación II, A].

El soporte nutricional está incluido en todas las guías, tanto a nivel pre y postoperatorio. Los pacientes suelen presentar un grado de desnutrición previo importante asociado a la disfagia progresiva, y en ocasiones al retraso diagnóstico. El deterioro del estado nutricional postoperatorio se ve acentuado por el estrés metabólico asociado a la cirugía lo que comporta una mayor morbilidad.

Abordaje terapéutico del cáncer de esófago:

El tratamiento debe basarse en el subtipo histológico, en el estadiaje del TNM, la localización tumoral y de la tolerancia al tratamiento esperada, que dependerá de su estado basal y comorbilidades subyacentes. A pesar del avance con otros tratamientos adyuvantes como la quimioterapia, la resección quirúrgica radical con intención curativa es el tratamiento de elección. Existen diferentes algoritmos que proponen el tratamiento de elección según su estadiaje inicial.

Guías locales, cómo las ICO-ICS-PRAXIS [31], y las nacionales de la Guía de Cirugía Esofagogástrica [32], junto a la clasificación del TNM [34], establecen el nivel de intervención. Entre los tumores localmente avanzados se consideran resecables los T4a que afectan a pleura, pericardio, vena ácigos, peritoneo y diafragma. Aquellos estadiados como T4b que invaden otras estructuras como aorta, cuerpo vertebral o tráquea, se consideran irresecables, siendo pacientes candidatos a quimio-radioterapia radical. Los pacientes con clasificación cTNM de T1b-T4a N0-3 podrían ser candidatos a resección. Se consideran irresecables pacientes que presenten metástasis a distancia (estadio IVB).

Independientemente de la clasificación no son candidatos a cirugía los considerados como inoperables por comorbilidad, o por rechazo del paciente.

Las guías de la ESMO de 2022 [33] y las guías ICO-ICS-PRAXIS [31], consideran la esofagectomía el abordaje de elección en cáncer localmente avanzado clasificado como cT2-T4a o cN1-3 para ambos subtipos histológicos. Ello permite una linfadenectomía radical, que se relaciona directamente con la supervivencia global (SG) y la supervivencia libre de progresión (SLP).

La cirugía esofagogástrica, por su alto riesgo quirúrgico asociado a una elevada morbilidad, hace necesario que sea complementada con un abordaje multidisciplinar de cirujanos, oncólogos médicos y oncorradiólogos, gastroenterólogos, radiólogos, patólogos y el equipo nutricional del centro [32]. Factores como la edad, un pobre estado fisiológico basal, un estado nutricional bajo, o funciones cardíacas, respiratorias y hepáticas deficientes se han asociado a una mayor morbilidad postoperatoria [32].

La técnica quirúrgica transtorácica (Ivor-Lewis o McKweon) o transhiatal será determinada en función del tercio esofágico afectado, de la extensión de la linfadenectomía y de la vía de abordaje [31, 32].

En pacientes con buen estado general, se recomienda la esofagectomía transtorácica:

- Para tumores distales se accede por vía abdominal y torácica derecha, y se construirá mediante el tubo gástrico conectado con una anastomosis esofágica en el mediastino superior intratorácica (técnica Ivor-Lewis) [32, 33].
- Para tumores del tercio medio o superior, se accede por triple vía abdominal, torácica derecha y cervical izquierda para hacer una reconstrucción similar con anastomosis cervical del esófago (técnica MCKeown) [32, 33].

En pacientes frágiles con tumores distales es de elección la esofagectomía transhiatal. Esta cirugía implica una disección del tramo torácico alto del esófago, sin accesos transtorácicos y con anastomosis cervical [33]. No utiliza acceso torácico y evita la toracotomía, y practica una anastomosis cervical que no presentan dehiscencia intramediastínicas. Este abordaje reduce la morbilidad a expensas de una linfadenectomía menos extensiva, por lo que se suele reservar para tumores de cardias o esófago distales tempranos o pacientes con alta carga de morbilidad [31, 33].

Principales complicaciones del abordaje quirúrgico del cáncer de esófago

La esofagectomía consiste en una cirugía mayor compleja con un alto grado catabólico y respuesta inflamatoria postquirúrgica elevada, que conllevan una alta morbilidad y mortalidad.

La cirugía presenta complicaciones intraoperatorias, complicaciones postoperatorias y complicaciones funcionales derivadas de la intervención. Se correlacionan directamente con la mortalidad posterior, supervivencia, estancia hospitalaria, y calidad de vida.

Se consideran complicaciones post esofagectomía aquellas transcurridas durante los 30 siguientes días posteriores a la intervención.

Las principales complicaciones intraoperatorias son las hemorragias o las lesiones traqueobronquiales, pulmonares o de nervios recurrentes. Las complicaciones postoperatorias se han definido en consenso y se han clasificado según los diversos aparatos del organismo.

Las recogidas en la guía de cirugía esofagogástrica [32] son:

- **Pulmonares o respiratorias:** Neumonía, derrame pleural que implica colocación de drenaje, neumotórax, atelectasia con tapones mucosos, insuficiencia respiratoria que puede llegar a requerir intubación, síndrome de dificultad respiratoria aguda, broncoaspiración aguda, lesión traqueobronquial, mantenimiento del tubo torácico por fuga de aire durante más de 10 días postoperatorios.
- **Cardíacas:** paro cardíaco que requiere resucitación, infarto de miocardio, arritmia auricular, arritmia ventricular, insuficiencia cardíaca, pericarditis.
- **Gastrointestinales:** fuga esofagoentérica en anastomosis, línea de grapas o necrosis localizada de la plastia, necrosis o fracaso de la plastia, íleo parálisis, oclusión de intestino delgado, complicación de una yeyunostomía de alimentación, complicación de piloromiotomía o piloroplastia, infección por *Clostridium difficile*, hemorragia gastrointestinal, vaciamiento tardío de la plastia, pancreatitis, disfunción hepática.

- **Urológicas:** insuficiencia renal aguda, infección urinaria, retención aguda de orina.
- **Tromboembólicas:** trombosis venosa profunda, embolia pulmonar, ictus, tromboflebitis periférica.
- **Neurológicas/Psiquiátricas:** lesión del nervio recurrente, otras lesiones neurológicas, delirium agudo o delirium tremens.
- **Infecciosas:** infección de la herida quirúrgica, infección de catéter venoso central que requiere su retirada o antibióticos, absceso intratorácico o intraabdominal, sepsis generalizada u otras infecciones sistémicas.
- **Herida / Diafragma:** dehiscencia de herida torácica, dehiscencia aguda de la pared abdominal/eventración, hernia diafragmática aguda.
- **Otras:** quilotórax, reintervención por razones distintas de hemorragia, fuga anastomótica o necrosis de la plastia, síndrome de disfunción multiorgánica.

Complicaciones respiratorias: Entre las complicaciones postoperatorias, las respiratorias son las más frecuentes y constituyen la mayor causa de mortalidad postoperatoria (entre el 50-65%) [32]. El estado basal de los pacientes es determinante en el desenlace de las complicaciones pulmonares. Los factores más asociados a ellos son: la edad, la función ventilatoria y un pobre estado basal. Una capacidad vital forzada (FVC) por debajo del 80% o un volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV1) <70% se asocian a un aumento de la morbilidad pulmonar, y una FEV1<65% se asocia a una ventilación mecánica prolongada. En este contexto el estudio de la función respiratoria preoperatoriamente es fundamental [32].

Las complicaciones respiratorias más descritas son: la neumonía, atelectasia pulmonar, tromboembolismo o el distrés respiratorio. Este último, puede verse influido por el tiempo de colapso pulmonar durante la cirugía. La optimización cardiorrespiratoria del paciente previa al intervencionismo, la anestesia epidural, la extubación precoz, o la retirada temprana de la sonda nasogástrica son estrategias que han disminuido estas complicaciones respiratorias postoperatorias.

Dehiscencias de anastomosis, fugas cervicales y torácicas: Las fugas de anastomosis constituyen otras de las posibles complicaciones post esofagectomía, y también pueden ser causa de mortalidad [32]. Su incidencia es muy variable, entre un 3.5-21% de los pacientes, y con una mortalidad atribuida entre el 0-35%. Su localización varía en función del tipo de cirugía, pudiendo ser cervical o torácica. No se ha visto una correlación entre la dehiscencia de sutura y el material empleado.

Las dehiscencias cerca de drenajes tienen una evolución clínica menos tórpida, mientras que las asociadas a abscesos en pleura o mediastino pueden complicarse y derivar en shock séptico o incluso requerir una reintervención.

Las fugas cervicales se manifiestan con dolor e inflamación en la incisión del cuello, o con la salida de secreciones a través del drenaje cervical. Su abordaje implica ampliar la cervicotomía, en muchas ocasiones tratamiento antibiótico y soporte nutricional hasta tolerancia oral. Para disminuir su incidencia en algunos centros se ha ensayado el acondicionamiento del conducto gástrico mediante embolización los días previos a la intervención [32].

Las fugas torácicas son menos frecuentes que las cervicales, pero presentan peor pronóstico. La presencia de saliva y jugos intestinales en el mediastino pueden derivar en mediastinitis, provocando una respuesta sistémica inflamatoria asociada a distrés respiratorio. Se pueden diagnosticar mediante la administración de agua con azul de metileno a través del drenaje [32]. Dependiendo de la gravedad, puede requerir ser reintervenidas o manejo mediante antibioticoterapia y soporte nutricional.

Quilotórax: La presencia anormal de líquido linfático en la cavidad pleural es consecuencia de lesiones en el conducto torácico. Estas lesiones pueden ser traumáticas (post IQ) o no traumáticas (neoplasias). Debido a su localización, el riesgo de lesión es mayor en la esofagectomía transtorácica que en la transhiatal [32].

La composición del líquido linfático en pleura presenta gran cantidad de linfocitos, triglicéridos y quilomicrones, que le confieren su aspecto lechoso. Su diagnóstico se basa en la detección de la presencia de este líquido lechoso en el drenaje torácico, y en la cuantificación de triglicéridos en el líquido pleural (>100 mg/dl) o colesterol (>200

mg/dl) o la presencia de quilomicrones. Su manejo aún continúa siendo controvertido [32].

El estado basal y nutricional previos del paciente son determinantes en la evolución postoperatoria, y puede contribuir al desarrollo o prevención de estas complicaciones.

Por su impacto en el postoperatorio es relevante evaluar la función cardíaca y respiratoria en estos pacientes. La función hepática puede afectar a estas complicaciones, la cirrosis hepática Child A puede incrementar la mortalidad hasta un 10%, y por consenso de expertos se considera no asumible el riesgo en pacientes con Child B y C [32].

Valoración y soporte nutricional en pacientes esofagectomizados

La disfagia asociada a cáncer de esófago es un factor determinante de desnutrición en estos pacientes. Según el estudio NUPAC se observó una prevalencia del 57% de desnutrición en pacientes con cáncer de esófago [35].

Entre los factores que contribuyen a la desnutrición se encuentran: una ingesta oral inadecuada, pérdida de peso y de masa muscular, una capacidad funcional disminuida y el síndrome de inflamación sistémica asociado a la neoplasia [31-33].

El estado nutricional tiene una influencia determinante en la evolución de la enfermedad y en la respuesta al tratamiento. Como indicador de pronóstico se ha utilizado la pérdida mensual superior al 2.75% al mes [31, 36]. La guía clínica de soporte nutricional en paciente oncohematológico, basada en la evidencia, presentada por la ASPEN [19], postula que, para cualquier tipo de cáncer, la supervivencia es menor en aquellos pacientes que experimentan una pérdida de peso previa al tratamiento.

La evaluación del estado nutricional es importante realizarla desde el inicio. Se considera beneficioso evaluarlo incluso desde la estratificación del tumor para determinar si es apto para tratamiento oncoespecífico y/o quirúrgico, valorando si es elegible o no para resección radical. La evaluación del estado nutricional debe realizarse también periódicamente durante el tratamiento. La utilización de parámetros inflamatorios postquirúrgicos, en el contexto de un cuadro de hipercatabolismo, puede ser de utilidad para redirigir tratamientos nutricionales específicos.

Ambas guías de práctica clínica de la ASPEN y ESPEN recomiendan el cribado nutricional precoz en los pacientes oncológicos [19, 21]. En este contexto, la guía ICO-ICS-PRAXIS [31] recomienda el *Malnutrition Universal Screening Tool (MUST)* o el *NUTRISCORE*. La valoración nutricional también debe incluir medidas antropométricas y de composición corporal, así como determinaciones analíticas asociadas a la inflamación sistémica y al catabolismo proteico, como la PCR, la prealbúmina y la albúmina.

La evaluación nutricional debe contemplar diferentes objetivos para poder establecer el soporte nutricional: definir la finalidad del tratamiento que se persigue (curativo o paliativo), la funcionalidad del sistema digestivo y la cobertura de las necesidades nutricionales, calórico-proteicas y de micronutrientes esenciales.

El soporte nutricional debe contemplar la vía de administración de nutrientes (oral, enteral y parenteral) y establecer sus prioridades en función del cuadro clínico. Las guías ESPEN indican que si la ingesta oral se sitúa entre el 50-75% de los requerimientos, debe iniciarse suplementación por vía oral, sin llegar a un consenso sobre cuáles iniciar [21]. En pacientes con ingesta oral inferior al 60% de sus requerimientos con vía digestiva preservada, se recomienda suplementación por vía enteral. En pacientes con cáncer de esófago, la vía de acceso habitual es la sonda nasointestinal.

Las guías ASPEN [19] postulan, que iniciar soporte nutricional en pacientes de moderada a severamente malnutridos en los 7-14 días previos a la intervención puede ser beneficioso [recomendación grado A]. Si durante la esofagectomía se les ha colocado una yeyunostomía, se recomienda mantener la nutrición enteral por esta vía hasta la tolerancia oral completa. También ambas guías [19, 21] recomiendan con un grado B la suplementación desde el inicio con AG ω -3, especialmente en pacientes con malnutrición.

En cirugía mayor, como la esofagectomía, las guías ASPEN en pacientes oncológicos [19] y ESPEN en cirugía clínica [22] recomiendan iniciar, en el peri y postoperatorio, suplementación con fórmulas inmunomoduladoras enriquecidas en ω -3, arginina y/o glutamina, con un grado de recomendación A y B respectivamente, y con mayor nivel de evidencia en pacientes malnutridos. La sociedad americana, en el programa ERAS (enhanced recovery after surgery) [37], establece que la inmunonutrición perioperatoria reduce las complicaciones y la estancia hospitalaria, sugiriendo un beneficio mayor en

cirugía gastrointestinal compleja. No obstante ERAS postula que en la esofagectomía no es posible establecer una recomendación estandarizada basada en la evidencia debido a los resultados dispares en la bibliografía [38].

Las guías ESPEN sobre nutrición clínica en cirugía [22], recomiendan con un grado de evidencia B la administración de nutrición inmunomoduladora enriquecida con arginina, ω -3 o ribonucleótidos, por lo menos en el postoperatorio y en especial en pacientes malnutridos sometidos a cirugía mayor. La recomendación se basa en la evidencia publicada y recogida en las guías [22], donde se observó que la inmunonutrición contribuía a reducir las complicaciones postoperatorias y estancia hospitalaria. Se observaron menos infecciones en los estudios que se comparaban con un grupo control con dieta estándar no suplementada. Sin embargo, en el preoperatorio, no hay evidencia actual clara que soporte la superioridad en el uso de inmunonutrición frente a nutrición estándar.

El protocolo de nuestro centro establece que los pacientes con indicación de esofagectomía son seguidos por el equipo de soporte nutricional, que realiza una primera evaluación nutricional y posteriormente sigue la tolerancia a la nutrición enteral. Por práctica clínica habitual, se les inicia NE con Impact Neutre® 500 ml que contiene AG ω -3, ω -6, y arginina, excluyendo glutamina, con un aporte calórico de 1.44 kcal/ml. Habitualmente se inicia a 21 ml/h y se titula hasta 1500 ml diarios durante 7 días post IQ.

Respuesta inflamatoria e inmunonutrientes en el paciente quirúrgico

Toda cirugía conlleva un estrés quirúrgico desencadenando una respuesta inflamatoria en el organismo, que predispone a los pacientes a una alteración en la respuesta inmunológica, la cual se ha asociado a un mayor riesgo de infección. Esta respuesta inmunológica se ve incrementada en los pacientes con desnutrición en los que se ha observado una mayor morbilidad postoperatoria con mayores tasas de reingreso y de infecciones recurrentes [39].

La respuesta inflamatoria aguda se desencadena ante una lesión tisular. Con el objetivo de reparar el daño de manera precoz se liberan factores y proteínas solubles para regular esta respuesta inflamatoria mediante diferentes mediadores químicos. Cualquier cirugía

conlleva un daño tisular que provoca la liberación de unas moléculas que son señales de daño tisular, denominadas “patrones moleculares asociados a daño” (DAMP).

El sistema inmune tiene la capacidad de reconocer estas moléculas que pueden ser señales de daño (DAMP) o de patógenos (PAMP) en infecciones, mediante los receptores de membrana de reconocimiento de patrones (PRR). Los más estudiados son los receptores tipo Toll (*Toll like receptors*, TLR). Una vez estos TLR reconocen las DAMP, se activa la liberación de proteínas solubles de bajo peso molecular, conocidas como citoquinas o interleucinas, que se encargan de mediar esta respuesta inflamatoria.

En el proceso quirúrgico, las principales citoquinas implicadas en regular esta respuesta inflamatoria son la IL6, la IL1 y el TNF- α como citoquinas proinflamatorias, y la IL10 como principal citoquina antiinflamatoria [15, 16, 40, 41]. La liberación de estas citoquinas proinflamatorias desencadena un aumento en la producción de neutrófilos y monocitos, lo que a su vez provoca la activación de las células *natural killer* (Nk), incrementando la fagocitosis y la permeabilidad endotelial.

En este proceso de respuesta se desencadena la inmunidad celular adaptativa, mediante la activación de los linfocitos T y su diferenciación en linfocitos T helper de clase 1 (Th1) o clase 2 (Th2), tras la presentación del antígeno a cargo de las células dendríticas y los macrófagos [42, 43].

La respuesta inflamatoria inicial es inmediatamente modulada, y a la vez que se activa la respuesta inflamatoria se inicia la supresión de la respuesta inmunológica desencadenada. La principal citoquina inflamatoria es la IL6, la cual presenta altas concentraciones en sangre inmediatamente posterior al daño quirúrgico, y provoca la elevación de reactantes de fase aguda como la PCR. La liberación inmediatamente posterior de citoquinas antiinflamatorias como la IL10, y la diferenciación posterior de los linfocitos T en Th2 conforman la respuesta celular adaptativa.

De hecho, es la propia liberación de la IL6 la que promueve la diferenciación de los linfocitos T naïve a linfocitos Th2, que a su vez se encargan de la secreción de citoquinas antiinflamatorias como la IL10, IL4 o IL13 para reducir esa activación de la inmunidad celular. Aunque el principal papel de la IL6 tiene lugar en la activación de la respuesta proinflamatoria, también presenta un papel dual, al activar simultáneamente la contrarregulación de su propia respuesta [42, 43].

Así mismo, la IL10 tiene un papel principal como citoquina antiinflamatoria mediante la regulación de la ratio Th1/Th2, regulando a la baja la diferenciación de los linfocitos Th1 directamente implicados en la activación inmune y la respuesta inflamatoria. Por contra, provoca la diferenciación de los linfocitos T nave a linfocitos T reguladores Th2, para contrarregular esta respuesta inflamatoria. La IL10 a su vez provoca la inactivación de los monocitos, dando lugar a la supresión de la respuesta inflamatoria incrementada [42].

Cuando la respuesta inflamatoria no se contrarregula mediante la inactivación de estos monocitos y macrófagos, se activa la vía de la PGE2, que altera la síntesis de mediadores lipídicos de neutrófilos dejando de producir LTs, que tienen funciones proinflamatorias, pasando a producir lipoxinas como la lipoxina A, que constituye una señal de freno de la inflamación aguda.

La lipoxina A induce la producción de otras moléculas como las resolvinas, protectinas y maresinas, que se encargan de regular a la baja el reclutamiento de neutrófilos y reprograman los macrófagos para promover la resolución de la inflamación y la reparación de los tejidos [42, 43].

El resumen de la cadena inflamatoria y contrarregulación generada tras un estrés quirúrgico, se muestra en la figura 5:

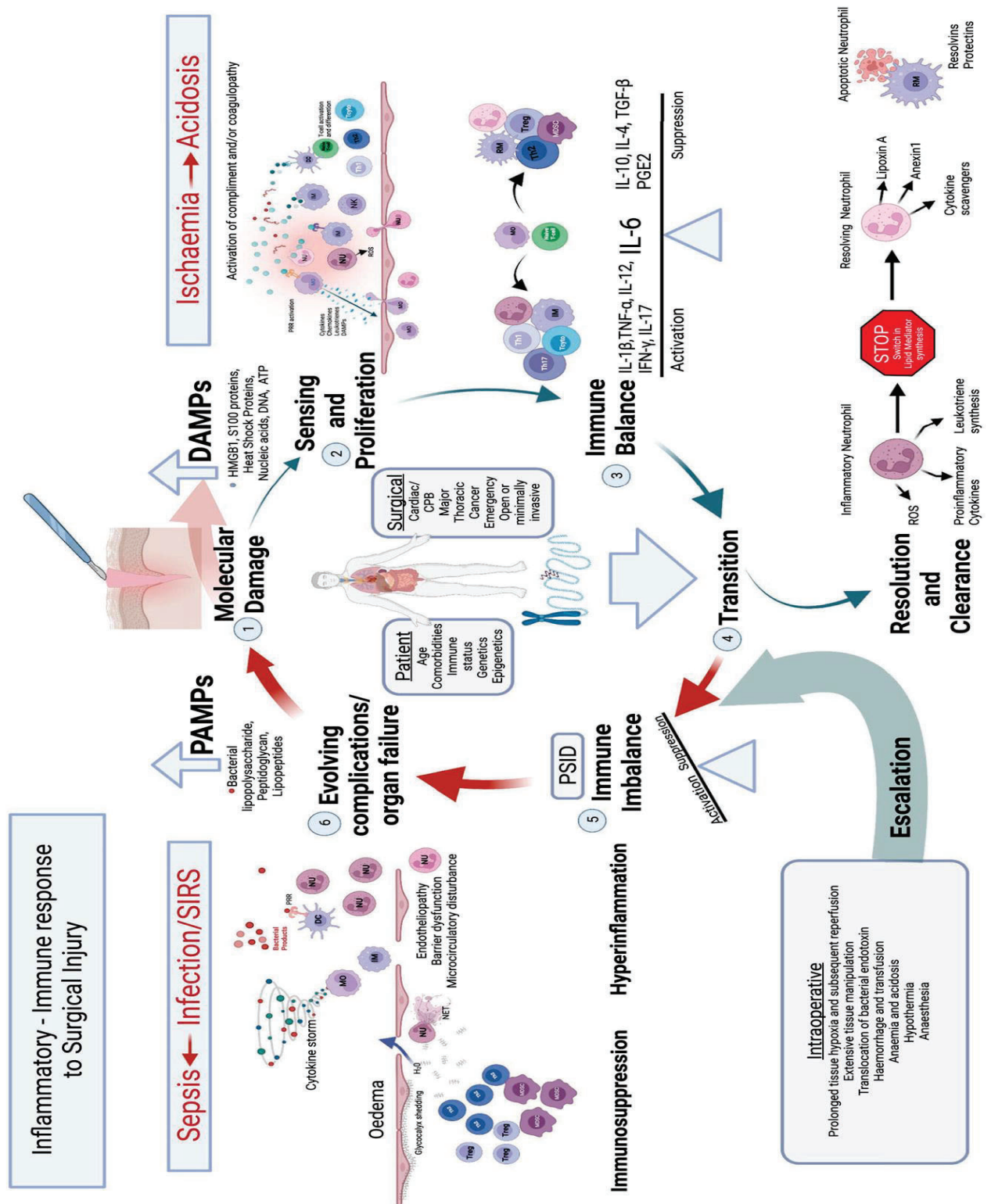


Figura 5: Cascada inflamatoria provocada tras el estrés quirúrgico recogido en Bain CR, Myles PS, Corcoran T, Dieleman JM. Postoperative systemic inflammatory dysregulation and corticosteroids: a narrative review. *Anaesthesia* [Internet]. 2023;78(3):356-70. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/anae.15896> [42].

En un contexto donde se postula que una intervención inmunomoduladora puede contribuir a controlar esa respuesta inmunológica o al menos a modularla, se ha apostado por la nutrición inmunomoduladora compuesta por inmunonutrientes en pacientes sometidos a estrés metabólico, como sucede en el postoperatorio inmediato de la cirugía mayor. De hecho, como se comentaba previamente en el apartado anterior, en las guías de práctica clínica habitual en pacientes oncológicos de la ASPEN y ESPEN [19, 21], y en las guías de nutrición clínica en cirugía de la ESPEN [22], se recomienda la administración de fórmulas de NE enriquecidas con inmunonutrientes en el peri y postoperatorio de cirugías mayores. Esta recomendación se sigue en la práctica clínica habitual de nuestros pacientes sometidos a esofagectomía.

Así mismo, la administración intravenosa de suplementos de un único inmunonutriente (AG ω 3), como se plantea en nuestro estudio, permitirá el estudio de su influencia sobre la inflamación sin interferencia de otros componentes. Hasta la fecha, existen escasos ensayos clínicos con AG ω 3 administrados vía endovenosa, y en todos ellos su administración es como componente de NP. No hay experiencia clínica en la administración de EL por vía parenteral de manera complementaria al soporte nutricional enteral estándar. En esta tesis se presenta el primer estudio que administra AG ω 3 por vía endovenosa como único farmaconutriente, sin ser administrado como componente NP asociado a glúcidos ni proteínas, y a dosis superiores de las previamente evaluadas. Además, permitirá la administración simultánea de la inmunonutrición por vía enteral, respetando la motilidad intestinal. Como ventajas de esta administración IV destaca su absorción completa pudiendo incorporarse rápidamente a las membranas celulares y a la cascada inflamatoria, y ejercer el efecto inmunomodulador en una situación de estrés inflamatorio como es la esofagectomía. Además, su isoosmolaridad permitirá su administración segura por vía periférica. Y, por último, su absorción completa permitirá también el estudio diferencial entre las dosis administradas.

Hipótesis:

1. El daño hepático asociado a la administración de NP no se explica exclusivamente por la presencia de fitoesteroles presentes en las EL vegetales. Existe un efecto sinérgico entre los fitoesteroles y la presencia de un proceso inflamatorio postestrés.
2. La administración intravenosa de EL con AG ω 3 (aceite de pescado sin fitoesteroles) como suplemento tiene un efecto farmaconutriente, y puede reducir la respuesta inflamatoria temprana postquirúrgica en pacientes esofagectomizados.
3. La administración de EL con AG ω 3 durante cortos periodos de tiempo reduce los niveles de triglicéridos en pacientes sometidos a cirugía esofágica.
4. La administración de EL con AG ω 3 durante cortos periodos de tiempo es segura y reduce la morbilidad en pacientes sometidos a cirugía esofágica.

Objetivos:

1. Objetivo principal 1: Estudiar si la presencia de fitoesteroles presentes en las emulsiones lipídicas de origen vegetal y/o el proceso inflamatorio post estrés se asocian en la alteración de la función hepática.

2. Objetivo principal 2: Determinar si la administración durante 5 días de emulsiones lipídicas endovenosas derivadas del aceite de pescado (ácidos grasos $\omega 3$), en pacientes esofagectomizados, es efectiva en reducir la inflamación expresada en términos de concentración sérica de IL6, en comparación con emulsiones lipídicas de ácidos grasos LCT/MCT, y si una dosis de 0,8 g/kg/día también es más efectiva que una dosis de 0,4 g/kg/día.

3. Objetivo secundario: En el estudio de pacientes esofagectomizados se plantea evaluar la efectividad y seguridad cómo:

3.1 La reducción de la inflamación medida a partir de la concentración sérica de otros mediadores de la inflamación: PCR, TNF- α , IL10, IL8 y CD25s, como marcadores secundarios de inflamación y si éstos, de manera aislada o combinada, presentan igual o superior eficacia a la IL6 en el seguimiento del efecto sobre la respuesta inflamatoria.

3.2 La reducción de las complicaciones postquirúrgicas: dehiscencia de sutura, quilotórax, neumonía u otras infecciones.

3.3 El mantenimiento de la función hepática y de la coagulación.

3.4 El mantenimiento de los parámetros nutricionales.

3.5 La reducción o no incremento de la mortalidad: valorada durante el ingreso y durante un año después de la intervención quirúrgica.

Material, métodos, y resultados:

- Resumen artículo 1:

(Introducción) El daño hepático ha estado asociado con la acumulación de fitoesteroles en pacientes tratados con nutrición parenteral (NP). En este estudio se propone estudiar la asociación de los marcadores de inflamación con la alteración de los marcadores de función hepática en los pacientes tratados con NP que contiene fitoesteroles. *(Material y métodos)* Se trata de un estudio prospectivo y observacional. Para su análisis estadístico se llevó a cabo regresiones lineares simples y regresiones múltiples stepwise, así como prueba de interacciones entre sí. *(Resultados)* Diecinueve pacientes fueron incluidos. En el modelo multivariante, las determinaciones de los marcadores de función hepática como variable dependiente, y los fitoesteroles (y sus fracciones) como variable independiente, mostraron tener una asociación entre aumentos de los valores de la gamma-glutamilttransferasa (GGT) y lanosterol ($p < 0.001$), estigmasterol ($p < 0.001$), interleukin-10 (IL10) en presencia de fitosteroles totales ($p < 0.009$), factor de necrosis tumoral (TNF- α) en presencia de fitoesteroles totales ($p < 0.002$), IL-10 en presencia de sitosterol ($p < 0.002$), TNF- α en presencia de sitosterol ($p < 0.001$), IL10 en presencia de campesterol ($p < 0.033$), IL-10 ($p < 0.006$ and $p < 0.015$), TNF- α ($p < 0.048$ and $p < 0.027$). Aumentos en los valores de alanina aminotransferasa (ALT) se asociaron con la presencia de fitoesteroles totales ($p < 0.006$), lanosterol ($p < 0.016$), PCR en presencia de campesterol ($p < 0.001$), IL-6 en presencia de estigmasterol ($p < 0.030$), PCR ($p < 0.08$), y IL-6 ($p < 0.042$). Los aumentos en los valores de fosfatasa alcalina (FA) se asociaron con la PCR ($p < 0.002$). *(Discusión)* La inflamación en presencia de fitoesteroles plasmáticos tiene un efecto sinérgico en el empeoramiento de la función hepática, principalmente alterando los valores de GGT, pero también los de ALT.



OPEN ACCESS

EDITED BY
Guohao Wu,
Fudan University, China

REVIEWED BY
K. M. Sakthivel,
PSG College of Arts and Science, India
Juan Carlos Lopez-Delgado,
Hospital Clinic of Barcelona, Spain

*CORRESPONDENCE
Ana Suárez-Lledó Grande
✉ tsuarez@bellvitgehospital.cat

†These authors have contributed equally to this work

SPECIALTY SECTION
This article was submitted to
Clinical Nutrition,
a section of the journal
Frontiers in Nutrition

RECEIVED 01 September 2022

ACCEPTED 12 January 2023

PUBLISHED 27 January 2023

CITATION

Llop Talaveron JM, Suárez-Lledó Grande A, Leiva Badosa E, Bas Minguet J, Climent Martí J, Poyatos Cantón E and Badia Tahull MB (2023) Inflammatory processes involved in the alteration of liver function biomarkers in adult hospitalized patients treated with parenteral nutrition. *Front. Nutr.* 10:1034481. doi: 10.3389/fnut.2023.1034481

COPYRIGHT

© 2023 Llop Talaveron, Suárez-Lledó Grande, Leiva Badosa, Bas Minguet, Climent Martí, Poyatos Cantón and Badia Tahull. This is an open-access article distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License \(CC BY\)](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/). The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) and the copyright owner(s) are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.

Inflammatory processes involved in the alteration of liver function biomarkers in adult hospitalized patients treated with parenteral nutrition

Josep M. Llop Talaveron^{1†}, Ana Suárez-Lledó Grande^{1*†}, Elisabet Leiva Badosa^{1†}, Jordi Bas Minguet², Joan Climent Martí³, Elisabet Poyatos Cantón² and María B. Badia Tahull^{1†}

¹Department of Pharmacy, Bellvitge University Hospital, Barcelona, Spain, ²Immunology Laboratory, Bellvitge University Hospital, University of Barcelona-IDIBELL, Barcelona, Spain, ³Immunology Laboratory, Germans Trias i Pujol Hospital, Barcelona, Spain

Introduction: Liver damage has been associated with the accumulation of phytosterols (PS) in patients treated with parenteral nutrition (PN). We aimed to study the association of inflammatory markers with liver function biomarker (LFB) alterations in patients treated with PN containing PS.

Materials and methods: Prospective observational study. Simple linear and stepwise multiple linear regression tests and interactions were performed.

Results: Nineteen patients were included. In the multivariable model, determinations based on LFBs as dependent and phytosterols (and their fractions) as independent variables showed an association between increases in gamma-glutamyltransferase (GGT) and lanosterol ($p < 0.001$), stigmasterol ($p < 0.001$), interleukin-10 (IL-10) $\times$ total phytosterols (Phyt) ($p < 0.009$), tumor necrosis factor- α (TNF- α) $\times$ Phyt ($p < 0.002$), IL-10 $\times$ sitosterol ($p < 0.002$), TNF- α $\times$ sitosterol ($p < 0.001$), IL-10 $\times$ campesterol ($p < 0.033$), IL-10 ($p < 0.006$ and $p < 0.015$), TNF- α ($p < 0.048$ and $p < 0.027$). Increases in alanine aminotransferase (ALT) were associated with Phyt ($p < 0.006$), lanosterol ($p < 0.016$), C-reactive protein (CRP) $\times$ campesterol ($p < 0.001$), interleukin-6 (IL-6) $\times$ stigmasterol ($p < 0.030$), CRP ($p < 0.08$), and IL-6 ($p < 0.042$). Alkaline phosphatase (AP) increases were associated with CRP ($p < 0.002$).

Discussion: Inflammation in the presence of plasmatic PS seems to have a synergistic effect in impairing liver function, mainly altering GGT but also ALT.

KEYWORDS

parenteral nutrition, liver function biomarkers, inflammation, phytosterols, fish oil lipid emulsion

1. Introduction

Parenteral nutrition-associated liver disease (PNALD) is a common complication mainly occurring with long-term parenteral nutrition (PN) treatment and includes different pathologies, such as steatosis, cholestasis, fibrosis, cirrhosis, or liver failure. It is diagnosed via its clinical presentation along with abnormal liver function biomarkers (LFBs): gamma-glutamyltransferase (GGT), alkaline phosphatase (AP), bilirubin (BI), and alanine aminotransferase (ALT) (1). The intravenous lipid emulsions (LEs) comprising PN are usually derived from vegetal sources and, therefore, contain natural phytosterols (PS), which are commonly associated with liver damage. This relationship has been described in the literature in both pediatric (2, 3) and adult patients (4, 5) treated with long-term PN, as well as in experimental studies (6–8).

Liver damage has been associated with the accumulation of PS; in practice, most protocols propose strategies to reduce the vegetal LE dose by replacing it with other LEs not containing PS, such as commercialized fish oil (FO) emulsions (9). One mechanism involved in liver damage is hepatic retention of PS, which has been suggested to interfere with the correct clearance of bile salts, leading to cholestasis (2, 5). Recently, the role of PS in hepatic alterations has been reinforced due to its proinflammatory activity in the liver (7).

In the acute critical patient, there are different risk factors such as surgery, cancer and infection-associated oxidative stress, which promote LFB elevation as well as the inflammatory response (1, 10, 11). In addition, in septic patients, liver injury can also be explained by the absorption of bacterial lipopolysaccharides (LPS) from the inflamed intestine (12).

No studies have been carried out to determine plasmatic PS values in hospitalized adults under PN treatment and, therefore, likely treated with only a few days of PN. This is probably because the clinical impact is considered low as LFBs tend to normalize after PN discontinuation. However, alterations with potential clinical impact can also be observed, especially in those patients on prolonged PN and critical patients presenting multiple organ failure (13, 14).

In a previous randomized clinical trial (RCT), we established that plasmatic PS accumulation and high GGT, AP and ALT values could be prevented with exclusive administration of FO LE (15). We compared patients treated with PN containing FO emulsion (without PS) or olive/soybean (O/S) LE. Subsequently, in a sub-study with the same population and design, we concluded that PS content varied among different LE brands and PS administered during PN resulted in accumulation (16).

In this sub-study, we have studied in the same group of patients whether the association between plasmatic PS and LFB alteration is conditioned by the presence of inflammation. The objective of this study is to determine whether the improvement of LFBs in patients treated with PN containing fish oil LE is due to their influence on inflammatory response mechanisms or to the absence of PS. For this purpose, we studied the association of inflammatory markers [C-reactive protein (CRP), tumor necrosis factor- α (TNF- α), and the cytokines IL-6 and IL-10], with LFB alterations in adult patients treated with PN containing PS.

2. Materials and methods

The present work was a sub-study of a previous RCT (15); here, in the same population, we analyzed different variables that were not evaluated in that prior study. This present sub-study was planned subsequent to the previous RCT (15).

2.1. Patients

The selected population corresponded to that included in the previous clinical trial, which studied the relationship between the type of LE used and liver function evolution (*EudraCT Number: 2014-003597-17*¹) (15).

The population included in the initial study were patients that had received a minimum of 7 days of PN with a lipid intake of 0.8 g/kg/day of an O/S LE (established in our protocol), until they developed GGT alterations. They were then randomized 1:1 into LE groups: O/S or FO (omega-3 fatty acids, without PS) at a dose of 0.4 g/kg/day for a minimum of a further 7 days of PN.

2.2. Analytical parameters

Complementary to the main parameter determinations (LFBs and PS), the plasmatic values of inflammatory parameters were also determined at the beginning of the study (Day 0 or randomization day) and on Day 7 after randomization [*PS analysis was published in a separate paper* (15)]. Differences between the values of the aforementioned parameters on Days 7 and 0 were studied.

Quantification of cytokines:

- Sample collection: First, a clot was left to form for at least 30 min. Samples were then centrifuged at $700 \times g$ within the first hour post-extraction and aliquoted and stored at -80°C until analysis (1 year later).
- Cytokine determination: serum values of IL-6, IL-10, and TNF- α were determined by Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay (ELISA), already commercialized and established for its use in the hospital laboratory. Errors due to manual handling were minimized by using a robot for processing the ELISA in a microplate.
- IL-6, IL-10, and TNF- α : each well of an ELISA multiplate for samples, standards and controls was coated with anti-lymphokine conjugated with biotin (for determining IL-6 or IL-10) or with anti-TNF- α antibodies conjugated with biotin (for determining TNF- α). After incubation and washing out, a streptavidin-HRP (horseradish peroxidase) solution was added to bind to the biotin present in each well. After the final incubation and washing-out, a chromogenic solution (HRP- H_2O_2 -3,3',5,5'-tetramethylbenzidine: TMB) was added to each well and catalyzed by HRP, changing its color. This final colored product, which was directly proportional to the cytokine concentration of the sample, was measured by absorbance.

¹ www.clinicaltrialsregister.eu

TABLE 1 Analytical parameters: initial values (Day 0), final values (Day 7), and variation between these values.

Blood parameters	Initial value Day 0 Median (IQR)	Final value Day 7 Median (IQR)	Variation (differences) Median (IQR)
Gamma-glutamyltransferase (μkat/L)	3.14 (1.92)	2.93 (5.00)	−0.11 (2.04)
Alkaline phosphatase (μkat/L)	1.96 (0.99)	2.30 (1.49)	−0.16 (1.36)
Alanine aminotransferase (μkat/L)	0.43 (0.57)	0.29 (1.14)	−0.11 (0.37)
Bilirubin (μmol/L)	7.00 (3.50)	6.00 (4.50)	−1.00 (4.00)
Phytosterols (μg/ml)	21.30 (10.40)	19.80 (7.00)	−3.40 (4.85)
Sitosterol (μg/ml)	12.60 (4.95)	9.44 (7.52)	−3.76 (4.56)
Lanosterol (μg/ml)	1.08 (0.51)	0.53 (1.52)	−0.55 (0.27)
Campesterol (μg/ml)	2.14 (1.19)	1.94 (0.41)	−0.30 (0.74)
Stigmasterol (μg/ml)	0.74 (0.51)	0.54 (0.49)	−0.17 (0.47)
C reactive protein (mg/L)	99.1 (107.70)	60.80 (91.70)	−41.20 (63.95)
IL-6 (pg/ml)	39.00 (66.45)	30.80 (30.2)	−5.80 (25.25)
IL-10 (pg/ml)	1.06 (1.27)	1.58 (2.01)	0.00 (1.52)
Tumor necrosis factor-α (pg/ml)	17.25 (4.90)	14.70 (5.6)	0.00 (2.31)

IQR, interquartile rank.

2.3. Variables

Different variables were established to study the association of inflammatory markers with LFB alterations in adult patients treated with PN, and their relationship with the presence of plasmatic PS. The following variables were analyzed in the univariant and multivariate models:

- Dependent variables: variations in GGT, ALT, and AP (differences between initial and final values).
- Independent variables: final values of:
 - Total PS and different PS fractions, such as beta-sitosterol, campesterol, lanosterol, and stigmasterol.
 - Inflammatory markers: CRP, IL-6, IL-10, and TNF-α.

2.4. Statistical analysis

A descriptive statistical analysis was performed using frequency tables for all variables. For continuous variables, descriptive parameters such as sample size, median and interquartile range (IQR) were used; for categorical variables, percentages were given.

Simple linear regression tests and a stepwise multiple linear regression with interactions were performed in order to establish differences between LFB values according to the presence of PS and inflammatory parameters, and also for achieving a better adjustment. To avoid a co-linearity effect among the different inflammatory variables, the model was adjusted by residuals.

Statistical significance was established at $p < 0.05$. A multivariate approach was used to study the relationship between LFB variations and PS, and their fractions, CRP, TNF-α and interleukin values, and the interactions between these variables, thus a linear regression following a stepwise model with inclusion criteria of $p < 0.2$ was performed. Data were processed using the SPSS-IBM v22 statistical package.

3. Results

The study group included 19 patients (73.7% men, median age 68 years – IQR: 14.5 and 76 kg – IQR: 8.4). The median number of days of PN administration prior to inclusion in the study was eight (IQR 6) and, during this period, patients received an O/S LE at 0.8 g/kg/day. All patients had digestive system pathology, with 73.68% having cancer (cecum, colonic, gastric, gastrointestinal stromal, pancreatic, rectal neoplasia, and peritoneal carcinomatosis). Other digestive entities presented were adhesions (5.26%), mesenteric ischemia (5.26%), morbid obesity (5.26%), and occlusion (10.53%).

Table 1 displays baseline (Day 0 or randomization) and final values (Day 7) of the analytical parameters in each study arm. Statistically significant differences were detected for baseline CRP values ($p = 0.04$) between both groups and a tendency toward significance for baseline ALT values ($p = 0.105$).

As we found in our RCT (15), on Day 7 after randomization, GGT, AP, beta-sitosterol, sitosterol, campesterol, lanosterol, and total PS significantly decreased in the FO group compared with the O/S group (**Table 1**).

When comparing each variable on Day 7 of treatment, statistically significant decreases in ALT were also found. TNF presented no significant changes, while in the FO group, CRP and IL-6 showed significant decreases and IL-10 showed a significant increase.

TABLE 2 Simple linear regression to analyze the association of liver function test variations and inflammatory parameters.

	Gamma-glutamyltransferase variation			Alkaline phosphatase variation			Alanine aminotransferase variation		
	R^2	B1 (CI 95%)	p	R^2	B1 (CI 95%)	p	R^2	B1 (CI 95%)	p
CRP	0.069	0.116 (−0.102 to 0.334)	0.277	0.227	0.212 (0.012 to 0.411)	0.039	0.159	0.159 (−0.160 to 0.411)	0.309
IL-6	0.001	0.018 (−0.230 to 0.267)	0.877	0.000	0.006 (−0.224 to 0.256)	0.963	0.000	−0.002 (0.364 to 0.360)	0.993
IL-10	0.174	0.211 (−0.024 to 0.4469)	0.075	0.100	0.160 (−0.086 to 0.407)	0.188	0.033	0.134 (−0.236 to 0.504)	0.455
TNF-α	0.269	0.740 (0.117 to 1.364)	0.023	0.149	0.554 (−0.122 to 1.231)	0.102	0.076	0.571 (−0.450 to 1.593)	0.254

CRP, C-reactive protein; TNF-α, tumor necrosis factor-α; R^2 , determination coefficient; B1, non-standard coefficient of regression slope; CI, confidence interval. Bold values represent the statistical significance.

Among the other LFBs, bilirubin values were not considered as no significant variation was observed. Day 7 GGT, ALT, AP, IL-6, IL-10, CRP, and TNF- α values, as well as the differences calculated, did not follow a normal distribution. Therefore, a Napierian transformation was performed and a normal distribution was achieved; the Kolmogorov–Smirnov test presented a value of $p = 0.200$.

Table 2 depicts the simple linear regression performed to analyze the association of LFB variations with inflammatory parameters (measured as plasmatic cytokine concentration and CRP). The following statistically significant associations were observed: GGT values increased with high TNF- α values and AP increased with high CRP values. ALT values did not present any significant association with increases in the inflammatory parameters studied.

Table 3 depicts the simple linear regression performed to analyze the association of LFB variation with plasmatic PS. Increases in GGT values were directly associated with statistically significant increases in total PS and certain fractions (sitosterol, lanosterol, and stigmasterol). Increases in AP did not associate with increases in PS or any PS fraction. Increases in ALT values were associated with increases in total PS and all their fractions studied, reaching statistical significance.

In the multiple linear regressions in stepwise analysis (**Table 4**), by adjusting the PS variables and their fractions with the cytokine and CRP variables, we found that the coefficient of determination R^2 was higher than in the univariate model, suggesting association between inflammation and plasmatic PS. In these models, we observed that increases in AP were associated with CRP, independently of the presence of any PS fraction; however, the associations observed with GGT and ALT showed differences. Higher GGT values were associated with IL-10 coexisting with total PS and sitosterol and campesterol fractions, and with TNF- α in the presence of sitosterol. In addition, higher GGT values were associated with the presence of stigmasterol and lanosterol, independently of the inflammatory situation. On the other hand, high ALT values were associated with CRP in the presence of campesterol, and with IL-6 in the presence of stigmasterol, as well as with the presence of lanosterol, independently of the inflammatory load.

4. Discussion

Our results show that clinical situations associated with inflammation can induce LFB alterations; meanwhile, the plasmatic accumulation of PS can cause GGT and ALT alterations. But the most relevant result observed, with a consistent determination coefficient, is that inflammation in the presence of plasmatic PS seems to have a synergistic effect in impairing liver function, mainly altering GGT but also ALT, with no influence on AP. In this study, we found that the LFB alteration pattern of hospitalized adult patients on short-term PN treatment was different from that described in patients on long-term PN. In the present work, high GGT and AP values were found, whereas, in a previous study (5) performed in adult patients with Home Parenteral Nutrition (HPN) and, therefore, with elevated plasma PS concentrations, we found much higher ALT and BI values, with no differences in GGT and AP. This could be explained by the fact that increases in GGT and AP emerge as early indicators of hepatic dysfunction, while ALT and BI are linked to hepatocellular damage (11). BI is

associated with intrahepatic cholestasis (17, 18) and 15 days of NP treatment are insufficient to appreciate any alteration in BI values. So, the differences observed in this study could be associated with the acute phase process of the pathology in hospitalized patients and the infectious and surgical aggressions that may occur during hospitalization.

Also, we found a positive association between plasmatic PS values (and their fractions) and GGT and ALT values, whereas this association was not seen for AP values (15). In another study in neonates with intestinal failure receiving long-term PN, Kurvinen et al. (19) also found that serum PS levels were

TABLE 3 Simple linear regression between variation in liver function biomarkers and total plasmatic phytosterols and their fractions 7 days after randomization and randomization day.

Variations in LFB parameters				
Ln	R^{2*}	Ln total phytosterol (b1**)	CI 95%	Sig.
Gamma-glutamyltransferase	0.22	0.57	0.02 to 1.12	0.043
Alkaline phosphatase	0.04	0.26	−0.03 to 0.87	0.385
Alanine aminotransferase	0.29	0.96	0.20 to 1.73	0.016
Ln	R^2	Ln sitosterol	CI 95%	Sig.
Gamma-glutamyltransferase	0.27	0.47	0.07 to 0.87	0.023
Alkaline phosphatase	0.09	0.27	−0.18 to 0.72	0.218
Alanine aminotransferase	0.31	0.73	0.17 to 1.30	0.014
Ln	R^2	Ln campesterol	CI 95%	Sig.
Gamma-glutamyltransferase	0.16	0.47	−0.07 to 1.02	0.085
Alkaline phosphatase	0.01	0.14	−0.45 to 0.74	0.624
Alanine aminotransferase	0.22	0.79	−0.02 to 1.56	0.044
Ln	R^2	Ln lanosterol	CI 95%	Sig.
Gamma-glutamyltransferase	0.45	0.27	0.11 to 0.42	0.002
Alkaline phosphatase	0.14	0.15	−0.04 to 0.34	0.114
Alanine aminotransferase	0.30	0.31	0.07 to 0.56	0.016
Ln	R^2	Ln stigmasterol	CI 95%	Sig.
Gamma-glutamyltransferase	0.33	0.22	0.06 to 0.38	0.010
Alkaline phosphatase	0.04	0.08	−0.12 to 0.27	0.407
Alanine aminotransferase	0.237	0.27	0.02 to 0.53	0.035

* R^2 , determination coefficient.

**b1, non-standard coefficient of ln (phytosterols) of regression straight.

LFB, liver function biomarker; CI, confidence interval; Ln, Napierian logarithm. Bold values represent the statistical significance.

TABLE 4 Multiple linear regression. Stepwise: differences between liver parameter variations and risk factors ($p < 0.2$).

Variable	GGT variation		AP variation		ALT variation	
	B [95% CI]	p	B [95% CI]	p	B [95% CI]	p
Total phytosterols					1.085 [0.358–1.813]	0.006
CRP			0.365 [0.152–0.577]	0.002		
IL-10 $\times$ total phytosterols	0.085 [0.024–0.145]	0.009			0.093 [–0.011 to 0.198]	0.076
TNF- α $\times$ total phytosterols	0.172 [0.073–0.271]	0.002				
R^2	0.577		0.435		0.424	
CRP			0.365 [0.152–0.577]	0.002	0.137 [0.041–0.233]	0.008
IL-10 $\times$ sitosterol	0.121 [0.050–0.193]	0.002				
TNF- α $\times$ sitosterol	0.159 [0.077–0.240]	0.001				
R^2	0.641		0.435		0.347	
Lanosterol	0.278 [0.155–0.400]	0.000			0.315 [0.067–0.563]	0.016
CRP			0.365 [0.152–0.577]	0.002		
IL-10	0.234 [0.078–0.390]	0.006				
R^2	0.662		0.435		0.298	
IL-6					0.341 [0.013–0.669]	0.042
IL-6 $\times$ campesterol	0.095 [–0.018 to 0.209]	0.095				
CRP			0.365 [0.152–0.577]	0.002		
CRP $\times$ campesterol					0.360 [0.164–0.557]	0.001
IL-10 $\times$ campesterol	0.327 [0.030–0.625]	0.033				
TNF- α	0.541 [0.006–1.077]	0.048				
R^2	0.569		0.435		0.458	
Stigmasterol	0.221 [0.100–0.342]	0.001				
IL-6 $\times$ stigmasterol					0.060 [0.006–0.113]	0.030
CRP			0.365 [0.152–0.577]	0.002		
IL-10	0.206 [0.047–0.365]	0.015				
TNF- α	0.520 [0.069–0.971]	0.027				
R^2	0.690		0.435		0.247	

Variables are considered as Napierian logarithm.

CI, confidence interval; GGT, gamma-glutamyltransferase; AP, alkaline phosphatase; ALT, alanine aminotransferase; B, constant in the model R^2 determination coefficient; CRP, C-reactive protein; IL-6, interleukin-6; IL-10, interleukin-10; TNF- α , tumor necrosis factor- α ; Bold means statistically significant.

positively associated with serum AST, ALT, and BI alterations, describing a different pattern of LFB alteration, but also a positive correlation with PS values.

It has been postulated that the hepatotoxic effect of PS takes place after long-term PN treatment (2, 4, 5, 9). However, this effect seems to also occur in patients receiving PN for shorter periods, such as critically ill patients, when inflammation is also present, and it appears to synergistically enhance the hepatotoxic effect of PS (1, 7). Furthermore, we observed different effects on LFBs based on the different PS fractions studied. Due to differences in the plasmatic clearance of PS, further complementary studies are required.

In this study, we assessed inflammation using a small series of parameters and considering different points of the inflammatory cascade. The stress injury response is characterized by an initial release of large amounts of proinflammatory cytokines IL-1 and TNF- α , which are primarily responsible for the production of other cytokines such as IL-6, the main acute phase cytokine (20–22). The proinflammatory cytokines TNF- α and IL-6 are produced from cells when the transcription factor NF- κ B is activated in

response to a variety of stimuli (23). The overregulation of TNF- α also stimulates the secretion of IL-6, which is the major inducer of acute phase reactants such as CRP (24), however, it has also anti-inflammatory properties, inhibiting the synthesis of TNF- α and IL-1 β (25). The initial inflammatory response is controlled by immunomodulatory mechanisms; anti-inflammatory cytokines, such as IL-10, are involved in this immune response, limiting the potentially harmful effect of the inflammatory reaction. However, under pathological conditions, the anti-inflammatory response may be insufficient to counteract the inflammatory activity or it may be overcompensated and, thus, inhibit the immune system (25). Due to the complexity of analyzing inflammation parameters studying all cytokines involved in the inflammatory cascade and their facility of laboratory analysis, we decided to start analyzing the principal ones involved in activation and regulation of the cascade, as mentioned above: TNF- α , CRP, IL-6, and IL-10.

Recent experimental studies (7, 8) have evaluated the association between PS values, particularly stigmasterol, and the inflammatory

response. There are some mechanisms described in these studies that could justify the association between inflammation and the presence of PS. Stigmasterol activation of Kupffer cells produces proinflammatory cytokines, which suppress nuclear receptor gene expression of transporters like the farnesoid X receptor (FXR), possibly contributing to cholestasis by suppressing the bile salt export pump (BSEP), thereby impairing the correct elimination of biliary salts (7). Other biological pathways under investigation include the activation of hepatic-based innate immunity mechanisms. Guthrie et al. (8) evidenced this synergy in an experimental study where they aimed to elucidate whether PS caused inflammation in hepatocytes or Kupffer cells independently or required co-stimulation by LPS. They concluded that PS alone do not cause the inflammatory response, but rather synergistically maximize the inflammatory response in Kupffer cells previously activated by LPS. Furthermore, the study of El Kasmi et al. (7) suggested that stigmasterol may enhance the inflammatory response in Kupffer cells previously activated by exposure to inflammatory mediators from bacterial translocation or sepsis. In both studies (7, 8), the PS fraction studied was stigmasterol, which is a compound of PN emulsions with a slow clearance, as we confirmed in our previous study (15), thereby conferring greater exposure to them.

As Guthrie et al. (8) postulated that PS alone were not significantly associated with liver inflammation, but that this could occur in states associated with sepsis, this association between PS and other clinical situations related to the inflammatory response cannot be ruled out. Medical situations, such as those occurring after surgery, could generate an immune response that could also interact at the cytokine level with Toll-like receptors (TLR4 type) (26) and, therefore, also act synergistically with plasmatic PS. Within such a framework, it is important to consider that, following surgery, excessive innate immune responses or failed adaptive immune responses can result in significant morbidity and mortality from systemic response syndrome, infection and sepsis.

As described by Alazawi et al. (27) tissue injury and infection are sensed by a group of protein receptors that can be activated by pathogen-associated molecular patterns and damage-associated molecular patterns, also known as alarmins, which are host molecules liberated as a result of tissue destruction. Membrane-spanning Toll-like receptors (26, 27) have been included among these molecular patterns described. The authors (27) finally concluded that local immune responses to surgery led to systemic pro-inflammatory and immunosuppressive phases that were temporally related and proportionate in magnitude.

Therefore, a better comprehension of these mechanisms could have implications for clinical study designs and should lead to the emergence of new research related to the presence of PS in patients treated with PN.

5. Conclusion

The interaction and possible synergy between the PS administered in PN and inflammatory mediators allow for new comprehensive approaches to PNALD: LFB elevation might be associated not only with the presence of PS but also with a hepatic inflammatory response that could add synergic effect.

Thus, a possible new strategy in PN treatment could be the use of FO LE, where possible; additional benefits would be the absence of PS and their anti-inflammatory activity.

This is a first approach that should be complemented with studies including a larger number of patients and more inflammatory markers.

6. Limitations

Considering the limitations of this study, it is important to highlight that this was not a primary study. Another important limitation is that this study included a small cohort of patients, with a small number of patients studied.

Another limitation was the need to perform a Napierian transformation to achieve a normal distribution in the initial results obtained.

It is also relevant to note that, in the previous RCT (15), the inflammatory state was not considered during randomization. In fact, there were significant differences in baseline CRP values between both arms of the study. For this reason, and given that we also previously demonstrated (16) that the value of phytosterols and their fractions was significantly associated with the type of emulsion used and with LFB alterations, to study the impact of the inflammatory state on LFB, we designed the statistical approximation for a single sample that grouped both arms adjusted for the plasmatic PS value.

The sub-study did not address the direct impact of FO emulsions (without PS) on inflammation indicators, but rather the relevance of inflammatory processes in LFB alterations.

Furthermore, in this study, we did not consider all cytokines involved in the inflammatory cascade, but we have shown an association between inflammation and alteration in LFBs.

Finally, we did not study other factors associated with PNALD in critical patients, although they usually require support with PN, because they were excluded from this study.

7. Clinical relevancy statement

This study sheds light on other factors involved in the liver damage of patients treated with PN, showing that clinical situations associated with inflammation can induce alteration of LFB; meanwhile, the plasmatic accumulation of PS alone can cause transaminase alteration, as previously demonstrated.

Data availability statement

The raw data supporting the conclusions of this article will be made available by the authors, without undue reservation.

Ethics statement

The studies involving human participants were reviewed and approved by the Ethical Committee of Bellvitge University Hospital.

The patients/participants provided their written informed consent to participate in this study.

Author contributions

MB, JL, EL, and AS-L contributed to the conception and design of the research and writing of the manuscript. JB, JC, and EP contributed to the final review of this manuscript. All authors critically revised the manuscript, agreed to be fully accountable for ensuring the integrity and accuracy of the work, read, and approved the final manuscript.

Acknowledgments

We thank all the health personnel involved in the care of these patients and the development of this study. We thank Maren White and Helena Kruyer for editorial support in the preparation of this manuscript. Related to funding sources, no institution or grant supported this study. We also thank

CERCA Programme/Generalitat de Catalunya for institutional support.

Conflict of interest

The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

Publisher's note

All claims expressed in this article are solely those of the authors and do not necessarily represent those of their affiliated organizations, or those of the publisher, the editors and the reviewers. Any product that may be evaluated in this article, or claim that may be made by its manufacturer, is not guaranteed or endorsed by the publisher.

References

- Zaloga G. Phytosterols, lipid administration, and liver disease during parenteral nutrition. *JPEN J Parenter Enter Nutr.* (2015) 39(1 Suppl.):39S–60S. doi: 10.1177/0148607115595978
- Clayton P, Whitfield P, Iyer K. The role of phytosterols in the pathogenesis of liver complications of pediatric parenteral nutrition. *Nutrition.* (1998) 14:158–64. doi: 10.1016/S0899-9007(97)00233-5
- Gura K, Duggan C, Collier S, Jennings R, Folkman J, Bistrian B, et al. Reversal of parenteral nutrition-associated liver disease in two infants with short bowel syndrome using parenteral fish oil: implications for future management. *Pediatrics.* (2006) 118:E197–201. doi: 10.1542/peds.2005-2662
- Ellegård L, Sunesson A, Bosaeus I. High serum phytosterol levels in short bowel patients on parenteral nutrition support. *Clin Nutr.* (2005) 24:415–20. doi: 10.1016/j.clnu.2005.01.001
- Llop J, Virgili N, Moreno-Villares J, García-Peris P, Serrano T, Forga M, et al. Phytosterolemia in parenteral nutrition patients: implications for liver disease development. *Nutrition.* (2008) 24:1145–52. doi: 10.1016/j.nut.2008.06.017
- Carter B, Taylor O, Prendergast D, Zimmerman T, Von Furstenberg R, Moore D, et al. Stigmasterol, a soy lipid-derived phytosterol, is an antagonist of the bile acid nuclear receptor FXR. *Pediatr Res.* (2007) 62:301–6. doi: 10.1203/PDR.0b013e3181256492
- El Kasmi K, Anderson A, Devereaux M, Vue P, Zhang W, Setchell K, et al. Phytosterols promote liver injury and Kupffer cell activation in parenteral nutrition-associated liver disease. *Sci Transl Med.* (2013) 5:206ra137. doi: 10.1126/scitranslmed.3006898
- Guthrie G, Tackett B, Stoll B, Martin C, Olutoye O, Burrin DG. Phytosterols synergize with endotoxin to augment inflammation in Kupffer cells but alone have limited direct effect on hepatocytes. *JPEN J Parenter Enter Nutr.* (2018) 42:37–48. doi: 10.1177/0148607117722752
- Nandinava P, Carlson S, Chang M, Cowan E, Gura K, Puder M. Treatment of parenteral nutrition-associated liver disease: the role of lipid emulsions. *Adv Nutr.* (2013) 4:711–7. doi: 10.3945/an.113.004770
- Moreno Villares J. Complicaciones hepáticas asociadas al uso de nutrición parenteral. *Nutr Hosp.* (2008) 23(Suppl. 2):25–33.
- Llop-Talaveron J, Badia-Tahull M, Lozano-Andreu T, Suarez-Lledo A, Leiva-Badosa E. Risk factors of hepatic function alterations in hospitalized adult patients treated with short-term parenteral nutrition receiving the same lipid composition at the same dose. *Lipids Health Dis.* (2018) 17:267. doi: 10.1186/s12944-018-0912-4
- Lee W, Sokol R. Intestinal microbiota, lipids and the pathogenesis of the intestinal failure-associated liver disease. *J Pediatr.* (2015) 167:519–26. doi: 10.1016/j.jpeds.2015.05.048
- Vaquero Alonso C, Mesejo A, Acosta Escribano J, Ruiz Santana S. Management of parenteral nutrition in intensive care units in Spain. *Nutr Hosp.* (2013) 28:1498–507.
- Grau T, Bonet A, Rubio M, Mateo D, Farré M, Acosta J, et al. Liver dysfunction associated with artificial nutrition in critically ill patients. *Crit Care.* (2007) 11:R10. doi: 10.1186/cc5670
- Llop Talaveron J, Badia-Tahull M, Lozano-Andreu T, Rigo-Bonin R, Virgili-Casas N, Farran –Teixidó L, et al. Phytosterolemia and gamma-glutamyltransferase in adults with parenteral nutrition: fish versus vegetal lipids, randomized clinical trial. *Nutrition.* (2020) 70:110587. doi: 10.1016/j.nut.2019.110587
- Llop-Talaveron J, Leiva-Badosa E, Novak A, Rigo-Bonin R, Ticó-Grau J, Suñé-Negre J, et al. Phytosterolaemia associated with parenteral nutrition administration in adult patients. *Br J Nutr.* (2020) 123:1365–72. doi: 10.1017/S0007114520000574
- Vanwijngaerden Y, Langouche L, Brunner R, Debaveye Y, Gielen M, Casaer M, et al. Withholding parenteral nutrition during critical illness increases plasma bilirubin but lowers the incidence of biliary sludge. *Hepatology.* (2014) 60:202–10. doi: 10.1002/hep.26928
- Siddique A, Kowdley K. Approach to a patient with elevated serum alkaline phosphatase. *Clin Liver Dis.* (2012) 16:199–229. doi: 10.1016/j.cld.2012.03.012
- Kurvinen A, Nissinen M, Andersson S, Korhonen P, Ruuska T, Taimisto M, et al. Parenteral plant sterols and intestinal failure-associated liver disease in neonates. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* (2012) 54:803–11. doi: 10.1097/MPG.0b013e3182474118
- Mayer J, Rau B, Gansauge F, Beger H. Inflammatory mediators in human acute pancreatitis: clinical and pathophysiological implications. *Gut.* (2000) 47:546–52. doi: 10.1136/gut.47.4.546
- Calder P. Marine omega-3 fatty acids and inflammatory processes: effects, mechanisms and clinical relevance. *Biochim Biophys Acta.* (2015) 1851:469–84. doi: 10.1016/j.bbalip.2014.08.010
- Serhan C. Pro-resolving lipid mediators are leads for resolution physiology. *Nature.* (2014) 510:92–101. doi: 10.1038/nature13479
- Hayden MS, Ghosh S. Regulation of NF- κ B by TNF family cytokines. *Semin Immunol.* (2014) 26:253–66. doi: 10.1016/j.smim.2014.05.004
- Heinrich P, Castell J, Andus T. Interleukin-6 and the acute phase response. *Biochem J.* (1990) 265:621–36. doi: 10.1042/bj2650621
- De Pablo Sanchez R, Montserrat Sanz J, Prieto Martin A, Reyes Martin E, Álvarez de Mon Soto M, Sánchez García M. Balance entre citocinas pro y antiinflamatorias en estados sépticos. *Med Intensiva.* (2005) 29:151–8. doi: 10.1016/S0210-5691(05)74222-4
- Akira S, Takeda K. Toll-like receptor signalling. *Nat Rev Immunol.* (2004) 4:499–511. doi: 10.1038/nri1391
- Alazawi W, Pirmadjid N, Lahiri R, Bhattacharya S. Inflammatory and immune responses to surgery and their clinical impact. *Ann Surg.* (2016) 264:73–80. doi: 10.1097/SLA.0000000000001691

- Resumen artículo 2:

(Introducción) La esofagectomía es una cirugía mayor con un alto grado de catabolismo, y una respuesta inflamatoria acompañada de una alta morbilidad y una mortalidad significativa. El soporte nutricional postoperatorio con AG $\omega 3$ vía enteral ha demostrado ser efectivo a pesar de su baja tolerancia. Existen pocos ensayos clínicos que evalúen la administración endovenosa de estos AG $\omega 3$ en estos pacientes. Proponemos estudiar el efecto de combinar la administración de una emulsión lipídica de aceite de pescado al soporte nutricional enteral estándar. *(Material y métodos)* Se trata de un estudio prospectivo, unicéntrico, randomizado, doble ciego en pacientes esofagectomizados, y tratados postoperatoriamente con una emulsión lipídica de AG $\omega 3$ o una mezcla de AG $\omega 6$ de cadena larga (LCT) y cadena media (MCT) al 50%. Estas emulsiones serán añadidas al soporte nutricional estándar y será administradas en infusión continua hasta completar 5 días de tratamiento. Los pacientes serán randomizados 1:1:1 en el grupo A recibiendo 0.4 g/kg/día de emulsión lipídica de aceite de pescado y 0.4 g/kg/día de la emulsión lipídica de la mezcla de LCT/MCT (hasta una dosis total de 0.8 g/kg/día de emulsión lipídica); grupo B recibiendo 0.8 g/kg/día de emulsión lipídica de aceite de pescado y el grupo C recibiendo 0.8 g/kg/día de emulsión lipídica de LCT/MCT. EL principal objetivo es determinar si la administración intravenosa durante 5 días de emulsión lipídica de aceite de pescado es efectiva en normalizar los valores de IL6 comparado con las emulsiones LCT/MCT, y si una dosis de 0.8 g/kg/día es más efectiva que la dosis de 0.4 g/kg/día. Los objetivos secundarios incluyen otros marcadores inflamatorios como la PCR, TNF- α e IL10, así como parámetros de morbilidad, seguridad, nutrición y mortalidad. Las muestras serán extraídas en el momento en que la cirugía está indicada, y en los días 0, 1, 3, 5 y 21 postintervención quirúrgica para determinar los parámetros inflamatorios, nutricionales, hepáticos y de seguridad. Además, se llevará a cabo un seguimiento clínico durante la hospitalización y hasta un año después de la cirugía. *(Discusión)* Existen pocos estudios evaluando la administración de AG $\omega 3$ vía intravenosa en pacientes esofagectomizados. Este estudio propone investigar el efecto de combinar la administración endovenosa de emulsiones lipídicas de pescado al soporte nutricional enteral estándar. Los principales beneficios potenciales son la inclusión rápida de los lípidos a las membranas celulares y a la cascada inflamatoria, y el uso de un único farmaconutriente.

Clinical, randomized, double blind clinical trial to study the effect of parenteral supplementation with fish oil emulsion in the nutritional support in esophagectomized patients

Ana Suárez-Lledó^{a,*}, Elisabet Leiva-Badosa, PhD^a, Josep M. Llop-Talaveron, PhD^a, Mónica Fernández-Alvarez^a, Leandre Farran-Teixidor, PhD^b, Mónica Miró-Martín, PhD^b, Nuria Virgili-Casas, PhD^c, Glòria Creus-Costas^c, Jordi Bas-Minguet, PhD^d, Elisabet Poyatos-Canton^d, Sergio Navarro-Velazquez^d, María B. Badia-Tahull, PhD^a

Abstract

Introduction: Esophagectomy is a major surgery with a high degree of catabolic and post-surgical inflammatory response accompanied by high morbidity and significant mortality. Post-surgical nutritional support via enteral administration of ω -3 fatty acids has been seen to be effective although its bad tolerance. There are few clinical trials with parenteral ω -3 fatty acids in these patients. We propose to investigate the effect of combining a parenteral fish oil lipid emulsion with the standard enteral nutrition (EN) support.

Materials and methods: Prospective, single-center, randomized, double-blind study in esophagectomized patients, and treated after surgery with parenteral lipid emulsions of ω -3 fatty acids or a mixture of ω -6 long-chain triglycerides/short-chain triglycerides 50%. These emulsions will be added to the standard nutritional support in continuous infusion until 5 days of treatment have been completed. Patients will be randomized 1:1:1 in Group A receiving 0.4 g/kg/d of fish-oil lipid emulsion and 0.4 g/kg/d of a lipid emulsion mixture of ω -6 long-chain fatty acids (LCT) plus medium-chain fatty acids (MCT) (total dose of 0.8 g/kg/d of lipid emulsion); Group B receiving 0.8 g/kg/d of fish oil lipid emulsion and Group C receiving 0.8 g/kg/d of LCT/MCT emulsion.

The main objective is to determine whether 5 days administration of intravenous ω -3 fatty acid lipid emulsion is effective in normalizing interleukin-6 levels compared with LCT/MCT emulsions, and whether a 0.8 g/kg/d dose is more effective than 0.4 g/kg/d. Secondary outcomes include other inflammatory markers such as C-reactive protein, tumor necrosis factor alpha and interleukin-10, and parameters of morbidity, safety, nutrition and mortality.

Data will be collected in a database where patients will be codified with an assigned consecutive number, avoiding the use of any clinical history number or initials, and thereby ensuring data protection. All participating patients will have signed an informed consent form following the recommendations of RD 223/04. Clinical treatment will be in accordance with good clinical practice. Confidentiality will be guaranteed following the Organic Law of Personal Data Protection 15/99. This trial has been approved by the Ethics Committee of Clinical Investigation of our Hospital and by the Spanish Agency of Drugs and Sanitary Products, see document of ethical approval as Supplemental Digital Content in the submission, <http://links.lww.com/MD/G205>.

ASL, MFA, MMM, GCC, JBM, EPC, SNV have no competing interests to declare. MBT has received payment for development of educational presentations including service on speakers' bureaus from Baxter and Fresenius Kabi in the context of educational sessions (approximately 8 hours every year). MBT has also received payment for Congress subscriptions and accommodation (1 European congress every year) from Fresenius Kabi. JLT has received payment for development of educational presentations including service on speakers' bureaus from Baxter and Fresenius Kabi in the context of educational sessions (approximately 8 hours every year). JLT has also received payment for Congress subscriptions and accommodation (ESPEN European Congress 2015 and 2018) from Fresenius Kabi. NVC has received payment for development of educational presentations including service on speakers' bureaus from Shire. NVC also has received payment for Congress subscriptions and accommodation from Nutricia and Nestlé. MBT, JLT, ELB, JLT and NVC received a grant from the Ministry of Economy, Industry and Competitiveness, which is part of the State Research Agency, through the project AES-FIS PI14/00706 (15FIS026), and also received a grant from the Spanish Society of Hospital Pharmacists through the project AISEFH PR030/14 (14PSJ009). Both projects take place in the Hospital University of Bellvitge.

This study will be funded by a pharmaceutical laboratory not related to the products used in this study or involved in the conduct of the study.

The authors report no conflicts of interest.

Supplemental Digital Content is available for this article.

The datasets generated during and/or analyzed during the current study are available from the corresponding author on reasonable request.

^a Pharmacy Department, ^b General and Digestive Surgery Department, ^c Endocrinology and Nutrition Department, ^d Immunology Laboratory, Bellvitge Hospital, University of Barcelona-IDIBELL, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, Spain.

* Correspondence: Ana Suárez-Lledó, Pharmacy Department, Hospital Universitari de Bellvitge, University of Barcelona-IDIBELL, C/ Feixa Llarga s/n, 08907 L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, Spain (e-mail: tsuarez@bellvitgehospital.cat).

Copyright © 2021 the Author(s). Published by Wolters Kluwer Health, Inc.

This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution License 4.0 (CCBY), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

How to cite this article: Suárez-Lledó A, Leiva-Badosa E, Llop-Talaveron JM, Fernández-Alvarez M, Farran-Teixidor L, Miró-Martín M, Virgili-Casas N, Creus-Costas G, Bas-Minguet J, Poyatos-Canton E, Navarro-Velazquez S, Badia-Tahull MB. Clinical, randomized, double blind clinical trial to study the effect of parenteral supplementation with fish oil emulsion in the nutritional support in esophagectomized patients. *Medicine* 2021;100:25(e26426).

Received: 11 May 2021 / Accepted: 3 June 2021

<http://dx.doi.org/10.1097/MD.00000000000026426>

Samples will be collected at the time when surgery is indicated and on days 0, 1, 3, 5 and 21 to determine inflammatory, nutritional, hepatic and safety parameters. In addition, clinical follow-up will be continued throughout the hospital admission and up to 1 year after surgery.

Discussion: Studies of ω -3 fatty acids administered parenterally in esophagectomized patients are scarce. This study proposes to investigate the effect of combining fish-oil lipid emulsions administered parenterally with EN support. Potential benefits include fast incorporation of lipids to the cellular membranes and to the inflammatory cascade, and the use of only 1 pharmaconutrient.

Trial Registration: FAR-NP-2017-01 EudraCT number: 2016-004978-17.

<https://reec.aemps.es/reec/public/detail.html> searching the EudraCT number.

Version Identifier: Version 2, 08/06/2017.

Abbreviations: BMI = body mass index, EN = enteral nutrition, EPG = esophagectomy, IC = informed consent, IL-10 = interleukin-10, IL-6 = interleukin-6, IL-8 = interleukin-8, LCT = ω -6 long-chain fatty acids, MCT = medium-chain fatty acids, SPIRIT = Standard Protocol Items: Recommendations for Interventional Trials, TNF- α = tumoral necrosis factor- α .

Keywords: anti-inflammatory, esophageal cancer, esophagectomy, fish-oil, immunomodulation, omega-3

1. Introduction

Esophageal cancer incidence increases with age, is more prevalent in men and is associated with risk factors such as smoking habit, obesity and alcoholism.^[1]

This cancer is frequently associated with protein-energy malnutrition^[2] and usually has a poor prognosis due to late presentation and diagnosis, as well as patients not meeting criteria for curative treatment at the time of diagnosis. About 1 in 5 patients needs surgical resection.

Esophagectomy (EPG) is a major surgical intervention which involves total or partial esophageal resection and restoration of gastrointestinal continuity.^[1] Despite improvements in perioperative care, EPG continues to be associated with high rates of morbidity and mortality.^[1,2] In fact, post-operative complications are common, including both primary surgical events, such as anastomosis dehiscence or chylothorax, and adverse medical events, principally pneumonia.^[1,2]

Nutritional support therapy is important in these patients due to the malnutrition associated with this pathology. Additionally, some enterally administered pharmaconutrients have been shown to be effective in the reduction of post-operative complications.^[2] Recent studies show that early enteral nutrition (EN) has other benefits: it increases immunocompetence, reduces infection rates and maintains intestinal functionality and structure. EN is cheaper and safer than parenteral nutrition, however post-operative EN is associated with tolerance problems such as diarrhea, abdominal distension, and paralytic ileus or nausea, and only 50 percent of patients achieve their nutritional objective.^[3] Sometimes, symptoms become worse when caloric intake is increased, and EN discontinuation may be necessary.^[4]

Omega-3 fatty acids, the principal components of which are eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid, are one of the pharmaconutrients with beneficial effects in post-operative morbidity. They are essential polyunsaturated fatty acids and fish oil derivatives. Their administration can reduce proinflammatory cytokine production and regulate eicosanoid synthesis.^[5–7] Immunomodulation with ω -3 fatty acid based nutritional therapy has demonstrated benefits in reducing infectious post-operative complications and length of stay in elective gastrointestinal surgery patients, particularly in those who present with preoperative malnutrition.^[8,9] The enteral administration of ω -3 fatty acids in esophagectomized patients has been assessed in different studies.^[3,10–12] These assays verify the variability in the

assimilation of ω -3 fatty acids when they are administered enterally, and show different results in relation to post-operative morbidity. However, 2 meta analyses^[13,14] conclude that enteral immunonutrition improves patient's morbidity without modifying their mortality.

The physiological role of ω -3 fatty acids is extensively reported, not only in maintaining nutritional homeostasis but also in the resolution of inflammatory mechanisms^[15] and in the course of inflammatory pathologies such as atherosclerosis or cancer. The effects of ω -3 fatty acid administration in the metabolic response are still being explored and discovered. Due to their protective effect in inflammatory processes such as colitis, ischemia-reperfusion syndrome, pain, sepsis or acute pulmonary pathology, the role of ω -3 fatty acids is relevant in artificial nutrition support.

PUFAs are precursors of proinflammatory as well as anti-inflammatory secondary messengers, and the physiological response produced depends on the balance of the lipid composition of the membrane. The eicosanoids derived from these polyunsaturated fatty acids present receptors in different kinds of cells executing different physiological functions. The study of these secondary messengers in the esophagectomized patient, may establish their correlation with the patient's clinical pathway depending on the capacity of the ω -3 fatty acids to modulate these secondary messengers.

Due to their iso-osmolality, intravenous administration of lipid emulsions (LE) does not require a central line thereby avoiding any extra invasive treatment for the patient. In fact, LE may have protective properties for the vascular wall. Moreover, in patients considered for the study, the LE could be administered simultaneously with EN, so that gastrointestinal tract stimulation will not be interrupted, and the caloric goal achieved.

Studies of ω -3 fatty acids administered parenterally in esophagectomized patients are poorly reported in the literature. This study proposes to investigate the effect of combining fish-oil lipid emulsions administered parenterally with EN support in the framework of a randomized clinical trial. The difference between this approach and previous published studies is 2-fold:

- Parenteral administration facilitates fast incorporation of lipids to the cellular membranes, and consequently to the inflammatory cascade.^[16]
- Use of only 1 parenteral pharmaconutrient (ω -3 fatty acids) facilitates the caloric goal and enables the study of the immunomodulatory effect of 1 nutrient without interference

from other nutrients. When immunonutrition is administered enterally, the commercialized products available are combinations of different immunonutrients. Lipid emulsion comprising combined long-chain ω -6 long-chain fatty acids (LCT) and medium-chain fatty acids (MCT) is proposed as a control lipid to compare the effects on immunomodulation. These emulsions have the same physical appearance as ω -3 lipid emulsion. The LCT emulsions have an active role in the immunological system but are sensitive to peroxidation, whereas MCT emulsions do not participate in the immune response and are not sensitive to peroxidation, so in consequence the combination of both has no immunomodulatory effect.^[17]

2. Methods

This trial is a prospective, single-center, randomized, double-blind study in patients diagnosed with esophageal cancer who post-EPG are treated with a lipid emulsion of ω -3 fatty acid or a mixture of ω -6 long-chain triglycerides/short-chain triglycerides 50%.

2.1. Study objectives

The main objective of this study is:

- To establish if the endovenous administration of ω -3 fatty-acid fish-oil lipid emulsions for 5 days in esophagectomized patients is effective in reducing inflammation – measured as seric concentration of interleukin-6 (IL-6) – compared to the administration of lipid emulsions of LCT/MCT. Additionally, to determine if doses of 0.8 g/kg/d are more effective than doses of 0.4 g/kg/d in the normalization of IL-6.

The secondary objectives aim to determine if the intravenous administration of ω -3 fatty-acid fish-oil lipid emulsions for 5 days in esophagectomized patients shows differences compared with the administration of LCT/MCT lipid emulsion with regard to:

- Seric concentration of other inflammatory parameters: C-reactive protein, tumoral necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-10 (IL-10), interleukin-8 (IL-8) and soluble interleukin-2 receptor. In addition, in the follow-up, whether these markers, alone or in combination, show equal or greater efficacy of effect on the inflammatory response compared to IL-6.
- Post-operative complications: suture dehiscence, chylotorax, pneumonia and other infections.
- Safety, measured as hepatic impairment and alterations in coagulation parameters.
- Nutritional parameters: albumin, prealbumin and lymphocytes.
- Mortality: evaluated at hospital admission and at 1 year post-surgical intervention.

2.2. Study design

Prospective, unicentric, randomized, double-blinded study in patients with esophageal cancer and esophagectomized by the Ivor-Lewis or McEwan techniques. The study will be carried out in accordance with the good clinical practice in our hospital.

All participants will receive a lipid emulsion by continuous infusion in addition to EN support for 5 days post-surgery. The standard EN support will be initiated with Impact Neutre 500 ml (a normocaloric, hyperproteic and immunomodulatory diet

composed of 3.9g of lipids in each 100ml, 1.8g of MCT/100ml, 0.61g of ω -6 fatty acids/100ml and 0.6g of ω -3 fatty acids/100ml, with a caloric input of 144 kcal/100ml daily); it will be initiated at 21 ml/h and titrated to 1500 ml daily. When the body mass index (BMI) is greater than 25, the ideal adjusted body weight will be applied following the formula: “Ideal adjusted body weight = ideal body weight + (actual body weight - ideal body weight) * 0.25 (if BMI 26–30) or *0.5 (if BMI > 30)”.

Group A will receive a lipid emulsion mixture of 0.4 g/kg/d of fish-oil and 0.4 g/kg/d of LCT/MCT, Group B will receive 0.8 g/kg/d of fish-oil lipid emulsion and Group C will receive a lipid emulsion mixture of 0.8 g/kg/d of LCT plus MCT 50% (view at Fig. 1, which illustrates the diagram flowchart of this study)

This study will be conducted in accordance with Good Clinical Practice and this protocol follows the Standard Protocol Items: Recommendations for Interventional Trials (SPIRIT) checklist (Fig. 2 and Additional file 1, which shows the suitability of this study with the SPIRIT guidelines, Supplemental Digital Content, <http://links.lww.com/MD/G206>).

2.2.1. Study population. Patients diagnosed with esophageal cancer and candidates for EPG by the Ivor-Lewis or MacEwan techniques, and who meet the following **inclusion criteria**:

1. 18 years old or older, any gender and any race.
2. Willing and able to give their written informed consent (IC) for the study. If a subject is unable to give written IC, his legal representative may do so in his/her place.
3. Having access to the digestive tract.

Patients who meet the following **exclusion criteria** will not be chosen:

1. Hypersensitivity type 1 or idiosyncratic reactions to any of the lipid emulsion components.
2. Pregnant or breastfeeding women.
3. Plasmatic triglycerides concentration >3 mmol/L.
4. In receipt of chronic treatment with corticosteroids or immunosuppressants in the last month.
5. HIV diagnosis.
6. Transplanted.
7. Hepatic impairment classified as Child-Pugh grade B (significant functional compromise) or grade C (decompensated disease).

2.2.1.1. Subject and/or treatment withdrawal criteria. Patients can voluntarily refuse to continue in the study at any time. In addition, presentation of any adverse effect related to the treatment will lead to a treatment withdrawal and to exclusion from the study.

All patients who present with surgical complications classifiable as grade IV of the Dindo-Clavien classification^[18] will be excluded from the study.

2.2.2. Patients recruitment, randomization and allocation. All patients allocated for EPG following medical criteria, and those who meet the inclusion criteria will be candidates to participate in the trial.

The surgical team will be responsible for communicating the possibility of participating in this trial when IC is obtained for the surgical intervention. IC for participation in this trial will be collected before randomization.

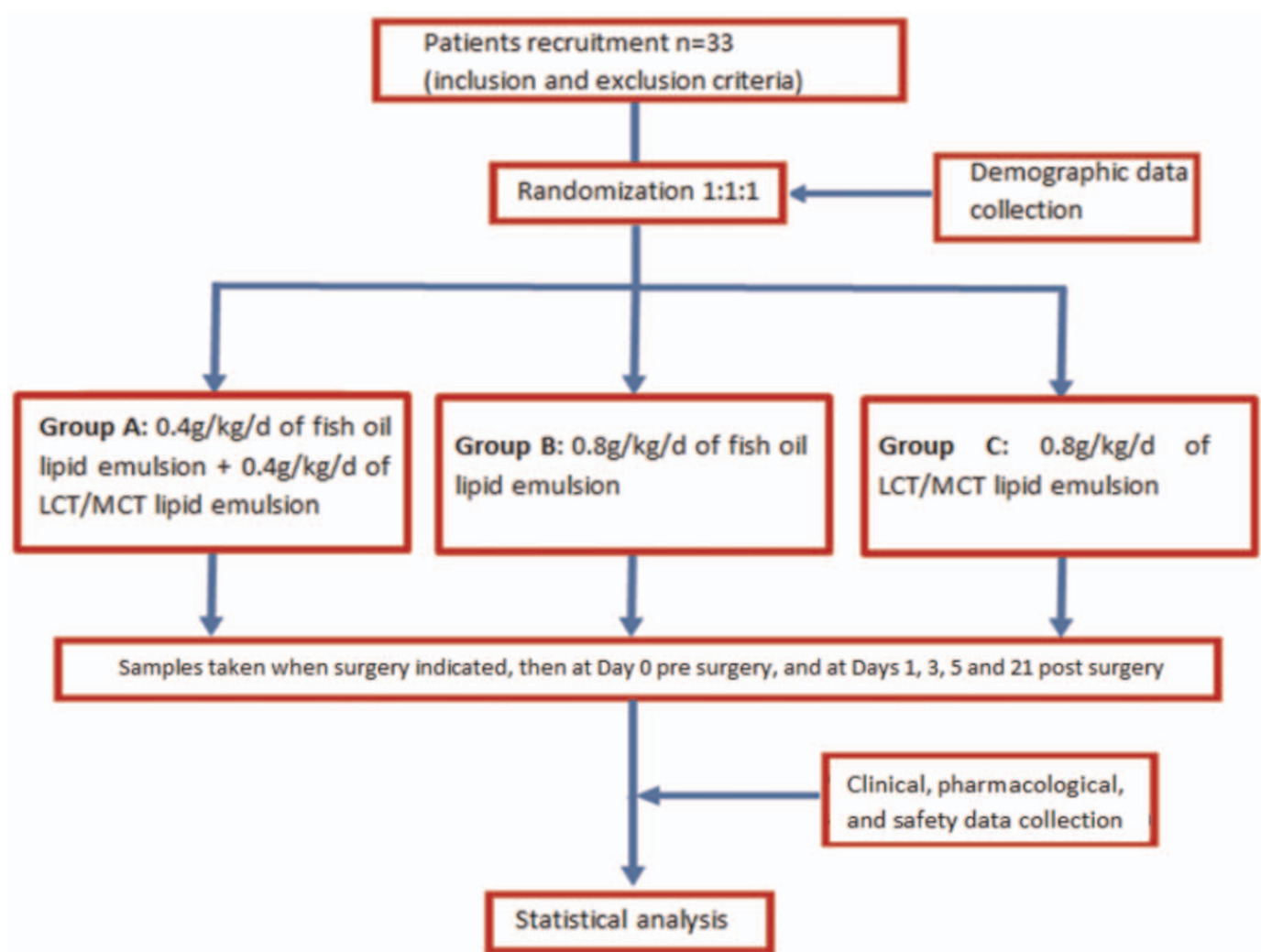


Figure 1. Study design flow chart.

Subjects will be randomized to 3 groups (1:1:1) by a pharmaceutical researcher after recruitment by the surgical team:

- Group A will receive 0.4 g/kg/d of fish-oil LE and 0.4 g/kg/d of a LE mixture LCT/MCT receiving a total dose of 0.8 g/kg/d of LE over 5 days post-surgery,
- Group B will receive 0.8 g/kg/d of fish-oil LE,
- And Group C will receive 0.8 g/kg/d of a LE mixture of LCT/MCT 50%.

This allocation will be blind for all patients and health personnel. The allocation sequence (computer-generated random numbers) will be generated by the pharmaceutical researcher and it will be performed by randomized blocks permuted with the block size defined at random. In the first step, blocks of size 3 with possible sequences ABC, ACB, CAB and CBA, and size 6 will be defined. In a second step the clusters will be randomized, and in a third step the sequences will be randomized within the blocks. This method ensures that the groups are balanced throughout the study, and that the researcher cannot predict the sequence. The pharmaceutical researcher will be responsible for patient assignment to the corresponding intervention group, and will also assign a numbered patient identification code for each patient in the trial. The composition of the emulsion administered

to each patient will only be known by: the pharmaceutical researcher responsible for clinical trials, the pharmaceutical researcher who will validate its conduct, and the personnel who will conduct it.

2.2.3. Number of participants subjects and trial duration: Recruitment will last a total of 24 months from the approval date. Each subject will participate in the trial for a year post-surgical intervention.

On the basis of the results obtained and as referenced by Furukawa et al^[19] (a study of the values of IL6 in esophagectomized patients who received parenteral nutrition with ω -6 fatty acids or without lipids), and considering that the effect of administration of fish-oil emulsion (with ω -3 fatty acids) will be similar to the non-administration of ω -6 fatty acids, a sample size of 33 patients is estimated for 80% of potency and 5% of alpha error with 10% of anticipated losses.

2.3. Study variables

The main variable of this study is the variation of seric concentration levels of IL6 at randomization and on days 1, 3,

	STUDY PERIOD							
	Enrolment	Allocation	Post-allocation					Close-out
TIMEPOINT**	-t ₁	0	t ₁	t ₂	t ₃	t ₄	etc.	t _x
ENROLMENT:								
Eligibility screen	X							
Informed consent	X							
Allocation		X						
INTERVENTIONS:								
[Intervention A]			X					
[Intervention B]			X					
[Intervention C]			X					
ASSESSMENTS:								
[List baseline variables]	X	X						
[List outcome variables]				X	X	X	etc.	X
[List other clinical data variables]			X	X	X	X	etc.	X

Figure 2. Standard Protocol Items: Recommendations for Interventional Trials (SPIRIT) flowchart.

5, 21 post-surgery in esophagectomized patients receiving fish-oil lipid emulsions parenterally for 5 days compared with those receiving LCT/MCT emulsions.

The secondary variables will examine whether intravenous administration of fish-oil lipid emulsions instead of LCT/MCT for 5 days leads to differences from randomization and on days 1, 3, 5 and 21 post-randomization with respect to:

- Seric concentrations of inflammatory markers: RCP, TNF- α , IL-10, IL-8 and soluble interleukin-2 receptor.
- Morbidity measured as post-operative complications: suture dehiscence, chylotorax, pneumonia and other infections.
- Safety measured as hepatic impairment (total bilirubin, alanin-aminotransferase, aspartate-amino transferase, gammaglutamil transferase, alkaline phosphatase) and alteration in coagulation parameters (INR, prothrombin time, platelet count).
- Nutritional parameters: albumin, prealbumin and lymphocytes.
- Mortality measured for a year after surgical intervention.

2.4. Treatments used in the trial

2.4.1. Research drugs. The fish-oil emulsion employed in the study is commercialized as Omegaven, and the mixture emulsion of LCT/MCT is commercialized as Lipofundina

Lipids emulsions will be prepared at the Pharmacy Department with the same aseptic conditions used for NP (in a laminar flow cabinet). They will be delivered ready for administration in a multilayer bag, and will be stored and conserved in accordance with the normal procedures of the department of Pharmacy. The double blind will be facilitated by the identical galenic presentation of the lipid emulsions.

Emulsions will be dispensed when the trial recipe used in the University Hospital of Bellvitge is finalised.

2.4.2. Others concomitant treatments. During this trial both the patient's usual medication and any support medication needed during admission will be maintained as usual.

2.5. Data collection

2.5.1. Demographic, pharmacological, clinical and analytical data. Demographics, clinical and analytical data generated

following normal clinical practice will be collected and recorded in the Data Collection Logbook.

Demographic data: age, gender, body weight, height and BMI will be recorded.

Pharmacological data: any adjuvant chemotherapy received by a patient after trial treatment will be recorded specifying the treatment scheme.

2.5.1.1. Analytical data.

- Inflammatory parameters: values of IL-6, RCP, TNF- α , IL-10, IL-8 y CD25 on days 0, 1, 3, 5 and 21 post-surgery will be recorded. These values have been selected according to what is reported in the literature in similar studies.^[19–25] Also, these same values will be recorded pre-operatively at the time surgical intervention is indicated to show the patient's baseline inflammatory status.
- Nutritional parameters: albumin, prealbumin and lymphocytes at the time surgical intervention is indicated and on days 0, 1, 3, 5 and 21.
- Hepatic parameters: total bilirubin, alanin-aminotransferase, aspartat aminotransferase, gammaglutamil transpherase and alkaline phosphatase at the time surgical intervention is indicated and on days 0, 1, 3, 5 and 21.
- Safety: INR, prothrombin time and platelet count at the time surgical intervention is indicated and on days 0, 1, 3, 5 and 21.

The total number of blood extractions per patient will be 6. Clinical data: the following data will be recorded:

- Post-surgery complications such as chylothorax, dehiscence, pneumonia and other infections.
- Mortality: from the day of surgery to 1 year following surgery.
- Nutritional support: the amount of EN received by each patient will be recorded to determinate total calories administered.

2.5.1.2. Quantification of cytokines.

- Sample collection: Samples will be centrifugated at 700×g an hour post-extraction. Samples will be aliquoted and stored frozen at -80°C until analysis (1 year). Cytokine values will be determined by Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay (ELISA).

2.6. Response assessment

2.6.1. Statistical analysis. Descriptive statistics will be employed for all collected variables data, such as baseline values for inflammatory, nutritional, hepatic and safety parameters, in frequency tables. For continuous variables, statistical descriptions will be used (n, average, standard deviation, value range and median), meanwhile grouped percentages will be used for categorical variables.

The main objective is to establish the difference between basal values of inflammatory parameters and values at day 5 post-randomization, and to assess differences between days 1, 3 and 21. The secondary objectives are to establish the difference between basal values of morbidity, safety and nutritional parameters and those values at day 5 post-randomization.

Significance will be calculated using Student's *t* test for matching data or Wilcoxon-test (non-parametric test) depending on whether normality can be assumed or not. To establish the differences among the 3 groups for the same period of time, Student's *t* test (parametric test) or Mann Whitney *U* test

(non-parametric test) will be used, depending on whether normality can be assumed or not. For categorical variables, the chi-square test or the Fisher test will be used when necessary.

The significance level will be established with a 95% confidence interval (CI). Data will be processed with SPSS v 19.

2.7. Adverse events notification

All serious adverse events, regardless of their causal relation, will be reported to the study monitor immediately, sending a fax to +34932607884, in a maximum of 1 working day. According to articles 43 and 44 of the RD1090/2015, which regulates clinical trials in Spain, and in accordance also with sections 25 to 27 from the regulatory document concerning implementation of normal clinical trials (6th version, May 2008), the monitor will be responsible for communicating every serious and unexpected adverse event to the competent Health Authorities. (<http://www.aemps.es/actividad/invClinica/ensayo sClinicos.htm>).

2.8. Monitoring

Monitoring tasks will be carried out by a monitoring company hired for this purpose. The person responsible for monitoring this study will have access to any clinical data required for the conduct of the trial and to all interim results. There will be 4 monitor-auditing visits that will take place at the beginning of the study prior to the first patient recruitment, when half of the patients are recruited, and when the follow-up of the last patient is finished, which means the end of the study. The monitor will be responsible for communicating any adverse events to the health authorities.

3. Discussion

These days, ω -3 fatty acids are playing an increasingly emergent role in artificial nutrition, due to the discovery of their protective and immunomodulatory effects in inflammatory processes.^[20–26]

It is known that the PUFAs of cellular membranes are precursors of secondary messengers that can act as pro-inflammatory or as anti-inflammatory agents, and physiological response depends on the balance of the lipid composition of membranes.^[12,15,16]

The study of these secondary messengers in esophagectomized patients, may establish their correlation with the patient's clinical progress, depending on the capacity of the ω -3 fatty acids to modulate these secondary messengers.

This study combines high-risk patients with considerable inflammatory response with intravenous administration of significant quantities of ω -3 fatty-acids, and may lead to the discovery of a new pharmacological strategy that is simple, safe and cost-effective. It will also provide useful data through the study of a new mediator.

4. Trial status

Protocol version 2 of 06/08/2017.

Patient recruitment began: 11/05/2018.

Approximate date of completed patient recruitment: 01/05/2022 (first approximate date was calculated on 01/05/2020, however it has suffered a delay because of COVID-19).

Acknowledgments

We want to thank all the health personnel involved in the care of esophagectomized patients.

We thank CERCA Programme / Generalitat de Catalunya for institutional support

Author contributions

MBT, JLT, ELB, and ASL conceived the work. ASL, MBT, ELB and JLT contributed equally to the writing of this study protocol. MFA, LFT, MMM, NVC, GCC, JBM, EPC, SNV contributed equally to the final review of this study protocol.

Conceptualization: Ana Suárez-Lledó, Josep M. Llop Talaveron, María B. Badia Tahull.

Data curation: Ana Suárez-Lledó.

Formal analysis: Ana Suárez-Lledó, Josep M. Llop Talaveron, Jordi Bas Minguet, María B. Badia Tahull.

Investigation: Ana Suárez-Lledó, Elisabet Leiva Badosa, Jordi Bas Minguet.

Methodology: Ana Suárez-Lledó, Elisabet Leiva Badosa, Josep M. Llop Talaveron, Leandre Farran Teixidor, Jordi Bas Minguet, María B. Badia Tahull.

Project administration: Elisabet Leiva Badosa, Mónica Fernández Alvarez, Leandre Farran Teixidor, Monica Miró Martín, María Núria Virgili Casas, Glòria Creus Costas, Jordi Bas Minguet, Sergio Navarro Velazquez, Elisabet Poyatos Canton, María B. Badia Tahull.

Resources: Mónica Fernández Alvarez, Leandre Farran Teixidor, Monica Miró Martín, María Núria Virgili Casas, Glòria Creus Costas, Jordi Bas Minguet, Sergio Navarro Velazquez, Elisabet Poyatos Canton, María B. Badia Tahull.

Supervision: Ana Suárez-Lledó, Elisabet Leiva Badosa, Josep M. Llop Talaveron, María B. Badia Tahull.

Validation: Ana Suárez-Lledó, María B. Badia Tahull.

Writing – original draft: Ana Suárez-Lledó.

Writing – review & editing: Ana Suárez-Lledó, Elisabet Leiva Badosa, Josep M. Llop Talaveron, Mónica Fernández Alvarez, Leandre Farran Teixidor, Monica Miró Martín, María Núria Virgili Casas, Glòria Creus Costas, Jordi Bas Minguet, Sergio Navarro Velazquez, Elisabet Poyatos Canton, María B. Badia Tahull.

References

- [1] Park DP, Welch CA, Harrison DA, et al. Outcomes following oesophagectomy in patients with oesophageal cancer: a secondary analysis of the ICNARC Case Mix Programme Database. *Crit Care* 2009;13(Suppl 2):S1.
- [2] Nakamura M, Iwahashi M, Takifuji K, et al. Optimal dose of preoperative enteral immunonutrition for patients with esophageal cancer. *Surg Today* 2009;39:855–60.
- [3] Sultan J, Griffin SM, Di Franco F, et al. Randomized clinical trial of omega-3 fatty acid supplemented enteral nutrition versus standard enteral nutrition in patients undergoing oesophagogastric cancer surgery. *Br J Surg* 2012;99:346–55.
- [4] Yang C-FJ, Lee M, Valim C, et al. Persistent alanine aminotransferase elevations in children with parenteral nutrition-associated liver disease. *J Pediatr Surg* 2009;44:1084–7. discussion 1087–1088.
- [5] Wall R, Ross RP, Fitzgerald GF, Stanton C. Fatty acids from fish: the anti-inflammatory potential of long-chain omega-3 fatty acids. *Nutr Rev* 2010;68:280–9.
- [6] Seki H, Tani Y, Arita M. Omega-3 PUFA derived anti-inflammatory lipid mediator resolvins E1. *Prostaglandins Other Lipid Mediat* 2009;89:126–30.
- [7] Xu J, Yunshi Z, Li R. Immunonutrition in surgical patients. *Curr Drug Targets* 2009;10:771–7.
- [8] Tsekos E, Reuter C, Stehle P, Boeden G. Perioperative administration of parenteral fish oil supplements in a routine clinical setting improves patient outcome after major abdominal surgery. *Clin Nutr Edinb Scotl* 2004;23:325–30.
- [9] Akbarshahi H, Andersson B, Nordén M, Andersson R. Perioperative nutrition in elective gastrointestinal surgery – potential for improvement? *Dig Surg* 2008;25:165–74.
- [10] Braga M, Gianotti L, Radaelli G, et al. Perioperative immunonutrition in patients undergoing cancer surgery: results of a randomized double-blind phase 3 trial. *Arch Surg* 1999;134:428–33.
- [11] Lobo DN, Williams RN, Welch NT, et al. Early postoperative jejunostomy feeding with an immune modulating diet in patients undergoing resectional surgery for upper gastrointestinal cancer: a prospective, randomized, controlled, double-blind study. *Clin Nutr* 2006;25:716–26.
- [12] Gunerhan Y, Koksall N, Sahin UY, Uzun MA, Ekşioğlu-Demiralp E. Effect of preoperative immunonutrition and other nutrition models on cellular immune parameters. *World J Gastroenterol* 2009;15:467–72.
- [13] Heyland DK, Novak F, Drover JW, Jain M, Su X, Suchner U. Should immunonutrition become routine in critically ill patients? A systematic review of the evidence. *JAMA* 2001;286:944–53.
- [14] Cerantola Y, Hübner M, Grass F, Demartines N, Schäfer M. Immunonutrition in gastrointestinal surgery. *Br J Surg* 2011;98:37–48.
- [15] Serhan CN, Krishnamoorthy S, Recchiuti A, Chiang N. Novel anti-inflammatory: pro-resolving mediators and their receptors. *Curr Top Med Chem* 2011;11:629–47.
- [16] Hagi A, Nakayama M, Shinzaki W, Haji S, Ohyanagi H. Effects of the omega-6: omega-3 fatty acid ratio of fat emulsions on the fatty acid composition in cell membranes and the anti-inflammatory action. *JPEN* 2010;34:263–70.
- [17] Waitzberg DL, Torrinhas RS, Jacintho TM. New parenteral lipid emulsions for clinical use. *J Parenteral Enteral Nutr* 2006;30:351–67.
- [18] Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg* 2004;240:205–13.
- [19] Furukawa K, Yamamori H, Takagi K, et al. Influences of soybean oil emulsion on stress response and cell-mediated immune function in moderately or severely stressed patients. *Nutrition* 2002;18:235–40.
- [20] Baena-Gómez MA, de la Torre-Aguilar MJ, Aguilera-García CM, Olza J, Pérez-Navero JL, Gil-Campos M. Inflammatory response using different lipid parenteral nutrition formulas in children after hematopoietic stem cell transplantation. *Nutr Cancer* 2016;68:804–10.
- [21] Betiati Dda S, de Oliveira PF, Camargo CdeQ, et al. Effects of omega-3 fatty acids on regulatory T cells in hematologic neoplasm. *Rev Bras Hematol Hemoter* 2013;35:119–25.
- [22] Wei Z, Wang W, Chen J, Yang D, Yan R, Cai Q. A prospective, randomized, controlled study of omega-3 fish oil fat emulsion-based parenteral nutrition for patients following surgical resection of gastric tumor. *Nutr J* 2014;13:25. doi:10.1186/1475-2891-13-25.
- [23] Aliyazicioglu T, Cantürk NZ, Simsek T, et al. Effects of standard and/or glutamine dipeptide and/or omega-3 fatty acid-supplemented parenteral nutrition on neutrophil functions, interleukin-8 level and length of stay – a double blind, controlled, randomized study. *East Afr Med J* 2013;90:59–66.
- [24] Long H, Yang H, Lin Y, et al. Fish oil-supplemented parenteral nutrition in patients following esophageal cancer surgery: effect on inflammation and immune function. *Nutr Cancer* 2013;65:71–5.
- [25] Ma CJ, Wu JM, Tsai HL, et al. Prospective double-blind randomized study on the efficacy of an n-3 fatty acid enriched intravenous fat emulsion in postsurgical gastric and colorectal cancer patients. *Nutr J* 2015;21:14–9.
- [26] Nagano T, Fujita H, Tanaka T, et al. A randomized controlled trial comparing antioxidant-enriched enteral nutrition with immune-enhancing enteral nutrition after esophagectomy for cancer: a pilot study. *Surg Today* 2013;43:1240–9.

- **Resumen artículo 3:**

(Introducción) La esofagectomía presenta una alta morbilidad y mortalidad. Los AG $\omega 3$ son un farmaconutriente con beneficios en la morbilidad postoperatoria. Sin embargo, los estudios que evalúan la administración intravenosa de estos AG $\omega 3$ en el postoperatorio de una esofagectomía son escasos. Este estudio propone investigar el efecto de la combinación de una emulsión lipídica de aceite de pescado administrada por vía parenteral junto al soporte con nutrición enteral estándar. *(Métodos)* Los pacientes fueron randomizados fue 1:1:1 en tres grupos: el grupo A recibió una emulsión lipídica compuesta por 0.4 g/kg/día de aceite de pescado y 0.4 g/kg/día de LCT/MCT 50:50, grupo B recibió 0.8 g/kg/día de emulsión lipídica de aceite de pescado, y el grupo C recibió 0.8 g/kg/día LCT/MCT 50:50. Las variables se midieron en el momento de indicación de cirugía y en los días 0, +1, +3 y +5. Las variables inflamatorias que se midieron fueron la IL-6, PCR, TNF- α (TNF- α), IL-10, IL-8 y CD25s. También se analizaron variables de seguridad, parámetros nutricionales y las complicaciones postoperatorias. *(Resultados)* La administración de emulsiones lipídicas a base de AG $\omega 3$ no moduló la respuesta inflamatoria temprana en el postoperatorio inmediato. Se encontraron diferencias significativas en la evolución temporal de la IL-6 y de la PCR, pero no se hallaron cuando se estudió el tipo de emulsión administrada o la necesidad de cuidados intensivos. La administración de AG $\omega 3$ resultó ser segura y mejorar la hipertrigliceridemia, siendo además dependiente de la dosis. *(Conclusiones)* Los AG $\omega 3$ no tienen impacto en la respuesta inflamatoria postoperatoria temprana evaluada en un período corto, pero sin embargo sí que fue segura. Son necesarios más estudios en períodos más largos.

Article

Effect of Fish Oil Parenteral Emulsion Supplementation on Inflammatory Parameters after Esophagectomy

Ana Suárez-Lledó Grande ^{1,*}, Josep M. Llop Talaveron ^{1,†}, Elisabet Leiva Badosa ^{1,†}, Leandre Farran Teixido ², Mónica Miró Martín ², Jordi Bas Minguet ³, Sergio Navarro Velázquez ³, Gloria Creus Costas ⁴, Nuria Virgili Casas ⁴, Mónica Fernández Álvarez ¹ and María B. Badía Tahull ¹

¹ Pharmacy Department, Bellvitge University Hospital, University of Barcelona—IDIBELL, 08907 L'Hospitalet de Llobregat, Spain

² General Digestive Surgery Department, Bellvitge University Hospital, University of Barcelona—IDIBELL, 08907 L'Hospitalet de Llobregat, Spain

³ Immunology Department, Bellvitge University Hospital, University of Barcelona—IDIBELL, 08907 L'Hospitalet de Llobregat, Spain

⁴ Endocrinology and Nutrition Department, Bellvitge University Hospital, University of Barcelona—IDIBELL, 08907 L'Hospitalet de Llobregat, Spain

* Correspondence: tsuarez@bellvitgehospital.cat

† These authors contributed equally to this work.

Abstract: (Background) Esophagectomy (EPG) presents high morbidity and mortality. Omega-3 fatty acids (ω -3FA) are a pharmaconutrient with benefits for postoperative morbidity. Studies of ω -3FA administered parenterally after esophagectomy are scarce. This study proposes to investigate the effect of combining fish oil lipid emulsions (LE) administered parenterally with enteral nutrition support. (Methods) Randomization was 1:1:1 in three groups: Group A received a LE mixture of 0.4 g/kg/day of fish oil and 0.4 g/kg/day of LCT/MCT 50:50, Group B received 0.8 g/kg/day of fish oil LE, and Group C received 0.8 g/kg/day of LCT/MCT 50:50. Variables were measured at recruitment time and day +1, +3, and +5. Inflammatory variables studied were Interleukin-6, C-reactive protein (CRP), tumoral necrosis factor- α (TNF- α), IL-10, IL-8 and CD25s. Safety, nutritional parameters and complications were analyzed. (Results) Administration of ω -3LE in the immediate postoperative period did not modulate the earlier inflammatory response. Statistically significant differences were found in IL-6 and CRP overall temporal evolution but were not found when studying the type of LE administered or in patients needing critical care. Administration of ω -3 resulted in safe and improved hypertriglyceridemia, depending on the dose. (Conclusions) ω -3FA has no impact on the early inflammatory postoperative response assessed for a short period but was safe. More studies for longer periods are needed.

Keywords: immunomodulatory; inflammation; pharmaconutrient; omega-3 lipid emulsions; liver metabolism



Citation: Suárez-Lledó Grande, A.; Llop Talaveron, J.M.; Leiva Badosa, E.; Farran Teixido, L.; Miró Martín, M.; Bas Minguet, J.; Navarro Velázquez, S.; Creus Costas, G.; Virgili Casas, N.; Fernández Álvarez, M.; et al. Effect of Fish Oil Parenteral Emulsion Supplementation on Inflammatory Parameters after Esophagectomy. *Nutrients* **2024**, *16*, 40. <https://doi.org/10.3390/nu16010040>

Academic Editors: Gina Cavaliere, Fabiano Cimmino and Maria Pina Mollica

Received: 23 November 2023

Revised: 15 December 2023

Accepted: 19 December 2023

Published: 21 December 2023



Copyright: © 2023 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

1. Introduction

Esophageal cancer presents high mortality rates (about 500,000 cancer deaths each year), ranking sixth among all cancer-related deaths [1]. As reported in a recent review [2], the worldwide five-year overall survival rate ranges from 15% to 25% [3]. The esophageal cancer incidence increases with age, is more prevalent in men, and is associated with risk factors such as smoking habit, obesity, and alcoholism [4,5].

The main treatment for esophageal cancer is still esophagectomy (EPG), with about one in five patients requiring surgical resection. EPG is a major surgical intervention involving total or partial esophageal resection and restoration of gastrointestinal continuity [4]. EPG is associated with high rates of morbidity and mortality [4,6] and frequently presents postoperative complications such as anastomosis dehiscence, chylothorax, or even pneumonia [4,6,7]. In addition to these surgical complications, trauma from major surgeries like

EPG activates the cytokine cascade, resulting in an alteration of the immune system and the development of a systemic inflammatory response. Different studies demonstrated an association between postoperative complications or mortality and postoperative inflammatory markers such as C-reactive protein (CRP), interleukin-6 (IL-6), or tumor necrosis factor- α (TNF- α) [8]. So, it is reasonable to hypothesize that postoperative complications could be minimized if inflammatory markers are reduced through anti-inflammatory mechanisms.

There are, however, controversial results in the literature, as some enteral pharmacutrients showed effectiveness in the reduction of postoperative complications [6], and early enteral nutrition (EN) can be beneficial in improving immunocompetence, reducing infection rates, and maintaining intestinal functionality. Omega-3 fatty acids (ω -3FA) are one of the pharmacutrients with beneficial effects on postoperative morbidity [9,10]. ω -3FA are composed of eicosapentaenoic acid (EPA) and docosahexaenoic acid (DHA), which are essential polyunsaturated fatty acids (PUFAs) derived from fish oil, and their administration can reduce proinflammatory cytokine production and regulate eicosanoid synthesis derived from arachidonic acid (AA), which are mediators of inflammation [8–10]. Also, DHA and EPA are associated with reduced proinflammatory transcription factor NF- κ B activation. Furthermore, it is known that these PUFAs lead to the production of resolvins E and D, that have anti-inflammatory properties as they inhibit the migration of neutrophils and their infiltration into areas of inflammation and inhibit interleukin-1 β (IL-1 β) production [8].

One previous study evaluating the perioperative parenteral administration of ω -3FA in major abdominal surgery showed beneficial effects on patient outcomes [11]. Also, a previous review of 16 clinical trials assessing the effect of enteral immunonutrition with ω -3FA in gastrointestinal surgery patients demonstrated their benefits in reducing infectious postoperative complications and length of stay, particularly among individuals with preoperative malnutrition [12]. However, recent reviews evaluating the effect on the postoperative inflammatory response after perioperative ω -3FA administration (mainly enteral) in patients undergoing gastrointestinal surgery or EPG could not demonstrate any significant effect, although reduced inflammatory markers were observed [2,8]. In addition, focusing on patients who underwent EPG, they could not demonstrate any significant reduction in infectious complications or anastomotic leakage; however, it did not increase in-hospital mortality [2].

Studies on parenterally administered ω -3FA in esophagectomized patients are scarcely reported in the literature. A recent meta-analysis assessed the effect of ω -3FA-supplemented parenteral nutrition on inflammatory and immune function in postoperative patients with gastrointestinal malignancy. The analysis showed that early intervention with ω -3FA (maximum dose received was 0.2 g/kg/day) reduces the inflammatory reaction and improves the postoperative curative effect and the immune suppression induced by conventional parenteral nutrition (PN) or tumor [13].

This study proposes to investigate the effect of combining fish oil lipid emulsions (LE) administered parenterally with EN support within the framework of a randomized clinical trial. The main objective of this study is to establish whether the intravenous administration of ω -3FA fish oil LE for five days in esophagectomized patients is effective in reducing inflammation, measured as the serum concentration of IL-6, and to determine if 0.8 g/kg/day doses are more effective than 0.4 g/kg/day doses in the normalization of IL-6. Secondary objectives are to determine any differences regarding other inflammatory, hepatic, nutritional, and safety parameters, as well as differences in postoperative complications and mortality during hospitalization.

2. Materials & Methods

This work contains the results of a prospective, single-center, randomized, double-blind study in patients diagnosed with esophageal cancer who underwent EPG by the Ivor-Lewis or McKeown techniques (EudraCT number 2016-004978-18; REEC protocol code FAR-NP-2017-01) [14]. Subsequently, patients received an LE via continuous infusion

of ω -3FA or a 50% mixture of ω -6 long-chain triglycerides (LCT)/short-chain triglycerides (MCT), along with standard EN support for five days post-surgery [14] (Impact Neutre[®] 500 mL containing ω -3, ω -6, and arginine, excluding glutamine). As per usual clinical practice in our hospital, every patient with an indication for esophagectomy will be visited by a nutritionist who will make a first nutritional assessment and follow up on the tolerance of this enteral support. Impact Neutre is initiated at 21 mL/h and titrated to 1500 mL daily for 7 days. Impact Neutre has a caloric input of 144 kcal/100 mL.

Patients who meet the following inclusion criteria were enrolled: 18 years old or older, any gender and any race; those able to give their written informed consent (IC) for the study and having access to the digestive tract. The exclusion criteria were the following [14]: hypersensitivity type 1 or idiosyncratic reactions to any of the LE components; pregnant or breastfeeding women; plasmatic triglyceride (TRG) concentration > 3 mmol/L; chronic treatment with corticosteroids or immunosuppressants in the last month; HIV diagnosis; transplanted; hepatic impairment classified as Child-Pugh grade B or C. Every patient could voluntarily refuse to continue in the study and the following situations were also considered treatment withdrawal criteria: presentation of any adverse effect related to the treatment; any patient who presents a Clavien-Dindo grade IV complication (i.e., life-threatening complication requiring intensive care unit (ICU) management).

The patients recruited were randomized 1:1:1 into three groups:

Group A received an LE mixture of 0.4 g/kg/day of fish oil and 0.4 g/kg/day of LCT/MCT 50:50,

Group B received 0.8 g/kg/day of fish oil LE and,

Group C received an LE mixture of 0.8 g/kg/day of LCT/MCT 50:50.

This allocation was blind for all patients and health personnel. The allocation sequence (computer-generated random numbers) was generated by the pharmaceutical researcher, and it was performed by randomized blocks permuted with the block size defined at random. In the first step, blocks of size 3 with possible sequences ABC, ACB, CAB, CBA, and blocks of size 6 were defined. In a second step, the clusters were randomized, and in a third step, the sequences were randomized within the blocks. This method ensures that the groups are balanced throughout the study and that the researcher cannot predict the sequence. The pharmaceutical researcher was responsible for patient assignment to the corresponding intervention group and also assigned a numbered patient identification code for each patient in the trial. The composition of the emulsion administered to each patient was known by the pharmaceutical researcher responsible for clinical trials, the pharmaceutical researcher who validated its conduct, and the personnel who conducted it.

Each subject was followed up for a year post-surgical intervention. Figure 1 illustrates the diagram flowchart of this study [14].

The variables studied were the following [15–21]:

- ✓ Serum concentrations of inflammatory parameters: IL-6, CRP, TNF- α , interleukin-10 (IL-10), interleukin-8 (IL-8) and soluble interleukin-2 receptor (sIL-2R/CD25s).
- ✓ Postoperative complications: measured as suture dehiscence, chylothorax, pneumonia, and other respiratory tract infections.
- ✓ Safety: measured as hepatic impairment, TRG, and alterations in coagulation parameters.
- ✓ Nutritional parameters: albumin, prealbumin, and lymphocytes.
- ✓ Mortality during hospitalization.

Variables were recorded pre-operatively at the time of recruitment and at days 0, +1, +3, +5 after randomization. Variables at day 0 inform about the basal inflammatory status of patients prior to esophagectomy and parenteral administration of LE.

The demographics and clinical and analytical data generated were collected and recorded in the Data Collection Logbook following good clinical practices.

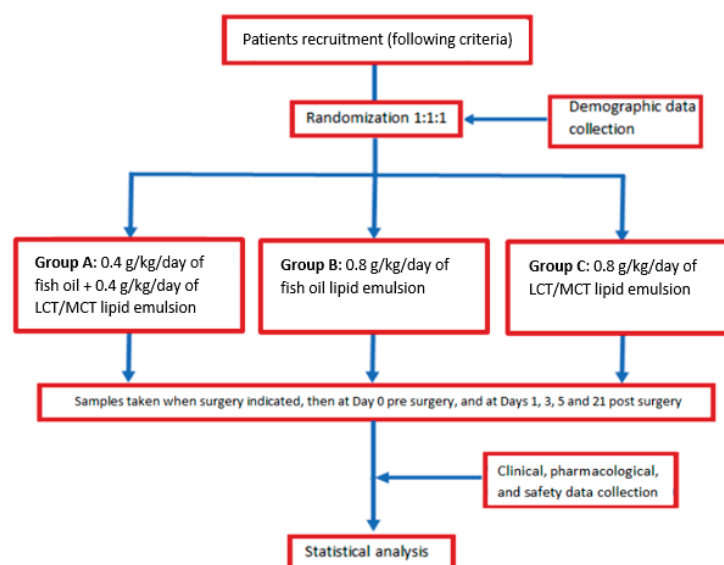


Figure 1. Study design flow chart.

Cytokine values were determined by an Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA). Samples were centrifuged at $700\times g$ one hour post-extraction and were then aliquoted and stored frozen at -80°C until analysis.

Relative to statistical analyses, descriptive statistics were employed for all variable data, such as baseline values for inflammatory, nutritional, hepatic, and safety parameters, using frequency tables. For continuous variables, statistical descriptions were used (n , average, standard deviation, value range, and median), while grouped percentages were used for categorical variables.

The statistical analysis was carried out according to the following protocol and intention-to-treat, which included patients who required ICU care.

For the univariate approach, analyses of variance (ANOVA) using the Scheffe post hoc multiple-comparison test were performed to determine differences in the variables studied at randomization time and on days 0, 1, 3, and 5 post-intervention. For categorical variables, the chi-square test was used when necessary.

For the multivariate approach, a general linear model of repeated measures was used: MANCOVA models were performed for the different dependent variables (inflammatory and safety variables) with temporal measurements at days 0, 1, 3, and 5, and were adjusted for the different LEs administered. To establish temporal differences between dependent variables, the F statistic was used (the assumed sphericity when variances between different levels were equal and the Greenhouse-Geisser F statistic when variances were unequal). The Bonferroni test was used to compare temporal effects within subjects. Significance was established at $p < 0.05$. For all MANCOVA models, inter-subject contrast tests were performed to study the association of variable values measured at different times and with respect to the group variable (following the protocol). The coefficient B of determination was established at a significance level of $p < 0.05$. When no significance is observed between the groups, the variables studied will be transformed into natural (Napierian) logarithms for all times (at days 0, +1, +3, and +5).

Data were processed with SPSS v 22.

This clinical trial and its posterior analysis were carried out following good clinical practices and with the approval of the ethics committee of the University Hospital of Bellvitge.

3. Results

During the recruitment period, forty patients fulfilling the inclusion criteria were enrolled. Six patients were excluded because they did not undergo Ivor Lewis or McKeown surgery (exclusion criteria). In addition, three patients were lost after recruitment due to

the SARS-CoV-2 pandemic and did not follow randomization, and another three were removed due to withdrawal of the lipid infusion following medical criteria.

Thus, after inclusion, 28 patients were randomized 1:1:1 into three groups. Four patients needed assistance in the ICU. Finally, 24 patients were analyzed following the protocol. See these results in Figure 2.

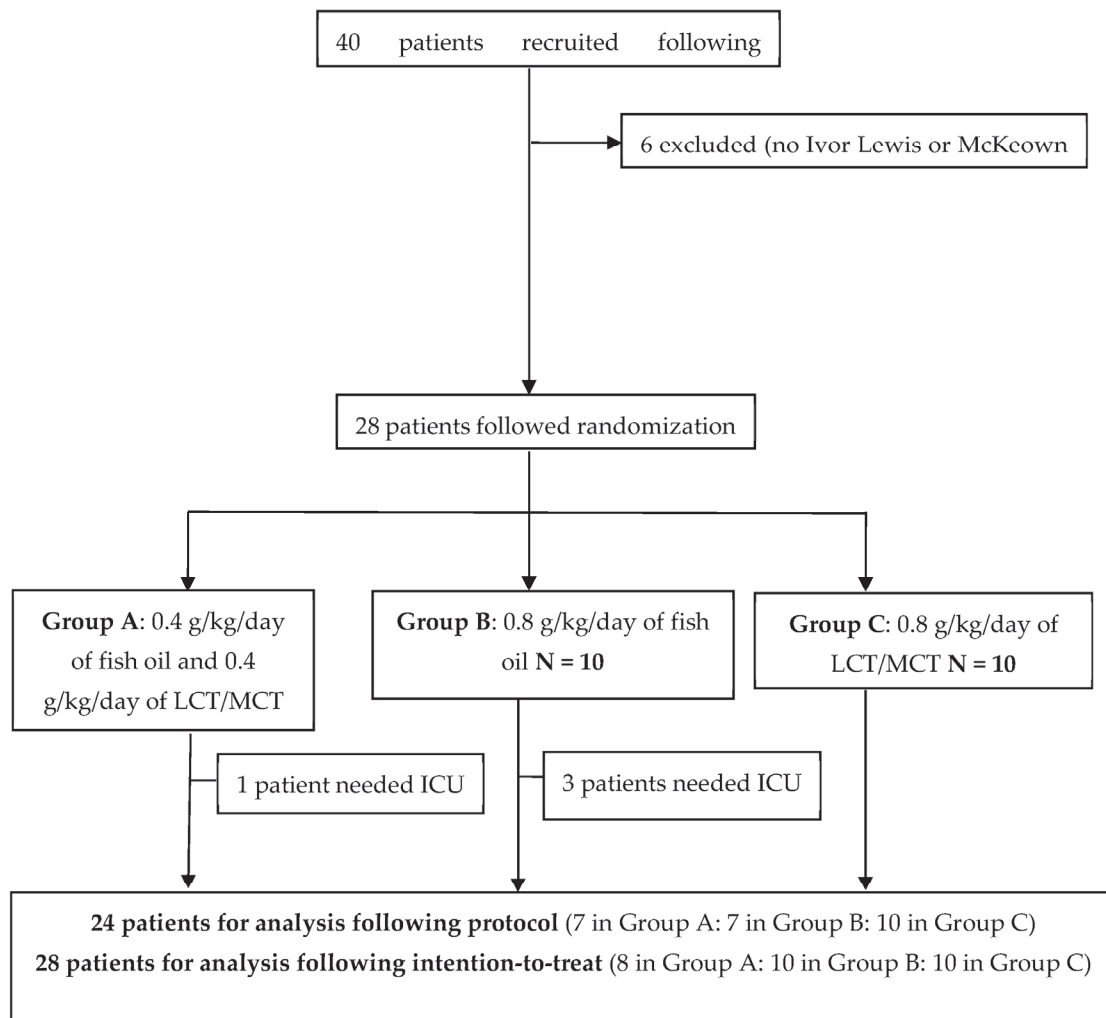


Figure 2. Flowchart of patients randomized in the study and follow-up.

Data collected at baseline did not present any significant differences between groups (Table 1). Related to the characteristics and staging of the tumor, 22 patients presented adenocarcinoma and six presented squamous carcinoma. None of them had metastasis diagnosed when surgery was indicated. Only one patient was staged based on tumor size as T1, five were stratified as T2, fourteen as T3, and eight as T4.

In the univariate analysis, no significant differences were observed for any variable analyzed taking into account the type of lipid administered and the different times studied. The results for the main variables are depicted in Table 2.

Table 1. Baseline data of all patients included in the analysis by intention-to-treat.

Parameter	Group 0.4 g/kg/day of ω -3 + 0.4 g/kg/day of LCT/MCT (N = 8)	Group 0.8 g/kg/day of ω -3 (N = 10)	Group 0.8 g/kg/day of LCT/MCT (N = 10)	Significance
Demographics	Mean (SD)	Mean (SD)	Mean (SD)	<i>p</i> *
Age, y	62.88 (8.47)	58.60 (10.46)	63.2 (7.77)	<i>p</i> > 0.05
Weight, kg	69.40 (11.25)	74.45 (20.17)	76.05 (9.74)	<i>p</i> > 0.05
BMI	25.41 (4.30)	26.21 (6.71)	26.10 (2.87)	<i>p</i> > 0.05
Nutritional				
Albumin, g/L	43.29 (2.06)	45.40 (2.46)	45.80 (2.97)	<i>p</i> > 0.05
Prealbumin, mg/L	247.88 (31.42)	264.10 (38.32)	275.00 (31.06)	<i>p</i> > 0.05
Lymphocytes, $\times 10^9$ /L	1.25 (0.56)	1.31 (0.59)	1.58 (0.71)	<i>p</i> > 0.05
Liver function and safety				
Total Bilirubin, μ mol/L	7.25 (3.99)	6.60 (2.32)	5.80 (2.20)	<i>p</i> > 0.05
Alanine aminotransferase, μ kat/L	0.42 (0.29)	0.37 (0.12)	0.39 (0.12)	<i>p</i> > 0.05
Aspartate aminotransferase, μ kat/L	0.41 (0.15)	0.35 (0.08)	0.37 (0.08)	<i>p</i> > 0.05
γ -Glutamyl transferase, μ kat/L	1.87 (1.62)	0.89 (0.77)	0.76 (0.48)	<i>p</i> > 0.05
Alkaline phosphatase, μ kat/L	1.38 (0.64)	1.23 (0.59)	1.17 (0.29)	<i>p</i> > 0.05
Triglycerides, μ mol/L	1.63 (0.67)	1.32 (0.64)	1.57 (0.52)	<i>p</i> > 0.05
INR	1.00 (0.07)	0.99 (0.09)	0.99 (0.08)	<i>p</i> > 0.05
Prothrombin time	1.00 (0.07)	0.97 (0.03)	0.96 (0.04)	<i>p</i> > 0.05
Platelets, $\times 10^9$ /L	269 (107.14)	217.70 (52.44)	251.40 (49.22)	<i>p</i> > 0.05
Inflammatory				
Interleukin-6, pg/mL	3.54 (4.05)	3.24 (4.29)	1.73 (3.00)	<i>p</i> > 0.05
C-Reactive protein, mg/L	5.64 (5.13)	5.85 (8.88)	5.82 (7.98)	<i>p</i> > 0.05
Tumor necrosis factor- α , pg/mL	6.84 (7.04)	15.12 (10.09)	15.10 (11.59)	<i>p</i> > 0.05
Interleukin-10, pg/mL	0.00 (0.00)	3.53 (9.66)	1.75 (3.73)	<i>p</i> > 0.05
Interleukin-8, pg/mL	0.39 (1.12)	0.00 (0.00)	0.11 (0.36)	<i>p</i> > 0.05
Soluble receptor CD25, pg/mL	1.14 (2.19)	22.00 (46.39)	5.14 (16.25)	<i>p</i> > 0.05

SD, standard deviation. * Significance is defined as *p* < 0.05 in the ANOVA analysis. BMI, body mass index. INR, international normalized ratio.

Table 2. Principal parameters studied (IL-6, CRP, and triglycerides) among groups at the different times studied.

Variable		N	Mean	SD	F	Significance
IL6 PRE	LCT/MCT 0.8 g/kg/day	4	2.6650	3.22215	0.398	0.680
	ω 3 0.4 g/kg/day	6	4.7300	7.22580		
	ω 3 0.8 g/k g/d	5	2.1540	2.01955		
IL6-0	LCT/MCT 0.8 g/kg/day	10	1.7330	3.00331	0.425	0.659
	ω 3 0.4 g/kg/day	7	3.4971	4.37432		
	ω 3 0.8 g/kg/day	7	2.6129	4.53815		
IL6-1	LCT/MCT 0.8 g/kg/day	10	195.530	153.4789	1.520	0.242
	ω 3 0.4 g/kg/day	7	115.614	100.8809		
	ω 3 0.8 g/kg/day	7	267.486	218.0746		
IL6-3	LCT/MCT 0.8 g/kg/day	9	83.6078	70.97293	0.412	0.668
	ω 3 0.4 g/kg/day	7	62.4571	46.59213		
	ω 3 0.8 g/kg/day	7	59.5143	50.76322		
IL6-5	LCT/MCT 0.8 g/kg/day	9	33.7489	24.16470	0.431	0.656
	ω 3 0.4 g/kg/day	7	37.1571	6.18543		
	ω 3 0.8 g/kg/day	7	28.3543	15.93263		
PCR PRE	LCT/MCT 0.8 g/kg/day	3	5.100	1.6093	1.653	0.240
	ω 3 0.4 g/kg/day	6	28.133	25.3114		
	ω 3 0.8 g/kg/day	4	11.000	15.8108		
PCR-0	LCT/MCT 0.8 g/kg/day	10	5.820	7.9802	0.147	0.864
	ω 3 0.4 g/kg/day	7	5.214	5.3899		
	ω 3 0.8 g/k g/d	7	7.471	10.3147		

Table 2. *Cont.*

Variable		N	Mean	SD	F	Significance
PCR-1	LCT/MCT 0.8 g/k g/d	9	65.144	25.1391	1.108	0.350
	ω3 0.4 g/k g/d	7	111.343	102.8056		
	ω3 0.8 g/k g/d	7	92.543	40.0408		
PCR-3	LCT/MCT 0.8 g/k g/d	8	163.125	88.0023	0.782	0.472
	ω3 0.4 g/kg/day	6	143.967	44.8463		
	ω3 0.8 g/kg/day	7	192.971	68.3032		
PCR-5	LCT/MCT 0.8 g/kg/day	10	96.950	51.2645	1.315	0.290
	ω3 0.4 g/kg/day	7	145.029	56.6069		
	ω3 0.8 g/kg/day	7	122.829	75.9096		
TRG PRE	LCT/MCT 0.8 g/kg/day	2	1.3600	0.55154	0.403	0.681
	ω3 0.4 g/kg/day	6	1.6750	0.52630		
	ω3 0.8 g/kg/day	3	1.4100	0.51971		
TRG-0	LCT/MCT 0.8 g/kg/day	10	1.5660	0.51810	0.365	0.699
	ω3 0.4 g/kg/day	7	1.6714	0.71539		
	ω3 0.8 g/kg/day	7	1.3771	0.76661		
TRG-1	LCT/MCT 0.8 g/kg/day	9	1.2578	0.38803	0.417	0.665
	ω3 0.4 g/kg/day	6	1.5033	0.51949		
	ω3 0.8 g/kg/day	7	1.2729	0.72318		
TRG-3	LCT/MCT 0.8 g/kg/day	9	1.5522	0.49068	0.820	0.455
	ω3 0.4 g/k g/d	6	1.3183	0.37333		
	ω3 0.8 g/k g/d	7	1.2557	0.56806		
TRG-5	LCT/MCT 0.8 g/kg/day	10	1.9030	0.51968	2.338	0.121
	ω3 0.4 g/kg/day	7	1.7786	0.56708		
	ω3 0.8 g/kg/day	7	1.3614	0.46208		

PRE: values measured at randomization time. 0: values measured on intervention day. 1, 3, 5: values measured at days 1, 3, and 5 post-intervention. TRG: triglycerides. SD: standard deviation. F: Snedecor's F. Significance is defined as $p < 0.05$ in the univariate analysis following protocol.

We performed a multivariant analysis (MANCOVA). As shown in Table 3, only IL6, CRP, and TRG showed significant differences in global temporal evolution. Maximum values were reached on day +1 for IL-6, day +3 for CRP, and day +5 for TRG. The results for IL-6, CRP, and TRG can be seen in Table 3. No differences were found in the temporal evolution of any variable when studying each group depending on the type of LE administered.

Table 3. Values of IL6, CRP and TRG measured at different times and their global temporal evolution of variables analyzed.

Time	IL6		CRP		TRG	
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD
Day 0	1411	1025	3657	1512	1669	0.187
Day +1	235,288	51,374	60,100	7031	1191	0.126
Day +3	92,988	24,627	177,743	31,715	1605	0.176
Day +5	32,293	8983	95,100	20,074	1879	0.190
Global temporal evolution	<0.001 *		<0.001 *		0.035 *	

SD: standard deviation. * F statistic: Greenhouse-Geisser and assumed sphericity. Multivariate analysis following protocol (MANCOVA).

To compare differences in inflammatory parameters according to group at different times (0, +1, +3, and +5 days), an inter-subject contrast test based on coefficient B was performed. Results are shown in Table 4. Significance could be observed only in TRG variation on day +5 and a tendency on day +3 in favor of the group receiving 0.8 g/kg/day of ω-3.

Table 4. Comparisons by day between groups and the control group for IL6, CRP, and TRG values adjusted by the linear model based on coefficient B.

Time	Group	IL6		CRP		TRG	
		B	Significance	B	Significance	B	Significance
Day 0	ω 3 0.8 g/kg/day vs. group C	1828	0.326	2193	0.522	−0.317	0.323
	ω 3 0.4 g/kg/day vs. group C	2132	0.279	2414	0.516	−0.024	0.942
Day +1	ω 3 0.8 g/kg/day vs. group C	41,553	0.620	20,330	0.179	0.008	0.978
	ω 3 0.4 g/kg/day vs. group C	−71,625	0.419	11,643	0.471	0.176	0.545
Day +3	ω 3 0.8 g/kg/day vs. group C	22,472	0.653	19,307	0.603	−0.432	0.092
	ω 3 0.4 g/kg/day vs. group C	−13,712	0.794	−7986	0.843	−0.408	0.132
Day +5	ω 3 0.8 g/kg/day vs. group C	49,085	0.292	48,850	0.152	−0.664	0.022
	ω 3 0.4 g/kg/day vs. group C	16,220	0.738	59,900	0.107	−0.273	0.353

0: values measured on the same day of the intervention. 1, 3, 5: values measured at days 1, 3, and 5 post-intervention. TRG: triglycerides. B: coefficient of determination. Significance is defined as $p < 0.05$.

In the intention-to-treat multivariant analysis (MANCOVA), the inclusion of critically ill patients showed statistically significant differences in the global evolution of inflammatory parameters, regardless of the lipids administered. Statistically significant differences were found in the temporal evolution of CRP values when critical patients were studied. CRP presents the highest value at day +3.

Concerning the other inflammatory parameters evaluated (TNF- α , IL-10, IL-8, and sI2R/CD25s), no statistically significant differences were observed, neither in global evolution nor according to groups.

MANCOVA analysis for the variables IL6 and CRP transformed into natural logarithms was repeated. The statistical difference in global temporal evolution is maintained, with no significant differences being observed between the groups studied.

Regarding safety, measured by liver test function, TRGs, and alterations in coagulation and nutritional parameters, groups receiving ω -3 LE demonstrated it to be safe and to achieve nutrition goals. In fact, TRG levels from LE administration were reduced quicker in groups receiving 0.8 and 0.4 g/kg/day of ω -3, and especially lower levels were observed in the group receiving 0.8 g/kg/day of ω -3 at days 3 and 5 post-intervention, as shown in Table 4.

Complications were analyzed immediately post-surgery and during one year of follow-up, with the findings presented in Table 5. According to the group, no significant difference was observed in mechanical complications derived from surgery, like leakage or fistula and chylothorax, even when they presented mainly in the control group. No significant difference was observed in the incidence of respiratory tract infections between groups. Only two patients presented surgery site infections (SSI) (8.3%), which were resolved after short-term antibiotic therapy. The number of patients without complications was similar between groups: five patients in the group receiving 0.4 g/kg/day of ω -3 LE; six in the group receiving 0.8 g/kg/day of ω -3 LE; and seven in the control group, with no statistical differences between them ($p = 0.091$). No patient died during their hospitalization.

Table 5. Complications observed in the different groups following protocol.

	ω 3 0.4 g/kg/day N = 7	ω 3 0.8 g/kg/day N = 7	Control N = 10	Significance
Leakage/Fistula	0	0	3	0.091
Sepsis	0	0	0	-
Pneumonia	0	0	0	-
Chylothorax	0	0	2	0.217
Respiratory tract infections	2	1	1	0.482

Significance is defined as $p < 0.05$.

4. Discussion

EPG is an aggressive surgery that involves a rapid initial elevation of inflammatory parameters that quickly return to normal, as seen in this study. The administration of an LE with an immunomodulatory effect in the immediate postoperative period did not modulate this earlier inflammatory activity. Thus, we found statistically significant differences in the overall temporal evolution of IL-6 and CRP that were not found when studying the type of LE administered. This situation is confirmed even when critically ill patients are included. The administration of ω -3 is not only safe at all-time points administered but, in such a short period, it demonstrates its ability to improve hypertriglyceridemia depending on the administered dose, showing a greater improvement with the highest ω -3 dose.

It is important to highlight that, in this study, ω -3 was administered intravenously, affording some advantages compared with enteral administration. First of all, due to its iso-osmolality, intravenous LE administration does not require a central line, thereby avoiding any extra-invasive treatment for the patient; in fact, LEs may have protective properties for the vascular wall. Moreover, in the patients considered for the study, the LE could be administered simultaneously with EN, so gastrointestinal tract stimulation was not interrupted and the caloric goal was achieved. Also, the use of only one parenteral pharmaconutrient (ω -3FA) and at a higher dose than in previous studies facilitates the caloric goal, achieves faster incorporation of ω -3FA into the cellular membranes and, consequently, into the inflammatory cascade [22,23], and enables the study of the immunomodulatory effect of one nutrient without any interference from other nutrients. When immunonutrition is administered enterally, the commercialized products available are combinations of different immunonutrients

Regarding inflammatory parameters, IL6 and CRP presented early high levels but returned to levels similar to baseline at day +5. Similar results were shown in a recent meta-analysis [13] that evaluated the evolution of inflammatory and immune function in postoperative patients with gastrointestinal malignancy after administration of enriched PN with ω 3 LE. They also demonstrated that CRP levels show a rapid change in acute trauma and could reflect a change in the inflammatory response. Patients presented increased CRP levels within the first 4–12 h post-surgery, reaching the peak at 24–72 h, and returned to baseline on day +14. There were significant differences between groups on day +6, in favor of the ω 3 group that presented lower levels than the control group, concluding that PUFAS can reduce the post-surgical inflammatory response in patients with gastrointestinal tumors. However, it is important to highlight that one of the limitations reported by the authors of this meta-analysis was that all studies included were carried out in Chinese populations and were also seeking a nutritional goal, so these results might not be extrapolatable to all populations.

Previous studies evaluating the effect of PN enriched with ω 3 LE on the immune response of patients with gastric or colorectal tumors found significant differences between groups in reducing the inflammatory response, measured by parameters like IL-6, CRP, and TNF- α [18,21]. In our previous study [24], we also observed that for longer periods of PN, inflammation in the presence of plasmatic phytosterols (PS) exhibits a synergistic effect on impairing hepatic function, mainly altering GGT but also ALT.

In this study, no significant differences were observed between groups for the other inflammatory markers: IL8, IL10, TNF- α , and CD25s. In a previous study that evaluated the effect of PN enriched with ω 3 LE on reducing the levels of CD25s and procalcitonin (PCT) and improving cellular immunity, they demonstrated significant differences in PCT and cellular immunity; however, there were no differences between groups for CD25s [20]. Similar results were obtained in another study that assessed the influence of PN enriched with glutamine and/or ω 3 on the inflammatory response of colorectal cancer patients measured as IL8 and cellular immunity. Cancer-induced alterations in cellular immunity could be corrected in the ω 3-supplemented group, but there were no significant differences between groups in IL8 levels [19]. Furthermore, a recent meta-analysis [25] evaluated the influence of ω 3 on humoral and cellular immunity and nutritional status in colorectal cancer patients. It demonstrated the effectiveness of ω 3 administered postoperatively as enriched PN or EN in improving humoral and cellular immunity. They concluded that ω 3

PUFAS can be a potential immunonutrition therapy in the post-operative care of patients with colorectal cancer. These studies suggest the need for further research to evaluate this anti-inflammatory effect. Taking this into account along with our study, IL8 and CD25s might not be suitable markers to evaluate inflammation in critical patients, which might be better evaluated using cellular immunity.

Concerning morbimortality, there were more respiratory tract infections in the groups receiving 0.4 than in the control group and in the 0.8 g/kg/day of the ω -3 group ($n = 2$ vs. $n = 1$ and $n = 1$, respectively). Therefore, we could not demonstrate that ω 3 LE could prevent infections as suggested in the hypothesis; however, these infections were not complicated and were easily resolved. A recent review² analyzed the administration of ω 3 as enriched EN in the perioperative period, demonstrating that enriched EN could reduce overall infectious complications. However, they also recognized that respiratory tract infections after EPG, which is one of the commonest complications, can be caused by other factors independent of the immunonutrition administered, e.g., surgical trauma, postoperative immunosuppression, or sputum accumulation. Even so, there were no significant differences in the incidence of pulmonary infection between the enteral immunonutrition group (EIN) and the EN group (Relative Risk = 0.96, Confidence Interval: 0.73–1.27, $p = 0.79$). They also suggested that it could be related to the surgical technique, it is well known that the pain of the surgical incision in EPG inhibits the patient's voluntary cough, and impaired expectoration could have an impact on pulmonary infection. Related to SSI, only two patients presented this complication, which was resolved with antibiotic therapy. Every patient undergoing esophagectomy in our hospital receives a single dose of metronidazole 1 g intravenously and two single doses of cefuroxime 1.5 g intravenously. The incidence of SSI in this study was similar to that of a recent review [26], where patients who received a single dose of first-generation cephalosporins and nitroimidazole had in a 9.7% SSI rate. They concluded that prophylaxis with antibiotics can reduce SSI in upper gastrointestinal surgery, like esophagectomy, and also that a single-dose regimen is non-inferior to multiple doses, which is preferred to reduce microbiologic resistance.

Finally, the intravenous administration of ω 3 LE for five days after surgery was safe, as well as being associated with lower TRG levels compared with the control group, especially in the 0.8 g/kg/day group. This suggests that administration of ω 3 LE for a short period can control lipid metabolism and also does not have an impact on liver test functions (GGT, FA, ALT, and AST). Safety is warranted as ω -3 LE administration has demonstrated no liver damage compared with LCT LE, as ω -3 LEs do not contain phytosterols, which are involved in hepatotoxicity.

One limitation of this study is the small number of patients included; however, they are uniformly distributed between groups, and the results obtained remain consistent across the different statistical tests carried out. Further studies with a greater number of patients could provide more results; they could also analyze the influence of tumor staging on the inflammatory response and the influence of cellular immunity as a possible marker of inflammation.

5. Conclusions

In this study, we found that ω -3 FA has no impact on the control of the early inflammatory postoperative response assessed over a short period, so it cannot be ruled out that the administration of fish oil LE could improve this inflammatory response in complex situations, like those characterized by major metabolic stress and prolonged in time. Administration of fish oil proved to be safe and, even for a short period, could normalize TRG levels, proving to be dose-dependent and able to control lipid metabolism. Further studies and longer administration periods are needed to evaluate the utility of fish oil as a pharmaconutrient in controlling inflammatory processes and the influence of nutritional assessment and enteral immunonutrition on this response. Moreover, further studies are needed to evaluate the inflammatory response measured by cellular immunity.

Author Contributions: A.S.-L.G., J.M.L.T. and E.L.B. equally contributed to the conception and design of the research. A.S.-L.G., J.M.L.T., E.L.B. and M.B.B.T. contributed equally to the writing of the manuscript. L.F.T., M.M.M., J.B.M., S.N.V., G.C.C., N.V.C. and M.F.Á. contributed equally to the final review of this article. All authors critically revised the manuscript, agreed to be fully accountable for ensuring the integrity and accuracy of the work, and read and approved the final manuscript. Conceptualization, A.S.-L.G., J.M.L.T., E.L.B. and M.B.B.T.; Data curation, A.S.-L.G., J.M.L.T., E.L.B. and M.B.B.T.; Formal analysis, A.S.-L.G., J.M.L.T., E.L.B. and M.B.B.T.; Investigation, A.S.-L.G., J.M.L.T., E.L.B. and M.B.B.T.; Methodology, A.S.-L.G., J.M.L.T., E.L.B. and M.B.B.T.; Project administration, A.S.-L.G., J.M.L.T., E.L.B. and M.B.B.T.; Resources, L.F.T., M.M.M., J.B.M., S.N.V., G.C.C., N.V.C. and M.F.Á.; Supervision, M.B.B.T.; Validation, L.F.T., M.M.M., J.B.M., S.N.V., G.C.C., N.V.C. and M.F.Á.; Writing—original draft, A.S.-L.G., J.M.L.T., E.L.B. and M.B.B.T.; Writing—review and editing, A.S.-L.G., J.M.L.T., E.L.B., L.F.T., M.M.M., J.B.M., S.N.V., G.C.C., N.V.C., M.F.Á. and M.B.B.T. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: There are no institutions or grants that support this study.

Institutional Review Board Statement: The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki, and approved by Ethics Committee for investigation with medicinal products of Bellvitge University Hospital (protocol code AC012/17, approval date: 8 June 2017).

Informed Consent Statement: All the patients that participated in the study have given their written informed consent.

Data Availability Statement: The data supporting the findings of this study are available from the corresponding author upon reasonable request. The data are not publicly available due to privacy.

Acknowledgments: We want to thank all the health personnel involved in the care of these patients and the development of this study. We thank Helena Kruyer for editorial support and English revision in the preparation of this manuscript. We thank the CERCA Programme/Generalitat de Catalunya for institutional support.

Conflicts of Interest: There are no potential conflicts of interests by any of the authors.

References

1. Bray, F.; Ferlay, J.; Soerjomataram, I.; Siegel, R.L.; Torre, L.A.; Jemal, A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J. Clin.* **2018**, *68*, 394–424. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
2. Zhou, Y.; Li, T.-T.; Yang, Z.-L.; Tan, Z.-M.; Yang, C.-F.; Wang, Z. The effect of perioperative immunonutrition on patients undergoing esophagectomy: A systematic review and updated meta-analysis. *Nutr. Hosp.* **2023**, *40*, 839–847. [[PubMed](#)]
3. Pennathur, A.; Gibson, M.K.; Jobe, B.A.; Luketich, J.D. Oesophageal carcinoma. *Lancet* **2013**, *381*, 400–412. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
4. Park, D.P.; Welch, C.A.; Harrison, D.A.; Palser, T.R.; Cromwell, D.A.; Gao, F.; Alderson, D.; Rowan, K.M.; Perkins, G.D. Outcomes following oesophagectomy in patients with oesophageal cancer: A secondary analysis of the ICNARC Case Mix Programme Database. *Crit. Care* **2009**, *13* (Suppl. S2), S1. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
5. Uhlenhopp, D.J.; Then, E.O.; Sunkara, T.; Gaduputi, V. Epidemiology of esophageal cancer: Update in global trends, etiology and risk factors. *Clin. J. Gastroenterol.* **2020**, *13*, 1010–1021. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
6. Nakamura, M.; Iwahashi, M.; Takifuji, K.; Nakamori, M.; Naka, T.; Ishida, K.; Ojima, T.; Iida, T.; Katsuda, M.; Hayata, K.; et al. Optimal dose of preoperative enteral immunonutrition for patients with esophageal cancer. *Surg. Today* **2009**, *39*, 855–860. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
7. Elliott, J.A.; Docherty, N.G.; Eckhardt, H.G.; Doyle, S.L.; Guinan, E.M.; Ravi, N.; Reynolds, J.V.; le Roux, C.W. Weight loss, satiety, and the postprandial gut hormone response after esophagectomy: A prospective study. *Ann. Surg.* **2017**, *266*, 82–90. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
8. Mohsen, G.; Stroemer, A.; Mayr, A.; Kunsorg, A.; Stoppe, C.; Wittmann, M.; Velten, M. Effects of Omega-3 Fatty Acids on Postoperative Inflammatory Response: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients* **2023**, *15*, 3414. [[CrossRef](#)]
9. Wall, R.; Ross, R.P.; Fitzgerald, G.F.; Stanton, C. Fatty acids from fish: The anti-inflammatory potential of long-chain omega-3 fatty acids. *Nutr. Rev.* **2010**, *68*, 280–289. [[CrossRef](#)]
10. Xu, J.; Yunshi, Z.; Li, R. Immunonutrition in surgical patients. *Curr. Drug Targets* **2009**, *10*, 771–777. [[CrossRef](#)]
11. Tsekos, E.; Reuter, C.; Stehle, P.; Boeden, G. Perioperative administration of parenteral fish oil supplements in a routine clinical setting improves patient outcome after major abdominal surgery. *Clin. Nutr. Edinb. Scotl.* **2004**, *23*, 325–330. [[CrossRef](#)]
12. Akbarshahi, H.; Andersson, B.; Nordén, M.; Andersson, R. Perioperative nutrition in elective gastrointestinal surgery—potential for improvement? *Dig. Surg.* **2008**, *25*, 165–174. [[CrossRef](#)]

13. Zhao, Y.; Wang, C. Effect of ω -3 polyunsaturated fatty acid-supplemented parenteral nutrition on inflammatory and immune function in postoperative patients with gastrointestinal malignancy A meta-analysis of randomized control trials in China. *Medicine* **2018**, *97*, 16. [\[CrossRef\]](#)
14. Suárez-Lledó, A.; Leiva-Badosa, E.; Llop-Talaveron, J.M.; Fernández-Alvarez, M.; Farran-Teixidor, L.; Miró-Martín, M.; Virgili-Casas, N.; Creus-Costas, G.; Bas-Minguet, J.; Poyatos-Canton, E.; et al. Clinical, randomized, double blind clinical trial to study the effect of parenteral supplementation with fish oil emulsion in the nutritional support in esophagectomized patients. *Medicine* **2021**, *100*, e26426. [\[CrossRef\]](#)
15. Furukawa, K.; Yamamori, H.; Takagi, K.; Hayashi, N.; Suzuki, R.; Nakajima, N.; Tashiro, T. Influences of soybean oil emulsion on stress response and cell-mediated immune function in moderately or severely stressed patients. *Nutrition* **2002**, *18*, 235–240. [\[CrossRef\]](#)
16. Baena-Gómez, M.A.; de la Torre-Aguilar, M.J.; Aguilera-García, C.M.; Olza, J.; Pérez-Navero, J.L.; Gil-Campos, M. Inflammatory response using different lipid parenteral nutrition formulas in children after hematopoietic stem cell transplantation. *Nutr. Cancer* **2016**, *68*, 804–810. [\[CrossRef\]](#)
17. Betiati Dda, S.; de Oliveira, P.F.; Camargo, C.D.Q.; Nunes, E.A.; Trinda, D.E.B. Effects of omega-3 fatty acids on regulatory T cells in hematologic neoplasm. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter.* **2013**, *35*, 119–125. [\[CrossRef\]](#)
18. Wei, Z.; Wang, W.; Chen, J.; Yang, D.; Yan, R.; Cai, Q. A prospective, randomized, controlled study of omega-3 fish oil fat emulsion-based parenteral nutrition for patients following surgical resection of gastric tumor. *Nutr. J.* **2014**, *13*, 25. [\[CrossRef\]](#)
19. Aliyazicioglu, T.; Cantürk, N.Z.; Simsek, T.; Kolayli, F.; Çekmen, M. Effects of standard and/or glutamine dipeptide and/or omega-3 fatty acid-supplemented parenteral nutrition on neutrophil functions, interleukin-8 level and length of stay- A double blind, controlled, randomized study. *East. Afr. Med. J.* **2013**, *90*, 59–66.
20. Long, H.; Yang, H.; Lin, Y.; Situ, D.; Liu, W. Fish oil- supplemented parenteral nutrition in patients following esophageal cancer surgery: Effect on inflammation and immune function. *Nutr. Cancer* **2013**, *65*, 71–75. [\[CrossRef\]](#)
21. Ma, C.J.; Wu, J.M.; Tsai, H.L.; Huang, C.W.; Lu, C.Y.; Sun, L.C.; Shih, Y.L.; Chen, C.W.; Chuang, J.F.; Wu, M.H.; et al. Prospective double-blind randomized study on the efficacy of an n-3 fatty acid enriched intravenous fat emulsion in postsurgical gastric and colorectal cancer patients. *Nutr. J.* **2015**, *21*, 14–19. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
22. Hagi, A.; Nakayama, M.; Shinzaki, W.; Haji, S.; Ohyanagi, H. Effects of the omega-6: Omega-3 fatty acid ratio of fat emulsions on the fatty acid composition in cell membranes and the anti-inflammatory action. *J. Parenter. Enter. Nutr.* **2010**, *34*, 263–270. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
23. Waitzberg, D.L.; Torrinhas, R.S.; Jacintho, T.M. New parenteral lipid emulsions for clinical use. *J. Parenter. Enter. Nutr.* **2006**, *30*, 351–367. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
24. Llop Talaveron, J.M.; Suárez-Lledó Grande, A.; Leiva Badosa, E.; Bas Minguet, J.; Climent Martí, J.; Poyatos Cantón, E.; Badia Tahull, M.B. Inflammatory processes involved in the alteration of liver function biomarkers in adult hospitalized patients treated with parenteral nutrition. *Front. Nutr.* **2023**, *10*, 1034481. [\[CrossRef\]](#)
25. Yue, T.; Xiong, K.; Deng, J.; Hu, W.; Tan, T.; Li, S.; Yang, T.; Xiao, T. Meta-analysis of omega-3 polyunsaturated fatty acids on immune functions and nutritional status of patients with colorectal cancer. *Front. Nutr.* **2022**, *9*, 945590. [\[CrossRef\]](#)
26. Marano, L.; Carbone, L.; Poto, G.E.; Calomino, N.; Neri, A.; Piagnerelli, R.; Fontani, A.; Verre, L.; Savelli, V.; Roviello, F.; et al. Antimicrobial Prophylaxis Reduces the Rate of Surgical Site Infection in Upper Gastrointestinal Surgery: A Systematic Review. *Antibiotics* **2022**, *11*, 230. [\[CrossRef\]](#)

Disclaimer/Publisher’s Note: The statements, opinions and data contained in all publications are solely those of the individual author(s) and contributor(s) and not of MDPI and/or the editor(s). MDPI and/or the editor(s) disclaim responsibility for any injury to people or property resulting from any ideas, methods, instructions or products referred to in the content.

Discusión:

Una línea de investigación de nuestro grupo es el estudio de los fitoesteroles cómo responsables de la disfunción hepática asociada a la NP, y la utilización de EL de AP (AG ω 3) como terapia en el tratamiento de esta HAP. Y en una segunda fase, pretendemos ampliar el estudio de los beneficios terapéuticos de los AG ω 3 para establecer sus ventajas como farmaconutrientes con propiedades antiinflamatorias, principalmente en cuadros de hipercatabolismo como el postoperatorio inmediato en cirugías mayores.

En este contexto, era relevante demostrar como objetivo de esta tesis, si el daño hepático producido por la administración de EL vegetales era debido exclusivamente a la presencia de fitoesteroles, o si existía una contribución sinérgica de la respuesta inflamatoria. En el primer estudio [15] se evaluó la asociación existente entre fitoesteroles y marcadores inflamatorios como la IL6, IL10, TNF α y PCR en la alteración de los TFH. Los resultados obtenidos en pacientes con NP con EL vegetales, demuestran un empeoramiento en TFH como la ALT y la GGT. Y esta alteración está asociada no sólo a la presencia de fitoesteroles, sino también a una respuesta inflamatoria hepática que añade un efecto sinérgico. Estos resultados avalan la utilización de farmaconutrientes en NP como las EL de AP, libres de fitoesteroles y además con actividad antiinflamatoria en pacientes que puedan presentar una carga inflamatoria postquirúrgica asociada [15].

Los resultados obtenidos en nuestro estudio [15] van en consonancia con los obtenidos por otros autores que buscaban también relacionar el uso de fitoesteroles con la inflamación desencadenada [12, 13]. Previamente, ya se había demostrado la HAP por el uso de EL vegetales en población pediátrica [1, 44-46], pero aún era desconocido el mecanismo por el que la provocaba. Por un lado, en el estudio de El Kasmi et al [12] utilizaron un modelo murino de HAP combinando la infusión de NP junto a daño intestinal, para demostrar que las EL ricas en soja causaban daño hepático y la activación de los macrófagos. Demostraron además que la colestasis y el daño hepático causados por estigmasterol, fracción de fitoesterol presente en cantidades relevantes en EL de soja, también podía ser debido a la supresión de la expresión del transportador canicular de sales biliares. Sugiriendo que el uso de emulsiones basadas en AP puede ser beneficioso en la prevención de la HAP. Si bien es cierto que, estos autores lo evaluaron en modelo animales ante el problema de la HAP en pacientes pediátricos, y nuestro grupo ha conseguido demostrar que también está relacionado en la población adulta [15]. Y, por otro lado, ellos evalúan la activación macrofágica como parámetros inflamatorios, y

nosotros en este estudio conseguimos también correlacionarlos con otros parámetros inflamatorios como las interleucinas o la PCR, también estrechamente relacionados con la activación de los macrófagos [15].

Por otro lado, el estudio de Guthrie et al [13] evidencia en un modelo in vivo en lechones, que los fitoesteroles causan inflamación en los hepatocitos o en las células de Kupffer, debido a la coestimulación por la presencia de lipopolisacárido de las bacterias intestinales. En su estudio, concluyeron que los fitoesteroles necesitaban del lipopolisacárido para maximizar sinérgicamente la respuesta inflamatoria en las células de Kupffer. Ello refuerza la hipótesis de que la presencia de factores asociados a estrés metabólico, potencia el daño hepático de los fitoesteroles durante el tratamiento con NP. Nuestro grupo había demostrado previamente la alteración hepática producida en pacientes adultos sin afectación aguda por la administración NP domiciliaria de larga duración [3]. Se trata de una alteración lenta pero progresiva y que, en situaciones de estrés postquirúrgico, infección o inflamación sistémica, podría acelerar y agravar la producida por los fitoesteroles per se.

Por todo ello, los resultados obtenidos en este primer estudio [15], apoyó la necesidad de demostrar la segunda hipótesis planteada en esta tesis. La administración de EL de AP, al carecer de fitoesteroles y por el efecto antiinflamatorio de los AG ω 3, podían ser de relevancia clínica en la prevención y tratamiento de las HAP, así como en el control de los procesos inflamatorios postestrés, nuestra segunda hipótesis.

La esofagectomía es una cirugía mayor agresiva que implica una elevación inicial temprana de los parámetros inflamatorios, que sin complicaciones derivadas retornarían a valores normales [47]. Lo que hace pensar que una estrategia antiinflamatoria precoz podría minimizar las complicaciones postoperatorias asociadas a la inflamación. En nuestro estudio, la administración de EL de AP no consiguió modular la actividad inflamatoria temprana en el postoperatorio inmediato. Se constató una reducción de IL6 y PCR en los grupos que recibieron AG ω 3, aunque ésta no tenía significación estadística.

Nuestros resultados avalan que marcadores inflamatorios como la IL-6 y la PCR, son representativos de esta respuesta inflamatoria sufrida tras un estrés quirúrgico, y se pueden definir como variables de respuesta inflamatoria de referencia [47].

Al igual que en nuestro estudio, en un metaanálisis previo [25] que evaluaba la evolución inflamatoria en el postoperatorio de pacientes con cáncer gastrointestinal que se les administraba NP enriquecidas con AG $\omega 3$, concluyó que la IL6 y PCR mostraban un pico máximo muy precoz (24-72h) que se normaliza rápidamente. En nuestro estudio a los 5 días, y en ese metaanálisis [25] hasta los 14 días. Ambos estudios [25, 47] demuestran que se genera una respuesta inflamatoria marcada donde la IL6 y PCR pueden ser buenos marcadores de seguimiento. Ambos estudios también coinciden en mostrar una tendencia a la normalización de parámetros inflamatorios relacionada con la administración de AG $\omega 3$: en nuestro estudio no alcanzó la significancia, aunque sí se observó una tendencia a presentar valores menores de IL6 entre los días +3 y +5 en los pacientes recibiendo mayor dosis de AG $\omega 3$; y en el metaanálisis los niveles de IL6 fueron significativamente menores en el día +6 en el grupo recibiendo AG $\omega 3$. La variabilidad de resultados hace necesario definir la situación del estado catabólico e inflamatorio del paciente previamente a iniciar la terapia inmunomoduladora, priorizando aquellos que puedan beneficiarse más por su estado inflamatorio.

Actualmente, en clínica, es una práctica habitual la administración de inmunonutrientes, por vía enteral en el abordaje nutricional del estrés metabólico postquirúrgico. Estos preparados están enriquecidos con AG $\omega 3$ con relativa frecuencia, pero a dosis muy inferiores a las utilizadas en nuestro estudio. Hay pocos estudios randomizados que demuestren su eficacia en la prevención de complicaciones y menos cuando se trata de evaluar las ventajas de los AG $\omega 3$ a estas dosis y por vía endovenosa.

Los resultados publicados de los efectos de la administración de inmunonutrición con AG $\omega 3$ por vía enteral son controvertidos. Se ha publicado una revisión de 16 ensayos en pacientes sometidos a cirugía gastrointestinal que demuestra un efecto inmunomodulador al reducir las complicaciones infecciosas postoperatorias y la estancia hospitalaria, sobre todo en aquellos pacientes que partían de una situación de malnutrición en el preoperatorio [23]. Sin embargo, existen revisiones recientes que evalúan también el efecto en la respuesta inflamatoria postoperatoria en pacientes sometidos a cirugía gastrointestinal o esofagectomía que no consiguen demostrar ningún efecto significativo, a pesar de que se observa reducción en los parámetros inflamatorios [18, 24]. En el estudio de Zhou, Y. et al [24], con pacientes esofagectomizados, no consiguieron encontrar reducciones significativas en complicaciones infecciosas o fugas de anastomosis.

En lo relativo a la administración de NP enriquecidas con EL conteniendo AG ω 3, existen estudios que demostraron efectos beneficiosos en la evolución clínica de los pacientes. Un estudio en pacientes sometidos a cirugía abdominal mayor evidenció menor mortalidad y estancia hospitalaria en el grupo enriquecido con AG ω 3 comparado con la NP estándar [48]. Un metaanálisis reciente que evalúa el efecto inmunomodulador y antiinflamatorio de estas NP enriquecidas con AG ω 3 en pacientes con neoplasia gastrointestinal, también demuestra que, en comparación a la NP convencional, reducen la respuesta inflamatoria, reducen las complicaciones infecciosas y reducen la inmunosupresión derivada del tumor o la NP convencional [25].

En base a este escenario, los datos de nuestro estudio [47] no invalidarían la necesidad de utilizar EL de AP a altas dosis en el postoperatorio de cirugías mayores en condiciones diferentes al estudio, cómo sería una indicación específica en pacientes que presentan un estrés metabólico importante sobreañadido por complicaciones quirúrgicas, respiratorias o con otras patologías concomitantes. También cabría evaluar su utilización en periodos más prolongados.

Cuando en nuestro estudio analizamos los resultados por intención de tratar, no se obtuvieron diferencias significativas en la evolución de IL6 o PCR entre los diferentes grupos analizados, debido a la presencia de pacientes con ingreso a la unidad de cuidados intensivos (UCI) posterior a la esofagectomía. El ingreso en la UCI era un criterio de exclusión. En nuestro estudio, ningún paciente del grupo control requirió ingreso en la UCI, y la N fue baja en el resto de los grupos, no pudiendo excluir ni evaluar las ventajas de administrar AG ω 3 en pacientes críticos. La esofagectomía es una cirugía mayor compleja con una alta carga de morbilidad asociada. La utilización de AG ω 3, por su actividad antiinflamatoria, podría ser especialmente beneficiosa en pacientes con respuesta inflamatoria exacerbada, como aquellos que presentan una situación más crítica.

Estudios y revisiones evidencian que la administración de AG ω 3 en pacientes que requieren atención en UCI puede ser beneficiosa. Sin embargo, su evaluación no es fácil ya que, en un contexto inflamatorio generalizado cómo el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, es complejo evaluar el impacto específico de farmaconutrientes inmunomoduladores en marcadores inflamatorios cómo la PCR y la IL 6. En general, se

utilizan objetivos finalistas como exitus e infecciones en un contexto de grandes series de trabajos observacionales y/o metaanálisis. Otra dificultad añadida, es que los AG $\omega 3$ se suelen administrar juntamente con otros nutrientes potencialmente inmunomoduladores, especialmente en NE.

La revisión de Langlois, P. L et al [49] evalúa el efecto de la administración enteral de los AG $\omega 3$ en pacientes críticos con síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA), caracterizado por una respuesta inflamatoria aguda en el parénquima pulmonar. Evaluaron los resultados de 12 estudios (n=1280) en base a la relación PaO₂/FiO₂ a los 3-4 días y más tarde a los 7-8 días, la mortalidad, la estancia hospitalaria en UCI y en el hospital, el tiempo de necesidad de ventilación mecánica y las complicaciones infecciosas. Se observó una mejoría con diferencia significativa en la relación PaO₂/FiO₂ en los primeros 3-4 días que se mantuvo en los días 7-8. También se observó una tendencia a una estancia menor en la UCI y menor duración de la necesidad de ventilación mecánica. En el resto de las variables no se observaron diferencias, si bien los pacientes que recibieron nutrición enteral mediante infusión continua presentaron una reducción en la mortalidad. El SDRA se caracteriza por inflamación neutrofílica, hiperpermeabilidad y el depósito de fibrina alveolar, todo ello mediada por prostanoïdes TXs de serie 2 y LTs de serie 4, derivados de las enzimas COX y 5-lipoxigenasa respectivamente. En este contexto la administración de AG $\omega 3$ es capaz de modular el SDRA, debido a un mejor control de la respuesta inflamatoria mediada.

La revisión de Mayer et al [50] que incluye 2 estudios y 3 metaanálisis, evalúa también la administración endovenosa de AG $\omega 3$ mediante NP en pacientes críticos. Los 2 estudios no incluidos en los metaanálisis se realizaron incluyendo pacientes sépticos y demostraron una reducción de la mortalidad. De ellos, en el estudio de Chen et al [51] se observaron efectos beneficiosos en los valores de procalcitonina (PCT) y de inmunidad celular en estos pacientes. En los 3 metaanálisis se encontró una reducción de infecciones, estancia hospitalaria y necesidad de ventilación mecánica. No se observaron diferencias en la mortalidad. Otra revisión más reciente en pacientes críticos de Singer et al [52], expone que el mecanismo del beneficio de los AG $\omega 3$ estaría basado en su capacidad de incidir sobre mediadores de pro-resolución, como las resolvinas, protectinas y maresinas, que modulan la respuesta inflamatoria, promueven la curación y la movilización del sistema inmunológico frente a las infecciones. Los propios autores proponen la utilización de AG $\omega 3$ en SDRA, sepsis, infección por COVID 19 y fallo orgánico.

Los resultados de los estudios y series realizadas en pacientes críticos indicarían la necesidad de incluir este tipo de pacientes en los estudios que evalúan las ventajas de la administración de AG ω 3 por vía parenteral y en períodos limitados de tiempo. Por tanto, viendo también las limitaciones de nuestro estudio en esta población que fue excluida y nuestro tamaño de muestra, se infiere la necesidad de incrementar el tamaño muestral, así como el período de tiempo evaluado y la inclusión de más variables de ajuste.

En nuestro estudio [47], para establecer la capacidad antiinflamatoria de los AG ω 3 en cirugía mayor, además de la IL6 y la PCR, también incluimos otros parámetros secundarios como TNF- α , IL10, IL8, y CD25s. No detectamos asociación estadísticamente significativa entre su evolución temporal y la administración de EL de AP o de EL vegetales. Tampoco cuando se estudió en función de la dosis administrada de AG ω 3, ni tampoco cuando fue evaluada por grupos. Long et al [53] habían publicado resultados similares en su estudio sobre el efecto de la NP enriquecida con AG ω 3 en los niveles de CD25s, PCT, y en la inmunidad celular. Estos autores observaron diferencias significativas en la inmunidad celular y la PCT, e igual que en nuestro estudio [47], no encontraron diferencias entre los grupos para los valores de CD25s. Resultados similares publicaron Aliyazicioglu et al [54] al evaluar el efecto de la NP enriquecida con glutamina y/o AG ω 3 en la respuesta inflamatoria. Se centraron en la IL8 y la inmunidad celular, en pacientes con cáncer colorrectal. Los autores concluyen que las alteraciones provocadas por el cáncer en la inmunidad celular se corregían al administrar AG ω 3 mientras que estos no influían en los valores de IL8. Finalmente, otro metaanálisis [26] evaluó la influencia de los AG ω 3 administrados post IQ vía intravenosa y/o enteral en la inmunidad celular y humoral, y en el estado nutricional de pacientes con cáncer colorrectal. Se demostró la efectividad de los AG ω 3 en la mejora de la inmunidad celular y humoral.

Los resultados de estos estudios [53, 54] junto al nuestro [47], indicarían que tanto la IL8 como el CD25s podrían no ser marcadores adecuados para evaluar el estado inflamatorio en el postoperatorio de los pacientes sometidos a cirugía digestiva. No obstante, la medición de la inmunidad celular [26, 54] junto a la IL6 y la PCR [47] sí podrían ser de utilidad como marcadores de la respuesta inflamatoria en estos pacientes.

Los pacientes esofagectomizados que entraron en el estudio presentaron pocas complicaciones. Si bien numéricamente éstas fueron inferiores en los dos grupos intervención (1 en el grupo de 0,8g/kg/día y 2 en el grupo de 0,4g/kg/día frente a 6 en el grupo control), el análisis estadístico no permite establecer diferencias significativas que se puedan asociar a la administración de AG ω 3. Aun tratándose de una cirugía mayor agresiva, la evolución de las técnicas quirúrgicas, la experiencia y la pericia del equipo quirúrgico pueden condicionar la aparición de complicaciones mecánicas directas como la fuga, la fístula, el quilotórax y la infección local de la incisión, o indirectas como la infección del tracto respiratorio.

La prevención de complicaciones infecciosas es compleja ya que, debido a su origen multifactorial, requiere de intervenciones complementarias. En nuestro estudio no se observaron diferencias significativas entre grupos en la incidencia de infecciones respiratorias. Ninguna de ellas fue compleja y fueron resueltas fácilmente. Una revisión reciente [24] estudia la administración perioperatoria de EN enriquecida con AG ω 3 en pacientes esofagectomizados. Los autores concluyen que la fórmula enteral enriquecida reducía el global de las complicaciones infecciosas sin alcanzar diferencias estadísticas. Aparte de las complicaciones directas de la herida quirúrgica, catéteres y las nosocomiales inducidas por la inmunosupresión, los autores recalcan la importancia de la técnica quirúrgica ya que es el dolor provocado por la incisión quirúrgica en la esofagectomía inhibe el reflejo tusígeno voluntario, empeorando la expectoración y pudiendo tener un impacto en la infección pulmonar, que son frecuentes en los pacientes sometidos a esofagectomía.

En nuestra serie, dos pacientes presentaron infección del lugar de la incisión quirúrgica, que se resolvió sin complicaciones tras la antibioticoterapia estándar. Por práctica clínica habitual, todos los pacientes del estudio recibieron la profilaxis prequirúrgica establecida en nuestro centro: una dosis única de metronidazol 1g intravenoso y dos dosis de cefuroxima 1.5g intravenosas. Las complicaciones infecciosas de la herida quirúrgica en nuestro estudio son similares a los resultados obtenidos en una revisión reciente [55]. En esta revisión, la profilaxis quirúrgica en cirugías gastrointestinales se realizó con cefalosporinas en monoterapia o junto a nitroimidazol en 7 de los 9 estudios incluidos. La tasa de infección en lugar de incisión fue del 9.7%, pudiendo concluir que la profilaxis quirúrgica contribuye al control de estas complicaciones infecciosas. Y, en general,

también se prefiere el régimen de una sola dosis al ser igual de eficaz que el régimen de múltiples dosis, y tener un mejor perfil en la reducción de resistencias microbiológicas.

La alteración de la función hepática y la hipertrigliceridemia son complicaciones muy frecuentes en los pacientes tratados con NP. En nuestro estudio en pacientes esofagectomizados [47], la administración intravenosa de AG ω 3 durante cinco días después de la cirugía demostró ser segura en los grupos tratados con EL de AP. Por un lado, la administración de EL de AP consiguió controlar el metabolismo lipídico y reducir los niveles de triglicéridos de manera significativa al día +5 con respecto al grupo control, y mostrando ya tendencia desde el día +3. Esta reducción fue dosis dependiente, siendo aún mayor la reducción de triglicéridos en el grupo de mayor dosis (0,8g/kg/día) comparado con el grupo control. Por lo que, los resultados obtenidos en nuestro estudio demuestran que la administración intravenosa de AG ω 3 es segura en el control metabólico rápido de la hipertrigliceridemia, pudiendo beneficiarse los pacientes que vayan a requerir NP por un tiempo prolongado o ya presenten niveles elevados. Este control rápido de la hipertrigliceridemia tiene un alto impacto clínico, ya que al corregirla se previenen situaciones clínicas desfavorables relacionadas con la misma. Un estudio multicéntrico liderado por nuestro grupo que incluyó 14 hospitales y 260 pacientes tratados con NP al menos 7 días [56], demostró la asociación existente entre la hipertrigliceridemia y complicaciones clínicas como el fracaso renal agudo (OR: 10.56; b:1.70), la sepsis (OR: 4.48; b:0.24), hiperglicemia (OR 2.63; b:0.06), o la pancreatitis (OR: 4.38; b:0.64).

Por otro lado, en nuestro estudio [47] tampoco constatamos incrementos de parámetros de la función hepática (GGT, FA, ALT, AST y Bi). Esto sugiere que la administración de EL de AP durante un período corto puede controlar el metabolismo lipídico y sin tener impacto en los TFH. Esto puede deberse a que las EL con AG ω 3 no contienen fitoesteroles, que están involucrados en la hepatotoxicidad. Por lo que, la administración de EL de AP resultaría beneficiosa en pacientes que presenten HAP o pudieran desarrollarlo al estar sometidos a cirugías con alta carga inflamatoria. En trabajos previos de nuestro grupo [3, 10, 11], se demostró la hepatotoxicidad tras la administración de fitoesteroles en la NP, y se constató la normalización de TFH previamente alterados a partir de 7 días de tratamiento, tras la administración de AG ω 3. En estos estudios se

compararon pacientes tratados con NP conteniendo EL de AS o de AP, y se demostró que el acumulo de fitoesteroles y valores elevados de TFH se podrían prevenir con la administración exclusiva de EL de AP [10].

En nuestro estudio presentado en esta tesis, destaca que en tan sólo 5 días se constató una reducción dosis dependiente estadísticamente significativa de los triglicéridos plasmáticos en los pacientes tratados con AG ω 3. No se constató alteraciones de la coagulación en ningún caso [47]. El perfil de seguridad evaluado en base a TFH, triglicéridos y parámetros de coagulación demostró con significancia estadística que la administración de AG ω 3 fue segura. Y también permitió alcanzar el objetivo calórico y nutricional deseado en estos pacientes.

Ningún paciente murió durante su hospitalización. Las muertes que ocurrieron durante el año posterior a la intervención, no se distribuyeron por igual entre grupos ni tampoco mostraron diferencias significativas entre ellos. Entre las causas de mortalidad al año, predominó la progresión de la propia enfermedad sin encontrarse tampoco diferencias entre grupos.

En nuestro estudio se planteó la administración endovenosa de AG ω 3 simultáneamente junto a la NE estándar, favoreciendo así la estimulación del tracto gastrointestinal y alcanzando el objetivo calórico deseado. De hecho, ninguno de los pacientes presentó íleo paralítico y en todos ellos se obtuvieron resultados correctos de linfocitos, albúmina y prealbúmina [47]. Además, cabe destacar que es el primer estudio que se plantea la administración de AG ω 3 por vía endovenosa como farmaconutriente único, sin ser formulado como NP asociado a glúcidos ni proteínas. Las EL aportan muchas calorías en poco volumen y son calorías de calidad al aportar también los AG esenciales. Además, debido a su isoosmolaridad no requieren vía central para su administración de hecho, al contrario, se ha descrito que pueden tener propiedades protectoras de la pared vascular. Su administración endovenosa permitiría también su incorporación rápida al organismo y por tanto a las membranas celulares, y en consecuencia a la cascada inflamatoria [14, 57].

El planteamiento de la investigación se ha encaminado a evaluar el efecto inmunomodulador de la administración de AG ω 3 en pacientes tras una cirugía con alta carga inflamatoria. Publicaciones previas [26, 53, 54] establecen el efecto inmunomodulador e incluso antiinflamatorio de los AG ω 3, si bien en la mayoría de los estudios su aporte era enteral y cuando se administraba intravenoso era siempre como componente de la NP, y era en combinación con otros nutrientes y/o siempre a dosis inferiores a 0,4 g/Kg/día. Nuestro enfoque inicial partía de la idea que la administración endovenosa de EL de AP como suplemento y a dosis elevadas, superiores a 0,4 g/kg/día durante periodos cortos de tiempo podía regular la respuesta inflamatoria postquirúrgica de manera segura. El hecho de ser administrada por vía endovenosa permitía la administración y estudio de un único farmaconutriente, y una respuesta más precoz. Además, al hacerlo cómo suplemento era compatible con la administración conjunta de NE lo que permite un mejor mantenimiento de la funcionalidad intestinal y conseguir el aporte calórico elevado que se requiere en este tipo de cirugía.

No obstante, hemos constatado que el trabajo presenta una serie de limitaciones. Una de las principales es haber trabajado con un tamaño muestral pequeño. Los pacientes incluidos en este estudio (n=40) teóricamente alcanzaban la potencia estadística inicialmente calculada en el protocolo del estudio (n=33) [58]. Los pacientes incluidos siguieron una distribución uniforme entre grupos, y los resultados obtenidos se mantuvieron consistentes a lo largo de las distintas pruebas estadísticas realizadas. La pérdida de datos se debió principalmente a que, parte del reclutamiento de este estudio, coincidió con la expansión de la pandemia de la COVID-19 en nuestro país. Esto hizo que el ensayo se dilatará en el tiempo mucho más allá de lo esperado e interfirió en el reclutamiento. Surgieron complicaciones en nuestros pacientes previamente seleccionados, y dificultad de reclutamiento por el retraso o suspensión de intervenciones, no pudiendo ampliar la muestra. Por ello, serían necesarios estudios futuros con un mayor número de pacientes que pudiesen arrojar más resultados.

La segunda limitación del ensayo es que no tuvimos en cuenta la influencia del estadiaje inicial del tumor. Éste puede repercutir en la evolución de la enfermedad e influir en la respuesta inflamatoria del paciente.

La tercera limitación es el tiempo de administración de los AG ω 3 utilizado, 5 días. Nuestro ensayo buscaba controlar la respuesta inflamatoria temprana en el postoperatorio inmediato. Aunque no pudimos observarlo en nuestros resultados, no se puede concluir que la administración de EL de AP contribuya a controlar la respuesta inflamatoria en situaciones con un estrés metabólico mayor o prolongado en el tiempo. Probablemente podría ser necesario un periodo mayor de evaluación para poder determinar su influencia en la respuesta inflamatoria. Estudios previos [25] administraban y evaluaban incluso hasta 14 días.

La última limitación serían los parámetros elegidos para medir la respuesta inflamatoria. Otros autores [26, 54] han sugerido el impacto de los AG ω 3 en la inmunidad celular y que la misma se ha correlacionado como buen marcador de respuesta inflamatoria.

A pesar de las limitaciones y por el perfil seguro de la administración de las EL de AP a dosis elevadas, sería interesante implementar en un futuro el estudio en pacientes que además del estrés postquirúrgico presenten otras complicaciones asociadas a una respuesta inflamatoria más sostenida en el tiempo. Estos estudios deberían hacerse con un tamaño muestral superior con período de estudio más prolongado, e incluyendo parámetros de inflamación valiosos como la IL6, PCR y la inmunidad celular.

Conclusiones:

1. La alteración de parámetros relacionados con la disfunción hepática en pacientes tratados con emulsiones lipídicas endovenosas, están asociados a un proceso inflamatorio hepático post estrés potenciado por la presencia de fitoesteroles.
2. Los parámetros inflamatorios interleucina-6 y proteína C reactiva son buenos marcadores de la respuesta inflamatoria temprana producida tras el estrés quirúrgico en pacientes con esofagectomía y por extensión a cirugía mayor
3. La administración de suplementos endovenosos de emulsiones de aceite de pescado en el postoperatorio inmediato, y durante un corto periodo de tiempo, no se asocia de manera estadísticamente significativa con la reducción de la respuesta inflamatoria temprana en el postoperatorio inmediato en pacientes esofagectomizados.
4. La administración de suplementos endovenosos de emulsiones lipídicas de aceite de pescado en el postoperatorio inmediato, y durante un corto periodo de tiempo ha demostrado ser segura y contribuye a reducir los niveles de triglicéridos plasmáticos en un periodo corto de tiempo, lo que las hace especialmente útiles en pacientes con HAP o con riesgo de presentarlo y también en pacientes con hipertrigliceridemia
5. La administración de suplementos endovenosos de emulsiones lipídicas de aceite de pescado en el postoperatorio inmediato, y durante un corto periodo de tiempo contribuye a conseguir los objetivos nutricionales y calóricos, medidos mediante parámetros como la albúmina, prealbúmina y el recuento de leucocitos.
6. Los resultados obtenidos abren la vía a estudios en pacientes, especialmente de cirugía mayor, que presenten una respuesta inflamatoria postquirúrgica más mantenida por complicaciones postquirúrgicas (sépticas o metabólicas) o por tener comorbilidades asociadas. Son necesarios nuevos estudios con un mayor número de pacientes, con periodo más prolongados de evaluación e incluyendo otros parámetros inflamatorios más específicos como la inmunidad celular.

Bibliografía:

1. Clayton PT, Whitfield P, Iyer K. The role of phytosterols in the pathogenesis of liver complications of pediatric parenteral nutrition. *Nutrition* [Internet]. 1998;14(1):158–64. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/s0899-9007\(97\)00233-5](http://dx.doi.org/10.1016/s0899-9007(97)00233-5)
2. Berge KE, Tian H, Graf GA, Yu L, Grishin NV, Schultz J, et al. Accumulation of dietary cholesterol in sitosterolemia caused by mutations in adjacent ABC transporters. *Science* [Internet]. 2000;290(5497):1771–5. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1126/science.290.5497.1771>
3. Llop JM, Virgili N, Moreno-Villares JM, García-Peris P, Serrano T, Forga M, et al. Phytosterolemia in parenteral nutrition patients: implications for liver disease development. *Nutrition* [Internet]. 2008;24(11–12):1145–52. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nut.2008.06.017>
4. Badía-Tahull MB, Llop-Talaverón JM, Leiva-Badosa E, Biondo S, Farran-Teixidó L, Ramón-Torrell JM, et al. A randomised study on the clinical progress of high-risk elective major gastrointestinal surgery patients treated with olive oil-based parenteral nutrition with or without a fish oil supplement. *Br J Nutr* [Internet]. 2010;104(5):737–41. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1017/S0007114510001066>
5. Badia-Tahull MB, Llop-Talaveron J, Leiva-Badosa E. Impact of intravenous lipid emulsions on liver function tests: Contribution of parenteral fish oil. *Nutrition* [Internet]. 2015;31(9):1109–16. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nut.2015.04.005>
6. Llop-Talaveron JM, Badia-Tahull MB, Leiva-Badosa E, Ramon-Torrel JM. Parenteral fish oil and liver function tests in hospitalized adult patients receiving parenteral nutrition: A propensity score-matched analysis. *Clin Nutr* [Internet]. 2017;36(4):1082–8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clnu.2016.06.027>
7. Llop Talaveron J, Leiva Badosa E, Novak A, Sanmarti Martinez N, Jódar Masanes R, Suñé Negre JM, et al. Selección de emulsiones lipídicas en nutrición parenteral: Parámetros bioquímicos y hematológicos. *Nutr Hosp* [Internet]. 2017;34(4):767–75. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.737>
8. Llop Talaverón JM, Novak A, Suñé Negre JM, Badia Tahull M, Leiva Badosa E, Ticó Grau JR. Phytosterol determination in lipid emulsions for parenteral nutrition. *Farm Hosp* [Internet]. 2018;42(3):116–9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.7399/fh.10954>
9. Calder PC. Hot topics in parenteral nutrition. Rationale for using new lipid emulsions in parenteral nutrition and a review of the trials performed in adults: Conference on ‘Malnutrition matters’ Symposium 4: Hot topics in parenteral nutrition. *Proc Nutr Soc* [Internet]. 2009;68(3):252–60. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1017/S0029665109001268>
10. Llop-Talaveron J, Badía-Tahull M, Lozano-Andreu T, Rigo-Bonnin R, Virgili-Casas N, Farran-Teixidó L, et al. Phytosterolemia and γ -glutamyl transferase in adults with parenteral nutrition: Fish versus vegetal lipids: A randomized clinical trial. *Nutrition* [Internet]. 2020;70(110587):110587. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nut.2019.110587>
11. Llop-Talaveron JM, Leiva-Badosa E, Novak A, Rigo-Bonnin R, Ticó-Grau JR, Suñé-Negre JM, et al. Phytosterolaemia associated with parenteral nutrition administration in adult patients. *Br J Nutr* [Internet]. 2020;123(12):1365–72. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1017/S0007114520000574>
12. El Kasmi KC, Anderson AL, Devereaux MW, Vue PM, Zhang W, Setchell KDR, et al. Phytosterols promote liver injury and Kupffer cell activation in parenteral nutrition-associated liver disease. *Sci Transl Med* [Internet]. 2013;5(206):206ra137. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1126/scitranslmed.3006898>
13. Guthrie G, Tackett B, Stoll B, Martin C, Olutoye O, Burrin DG. Phytosterols synergize with endotoxin to augment inflammation in Kupffer cells but alone have limited direct effect on hepatocytes. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* [Internet]. 2018;42(1):37–48. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1177/0148607117722752>
14. Waitzberg DL, Torrinhas RS, Jacintho TM. New parenteral lipid emulsions for clinical use. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* [Internet]. 2006;30(4):351–67. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1177/0148607106030004351>
15. Llop Talaveron JM, Suárez-Lledó Grande A, Leiva Badosa E, Bas Minguet J, Climent Martí J, Poyatos Cantón E, et al. Inflammatory processes involved in the alteration of liver function

- biomarkers in adult hospitalized patients treated with parenteral nutrition. *Front Nutr* [Internet]. 2023;10:1034481. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fnut.2023.1034481>
16. Calder PC. Marine omega-3 fatty acids and inflammatory processes: Effects, mechanisms and clinical relevance. *Biochim Biophys Acta* [Internet]. 2015;1851(4):469-84. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbalip.2014.08.010>
 17. Wall R, Ross RP, Fitzgerald GF, Stanton C. Fatty acids from fish: the anti-inflammatory potential of long-chain omega-3 fatty acids. *Nutr Rev* [Internet]. 2010;68(5):280-9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1753-4887.2010.00287.x>
 18. Mohsen G, Stroemer A, Mayr A, Kunsorg A, Stoppe C, Wittmann M, et al. Effects of omega-3 fatty acids on postoperative inflammatory response: A systematic review and meta-analysis. *Nutrients* [Internet]. 2023;15(15). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/nu15153414>
 19. August DA, Huhmann MB, American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.) Board of Directors. A.S.P.E.N. clinical guidelines: nutrition support therapy during adult anticancer treatment and in hematopoietic cell transplantation. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* [Internet]. 2009;33(5):472-500. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1177/0148607109341804>
 20. Seki H, Tani Y, Arita M. Omega-3 PUFA derived anti-inflammatory lipid mediator resolvin E1. *Prostaglandins Other Lipid Mediat* [Internet]. 2009;89(3-4):126-30. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.prostaglandins.2009.03.002>
 21. Muscaritoli M, Arends J, Bachmann P, Baracos V, Barthelemy N, Bertz H, et al. ESPEN practical guideline: Clinical Nutrition in cancer. *Clin Nutr* [Internet]. 2021;40(5):2898-913. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clnu.2021.02.005>
 22. Weimann A, Braga M, Carli F, Higashiguchi T, Hübner M, Klek S, et al. ESPEN practical guideline: Clinical nutrition in surgery. *Clin Nutr* [Internet]. 2021;40(7):4745-61. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clnu.2021.03.031>
 23. Akbarshahi H, Andersson B, Nordin M, Andersson R. Perioperative nutrition in elective gastrointestinal surgery--potential for improvement? *Dig Surg* [Internet]. 2008;25(3):165-74. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1159/000136478>
 24. Zhou Y, Li T-T, Yang Z-L, Tan Z-M, Yang C-F, Wang Z. The effect of perioperative immunonutrition on patients undergoing esophagectomy: a systematic review and updated meta-analysis. *Nutr Hosp* [Internet]. 2023;40(4):839-47. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.04371>
 25. Zhao Y, Wang C. Effect of ω -3 polyunsaturated fatty acid-supplemented parenteral nutrition on inflammatory and immune function in postoperative patients with gastrointestinal malignancy: A meta-analysis of randomized control trials in China. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2018;97(16):e0472. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/MD.00000000000010472>
 26. Yue T, Xiong K, Deng J, Hu W, Tan T, Li S, et al. Meta-analysis of omega-3 polyunsaturated fatty acids on immune functions and nutritional status of patients with colorectal cancer. *Front Nutr* [Internet]. 2022;9:945590. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fnut.2022.945590>
 27. Ma C-J, Wu J-M, Tsai H-L, Huang C-W, Lu C-Y, Sun L-C, et al. Prospective double-blind randomized study on the efficacy and safety of an n-3 fatty acid enriched intravenous fat emulsion in postsurgical gastric and colorectal cancer patients. *Nutr J* [Internet]. 2015;14(1):9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/1475-2891-14-9>
 28. Sociedad Española de Oncología Médica. El cáncer en cifras [Internet]. Seom.org. 2023 [citado 26 de mayo de 2025]. Disponible en: <https://seom.org/prensa/el-cancer-en-cifras>
 29. The International Agency for Research on Cancer (IARC). Global Cancer Observatory [Internet]. Iarc.fr. [citado 26 de mayo de 2025]. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/en>
 30. Siegel RL, Miller KD, Wagle NS, Jemal A. Cancer statistics, 2023. *CA Cancer J Clin* [Internet]. 2023;73(1):17-48. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3322/caac.21763>
 31. Alsina M, Álvaro M, Bavestrello P, Boladeras AM, Bonet M, Calvo M et al. ICO-ICSPRaxis para el tratamiento médico y con irradiación del cáncer de esófago [Internet]. ico.gencat.cat. 2021 [citado 26 de mayo de 2025]. Disponible en: <https://ico.gencat.cat/web/.content/minisite/ico/professionals/documents/arxius/ICO-ICS-Praxis-Esofag-CAST.pdf>
 32. Ortiz Escandell A, de Haro, LF, Parrilla Paricio, P., Martínez. Guías clínicas de la asociación española de cirujanos cirugía esofagogástrica [Internet]. Arán Ediciones;

2017. Disponible en: <https://www.aecirujanos.es/files/documentacion/documentos/libro-esofagogastrica-web.pdf>
33. Obermannová R, Alsina M, Cervantes A, Leong T, Lordick F, Nilsson M, et al. Oesophageal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* [Internet]. 2022;33(10):992-1004. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.annonc.2022.07.003>
 34. Union for International Cancer Control. Editors: Brierley, JD, Gospodarowicz M, C. W. TNM Classification of Malignant Tumours 8th Edition [Internet]. 2017. Disponible en: http://mom.gov.az/resources/content_files/ebook/TNM-Classification-of-Malignant-Tumours-8th-edition.pdf
 35. Segura A, Pardo J, Jara C, Zugazabeitia L, Carulla J, de Las Peñas R, et al. An epidemiological evaluation of the prevalence of malnutrition in Spanish patients with locally advanced or metastatic cancer. *Clin Nutr* [Internet]. 2005;24(5):801-14. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clnu.2005.05.001>
 36. Tian J, Chen Z-C, Hang L-F. Effects of nutritional and psychological status in gastrointestinal cancer patients on tolerance of treatment. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2007;13(30):4136-40. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v13.i30.4136>
 37. Wischmeyer PE, Carli F, Evans DC, Guilbert S, Kozar R, Pryor A, et al. American society for enhanced recovery and Perioperative Quality Initiative joint consensus statement on nutrition screening and therapy within a surgical enhanced recovery pathway. *Anesth Analg* [Internet]. 2018;126(6):1883-95. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1213/ANE.0000000000002743>
 38. Low DE, Allum W, De Manzoni G, Ferri L, Immanuel A, Kuppasamy M, et al. Guidelines for perioperative care in esophagectomy: Enhanced recovery after surgery (ERAS®) society recommendations. *World J Surg* [Internet]. 2019;43(2):299-330. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s00268-018-4786-4>
 39. Gómez Candela C, Palma Milla S, Carrillo Lozano E, Di Martino M, González Alcolea N, Olivar Roldán J, et al. de la evidencia y algoritmo adaptado Immunonutrition in fast-track surgical patients - Evidence review and adapted algorithm. *Nutr Hosp* [Internet]. 2021;38(3):601-6021. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.03405>
 40. Mayer J, Rau B, Gansauge F, Beger HG. Inflammatory mediators in human acute pancreatitis: clinical and pathophysiological implications. *Gut* [Internet]. 2000;47(4):546-52. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1136/gut.47.4.546>
 41. Serhan CN. Pro-resolving lipid mediators are leads for resolution physiology. *Nature* [Internet]. 2014;510(7503):92-101. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/nature13479>
 42. Bain CR, Myles PS, Corcoran T, Dieleman JM. Postoperative systemic inflammatory dysregulation and corticosteroids: a narrative review. *Anaesthesia* [Internet]. 2023;78(3):356-70. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/anae.15896>
 43. Paruk F, Chausse JM. Monitoring the post surgery inflammatory host response. *J Emerg Crit Care Med* [Internet]. 2019;3:47-47. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.21037/jeccm.2019.08.06>
 44. Squires RH, Duggan C, Teitelbaum DH, Wales PW, Balint J, Venick R, et al. Natural history of pediatric intestinal failure: initial report from the Pediatric Intestinal Failure Consortium. *J Pediatr* [Internet]. 2012;161(4):723-8.e2. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2012.03.062>
 45. Rangel SJ, Calkins CM, Cowles RA, Barnhart DC, Huang EY, Abdullah F, et al. Parenteral nutrition-associated cholestasis: an American Pediatric Surgical Association Outcomes and Clinical Trials Committee systematic review. *J Pediatr Surg* [Internet]. 2012;47(1):225-40. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2011.10.007>
 46. Fallon EM, Le HD, Puder M. Prevention of parenteral nutrition-associated liver disease: role of omega-3 fish oil. *Curr Opin Organ Transplant* [Internet]. 2010;15(3):334-40. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/mot.0b013e3283394879>
 47. Suárez-Lledó Grande A, Llop Talaveron JM, Leiva Badosa E, Farran Teixido L, Miró Martín M, Bas Minguet J, et al. Effect of fish oil parenteral emulsion supplementation on inflammatory parameters after esophagectomy. *Nutrients* [Internet]. 2023;16(1). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/nu16010040>
 48. Tsekos E, Reuter C, Stehle P, Boeden G. Perioperative administration of parenteral fish oil supplements in a routine clinical setting improves patient outcome after major abdominal surgery. *Clin Nutr* [Internet]. 2004;23(3):325-30. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clnu.2003.07.008>

49. Langlois PL, D'Aragon F, Hardy G, Manzanares W. Omega-3 polyunsaturated fatty acids in critically ill patients with acute respiratory distress syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Nutrition* [Internet]. 2019;61:84-92. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nut.2018.10.026>
50. Mayer K, Schaefer MB, Hecker M. Intravenous n-3 fatty acids in the critically ill. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* [Internet]. 2019;22(2):124-8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/MCO.0000000000000550>
51. Chen H, Wang W, Hong Y, Zhang H, Hong C, Liu X. Single-blinded, randomized, and controlled clinical trial evaluating the effects of Omega-3 fatty acids among septic patients with intestinal dysfunction: A pilot study. *Exp Ther Med* [Internet]. 2017;14(2):1505-11. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3892/etm.2017.4680>
52. Singer P, Calder PC. The role of omega-3 polyunsaturated fatty acids in the intensive care unit. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* [Internet]. 2023;26(2):129-37. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/MCO.0000000000000896>
53. Long H, Yang H, Lin Y, Situ D, Liu W. Fish oil-supplemented parenteral nutrition in patients following esophageal cancer surgery: effect on inflammation and immune function. *Nutr Cancer* [Internet]. 2013;65(1):71-5. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1080/01635581.2013.741761>
54. Aliyazicioglu T, Cantürk NZ, Şimşek T, Kolaylı F, Çekmen M. Effects of standard and/or glutamine dipeptide and/or omega-3 fatty acid-supplemented parenteral nutrition on neutrophil functions, interleukin-8 level and length of stay-a double blind, controlled, randomised study. In *East african MEDical Journal* 59 *East African Medical Journal*. 2013;90(2).
55. Marano L, Carbone L, Poto GE, Calomino N, Neri A, Piagnerelli R, et al. Antimicrobial prophylaxis reduces the rate of surgical site infection in upper gastrointestinal surgery: A systematic review. *Antibiotics (Basel)* [Internet]. 2022;11(2):230. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/antibiotics11020230>
56. Llop J, Sabin P, Garau M, Burgos R, Pérez M, Massó J, et al. The importance of clinical factors in parenteral nutrition-associated hypertriglyceridemia. *Clin Nutr* [Internet]. 2003;22(6):577-83. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/s0261-5614\(03\)00082-7](http://dx.doi.org/10.1016/s0261-5614(03)00082-7)
57. Hagi A, Nakayama M, Shinzaki W, Haji S, Ohyanagi H. Effects of the omega-6:omega-3 fatty acid ratio of fat emulsions on the fatty acid composition in cell membranes and the anti-inflammatory action. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* [Internet]. 2010;34(3):263-70. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1177/0148607109357625>
58. Suárez-Lledó A, Leiva-Badosa E, Llop-Talaveron JM, Fernández-Alvarez M, Farran-Teixidor L, Miró-Martín M, et al. Clinical, randomized, double blind clinical trial to study the effect of parenteral supplementation with fish oil emulsion in the nutritional support in esophagectomized patients. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2021;100(25):e26426. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/MD.00000000000026426>