

María Julia Ocón Bretón

Factores predictores de disfunción  
hepática en pacientes  
hospitalizados con nutrición  
parenteral total

Departamento  
Medicina, Psiquiatría y Dermatología

Director/es  
Gimeno Orna, José Antonio  
Pérez Calvo, Juan Ignacio

<http://zaguan.unizar.es/collection/Tesis>





**Universidad**  
Zaragoza

Tesis Doctoral

# FACTORES PREDICTORES DE DISFUNCIÓN HEPÁTICA EN PACIENTES HOSPITALIZADOS CON NUTRICIÓN PARENTERAL TOTAL

Autor

María Julia Ocón Bretón

Director/es

Gimeno Orna, José Antonio  
Pérez Calvo, Juan Ignacio

**UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA**  
Medicina, Psiquiatría y Dermatología

2015



**UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**Departamento de Medicina, Psiquiatría y Dermatología**



**FACTORES PREDICTORES DE DISFUNCIÓN  
HEPÁTICA EN PACIENTES HOSPITALIZADOS CON  
NUTRICIÓN PARENTERAL TOTAL**

Tesis Doctoral presentada por la licenciada en Medicina y Cirugía:

**MARIA JULIA OCÓN BRETÓN**

Directores:

**Dr. José Antonio Gimeno Orna**

**Prof. Dr. Juan Ignacio Pérez Calvo**

ZARAGOZA, SEPTIEMBRE 2015



**D. JOSÉ ANTONIO GIMENO ORNA**, Doctor en Medicina y Médico Especialista en Endocrinología y Nutrición, Facultativo Especialista de Área del Servicio de Endocrinología y Nutrición del Hospital Clínico Lozano Blesa de Zaragoza.

**CERTIFICA:** Que D<sup>a</sup> MARIA JULIA OCÓN BRETÓN ha realizado bajo mi dirección el trabajo de investigación correspondiente a su Tesis Doctoral “factores predictores de disfunción hepática en pacientes hospitalizados con nutrición parenteral total”.

Revisado el presente trabajo, quedo conforme con su presentación para ser juzgado y optar al grado de Doctor en Medicina ante el Tribunal Calificador que en su día se designe, y para que conste a los efectos oportunos, firmo el presente en Zaragoza en Septiembre de dos mil quince.

Fdo.: Dr. D. José. Antonio Gimeno Orna





**D. JUAN IGNACIO PÉREZ CALVO**, Profesor Titular de Medicina de la Facultad de Medicina de la Universidad de Zaragoza, Doctor en Medicina y Jefe del Servicio de Medicina Interna del Hospital Clínico Lozano Blesa de Zaragoza.

**CERTIFICA:** Que D<sup>a</sup> MARIA JULIA OCÓN BRETÓN ha realizado bajo mi dirección el trabajo de investigación correspondiente a su Tesis Doctoral “Factores predictores de disfunción hepática en pacientes hospitalizados con nutrición parenteral total”.

Revisado el presente trabajo, quedo conforme con su presentación para ser juzgado y optar al grado de Doctor en Medicina ante el Tribunal Calificador que en su día se designe, y para que conste a los efectos oportunos, firmo el presente en Zaragoza en Septiembre de dos mil quince.

Fdo.: Dr. D. Juan Ignacio Pérez Calvo



*Para mi familia, por su apoyo incondicional  
durante toda mi vida*



## **AGRADECIMIENTOS**

---

Quiero expresar mi reconocimiento y mi más profundo y sincero agradecimiento a todas las personas que han colaborado y contribuido con su esfuerzo a la culminación de este trabajo.

En especial deseo agradecer la inestimable ayuda que me han brindado los directores de esta tesis, al Dr. José Antonio Gimeno Orna por su paciencia, agudeza intelectual, rigurosidad y pragmatismo científico, sin cuyo esfuerzo este proyecto no se hubiera hecho realidad y al Dr. Juan Ignacio Pérez Calvo por prestar su larga experiencia y conocimientos al desarrollo de este trabajo.

A los compañeros del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa que siempre me han apoyado y confiado en mí y en especial a aquellos que me han ofrecido su amistad.

A todos los pacientes que han participado en el estudio por su generosidad y disponibilidad.

Mi mayor agradecimiento se lo debo a mi familia por apoyarme en todas las decisiones que he tomado a lo largo de la vida. A mis padres, por enseñarme a luchar por lo que quiero, a ellos les debo todo lo que soy. A mis hermanas, Teresa y Laura, por estar a mi lado en los buenos y malos momentos. A mi sobrina Paula, por su cariño incondicional.



# ÍNDICE

---

<b>ÍNDICE DE ABREVIATURAS.....</b>	<b>1</b>
<b>RESUMEN.....</b>	<b>3</b>
<b>1. INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>7</b>
<b>1.1. Disfunción hepática.....</b>	<b>12</b>
<b>1.1.1. Epidemiología e histología.....</b>	<b>13</b>
1.1.1.1. NPT a corto plazo.....	13
1.1.1.2. NPT a largo plazo.....	14
<b>1.1.2. Etiopatogenia.....</b>	<b>16</b>
<b>1.1.2.1. Factores relacionados con la NPT.....</b>	<b>17</b>
1.1.2.1.1. Emulsiones lipídicas.....	17
1.1.2.1.2. Aporte de glucosa.....	22
1.1.2.1.3. Aporte calórico.....	23
1.1.2.1.4. Aporte proteico.....	24
1.1.2.1.5. Déficit de nutrientes.....	24
1.1.2.1.6. Duración de la NPT.....	27
<b>1.1.2.2. Factores relacionados con el enfermo.....</b>	<b>28</b>
1.1.2.2.1. Anatomía intestinal.....	28
1.1.2.2.2. Ayuno.....	29
1.1.2.2.3. Enfermedad subyacente.....	30
1.1.2.2.4. Sepsis e inflamación.....	31
1.1.2.2.5. Otros factores.....	36
<b>1.2. Hipertrigliceridemia .....</b>	<b>37</b>
<b>1.2.1. Definición y clasificación.....</b>	<b>37</b>
<b>1.2.2. Epidemiología.....</b>	<b>40</b>
<b>1.2.3. Etiopatogenia.....</b>	<b>41</b>
<b>1.2.3.1. Factores relacionados con la NPT.....</b>	<b>42</b>
1.2.3.1.1. Emulsiones lipídicas.....	42
1.2.3.1.2. Aporte calórico y de hidratos de carbono.....	49
<b>1.2.3.2. Factores relacionados con el enfermo.....</b>	<b>49</b>
1.2.3.2.1. Situación clínica y metabólica.....	49

1.2.3.2.2. Sepsis e inflamación.....	50
1.2.3.2.3. Fármacos.....	51
<b>1.3. Asociación entre hipertrigliceridemia y disfunción hepática .....</b>	<b>53</b>
<b>2. HIPÓTESIS DE TRABAJO.....</b>	<b>55</b>
<b>3. OBJETIVOS .....</b>	<b>59</b>
<b>4. MATERIAL Y MÉTODOS .....</b>	<b>63</b>
4.1. Diseño .....	65
4.2. Criterios de inclusión y exclusión .....	65
4.3. Soporte nutricional .....	66
4.4. Variables dependientes .....	67
4.5. variables independientes .....	68
4.5.1. Variables clínicas .....	68
4.5.2. Variables nutricionales.....	69
4.5.3. Variables bioquímicas .....	70
4.5.4. Otras variables generadas.....	72
4.6. Métodos de determinación de los parámetros bioquímicos.....	74
4.7. Análisis estadístico .....	75
<b>5. RESULTADOS.....</b>	<b>77</b>
5.1. Descripción general de la muestra.....	79
5.1.1. Características clínicas basales.....	79
5.1.2. Características nutricionales de la composición de la NPT..	82
5.1.3. Datos de laboratorio .....	85
5.1.4. Incidencia de disfunción hepática e hipertrigliceridemia asociada a la NPT.....	86
5.2. Análisis comparativo de la población a estudio .....	87
5.2.1. Características de los pacientes en dependencia de la aparición de disfunción hepática e hipertrigliceridemia.....	89
5.2.1.1. Disfunción hepática.....	89
5.2.1.2. Hipertrigliceridemia.....	90



<b>5.3. Identificación de factores predictores mediante regresión</b>	
<b>logística.....</b>	<b>94</b>
<b>5.3.1. Análisis univariante .....</b>	<b>94</b>
5.3.1.1. Disfunción hepática.....	94
5.3.1.2. Hipertrigliceridemia.....	96
<b>5.3.2. Análisis multivariante.....</b>	<b>97</b>
5.3.2.1. Disfunción hepática.....	97
5.3.2.2. Hipertrigliceridemia.....	99
<b>5.4. Análisis de la población sin disfunción hepática previa al inicio</b>	
<b>de la NPT.....</b>	<b>100</b>
<b>5.4.1. Descripción de la muestra .....</b>	<b>100</b>
<b>5.4.2. Análisis comparativo .....</b>	<b>102</b>
<b>5.4.3. Identificación de factores predictores mediante regresión</b>	
<b>logística.....</b>	<b>102</b>
<b>6. DISCUSIÓN.....</b>	<b>105</b>
<b>6.1. Incidencia.....</b>	<b>107</b>
<b>6.1.1. Disfunción hepática.....</b>	<b>107</b>
<b>6.1.2. Hipertrigliceridemia .....</b>	<b>111</b>
<b>6.2. Factores predictores de disfunción hepática e</b>	
<b>hipertrigliceridemia .....</b>	<b>113</b>
<b>6.2.1. Disfunción hepática.....</b>	<b>113</b>
<b>6.2.1.1. Factores relacionados con los componentes de la NPT.....</b>	<b>114</b>
6.2.1.1.1. Aporte lipídico.....	114
6.2.1.1.2. Aporte calórico y de hidratos de carbono.....	115
6.2.1.1.3. Aporte proteico.....	116
<b>6.2.1.2. Duración de la NPT.....</b>	<b>117</b>
<b>6.2.1.3. Factores relacionados con el enfermo.....</b>	<b>118</b>
6.2.1.3.1. Inflamación sistémica.....	118
6.2.1.3.2. Colestasis previa a la infusión de la NPT.....	125
6.2.1.3.3. HbA1c.....	126
6.2.1.3.4. Hipertrigliceridemia.....	127

<b>6.2.2. Disfunción hepática en pacientes con función hepática normal previa a la infusión de NPT .....</b>	<b>129</b>
<b>6.2.3. Hipertrigliceridemia .....</b>	<b>130</b>
<b>6.2.3.1. Factores relacionados con los componentes de la NPT.....</b>	<b>130</b>
6.2.3.1.1. Aporte de hidratos de carbono.....	130
6.2.3.1.2. Emulsión lipídica.....	131
<b>6.2.3.2. Factores relacionados con el enfermo.....</b>	<b>133</b>
6.2.3.2.1. Obesidad y niveles iniciales de triglicéridos.....	133
6.2.3.2.2. Alteración del metabolismo hidrocarbonado.....	134
6.2.3.2.3. Otras situaciones clínicas y fármacos.....	136
<b>6.3. Efecto de las emulsiones lipídicas enriquecidas en ácidos grasos omega-3 .....</b>	<b>137</b>
<b>6.3.1. Disfunción hepática.....</b>	<b>138</b>
<b>6.3.2. Hipertrigliceridemia.....</b>	<b>143</b>
<b>7. CONCLUSIONES.....</b>	<b>147</b>
<b>8. BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>151</b>

## ÍNDICE DE TABLAS

---

<b>Tabla 1.</b> Principales complicaciones asociadas a la NPT.....	<b>10</b>
<b>Tabla 2.</b> Monitorización del paciente con NPT.....	<b>11</b>
<b>Tabla 3.</b> Complicaciones hepatobiliares asociadas a la administración de NPT.....	<b>12</b>
<b>Tabla 4.</b> Etiología de la disfunción hepática asociada a la NPT.....	<b>16</b>
<b>Tabla 5.</b> Composición de las emulsiones lipídicas comercializadas en nuestro país....	<b>20</b>
<b>Tabla 6.</b> Propuesta de clasificación de la hipertrigliceridemia y dosificación de la emulsión lipídica.....	<b>38</b>
<b>Tabla 7.</b> Etiología de la hipertrigliceridemia asociada a la NPT.....	<b>42</b>
<b>Tabla 8.</b> Composición de las emulsiones lipídicas empleadas en la NPT.....	<b>67</b>
<b>Tabla 9.</b> Características generales de la población analizada.....	<b>80</b>
<b>Tabla 10.</b> Principales indicaciones de NPT.....	<b>81</b>
<b>Tabla 11.</b> Número de procesos infecciosos desarrollados en cada enfermo.....	<b>82</b>
<b>Tabla 12.</b> Aporte calórico y de macronutrientes en la NPT.....	<b>83</b>
<b>Tabla 13.</b> Correlación entre el aporte calórico y el aporte de los macronutrientes.....	<b>84</b>
<b>Tabla 14.</b> Parámetros bioquímicos y nutricionales al inicio y final de la NPT.....	<b>85</b>
<b>Tabla 15.</b> Marcadores de función hepática y triglicéridos al inicio y al final de la infusión de NPT.....	<b>87</b>
<b>Tabla 16.</b> Incremento porcentual en los parámetros de función hepática y en los triglicéridos entre el inicio y final de la infusión de NPT.....	<b>88</b>
<b>Tabla 17.</b> Incremento en los parámetros de función hepática y triglicéridos en dependencia de la presencia o no de disfunción hepática inicial.....	<b>89</b>
<b>Tabla 18.</b> Característica de la población a estudio según el desarrollo de colestasis....	<b>91</b>

<b>Tabla 19.</b> Características de la población a estudio de acuerdo con el desarrollo de progresión enzimática.....	<b>92</b>
<b>Tabla 20.</b> Características de la población a estudio según la presencia de hipertrigliceridemia.....	<b>93</b>
<b>Tabla 21.</b> Factores de riesgo asociados al desarrollo de colestasis y progresión enzimática (análisis univariante).....	<b>95</b>
<b>Tabla 22.</b> Variables asociadas al desarrollo de hipertrigliceridemia (univariante).....	<b>96</b>
<b>Tabla 23.</b> Asociación entre ácidos grasos omega-3 y progresión enzimática.....	<b>99</b>
<b>Tabla 24.</b> Características clínicas y nutricionales de los enfermos sin disfunción hepática previa al inicio de la NPT.....	<b>101</b>
<b>Tabla 25.</b> Variables asociadas con el desarrollo de colestasis en pacientes sin disfunción hepática previa al inicio de NPT.....	<b>103</b>

## ÍNDICE DE FIGURAS

---

<b>Figura 1.</b> Eicosanoides derivados del metabolismo de los PUFA omega-6 y 3.....	<b>19</b>
<b>Figura 2.</b> Componentes de las emulsiones lipídicas implicados en la disfunción hepática.....	<b>22</b>
<b>Figura 3.</b> Via de la transulfuración hepática de la metionina.....	<b>25</b>
<b>Figura 4.</b> Fisiopatología de la colestasis intrahepática inducida por la sepsis.....	<b>35</b>
<b>Figura 5.</b> Metabolismo de las emulsiones lipídicas.....	<b>43</b>
<b>Figura 6.</b> Fisiopatología de la enfermedad hepática grasa no alcohólica.....	<b>53</b>
<b>Figura 7.</b> Complicaciones infecciosas observadas al final de estudio.....	<b>82</b>
<b>Figura 8.</b> Distribución del aporte graso.....	<b>83</b>
<b>Figura 9.</b> Distribución del aporte calórico.....	<b>83</b>
<b>Figura 10.</b> Distribución de la duración de la NPT.....	<b>84</b>
<b>Figura 11.</b> Incidencia de colestasis.....	<b>86</b>
<b>Figura 12.</b> Incidencia de progresión enzimática.....	<b>86</b>
<b>Figura 13.</b> Incidencia de hipertrigliceridemia.....	<b>87</b>



## ÍNDICE DE ABREVIATURAS

---

**NPT:** Nutrición parenteral total

**AST:** Aspartatoaminotransferasa

**FA:** Fosfatasa alcalina

**GGT:** Gammaglutamiltransferasa

**PUFA:** Ácidos grasos poliinsaturados

**IL:** Interleucina

**TNF- $\alpha$ :** Factor de necrosis tumoral- $\alpha$

**MCT:** Triglicéridos de cadena media

**VLDL:** Lipoproteína de muy baja densidad

**CCK:** Colecistoquinina

**PCR:** Proteína C reactiva

**VSG:** Velocidad de sedimentación globular

**UCI:** Unidad de cuidados intensivos

**ASPEN:** American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (Sociedad Americana de Nutrición Parenteral y Enteral)

**ESPEN** European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (Sociedad Europea de Nutrición Clínica y Metabolismo)

**LCT:** Triglicéridos de cadena larga

**LCT/MCT:** Mezcla de triglicéridos de cadena larga y media

**IMC:** Índice de masa corporal

**LPL:** Lipoproteinlipasa

**HDL:** Lipoproteína de alta densidad

**Ratio FL/TG:** Relación fosfolípido/Triglicérido

**SMOF:** Mezcla de aceites de soja, MCT, oliva y pescado

**ALT:** Alaninaaminotransferasa

**ND:** No disponible

**HC:** Hidratos de carbono

**PE:** Progresión enzimática

**IT:** Incremento de triglicéridos

**UFC:** Unidad formadora de colonias

**NRS-2002:** Nutritional Screenig Risk-2002 (Cribado de riesgo nutricional-2002)

**N<sub>2</sub>:** Nitrógeno

**LDL:** Lipoproteína de baja densidad

**HOMA:** Homeostasis Model Assessment (Evaluación del modelo homeostático)

**DE:** Desviación estándar

**VS:** Versus

**OR:** Odds ratio

**IC:** Intervalo de confianza



## **RESUMEN**

---



**Introducción:** La nutrición parenteral total (NPT) es una modalidad de soporte nutricional indicada en aquellas situaciones donde el enfermo no puede cubrir sus requerimientos nutricionales por vía enteral. A pesar de ser una técnica segura y eficaz no está exenta de complicaciones entre las que cabe destacar, por su frecuencia, la disfunción hepática y la hipertrigliceridemia. La etiología de ambas complicaciones metabólicas es compleja y multifactorial.

**Objetivos:** Los principales objetivos de este trabajo fueron determinar los factores de riesgo asociados al desarrollo de disfunción hepática e hipertrigliceridemia en pacientes adultos hospitalizados no críticos que reciben NPT a corto plazo y evaluar el efecto que una emulsión lipídica enriquecida en ácidos grasos poliinsaturados (PUFA) omega-3 ejerce sobre ambas complicaciones metabólicas. Como objetivos secundarios se propuso analizar si la presencia de hipertrigliceridemia puede ser considerada un factor intermedio en la cadena causal de la disfunción hepática.

**Población y métodos:** Estudio observacional retrospectivo de cohortes donde se ha incluido a pacientes hospitalizados adultos no críticos que precisaron NPT y que presentaron tanto función hepática normal como alterada al inicio de la infusión parenteral. Se definió colestasis como un valor de GGT y/o FA  $\geq 3$  veces el límite superior de la normalidad y progresión enzimática como un incremento  $\geq 3$  en las cifras de GGT y/o FA entre el inicio y el final de la infusión de la NPT. Se consideró la presencia de hipertrigliceridemia cuando los niveles plasmáticos de triglicéridos fueron superiores a 200 mg/dl. Las emulsiones lipídicas empleadas fueron una mezcla al 50% de LCT/MCT o una combinación al 40%LCT/50%MCT/10%W3. Se recogieron variables clínicas, nutricionales y bioquímicas. Las determinaciones analíticas se realizaron antes del comienzo de la NPT y semanalmente hasta su retirada. Los factores

predictores de disfunción hepática e hipertrigliceridemia fueron identificados mediante modelos de regresión logística multivariante.

**Resultados:** Se incluyeron 101 pacientes de los cuales el 60,5% desarrollaron colestasis, el 67,7% progresión enzimática y el 33% hipertrigliceridemia. En el análisis multivariante los factores de riesgo independientes asociados a la presencia de colestasis fueron los niveles de albumina y de HbA1c, la presencia de colestasis antes del inicio de la NPT y el aporte lipídico parenteral mayor a 0,9 gr/Kg/día. Los factores predictores que alcanzaron significación estadística para el desarrollo de hipertrigliceridemia fueron los niveles iniciales de triglicéridos, el índice de masas corporal (IMC) y un aporte parenteral de glucosa superior a 3,1 gr/Kg/día. La infusión de una emulsión lipídica enriquecida con PUFA omega-3 se asoció con un descenso no significativo del riesgo de aparición de progresión enzimática e hipertrigliceridemia. El incremento en los valores de triglicéridos fue un predictor significativo del desarrollo de progresión enzimática. Un análisis de sensibilidad con exclusión de pacientes con disfunción hepática inicial no alteró los resultados obtenidos.

**Conclusión:** La presencia de inflamación sistémica y un aporte lipídico en exceso juegan un papel fundamental en el desarrollo de la disfunción hepática observada en los pacientes adultos no críticos que reciben NPT. La administración de una emulsión lipídica enriquecida en PUFA omega-3 y un control estricto de los niveles de triglicéridos son dos estrategias que puede ejercer un efecto protector sobre la aparición de disfunción hepática e hipertrigliceridemia.

## **1. INTRODUCCIÓN**

---



La nutrición parenteral es un tipo de soporte nutricional especializado de relativamente reciente utilización, consistente en la administración de nutrientes directamente al torrente circulatorio. Se denomina NPT a la administración de todos los requerimientos nutricionales a través de un catéter venoso central. Esta modalidad terapéutica permite mantener el estado nutricional en aquellos pacientes que no pueden cubrir sus requerimientos nutricionales por vía enteral al no poder utilizar con total seguridad el tracto gastrointestinal.<sup>1</sup>

La NPT está compuesta por una mezcla que contiene agua como vehículo, junto con aminoácidos, glucosa, grasas, minerales, vitaminas, oligoelementos, y en algunos casos, fármacos adicionados. Todo ello está mezclado bajo unas estrictas medidas de seguridad y control de compatibilidad supervisado por un Servicio de Farmacia.

Las primeras infusiones de nutrientes por vía intravenosa datan de los años treinta cuando Elman<sup>2</sup>, considerado el padre de la nutrición intravenosa, infundió por una vía periférica un hidrolizado de proteínas con glucosa. Posteriormente en 1962, Wretling<sup>3</sup> administró, también por una vena periférica, una nutrición balanceada que contenía lípidos sin observar efectos adversos. En 1968, Dubrick<sup>4</sup> infundió por primera vez glucosa hipertónica y otros nutrientes sin grasa a través de un catéter insertado en la vena cava inferior. En 1973, Jeejeebhoy<sup>5</sup> publicó su experiencia personal, en la que había mantenido a un paciente en su domicilio con NPT sin complicaciones y con buena rehabilitación.

Desde entonces, la investigación y la comercialización de nuevos nutrientes, la elaboración y centralización de la NPT en los Servicios de Farmacia y la creación de equipos multidisciplinarios de soporte nutricional han mejorado considerablemente el perfil de seguridad de la NPT.

Se ha demostrado que la NPT, cuando se compara con el ayuno o con la ausencia de soporte nutricional, resulta beneficiosa en términos de mejoría de resultados clínicos en diferentes poblaciones de enfermos desnutridos como es el caso del paciente crítico y quirúrgico.<sup>6,7</sup>

A pesar de que la NPT es una técnica segura y eficaz no está exenta de complicaciones que en la mayoría de los casos tienen una mínima repercusión clínica si se identifican y tratan precozmente, pero que en ocasiones pueden comportar consecuencias clínicas más importantes generando un aumento de la morbimortalidad y afectando a la calidad de vida de los pacientes que precisan NPT (tabla 1).

**Tabla 1. Principales complicaciones asociadas a la NPT**

<b>Mecánicas</b>	<b>Malposición del catéter</b>
	<b>Rotura o migración del catéter</b>
	<b>Neumotórax</b>
	<b>Embolia gaseosa</b>
	<b>Lesión del plexo arterial o del conducto torácico</b>
	<b>Trombosis venosa</b>
	<b>obstrucción</b>
<b>Infecciosas</b>	<b>Bacteriemia/sepsis asociada al catéter</b>
<b>Metabólicas</b>	<b>Hiperglucemia/hipoglucemia</b>
	<b>Alteraciones hidroelectrolíticas y del equilibrio acido-base</b>
	<b>Hipertrigliceridemia</b>
	<b>Síndrome de realimentación</b>
	<b>Disfunción hepática</b>
	<b>Enfermedad metabólica ósea</b>



Dentro del grupo de complicaciones graves asociadas a la NPT se encuentran las complicaciones mecánicas e infecciosas que están relacionadas con la inserción y el mantenimiento del catéter y que pueden presentar una mortalidad elevada. Se ha estimado que aproximadamente cada año ocurren 250.000 casos de bacteriemias asociadas al catéter venoso central lo que representa 5 casos por 1000 días de cateterización. La tasa de mortalidad para cada episodio de infección ronda el 15-25% de los casos.<sup>8</sup>

Un grupo de complicaciones menos graves, con la excepción del síndrome de realimentación, aunque de frecuencia más elevada son las complicaciones metabólicas que ocurren tanto por exceso como por defecto y pueden agruparse en complicaciones relacionadas con el método de administración de la NPT y complicaciones relacionadas con el aporte de nutrientes. Dentro de las complicaciones relacionadas con el método de administración cabe destacar a la hipoglucemia mientras que dentro de las complicaciones relacionadas con el aporte de nutrientes se incluyen, entre otras, al síndrome de realimentación, la hipertrigliceridemia y la disfunción hepática.<sup>8</sup>

Una cuidadosa monitorización del paciente por parte de un equipo de soporte nutricional especializado puede minimizar el riesgo de aparición de estas complicaciones y reducir costes (tabla 2).

**Tabla 2. Monitorización del paciente con NPT**

<b>Clínica: Tensión arterial, frecuencia cardíaca y respiratoria, temperatura, nivel de conciencia</b>
<b>Balance hídrico: Aporte de líquidos, diuresis, pérdidas digestivas, sed, edemas</b>
<b>Controles analíticos: Hemograma, iones, glucosa, urea, creatinina, perfil lipídico, enzimas hepáticos y albumina</b>
<b>Controles bacteriológicos: Hemocultivos seriados y cultivo del catéter</b>

## 1.1. DISFUNCIÓN HEPÁTICA

---

La disfunción hepática o enfermedad hepática asociada a la NPT comprende un conjunto de complicaciones hepatobiliares relacionadas con el empleo de NPT que incluye desde elevaciones transitorias en los parámetros de función hepática hasta alteraciones histológicas y morfológicas como la esteatosis, colestasis, colecistitis, fibrosis y cirrosis<sup>9,10</sup> (tabla 3).

**Tabla 3. Complicaciones hepatobiliares asociadas a la administración de NPT**

<b>Alteraciones transitorias de los test de función hepática</b>
<b>Esteatosis</b>
<b>Esteatohepatitis</b>
<b>Fibrosis</b>
<b>Cirrosis</b>
<b>Colestasis</b>
<b>Barro biliar o colelitiasis</b>
<b>Colecistitis acalculosa</b>

Se puede distinguir desde el punto de vista de la evolución y del pronóstico, las alteraciones hepáticas que ocurren en el paciente que precisa NPT durante un periodo breve de tiempo de las que se presentan en el paciente con NPT prolongada, aunque puedan compartir muchos rasgos fisiopatológicos en común.

La disfunción hepática suele ser una complicación leve y por lo general reversible en pacientes que precisan NPT a corto plazo pero puede evolucionar hacia una situación irreversible y fatal en aquellos pacientes dependientes de NPT a largo plazo, especialmente en pacientes pediátricos.<sup>11</sup>

El primer caso de disfunción hepática fue publicado por Peden<sup>12</sup> en 1971 en un niño prematuro que recibió NPT durante 71 días. Desde entonces se ha reunido suficiente evidencia de las consecuencias de la NPT sobre la función y la histología hepática tanto en pacientes adultos como en niños, aunque los patrones de enfermedad hepática difieren en algunos aspectos entre los dos grupos de pacientes.

### **1.1.1. EPIDEMIOLOGÍA E HISTOLOGÍA**

---

#### **1.1.1.1. NPT a corto plazo**

Resulta común encontrar alteraciones en las pruebas de función hepática entre los pacientes adultos que reciben NPT a corto plazo con una incidencia que varía entre el 20-90% de los casos.<sup>13</sup> Esta gran variabilidad podría ser explicada por los criterios empleados para definir la disfunción hepática y por las modificaciones cuantitativas y cualitativas en el aporte de los nutrientes que han ocurrido con el tiempo.<sup>14</sup>

En un estudio realizado a finales de los años 70 donde los pacientes recibían durante 2 semanas una nutrición parenteral sin grasas y con un elevado contenido de glucosa, un 68% de los pacientes presentaron elevaciones de los niveles plasmáticos de la aspartatoaminotransferasa (AST) y un 54% de la fosfatasa alcalina (FA).<sup>15</sup> En los años 90 donde se empleaba un régimen de NPT mas balanceado, las elevaciones de la AST y de la FA fueron observadas en el 30% de los enfermos.<sup>16</sup>

En nuestro país, Pallarés y cols<sup>17</sup> encontraron en los años 80 alteraciones moderadas de las pruebas de función hepática en el 78% de los pacientes que recibían NPT, siendo la gammaglutamiltransferasa (GGT) el parámetro que se alteró con mayor frecuencia y de forma más temprana seguido de la FA. Otros estudios españoles realizados más recientemente han observado que entre el 5-57% de los pacientes adultos que precisan NPT a corto plazo presentan alteración de los test de función hepática.<sup>18,19</sup>

En estadios precoces, la disfunción hepática se manifiesta por la presencia de una colestasis disociada caracterizada por elevaciones de la GGT y FA con valores normales de bilirrubina. La mayoría de autores coinciden en señalar que en el adulto, el marcador de colestasis que primero se eleva es la GGT seguido de la FA que suelen incrementarse en la primera o segunda semana del inicio de la NPT mientras que el resto de las transaminasas y la bilirrubina se elevan más tarde.

La FA y la GGT parecen ser las enzimas más específicas en el adulto.<sup>14</sup> En general estas elevaciones son de leve a moderada intensidad y se resuelven al suspender la NPT. Su significado y relevancia clínica hoy en día se desconocen.

Desde el punto de vista histológico, se ha demostrado en estudios experimentales la existencia de una disminución del aclaramiento de ácidos biliares y un aumento del secuestro de la bilis en la vesícula biliar en las dos primeras semanas de la administración de NPT.<sup>14</sup>

#### **1.1.1.2. NPT a largo plazo**

La incidencia de alteraciones histológicas y enfermedad hepática avanzada en adultos que reciben NPT a largo plazo es muy variable. Se ha documentado que un 48-95% de los pacientes que se encuentran con NPT domiciliaria presentan alteraciones de los test de función hepática con una progresión hacia enfermedad hepática avanzada del 15-40%.<sup>13,20</sup>

En un estudio prospectivo de cohortes donde se analizó a 90 pacientes adultos con fallo intestinal permanente que recibían NPT domiciliaria se observó que el 65% de los pacientes presentaron colestasis crónica a los 6 meses. Los autores observaron que durante el seguimiento, la prevalencia de enfermedad hepática complicada fue del 26% a los dos años y del 50% a los 6 años con una mortalidad directa del 22%.<sup>21</sup>

En nuestro país, Cuerda y cols<sup>22</sup> en una muestra de 20 pacientes con NPT domiciliaria documentaron elevaciones de las pruebas de función hepática en el 36% de los pacientes mientras que la colestasis solo ocurrió en el 5% de los casos.

Los hallazgos histopatológicos más comúnmente encontrados en pacientes adultos que reciben NPT durante un periodo de tiempo prolongado son la esteatosis micro y macrovesicular y con menos frecuencia la colestasis intrahepática, la fosfolipoidosis y grados variables de fibrosis con progresión a cirrosis hepática.<sup>21</sup>

El factor más reconocido de mal pronóstico es la cifra de bilirrubina conjugada. Cifras mantenidas por encima de 3,5 mg/dl durante más de un mes suponen una expectativa de supervivencia inferior a 10 meses. Si la NPT puede suspenderse antes de que el daño hepático sea irreversible, suele esperarse una recuperación de las alteraciones hepáticas.

La enfermedad hepática en pacientes pediátricos que reciben NPT a largo plazo tiene una incidencia más elevada, ocurre de forma más precoz y presenta una progresión hacia fallo hepático más rápida que en los pacientes adultos.<sup>23</sup>

Se estima que aproximadamente el 40-60% de los niños y el 85% de los prematuros a los que se les administra NPT a largo plazo presentan colestasis con una progresión a fallo hepático del 13%.<sup>23,24</sup>

En niños la lesión predominante es la colestasis cuyo signo más precoz es la elevación de la bilirrubina junto con elevaciones de la FA y GGT. La colestasis está estrechamente relacionada con la prematuridad, el bajo peso al nacimiento, la duración de la NPT y los episodios recurrentes de sepsis.<sup>25</sup>

En el estudio histopatológico se suelen encontrar tapones de bilis en los canalículos con pericolangitis y en fase más avanzadas, fibrosis portal progresiva.<sup>26</sup>

### 1.1.2. ETIOPATOGENIA

La etiología de la disfunción hepática es compleja y multifactorial.<sup>26,27</sup> Aunque tradicionalmente se pensaba que la afectación hepática se debía al efecto o a la ausencia de algún componente de las soluciones de NPT hoy en día se sabe que existen otras causas no relacionadas con la NPT.

En general, los posibles factores de riesgo implicados en este proceso se pueden dividir entre aquellos dependientes del enfermo, donde se incluye la falta de estímulo enteral, la enfermedad subyacente y la presencia de sepsis y/o inflamación, y aquellos factores relacionados con la NPT como son la duración del soporte parenteral, el excesivo aporte calórico, la cantidad y el tipo de grasas infundidas o el déficit de algunos nutrientes en las bolsas de NPT<sup>28</sup> (tabla 4).

**Tabla 4. Etiología de la disfunción hepática asociada a la NPT**

<b>Factores relacionados con la NPT</b>	<b>Exceso de nutrientes</b>	<b>Grasas</b>
		<b>Tipo de emulsión lipídica (fitosteroles)</b>
		<b>Calorías</b>
		<b>Glucosa</b>
		<b>Aminoácidos</b>
	<b>Déficit de nutrientes</b>	<b>Carnitina, Taurina, Colina</b>
		<b>Ácidos grasos esenciales</b>
		<b>Aminoácidos</b>
	<b>Duración de la NPT</b>	
	<b>Factores relacionados con el enfermo</b>	<b>Sepsis e inflamación, intestino corto, ayuno, sobrecrecimiento bacteriano, prematuridad, tóxicos</b>

### **1.1.2.1. Factores relacionados con la NPT**

#### **1.1.2.1.1. Emulsiones lipídicas**

Entre los componentes de la NPT, las emulsiones lipídicas juegan un papel fundamental en el desarrollo de la disfunción hepática. Tres aspectos se han considerado al establecer el papel de los lípidos en la aparición de enfermedad hepática: la fuente de grasa, el contenido de fitosteroles y la cantidad de grasas infundidas.

Tanto el **déficit de ácidos grasos esenciales** como un **excesivo aporte de grasas** pueden causar daño hepático. Si la dosis de lípidos administrada en la NPT es elevada y se excede la capacidad de aclaramiento lipídico del hígado, se pueden producir depósitos grasos en sus células con el consiguiente desarrollo de esteatosis.

Cavicchi y cols<sup>21</sup> realizaron un estudio en 90 pacientes con NPT y observaron que la administración de un aporte lipídico superior a 1gr/Kg/día favorece la aparición de colestasis crónica en pacientes adultos. Aunque el mecanismo no está aclarado, se ha postulado que la sobrecarga grasa en los macrófagos hepáticos puede alterar la excreción de los fosfolípidos a la bilis y causar colestasis intrahepática.

Existe abundante evidencia que ha demostrado que las **emulsiones lipídicas ricas en aceite de soja** pueden contribuir a la aparición de disfunción hepática ya que estas emulsiones contienen altas concentraciones de fitosteroles hepatotóxicos y ácidos grasos poliinsaturados (PUFA) omega-6 proinflamatorios.<sup>29</sup>

Los **fitosteroles** son compuestos esteroideos de origen vegetal que poseen una estructura similar a la del colesterol. Cuando los fitosteroles son administrados por vía enteral, solo un 5-10% de ellos son absorbidos en el intestino y por lo tanto su transporte al hígado para su conversión en ácidos biliares está limitado. Sin embargo, cuando los fitosteroles son infundidos parenteralmente, sus niveles plasmáticos se

elevan de forma importante y no existe limitación para ser transportados al hígado. Clayton y cols<sup>30</sup>, estudiaron a 29 niños con NPT domiciliaria y demostraron que a mayor cantidad de fitosteroles infundidos con las emulsiones lipídicas, más elevados eran sus niveles plasmáticos y mayor era la disfunción hepática. Esta relación entre niveles plasmáticos de fitosteroles y disfunción hepática también ha sido confirmada en población adulta.<sup>31</sup>

El uso prolongado de aceite de soja en la NPT puede provocar una acumulación del contenido de fitosteroles en las membranas celulares y en las lipoproteínas plasmáticas.<sup>32</sup> El mecanismo por el cual los fitosteroles pueden favorecer la aparición de disfunción hepática no es del todo conocido pero parece que los fitosteroles actúan como antagonistas del receptor nuclear de los ácidos biliares enlenteciendo su transporte y reduciendo el flujo biliar.<sup>31</sup>

Por otro lado, las emulsiones lipídicas ricas en aceite de soja están compuestas fundamentalmente **por PUFA omega-6** que pueden inducir un estado proinflamatorio contribuyendo a la inflamación hepática observada en los pacientes con disfunción hepática asociada a la NPT.<sup>33</sup>

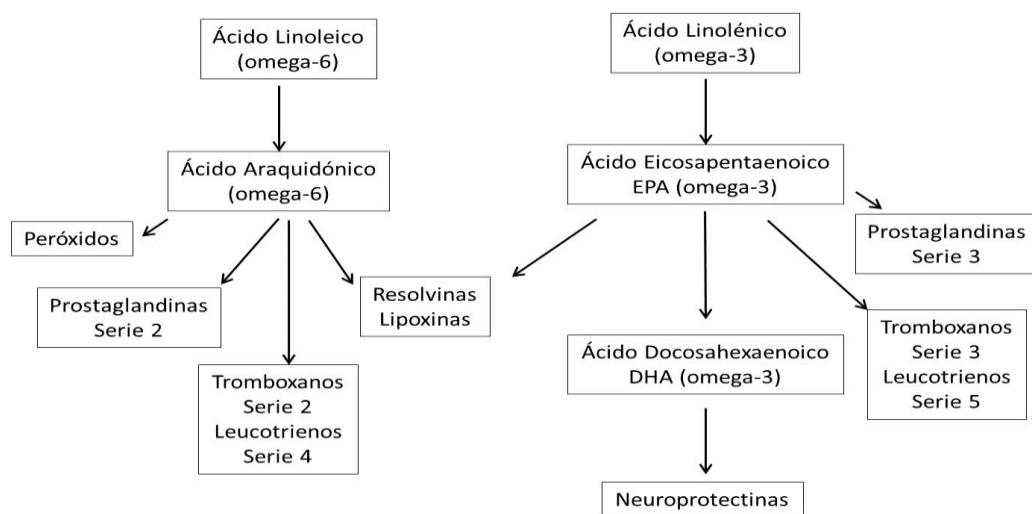
Los PUFA omega-6 son precursores en la síntesis de prostaglandinas y de eicosanoides proinflamatorios mientras que a partir de los PUFA omega-3 se sintetizan eicosanoides con débil actividad inflamatoria.

Está documentado que un excesivo aporte de ácido linoleico se asocia con una elevación de ciertos mediadores inflamatorios como la interleucina- 6 (IL-6) y el factor de necrosis tumoral- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ). El ácido araquidónico, un metabolito del ácido linoleico, es empleado como sustrato fundamental para la síntesis de prostaglandinas E2, tromboxanos A2 y leucotrienos B4 que promueven un estado inflamatorio al



estimular la secreción de IL-6, la cual está implicada en la quimiotaxis leucocitaria y la vasodilatación<sup>33</sup> (figura 1).

**Figura 1. Eicosanoides derivados del metabolismo de los PUFA omega-6 y omega-3**



Es

bien conocido el papel activo que la prostaglandina E2 y el leucotrieno B4 juegan en la etiopatogenia de algunos procesos inflamatorios crónicos como la colitis ulcerosa, la artritis reumatoide y el asma. En estudios experimentales se ha observado que la infusión de aceite de soja provoca mayores elevaciones de tromboxano A2 y mayores modificaciones histológicas referentes a inflamación, apoptosis y necrosis hepática que cuando se infunde aceite de pescado.<sup>33</sup>

A estos efectos nocivos del aceite de soja se debe añadir su bajo contenido en  **$\alpha$ -tocoferol** cuya principal función es actuar como un potente antioxidante con capacidad para reducir el estrés oxidativo, la peroxidación lipídica y la apoptosis hepática.<sup>33</sup> El daño oxidativo es uno de los mecanismos que podrían explicar el daño tisular observado en la disfunción hepática. Se ha documentado una sobreexpresión de proteínas

relacionadas con la regulación oxidativa y la protección celular frente al estrés oxidativo en el hígado de pacientes con disfunción hepática asociada a la NPT.<sup>14</sup>

Varias publicaciones sugieren que la sustitución de las emulsiones ricas en aceite de soja por otras emulsiones lipídicas que contienen diferentes concentraciones de fitosteroles y  $\alpha$ -tocoferol y otros tipos de ácidos grasos como los triglicéridos de cadena corta (MCT)<sup>34</sup>, el aceite de oliva<sup>35</sup>, el aceite de pescado<sup>36</sup> o una mezcla de todas ellas (SMOFlipid®)<sup>37</sup> reducen la incidencia de complicaciones hepáticas fundamentalmente en niños dependientes de NPT a largo plazo (tabla 5).

**Tabla 5. Composición de las emulsiones lipídicas comercializadas en nuestro país**

Emulsión lipídica	Soja	Mezcla física MCT/LCT	Oliva/soja	Soja/MCT /pescado	Soja/MCT/ oliva/pescado	Pescado
Soja	100	50	20	40	30	0
Coco	0	50	0	50	30	0
Oliva	0	0	80	0	25	0
pescado	0	0	0	10	15	100
tocoferoles	38	85	32	190±30	200	150-296
w6/w3	7:1	7:1	9:1	2,7:1	2,5:1	1:8
fitosteroles	348±33	278	327±8	ND	47,6	0
Nombre	Intralipid 20%	Lipofundina LCT/MCT 20%	Clinoleic 20%	Lipoplus	SMOFlipid	Omegaven

Existen múltiples estudios donde se ha demostrado que el empleo de **emulsiones lipídicas enriquecidas en aceite de pescado** se asocia con una mejoría e incluso con la resolución de la colestasis y con una reducción de la morbimortalidad en pacientes pediátricos con fallo intestinal que reciben NPT a largo plazo.<sup>38-42</sup>

En un estudio donde se empleó una emulsión lipídica basada en aceite de pescado en una población infantil con hepatopatía asociada a la NPT, se demostró que esta emulsión lipídica podía revertir la disfunción hepática, normalizar los niveles de bilirrubina y mejorar la supervivencia.<sup>38</sup> Puder y cols<sup>39</sup> observaron en una cohorte de 42 niños con enfermedad hepática que el uso de aceite de pescado en la NPT se asociaba con una resolución de la colestasis, una disminución de la mortalidad y/o de la indicación de trasplante hepático así como con un incremento de la supervivencia.

Menos datos han sido publicados en la literatura acerca del papel que estas emulsiones enriquecidas en aceite de pescado pueden ejercer en la enfermedad hepática de los pacientes adultos con NPT a largo plazo.

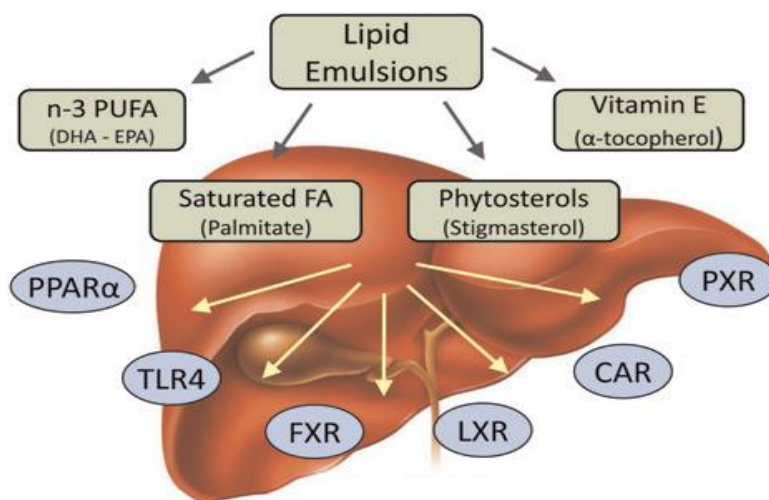
Se han encontrado algunos casos clínicos aislados como el de Venecourt y cols<sup>43</sup> donde se describe a un varón de 53 años con una importante ictericia tras 3 años de tratamiento con una NPT que contenía una emulsión lipídica compuesta por aceite de soja y oliva. La sustitución de esta emulsión por otra enriquecida en aceite de pescado en monoterapia consiguió la reducción de los niveles de bilirrubina y la normalización de las transaminasas a los 8-10 semanas de tratamiento. Zu et cols<sup>29</sup> demostraron en 15 pacientes adultos con colestasis crónica asociada a la NPT, que la administración durante un mes de una emulsión lipídica enriquecida con aceite de pescado puede revertir clínica e histológicamente la enfermedad hepática asociada a la NPT.

Referente al empleo del aceite de pescado en pacientes adultos que reciben NPT a corto plazo, la documentación publicada es escasa pero existen algunas evidencias que indican que estas emulsiones lipídicas podrían resultar beneficiosas en la prevención de la disfunción hepática asociada a la NPT aunque en otros casos los resultados han sido contradictorios.<sup>28,33</sup>

Varios mecanismos han sido propuestos para explicar el potencial efecto beneficioso de las emulsiones lipídicas enriquecidas en aceite de pescado en la prevención y el tratamiento de la disfunción hepática asociada a la NPT (figura 2).

Los ácidos grasos omega-3 disminuyen el riesgo de desarrollar esteatosis hepática ya que inhiben la lipogénesis de novo y estimulan la  $\beta$ -oxidación de los ácidos grasos en el hígado con la consiguiente reducción de la síntesis hepática de triglicéridos y su posterior acumulación. Además estas emulsiones no contienen fitosteroles, implicados en el desarrollo de colestasis, y son ricas en tocoferoles que pueden favorecer la existencia de una menor inflamación y estrés oxidativo<sup>33</sup>. Los ácidos grasos omega-3 también pueden modular la inflamación sistémica y hepática mediante la inhibición del TNF- $\alpha$  y la reducción de los niveles de citoquinas proinflamatorias.<sup>44</sup>

**Figura 2. Componentes de las emulsiones lipídicas implicados en la disfunción hepática**



#### 1.1.2.1.2. Aporte de glucosa

Un aporte de glucosa por encima de 5 mg/Kg/minuto se ha asociado con el desarrollo de esteatosis.<sup>28</sup> Una elevada infusión de glucosa genera un aumento en los niveles plasmáticos de glucosa con la consiguiente liberación de insulina. Las altas

concentraciones plasmáticas de insulina estimulan la lipogénesis hepática y la producción de acilglicerol e inhiben la oxidación mitocondrial de los ácidos grasos conduciendo todo ello al acumulo de triglicéridos dentro del hepatocito.<sup>45</sup>

El aporte continuo durante 24 horas de la NPT puede predisponer a este estado de hiperinsulinismo y a la esteatosis hepática. Por el contrario, la administración cíclica de la NPT con un periodo de reposo de infusión superior a las 8 horas se asocia con niveles más bajos de insulina y mejoría de los parámetros de función hepática.<sup>46</sup>

La sustitución de una cantidad de energía proveniente de la glucosa por grasas se asocia con una reducción de la incidencia de esteatosis.<sup>47</sup> Algunos autores consideran como seguro en la prevención de la disfunción hepática aportar un 60% de las Kcal no proteicas en forma de hidratos de carbono y el 40% como grasas.<sup>19,48</sup>

#### **1.1.2.1.3. Aporte calórico**

El excesivo aporte de calorías totales también se ha relacionado con el desarrollo de esteatosis.<sup>49</sup> En estudios de experimentación y en estudios clínicos se ha demostrado la existencia de una clara correlación entre la cantidad de calorías infundidas, el contenido de triglicéridos en el hepatocito y la presencia de esteatosis hepática.

Ya en los años 90, Messing y cols<sup>50</sup> recomendaban no aportar más de 1,3 veces los requerimientos calóricos calculados a partir de la fórmula de Harris-Benedict debido al riesgo de aparición de enfermedad hepática asociada con la NPT. Algunos autores han observado que un aporte calórico superior a 25 Kcal/Kg/día se asocia con mayor riesgo de disfunción hepática en adultos a los que se les administra NPT a corto plazo y también en aquellos casos en los que la infusión de NPT es prolongada.<sup>18,48</sup>

En un estudio prospectivo de ámbito nacional donde analizaron a 994 pacientes médico-quirúrgicos demostraron, en el análisis univariante, que el aporte calórico era un factor

de riesgo para el desarrollo de disfunción hepática en pacientes adultos que precisaron NPT durante más de una semana.<sup>18</sup>

#### **1.1.2.1.4. Aporte proteico**

El alto contenido de aminoácidos en las soluciones de NPT también ha sido propuesto como factor etiopatogénico en el desarrollo de colestasis, sobre todo en niños. Vileisis y cols<sup>51</sup> compararon en 82 niños el efecto de dos soluciones de NPT que solo diferían en el contenido de proteínas y observaron que los niños a los que se les administraba un alto aporte proteico presentaban elevaciones más acentuadas de la bilirrubina.

Pocos estudios han podido relacionar el efecto que las proteínas ejercen en el desarrollo de colestasis en el adulto. Servia y cols<sup>18</sup> demostraron que un aporte proteico mayor de 0,16 gr N<sub>2</sub>/Kg/día se asociaba con deterioro de la función hepática en pacientes adultos que recibían NPT a corto plazo.

Se ha propuesto como mecanismo etiopatogénico que los aminoácidos pueden tener un efecto directo sobre la membrana canalicular con tendencia a reducir el flujo biliar y la excreción de sales biliares. Todo esto llevaría a la acumulación de ácidos biliares hepatotóxicos y a alteraciones en su transporte.<sup>14</sup>

#### **1.1.2.1.5. Déficit de nutrientes**

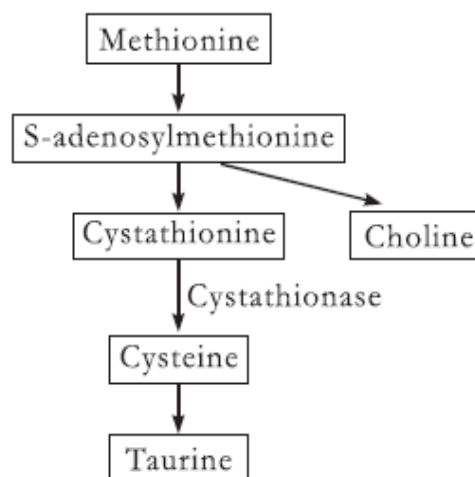
El déficit de algunos nutrientes en las bolsas de NPT también se ha asociado con la esteatosis y la colestasis observada en los pacientes que reciben NPT, entre ellos cabe destacar algunos metabolitos de la metionina como la carnitina, colina y taurina.

Cuando los nutrientes se infunden directamente a la circulación sistémica son metabolizados de forma diferente a cuando se administran por vía enteral. Esto puede tener importancia para algunos nutrientes que son sintetizados prioritariamente en el

hígado a partir de precursores durante el primer paso hepático. En el caso de los aminoácidos se modifica su vía de sulfuración, especialmente de la metionina (figura 3).

Cuando la metionina se administra parenteralmente se transamina de forma desproporcionada a mercaptanos en vez de metabolizarse a colina, taurina, carnitina y cisteína que son nutrientes que desempeñan un papel importante en la movilización de las grasas.<sup>52</sup> Estos nutrientes no son rutinariamente administrados como parte de la formulación de NPT y existen evidencias de que sus niveles pueden estar descendidos en pacientes que reciben NPT a largo plazo.<sup>53-56</sup>

**Figura 3. Vía de la transulfuración hepática de la metionina**



Se ha tratado de relacionar los niveles bajos de carnitina, colina y taurina con las alteraciones de las enzimas hepáticas sin que existan resultados totalmente concluyentes hasta el momento.

La **carnitina** está implicada en el transporte de los ácidos grasos de cadena larga a través de la membrana mitocondrial para su oxidación. Se ha observado que la deficiencia de carnitina puede provocar esteatosis hepática.<sup>57</sup> Aunque se ha demostrado que los

pacientes con NPT tienen niveles disminuidos de carnitina, su adición a la fórmula de NPT no ha mostrado beneficio en relación con la disfunción hepática.<sup>58</sup>

Los niveles plasmáticos de **colina** están descendidos en los pacientes con NPT debido por un lado, a que su síntesis está disminuida como consecuencia de las alteraciones en el metabolismo de la metionina y por otro a su ausencia en las soluciones de NPT. La colina es un aminoácido esencial en la síntesis de las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y por lo tanto en el transporte hepático de los triglicéridos. El déficit de colina en pacientes con NPT se asocia con un acumulo de triglicéridos en el hepatocito, elevaciones en los niveles de transaminasas y el desarrollo de esteatosis hepática tanto en niños y como en adultos.<sup>59,60</sup>

Algunos autores han demostrado que la suplementación de colina en forma de lecitina puede revertir estas alteraciones hepáticas.<sup>61,62</sup> En la actualidad no se disponen de preparados comerciales de colina y no existen criterios claros respecto a su empleo en la prevención o el tratamiento de la disfunción hepática.

La **taurina** es un ácido orgánico fundamental en la conjugación de las sales biliares especialmente en niños pretérminos. La taurina promueve el flujo biliar incrementando la tasa de secreción de ácidos biliares. En neonatos, se ha documentado que el déficit de taurina se asocia con colestasis y su suplementación parenteral ha demostrado prevenir esta condición hepática.<sup>63</sup> En adultos, las concentraciones plasmáticas de taurina están reducidas en pacientes con NPT prolongada, el ayuno, la cirugía y la enfermedad hepática crónica.<sup>64</sup>

Se ha estudiado el papel hepatoprotector que la taurina puede ejercer en la situación de colestasis hepática inducida por NPT. González-Contreras y cols<sup>65</sup> observaron en 54 pacientes adultos con colestasis asociada a la NPT que la suplementación de la solución



de aminoácidos con taurina disminuía de forma significativas todos los parámetros de función hepática.

Una inadecuada suplencia de **ácido linoleico** en las emulsiones lipídicas puede dar lugar a un déficit de ácidos grasos esenciales y provocar esteatosis. Esta situación suele ocurrir en pacientes con esteatorrea o cuando no se incluyen emulsiones lipídicas en la formulación de la NPT. Un mínimo de entre el 4-6% de las calorías debe ser administrado como ácido linoleico para evitar el déficit de ácidos grasos esenciales.<sup>66</sup>

Los pacientes con una **malnutrición proteico-calórica** severa también pueden desarrollar esteatosis hepática debido al insuficiente aporte proteico necesario para la síntesis de las VLDL implicadas en el transporte hepático de los triglicéridos.<sup>28</sup> Por lo tanto se recomienda aportar una cantidad adecuada de aminoácidos en la NPT para poder sintetizar correctamente las VLDL.

#### **1.1.2.1.6. Duración de la NPT**

El periodo de tiempo durante el cual un paciente recibe NPT también es un factor determinante tanto para el desarrollo de la disfunción hepática como para la evolución y severidad de la colestasis o esteatosis asociada a la NPT.<sup>26</sup>

Servia y cols<sup>18</sup> en un estudio prospectivo donde analizaron a 994 pacientes adultos con NPT observaron que los pacientes que desarrollaron disfunción hepática permanecieron más del doble de días con NPT que los que no la presentaron. Los autores también demostraron que la administración de NPT durante un periodo superior a 3 semanas aumentaba 4 veces más el riesgo de disfunción hepática. Resultados similares fueron descritos por Barbier y cols<sup>67</sup> en un grupo de 58 pacientes adultos que desarrollaron alteraciones hepáticas tras permanecer 77 días de media con NPT, mientras que el grupo que no las desarrollo recibió NPT durante 52 días.

En pacientes adultos con fallo intestinal permanente y dependientes de NPT también se ha demostrado que la prevalencia de enfermedad hepática avanzada va aumentando conforme se va prolongando la duración de la NPT.<sup>21</sup>

#### **1.1.2.2. Factores relacionados con el enfermo**

En algunas ocasiones, las alteraciones hepáticas observadas en pacientes que precisan NPT a corto plazo no son debidas a los componentes de la NPT sino que están fuertemente influenciadas por factores relacionados con la situación clínica del paciente, especialmente la sepsis y el estado inflamatorio, la enfermedad subyacente, el ayuno y la anatomía intestinal.<sup>28</sup>

##### **1.1.2.2.1. Anatomía intestinal**

Existe una relación entre síndrome de intestino corto y desarrollo de enfermedad hepática asociada a la NPT, fundamentalmente en adultos y niños que reciben NPT domiciliaria.

La longitud del intestino residual es un factor de riesgo relacionado con la aparición de enfermedad hepática asociada a la NPT domiciliaria. Luman y cols<sup>68</sup> observaron que una longitud del intestino remanente inferior a 100 cm se asocia de forma significativa con un mayor riesgo de presentar alteraciones en los parámetros de función hepática en pacientes adultos con NPT a largo plazo. También Cavicchi y cols<sup>21</sup> demostraron en un estudio prospectivo que los enfermos con un intestino remanente inferior a 50 cm tenían dos veces más riesgo de desarrollar colestasis crónica.

Este hecho puede estar relacionado con la interrupción de la circulación enterohepática de las sales biliares y con la alteración del metabolismo de los ácidos biliares.<sup>21</sup> Sin embargo es difícil discernir la contribución específica de la resección intestinal en la

aparición de la disfunción hepática, pues la mayoría de los enfermos son dependientes de la NPT durante periodos prolongados de tiempo.

Se ha documentado que los pacientes con síndrome de intestino corto que no dependen de la NPT no desarrollan enfermedad hepática.<sup>14</sup> Aunque también se ha demostrado una mejoría en los test de función hepática en aquellos pacientes con síndrome de intestino corto a los que se les realizó un trasplante intestinal aislado, incluso aun cuando existía fibrosis documentada en la biopsia hepática.<sup>69-70</sup>

#### **1.1.2.2.2. Ayuno**

El reposo digestivo es otro de los factores implicados en el desarrollo de la disfunción hepática. La deprivación de nutrientes en la luz intestinal disminuye la secreción de hormonas gastrointestinales que se estimulan habitualmente con la ingesta oral como son la colescistoquinina (CCK), la secretina, la motilina, la gastrina, el polipéptido pancreático, el péptido intestinal vasoactivo y el glucagón.<sup>71</sup> Esta disminución en la secreción hormonal reduce la motilidad intestinal y promueve el sobrecrecimiento bacteriano.<sup>71</sup> Las asas intestinales al encontrarse dilatadas y atónicas son más susceptibles de ser colonizadas por bacterias y producirse el fenómeno de sobrecrecimiento bacteriano con liberación de endotoxinas a la circulación portal, las cuales pueden afectar a los colangiocitos y hepatocitos.<sup>72</sup>

Por otra parte el sobrecrecimiento bacteriano puede contribuir a la aparición de colestasis al favorecer la desconjugación de los ácidos biliares e impedir su posterior reabsorción.<sup>73</sup>

Sin embargo Riordan y cols<sup>74</sup> no encontraron afectación de la función hepática en 40 pacientes adultos con sobrecrecimiento bacteriano que recibían NPT. Por lo tanto parece necesaria la coexistencia de otros factores para que se desarrolle la hepatopatía.

La ausencia de estímulo enteral también conduce a una reducción de secreción de la CCK y por lo tanto a una disminución de la motilidad y contracción de la vesícula biliar lo que condiciona una situación de éctasis biliar. La ectasia biliar puede dar lugar a la aparición de barro o incluso litiasis biliar con el riesgo subsiguiente de colecistitis.<sup>73</sup> Estas alteraciones suelen ocurrir en pacientes con NPT a largo plazo. Se ha observado que la aparición de colestasis acalculosa ocurre hasta en un 4% de los pacientes que reciben NPT durante más de 3 meses.<sup>14</sup>

Por último, el ayuno induce una atrofia de la mucosa intestinal con un incremento de la translocación bacteriana a través de la barrera mucosa intestinal y la consiguiente endotoxemia que pone en marcha una respuesta inflamatoria hepática.<sup>28</sup>

#### **1.1.2.2.3. Enfermedad subyacente**

En muchas ocasiones las alteraciones hepáticas encontradas en pacientes con NPT están más relacionadas con la enfermedad subyacente que con la propia NPT, aunque el efecto de la NPT puede exacerbar estas alteraciones hepáticas.

También es importante tener en cuenta que el tratamiento empleado para la enfermedad subyacente puede influir en la función hepática ya que algunos fármacos pueden causar hepatotoxicidad.

Wolfe y cols<sup>75</sup> analizaron las biopsias hepáticas de 93 pacientes a los que se les administró NPT durante 55 días y las compararon con un grupo control de 35 pacientes que no recibieron NPT. Los autores observaron una correlación positiva entre las alteraciones encontradas en la histología hepática y la presencia de **enfermedad hepática preexistente, el fallo renal** y la administración de **trasfusiones sanguíneas** mientras que por el contrario no encontraron asociación con la administración de NPT. Otros autores también han demostrado una asociación entre alteraciones en los test de

función hepática y disfunción renal en pacientes adultos que reciben NPT a corto plazo.<sup>19</sup>

Existe escasa documentación sobre cuál es el papel que la NPT puede ejercer en pacientes que presentan disfunción hepática previa.

Según las observaciones realizadas por Wolfe<sup>75</sup>, la NPT no desempeñaría ningún papel en las modificaciones histológicas encontradas en el hígado de los enfermos con patología hepática preexistente. Cavicchi y cols<sup>21</sup> demostraron en 90 pacientes adultos con fallo intestinal permanente que recibían NPT domiciliaria que la existencia de enfermedad hepática preexistente estaba asociada con un incremento tres veces superior del riesgo de colestasis crónica.

Muy pocos datos se han encontrado en la literatura acerca del efecto que la infusión de NPT a corto plazo puede ejercer en pacientes adultos con elevaciones previas de los test de función hepática o enfermedad hepática preexistente ya que en casi todos los estudios publicados se excluyeron a este tipo de enfermos.

#### **1.1.2.2.4. Sepsis e inflamación**

Está bien establecido que las situaciones clínicas que cursan con un estado hipermetabólico asociado a una respuesta inflamatoria sistémica contribuyen de forma esencial al desarrollo de la colestasis relacionada con la NPT.

Dentro de estas situaciones clínicas, la **sepsis** es la que más ampliamente ha sido estudiada y citada. La coexistencia de procesos infecciosos de repetición, sobre todo de origen abdominal o relacionados con el catéter venoso central, son un factor de riesgo independiente para la aparición de enfermedad hepática. Se conoce desde hace tiempo que las infecciones bacterianas y fúngicas se asocian a colestasis tanto en paciente adultos como en niños a los que se les administra NPT.

Ya en los años 80 se documentó que la sepsis abdominal era un factor predisponente más importante que la NPT en la aparición de las alteraciones histológicas hepáticas observadas en enfermos adultos con patología gastrointestinal que precisaron NPT.<sup>75</sup>

En una serie de recién nacidos a los que se les infundió NPT a causa de una intervención quirúrgica abdominal, los episodios de sepsis se asociaron con un aumento significativo de los niveles de bilirrubina en un 30% de los casos.<sup>76</sup>

Los pacientes adultos críticos son un grupo de riesgo independiente para la aparición de disfunción hepática debida fundamentalmente a la presencia de sepsis y fracaso multiorgánico. En un estudio multicéntrico de ámbito nacional donde se analizó a 725 adultos críticos se observó, en el análisis multivariante, que la sepsis en el momento de ingreso y el grado de disfunción orgánica eran los principales factores de riesgo para el desarrollo de disfunción hepática.<sup>48</sup>

En otro reciente estudio español donde se incluyó a 80 pacientes adultos no críticos que recibieron NPT a corto plazo también se constató que la sepsis era el más potente factor de riesgo asociado a las alteraciones de los test de función hepática.<sup>19</sup>

Existen otras situaciones clínicas donde la inflamación causa o contribuye a la aparición de colestasis asociada a la NPT como es el caso de la enfermedad inflamatoria, la cirugía gastrointestinal o la artritis reumatoide<sup>77</sup>.

Se ha documentado una asociación existente entre **enfermedad inflamatoria intestinal** y disfunción hepática en pacientes que reciben NPT. Abad-Lacruz y cols<sup>78</sup> observaron en 30 pacientes adultos con enfermedad inflamatoria intestinal una mayor frecuencia de alteraciones en los parámetros de función hepática en los enfermos a los que se les infundía NPT frente a los enfermos a los que se les administraba nutrición enteral. También se han publicado algunos casos clínicos aislados referentes a como el

tratamiento empleado en la enfermedad inflamatoria intestinal es capaz de revertir las alteraciones hepáticas observadas en enfermos con NPT. Forrest y cols<sup>79</sup> observaron que el tratamiento con infliximab, un anticuerpo monoclonal antiTNF $\alpha$ , consiguió la resolución de la colestasis asociada a NPT en un paciente con enfermedad inflamatoria intestinal. La resección quirúrgica de un tramo de intestino inflamado en un paciente con enfermedad inflamatoria intestinal y colestasis asociada a NPT domiciliaria, normalizo los niveles de proteína c reactiva (PCR), FA y GGT.<sup>80</sup>

Varios autores han demostrado una asociación entre colestasis relacionada con la NPT y varios marcadores inflamatorios como la PCR, algunas citoquinas, la velocidad de sedimentación globular (VSG), la neopterina, la albumina, la prealbúmina y la hiperglucemia.

En un estudio realizado con 63 niños a los que se les infundió NPT durante al menos 7 días se observó que la PCR, la IL-6 y la IL-8 eran predictores precoces de la aparición de colestasis.<sup>81</sup> Reimund y cols<sup>80</sup> analizaron a 17 adultos con NPT domiciliaria, 6 de los cuales estaban diagnosticados de enfermedad inflamatoria intestinal, y observaron que la FA y la GGT correlacionaban de forma positiva con las concentraciones plasmáticas de VSG, TNF $\alpha$ , neopterina e IL-6. Estos autores en sus conclusiones sugieren que existe una estrecha relación entre la inflamación y la colestasis crónica.

En otro estudio español donde evaluaron a 80 pacientes adultos que recibieron NPT durante al menos 5 días, demostraron una asociación entre las alteraciones en los parámetros de función hepática y algunos indicadores de la presencia de un estado hipermetabólico como la hiperglucemia y el descenso de la prealbúmina.<sup>19</sup>

También se ha estudiado el papel que la hipoalbuminemia puede ejercer en el desarrollo de la colestasis asociada a la NPT. Kalfarentzos y cols<sup>82</sup> realizaron un estudio con 41

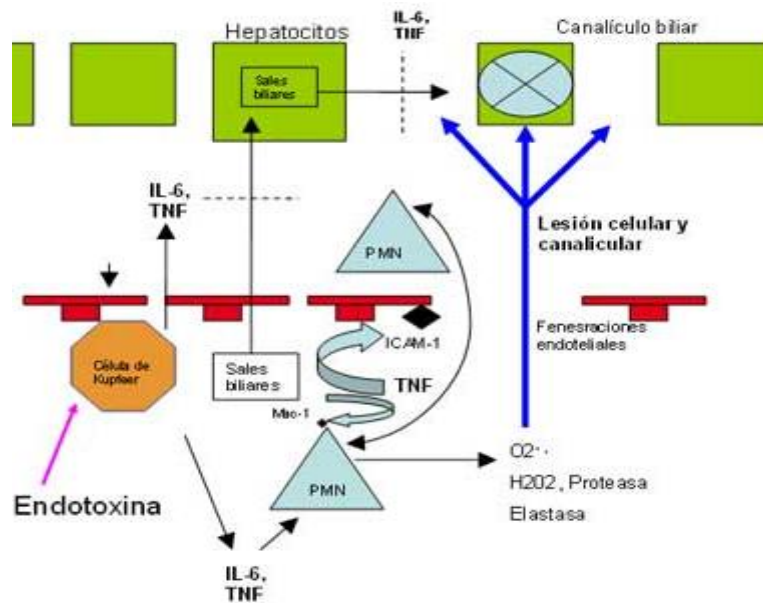
pacientes a los que se indicó NPT por traumatismo torácico y craneoencefálico o por cirugía gastrointestinal, urológica o ginecológica. En este estudio se observó que los niveles de albúmina plasmática inferiores a 3 gr/dl se asociaban de forma significativa con el desarrollo de colestasis y también se encontró una correlación entre los valores de albúmina sérica y la precocidad de la aparición de la colestasis. Por el contrario, los autores no documentaron colestasis entre los pacientes con niveles plasmáticos normales de albúmina. Resultados semejantes han sido encontrados en otra publicación.<sup>83</sup>

El papel que la inflamación desempeña en la etiología de la disfunción hepática no está del todo aclarado. Se conoce que los sistemas de transporte hepatobiliar son esenciales en la captación y excreción de una variedad de componentes incluidos los ácidos biliares. La disrupción o disrregulación de estos mecanismos de excreción puede tender hacia el desarrollo de una colestasis debido a la acumulación intrahepática de los ácidos biliares y otros componentes tóxicos. La formación de la bilis esta mediada por la función coordinada de varios transportadores de membrana localizados en el hepatocito, colangiocito y enterocito. Estos transportadores actúan de forma conjunta para captar y secretar varias moléculas que contiene la bilis.<sup>77</sup>

La colestasis inducida por la sepsis parece estar causada por los lipopolisacáridos o las endotoxinas liberadas por las bacterias Gram negativas que activan los macrófagos hepáticos o células de Kupffer y éstas a su vez secretan citoquinas proinflamatorias como el  $TNF\alpha$ , la IL-6 y la IL-1. Este proceso inflamatorio altera la expresión y función de los transportadores biliares con la consiguiente reducción en la captación y excreción de los ácidos biliares que terminan acumulándose en el hígado y en el plasma<sup>84-87</sup> (figura 4).



**Figura 4. Fisiopatología de la colestasis intrahepática inducida por la sepsis**



A nivel histológico puede observarse hiperplasia de las células de Kupffer, infiltrados de células mononucleares a nivel portal y obstrucción de los sinusoides hepáticos por agregados celulares con disminución del flujo sanguíneo. La isquemia, y sobre todo la lesión celular causada por mediadores inflamatorios y neutrófilos, originan en el canalículo biliar la desaparición de las vellosidades así como la afectación de su mecanismo contráctil y la ocupación de su interior con material celular. Todos estos fenómenos conducen a la hipoperfusión, exfoliación endotelial, migración de neutrófilos y finalmente a la apoptosis de los hepatocitos circundantes y el desarrollo de esteatosis.

En estudios experimentales, algunos autores han demostrado que los fitosteroles que contienen las emulsiones lipídicas ricas en soja y concretamente el estigmasterol, también son capaces de activar las células de Kupffer hepáticas y suprimir la expresión de los transportadores de los canalículos biliares promoviendo el acumulo intracelular de ácidos biliares y el desarrollo de colestasis.<sup>88</sup>

Por lo tanto la combinación de las citoquinas proinflamatorias y de los fitosteroles presentes en las emulsiones lipídicas ricas en soja pueden ejercer un potente efecto sinérgico inhibitorio en la expresión de los sistemas de transporte canalicular con la consiguiente reducción del flujo biliar.

#### **1.1.2.2.5. Otros factores**

Se ha identificado una relación entre la presencia de **prematuridad y bajo peso al nacimiento** con la aparición de colestasis asociada a la NPT.<sup>89</sup> Se sugiere que esta relación podría ser debida a la inmadurez del hígado de estos pacientes, a una disminución de la síntesis de ácidos biliares y a una menor efectividad de la circulación enterohepática.<sup>25</sup> También es posible que el hígado neonatal sea más susceptible al daño debido a una menor capacidad de sulfuración.

El consumo de ciertos **tóxicos** como el etanol son causa conocida de disfunción hepática. Además, algunos **fármacos** pueden actuar sobre el citocromo P450 y ser causa de toxicidad mientras que otros pueden causar toxicidad directa.

Entre estos fármacos se encuentran los inhibidores de la bomba de protones, los antiinflamatorios no esteroideos, la eritromicina, las benzodiazepinas, el ondansetron y algunos inmunomoduladores<sup>14</sup>.

## **1.2. HIPERTRIGLICERIDEMIA**

---

Otra de las complicaciones metabólicas que se asocia con relativa frecuencia al empleo de la NPT es la hipertrigliceridemia.<sup>8,90</sup>

Cuando se administra una emulsión lipídica en la NPT es importante conocer cuál es el umbral en las concentraciones plasmáticas de triglicéridos por encima de las cuales esta emulsión lipídica no puede ser eficientemente metabolizada dando lugar a la aparición de hipertrigliceridemia.

### **1.2.1. DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN**

---

No existe un consenso universal para definir la presencia de hipertrigliceridemia en pacientes que reciben NPT. Se han propuesto diferentes puntos de corte en los niveles plasmáticos de triglicéridos que varían desde 177 mg/dl (2 mmol/L)<sup>91</sup> hasta 266 mg/dl (3 mmol/L)<sup>92,93</sup> o incluso 300 mg/dl (3,3 mmol/L).<sup>94</sup> Aunque la mayor parte de los autores consideran apropiado definir la hipertrigliceridemia relacionada con la NPT cuando los valores plasmáticos de triglicéridos son superiores a 200 mg/dl.<sup>95-98</sup>

Actualmente tampoco existe una estratificación consensuada del grado de severidad de la hipertrigliceridemia en pacientes con NPT. Alternativamente se podrían usar estratificaciones ya existentes como la de Adult Treatment Panel (ATP) III del National Cholesterol Education Program pero presenta algunos problemas para ser aplicada en pacientes con NPT al no ajustarse a las características de esta población. Se pueden proponer otras clasificaciones más prácticas y enfocadas a pacientes que reciben NPT y que han sido publicadas por autores españoles.<sup>99,100</sup> Estos autores clasifican la hipertrigliceridemia en grado leve cuando los valores de triglicéridos se encuentran entre 200-300 mg/dl, grado moderado entre 300-400 mg/dl y grado grave cuando los niveles son superiores a 400 mg/dl.

**Tabla 6. Propuesta de clasificación de la hipertrigliceridemia y dosificación de la emulsión lipídica**

<b>Trigliceridemia (mg/dl)</b>	<b>ATP III NCEP</b>	<b>Clasificación de Matéu-de Antonio</b>	<b>Dosificación (gr/Kg/día)</b>
<b>&lt; 150</b>	<b>NORMAL</b>	<b>NORMAL</b>	<b>&lt; 1,5</b>
<b>150-200</b>	<b>LIMITE ALTO</b>		
<b>200-300</b>	<b>ALTA</b>	<b>LEVE</b>	<b>HASTA 0,75</b>
<b>300-400</b>		<b>MODERADA</b>	<b>HASTA 0,50</b>
<b>400-500</b>		<b>GRAVE</b>	<b>STOP</b>
<b>&gt; 500</b>	<b>MUY ALTA</b>		

Existe una evidencia creciente que demuestra que la hipertrigliceridemia se asocia con un aumento del riesgo de morbilidad e incluso de mortalidad en los pacientes que reciben NPT.

Es bien conocida la relación existente entre hipertrigliceridemia y la presencia de ciertas complicaciones como la disfunción cardiopulmonar<sup>101,102</sup>, la pancreatitis<sup>103</sup>, las alteraciones del sistema inmune<sup>104</sup> o el mayor riesgo de infección<sup>95</sup>. Kao y cols<sup>98</sup> en un grupo de 66 pacientes con NPT demostraron que la hipertrigliceridemia se asociaba de forma significativa con una mayor tasa de infección y una mayor estancia hospitalaria. Los autores también encontraron que los niveles de triglicéridos superiores a 200mg/dl se asociaban con una tendencia a aumentar la mortalidad (62% vs 22%, p = 0,051).

Mesotten y cols<sup>105</sup> realizaron un análisis post hoc de un estudio prospectivo en 363 pacientes con NPT ingresados en una Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) quirúrgica. En el análisis univariante se observó una fuerte asociación entre hipertrigliceridemia y mortalidad fundamentalmente debida a la presencia de infección.<sup>106</sup> De hecho en este

estudio, el tratamiento intensivo con insulina produjo un descenso en las concentraciones de triglicéridos y una reducción en la mortalidad como consecuencia de una reducción en las complicaciones infecciosas.<sup>106</sup>

En sujetos a los que no se les administra NPT, se ha documentado que elevaciones crónicas de triglicéridos por encima de 150 mg/dl se asocia con un aumento del riesgo de enfermedad cardiovascular mientras que una elevación aguda de triglicéridos por encima de 1000 mg/dl puede desencadenar la aparición de una pancreatitis aguda.<sup>107</sup>

En pacientes que reciben NPT, también se ha demostrado que niveles plasmáticos de triglicéridos superiores a 1000 mg/dl pueden dar lugar al desarrollo de una pancreatitis aguda semejante a la de los pacientes que no reciben NPT.<sup>103</sup> Se desconoce si la existencia de una hipertrigliceridemia mantenida a largo plazo en pacientes con NPT domiciliaria se asocia con una elevación del riesgo cardiovascular.<sup>103</sup>

Por todo ello es imprescindible la monitorización periódica y la normalización de las concentraciones de triglicéridos durante el tratamiento con NPT.

Mientras que en adultos sanos se recomienda mantener unos niveles de triglicéridos por debajo de 150 mg/dl,<sup>108</sup> no existe consenso sobre cuál son las concentraciones más apropiadas de triglicéridos en pacientes que reciben NPT. Debido a la situación postprandial continua a la que se encuentran sometidos los sujetos a los que se les infunde NPT, las principales sociedades científicas consideran aceptables unos valores plasmáticos de triglicéridos por debajo de 400 mg/dl<sup>109,110</sup> o 440 mg/dl.<sup>6</sup>

No existen unas directrices claras sobre el procedimiento a seguir una vez que la hipertrigliceridemia ha sido detectada durante el tratamiento con NPT. La mayoría de los autores recomiendan una reducción en la dosis o la retirada de la emulsión lipídica sin que exista un acuerdo referente al umbral en los niveles de triglicéridos. Se ha

propuesto la retirada de la emulsión lipídica cuando los valores de triglicéridos son superiores a 400 mg/dl,<sup>8,111,112</sup> 500 mg/dl<sup>109</sup> o incluso 1000 mg/dl.<sup>110</sup> La American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (ASPEN)<sup>113</sup> en sus guías de 2002 recomienda la suspensión de la emulsión lipídica cuando los valores de triglicéridos son mayores de 400 mg/dl frente a las guías de 2009 de la European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN)<sup>114</sup> que considera apropiado discontinuar la administración de grasas cuando los niveles de triglicéridos se encuentran por encima de 1000 mg/dl.

### **1.2.2. EPIDEMIOLOGÍA**

---

La tasa de incidencia de hipertrigliceridemia asociada a la NPT se encuentra entre el 6-60% de los casos.<sup>97,115,116</sup> Estas variaciones dependen de la dosis de lípidos infundidas, de la población estudiada y del criterio empleado para definir la hipertrigliceridemia.

En un estudio multicéntrico español donde se incluyó a 260 pacientes con niveles plasmáticos de triglicéridos inferiores a 266 mg/dl y a los que se les infundió un aporte lipídico de 0,8 gr/Kg/día durante al menos 7 días se constató la presencia de hipertrigliceridemia en el 26,2% de los enfermos.<sup>93</sup> En un grupo de 102 pacientes con fístulas enterocutáneas y empleando el mismo punto de corte de 266 mg/dl, también se observó que el 25% de los pacientes desarrollaron hipertrigliceridemia.<sup>92</sup>

Esta incidencia puede verse duplicada cuando la hipertrigliceridemia se define con unos puntos de corte más bajos en los niveles de triglicéridos. Bosó y cols<sup>97</sup> en un estudio retrospectivo donde analizaron las historias nutricionales de 116 pacientes a los que se les administró una NPT cuya emulsión lipídica consistía en una mezcla de triglicéridos de cadena larga (LCT) y MCT (LCT/MCT) a dosis de 1 gr/Kg/día durante una media de 8,5 días observaron una incidencia de hipertrigliceridemia del 60%. En este estudio se

consideró la presencia de hipertrigliceridemia cuando los valores de triglicéridos plasmáticos eran superiores a 200 mg/dl.

Escasos datos existen en la literatura acerca de la incidencia de hipertrigliceridemia severa en pacientes que reciben NPT. Visschers y cols<sup>111</sup> analizaron a 961 pacientes a los que se les infundió NPT y observaron que el 7,6% de ellos presentaron unos niveles de triglicéridos superiores a 400 mg/dl. En todos los casos se constató la presencia de un proceso séptico o una respuesta inflamatoria severa y la coexistencia de otras comorbilidades asociadas.

También se ha documentado una mayor prevalencia de hipertrigliceridemia en aquellos sujetos que presentan un mayor índice de masa corporal (IMC).<sup>95</sup> En un estudio con 287 adultos a los que se les administró NPT, se observó que la prevalencia de hipertrigliceridemia, definida como unos niveles de triglicéridos superiores a 200 mg/dl, era del 20% en los sujetos con IMC superior a 16 Kg/m<sup>2</sup> frente al 9% en los pacientes con IMC inferior a 16 Kg/m<sup>2</sup>. En el grupo de enfermos con IMC superior a 30 Kg/m<sup>2</sup>, la frecuencia de hipertrigliceridemia aumentó hasta el 34% a pesar de que este grupo de obesos habían recibido una cantidad más baja de lípidos y calorías.<sup>95</sup>

### **1.2.3. ETIOPATOGENIA**

---

La base fisiopatológica de la hipertrigliceridemia está relacionada con una alteración del aclaramiento plasmático de los lípidos, bien por una disminución de la actividad de la lipoproteinlipasa (LPL) o bien por un aporte excesivo de grasa o glucosa.<sup>90,117,118</sup>

Sin embargo concentraciones de triglicéridos plasmáticos inferiores a 250 mg/dl no siempre indican que el aporte lipídico esté siendo oxidado o almacenado en el tejido adiposo de manera correcta.<sup>117</sup> Durante la infusión de NPT es importante conocer el umbral de triglicéridos plasmáticos a partir del cual la administración de lípidos

exógenos es ineficiente desde el punto de vista metabólico o está asociado con problemas de sobrecarga grasa.

También se han descrito diferentes factores de riesgo que predisponen al desarrollo de la hipertrigliceridemia y que corresponden a situaciones clínicas o metabólicas como la sepsis y el estado inflamatorio, la insuficiencia renal, la pancreatitis, la hiperglucemia y la administración de ciertos fármacos como el propofol, la heparina y los corticoides<sup>8,91-93,103,112</sup> (tabla 7).

**Tabla 7. Etiología de la hipertrigliceridemia asociada a la NPT**

<b>Factores relacionados con la NPT</b>	<b>Exceso de nutrientes</b>	<b>Grasas</b>
		<b>Tipo de emulsión lipídica</b>
		<b>Calorías</b>
		<b>Glucosa</b>
<b>Factores relacionados con el enfermo</b>	<b>Enfermedad subyacente: sepsis e inflamación</b> <b>Situaciones metabólicas: obesidad, diabetes</b> <b>Situaciones clínicas: insuficiencia renal, pancreatitis</b> <b>Fármacos: corticoides, heparina, propofol, ciclosporina</b>	

### 1.2.3.1. Factores relacionados con la NPT

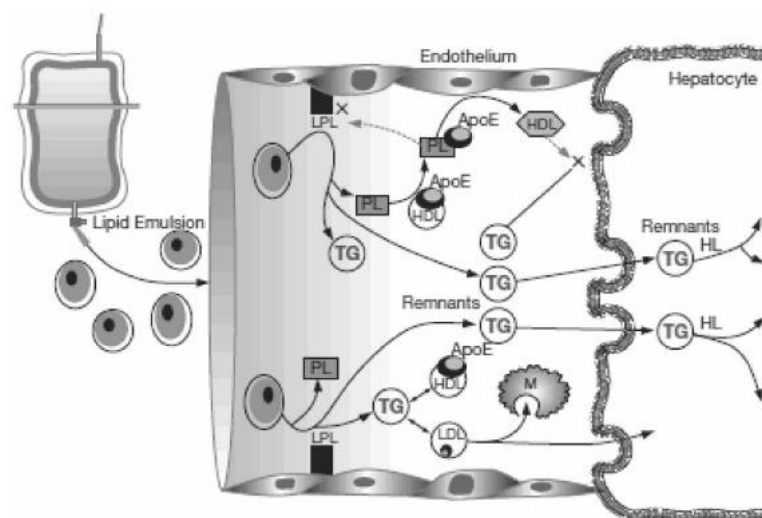
#### 1.2.3.1.1. Emulsiones lipídicas

Las emulsiones lipídicas empleadas en la NPT poseen una estructura semejante a los quilomicrones pero existen algunas diferencias esenciales. El núcleo de la partícula no contiene esteres de colesterol y en su superficie no contienen apolipoproteínas y por el contrario poseen mayor cantidad de fosfolípidos, cuya función es estabilizar la partícula grasa.<sup>119</sup>



El metabolismo de las emulsiones lipídicas es semejante al de los quilomicrones.<sup>120</sup> La LPL, enzima causante del aclaramiento de las emulsiones lipídicas, hidroliza los triglicéridos liberando ácidos grasos libres, glicerol y fosfolípidos. Los triglicéridos para poder ser hidrolizados necesitan adquirir apoproteína C-II a partir de las lipoproteínas de alta densidad (HDL).<sup>120,121</sup> La función de la apoproteína C-II es actuar como activador de la LPL. La LPL se localiza en la pared interna del endotelio vascular de los tejidos extrahepáticos, básicamente en el tejido adiposo y el músculo esquelético y, en menor medida, en el músculo cardiaco. Ello permite su doble mecanismo de acción, por un lado almacenamiento lipídico en el tejido adiposo y por otro lado oxidación lipídica en el músculo esquelético y cardiaco.<sup>121</sup> Los quilomicrones artificiales durante el proceso de lipólisis van perdiendo los triglicéridos y transfieren las apoproteínas C y E y los fosfolípidos a las HDL y a la vez adquieren colesterol y esteres de colesterol. El resultado final son partículas mucho más pequeñas, pobres en triglicéridos y fosfolípidos y ricas en colesterol denominadas partículas remanentes.<sup>120</sup> Estos remanentes son transportados al hígado e hidrolizados por la lipasa hepática<sup>120</sup> (figura 5).

**Figura 5. Metabolismo de las emulsiones lipídicas**



La LPL puede ser regulada tanto en cantidad como en actividad. La cantidad de LPL en el endotelio capilar está bajo control hormonal, mientras que su actividad está regulada por la apoproteína C-II.<sup>117</sup>

Se ha sugerido<sup>90</sup> que la LPL es saturable, y que el aclaramiento de los triglicéridos procedentes de las emulsiones lipídicas sigue la cinética de Michaelis-Menten, y que el máximo transporte y almacenamiento de ácidos grasos ocurre con concentraciones plasmáticas de triglicéridos comprendidas entre 300-400 mg/dl.<sup>117</sup> Además existe otro mecanismo de aclaramiento plasmático lipídico realizado por el sistema retículoendotelial. Este mecanismo solo ocurre de manera significativa cuando las concentraciones plasmáticas de triglicéridos exceden los valores máximos de actividad de hidrólisis de la LPL, es decir de 300 a 400 mg/dl.<sup>117</sup>

Varios factores relacionados con las emulsiones lipídicas han sido propuestos en la etiopatogenia de la hipertrigliceridemia asociada a la NPT entre los que cabe destacar la dosis lipídica, la velocidad de infusión, el contenido de fosfolípidos y el tipo de ácidos grasos infundidos.

Se ha estimado que la tasa máxima de oxidación lipídica se encuentra entre 1,2-1,7 mg/Kg/minuto (1,7-2,5 gr/Kg/día).<sup>110</sup> Aportes lipídicos superiores a esta tasa pueden dar lugar a graves complicaciones como el síndrome de sobrecarga lipídica.

Se ha documentado que la administración de una **dosis lipídica** superiores a 2 gr/Kg/día se relaciona con la presencia de hipertrigliceridemia.<sup>122</sup> En un estudio multicéntrico nacional se demostró que la infusión de una cantidad de grasa superior a 1,5 gr/Kg/día se asociaba con un aumento del riesgo tres veces superior de desarrollar hipertrigliceridemia.<sup>93</sup> Miles y cols<sup>90</sup> en una revisión realizada sobre el tema señalan que la hipertrigliceridemia en pacientes con NPT puede ser relativamente controlada

limitando el aporte lipídico a 0,7-1,2 gr/Kg/día. Las guías actuales recomiendan aportes lipídicos de 0,7-1,5 gr/Kg/día, incluso en pacientes con pancreatitis.<sup>114</sup>

Una **Velocidad de infusión** lipídica superior a 0,125 gr/Kg/hora también se ha asociado con la aparición de hipertrigliceridemia.<sup>109,112,123</sup> Algunos autores consideran prudente no exceder en general una tasa de infusión de 0,05-0,06 g/kg/h.<sup>90</sup> La velocidad de infusión se ha de tener en cuenta especialmente cuando la NPT se administra de forma cíclica y cuando los lípidos se infunden separadamente del resto de la NPT.

Otro factor que puede condicionar el aclaramiento plasmático de las emulsiones lipídicas son el **contenido de fosfolípidos** y la **relación fosfolípido/triglicérido** (ratio FL/TG).<sup>119</sup> El contenido relativo de fosfolípidos en las emulsiones lipídicas excede al de los quilomicrones, diferencia particularmente marcada en las emulsiones al 10% cuya ratio FL/TG es de 0,12.

Las emulsiones al 10% proporcionan 3 veces más liposomas que las emulsiones al 20% y 10 veces más que una emulsión al 30%. Por lo tanto las emulsiones al 20% poseen una ratio menor de 0,06 y las emulsiones al 30% su ratio es más inferior, de 0,04. Estas dos últimas emulsiones poseen una ratio similar a la de los quilomicrones naturales (0,03-0,08).<sup>124,125</sup> Las emulsiones al 20% y 30% al presentar menos liposomas, poseen un tamaño más grande lo que condiciona un aclaramiento plasmático más rápido<sup>126-129</sup> y además muestran una ausencia de lipoproteínas no fisiológicas. Las emulsiones al 10% extraen colesterol libre de las lipoproteínas plasmáticas y de las membranas celulares generando lipoproteína X que compite con los quilomicrones por la LPL. El resultado es una disminución del aclaramiento lipídico y un incremento de los triglicéridos plasmáticos.<sup>119</sup> Varios autores han demostrado que la infusión de una emulsión lipídica con una ratio FL/TG elevada se asocia con el desarrollo de hipertrigliceridemia.<sup>120,130,131</sup>

La aparición de la hipertrigliceridemia también puede verse influenciada por la composición de los **ácidos grasos** presentes en la emulsión lipídica.

El aclaramiento de las emulsiones LCT, ricas en **aceite de soja**, independientemente de la cantidad administrada, está condicionado por una serie de características que predisponen al desarrollo de hipertrigliceridemia, como son su insolubilidad en agua, su oxidación que no siempre es completa y su contenido en emulgentes.

En un estudio realizado a 40 pacientes con hipertrigliceridemia mayor de 400 mg/dl a los que se les había infundido 1 gr/Kg/día de una emulsión lipídica rica en aceite de soja, se constató una reducción media de 220 mg/dl en los niveles plasmáticos de triglicéridos tras la retirada de esa emulsión lipídica.<sup>111</sup> Los autores también documentaron un aumento medio de las concentraciones de triglicéridos de 135 mg/dl tras la reintroducción en la bolsa de NPT de la misma emulsión lipídica.<sup>111</sup>

Las **emulsiones lipídicas que contienen MCT** presentan un aclaramiento más rápido que los LCT.<sup>132,133</sup> Esto es debido a que poseen una mayor solubilidad en agua, su oxidación intracelular es más completa y rápida y en su proceso de hidrólisis, la LPL y la lipasa hepática, no necesitan apoproteína C-II.

A pesar de estos beneficios, la mayor parte de los estudios publicados no han demostrado que las emulsiones LCT/MCT sean superiores a las LCT en reducir la hipertrigliceridemia tanto en pacientes adultos como en niños.<sup>134-137</sup>

Las **emulsiones lipídicas ricas en aceite de oliva** poseen un aclaramiento plasmático aproximadamente un 20% más lento que el de las emulsiones de aceite de soja en infusiones a dosis cercanas al máximo metabólico, pero en estudios clínicos con dosis semejantes a las habituales no parece que existan diferencias en el aclaramiento plasmático de ambas emulsiones.<sup>138</sup>

Existen controversia acerca del efecto que las emulsiones lipídicas ricas en aceite de oliva pueden ejercer en el metabolismo lipídico de los pacientes con NPT. En un estudio retrospectivo de 21 pacientes a los que se les administró NPT se observó que un 9% de los enfermos que recibían aceite de oliva presentaron hipertrigliceridemia frente al 70% de los pacientes a los que se les había administrado aceite de soja.<sup>139</sup> Por el contrario otros autores no han encontrado diferencias significativas en el perfil lipídico cuando se compara el aceite de oliva con otras emulsiones lipídicas como el aceite de soja, LCT/MCT o los lípidos estructurados.<sup>140-142</sup>

Se ha documentado que el aclaramiento plasmático de las emulsiones lipídicas que contienen una **mezcla física de aceites de soja, MCT, oliva y pescado (SMOFlipid)<sup>®</sup>** es un 40% más rápido que el del aceite de soja.<sup>143</sup>

Existen algunas evidencias que han demostrado que las emulsiones lipídicas SMOF son más efectivas que el aceite de oliva o el aceite de soja en el control de los niveles plasmáticos de triglicéridos en pacientes quirúrgicos que reciben NPT.<sup>144,145</sup> En un estudio nacional realizado en 38 pacientes con NPT e hipertrigliceridemia moderada, se demostró que la sustitución de una emulsión lipídica rica aceite de oliva por una emulsión SMOF fue capaz de reducir 71 mg/dl los valores plasmáticos de triglicéridos.<sup>146</sup> Otros autores no han encontrado diferencias significativas en las concentraciones de triglicéridos cuando se compara SMOF con el aceite de soja.<sup>147,148</sup>

El empleo de **ácidos grasos omega-3** ha demostrado ser efectivo en el tratamiento de la hipertrigliceridemia en pacientes que no reciben NPT ya que son capaces de reducir la síntesis de VLDL.<sup>149</sup>

Aunque el mecanismo de acción no está bien establecido, parece que existe una inhibición del acil coenzima A: 1,2 diacilglicerol aciltransferasa y un incremento en la

$\beta$ -oxidación peroxisomal hepática. Además estos esteres pueden disminuir la síntesis hepática de triglicéridos porque los ácidos grasos  $\omega$ -3 son malos sustratos para las enzimas responsables de la síntesis de triglicéridos y porque los  $\omega$ -3 inhiben la esterificación de otros ácidos grasos.<sup>150,151</sup>

En niños con NPT a largo plazo, varios estudios han demostrado que las emulsiones lipídicas ricas en aceite de pescado puede disminuir las concentraciones plasmáticas de triglicéridos cuando se compara con el aceite de soja.<sup>29,96,152,153</sup>

En un estudio realizado por Le y cols<sup>153</sup> en 79 pacientes pediátricos dependientes de NPT se observó, que la sustitución de una emulsión lipídica rica en soja por otra emulsión que contenía exclusivamente aceite de pescado, se asoció con una disminución significativa del 51,7% y del 47,9% en las concentraciones de triglicéridos y de VLDL respectivamente al mes de tratamiento.

Estos beneficios no parecen ser tan concluyentes en pacientes adultos que reciben NPT durante un periodo prolongado de tiempo.<sup>29,148</sup>

Se han documentado resultados contradictorios en la literatura referente al papel que las emulsiones lipídicas ricas en aceite de pescado pueden ejercer sobre los niveles de triglicéridos de los pacientes adultos que reciben NPT a corto plazo.

Algunos autores han encontrado un efecto beneficioso del empleo de aceite de pescado en pacientes adultos con NPT a corto plazo en relación con el aclaramiento plasmático más rápido de los triglicéridos o en la reducción de los niveles de triglicéridos plasmáticos.<sup>154,155</sup> Por el contrario en un reciente metaanálisis realizado por Pradelli y cols<sup>156</sup> en pacientes quirúrgicos y críticos, no encontraron diferencias significativas en los valores de triglicéridos plasmáticos cuando se comparaba el empleo de aceite de pescado con otras emulsiones lipídicas.

### **1.2.3.1.2. Aporte calórico y de hidratos de carbono**

La administración de una excesiva cantidad de calorías y/o de glucosa también se ha asociado con la presencia de hipertrigliceridemia.<sup>92</sup> La infusión de un aporte elevado de glucosa provoca un aumento de las concentraciones de insulina que estimulan la liberación hepática de triglicéridos junto con una elevación de las VLDL.<sup>157,158</sup> La insulinoresistencia inhibe a la LPL reduciéndose el aclaramiento plasmático de los triglicéridos.

La administración cíclica de la NPT ha demostrado ser capaz de reducir las concentraciones de triglicéridos al observarse menores concentraciones de insulina plasmática.<sup>159</sup>

### **1.2.3.2. Factores relacionados con el enfermo**

#### **1.2.3.2.1. Situaciones clínicas y metabólicas**

Los pacientes con **insuficiencia renal** y NPT presentan un riesgo 12 veces superior de desarrollar hipertrigliceridemia<sup>93</sup>.

En su etiología están implicados múltiples factores, como una actividad disminuida de la LPL, un aumento de la concentración plasmática de apoproteína C-III (inhibidor específico de la LPL), la resistencia a la insulina y el hiperparatiroidismo secundario.<sup>121</sup>

La hipertrigliceridemia suele ocurrir cuando el filtrado glomerular es inferior a 50 ml/min.<sup>160</sup>

La **pancreatitis** también es una enfermedad que asocia con hipertrigliceridemia aunque su patogenia no está bien definida. La administración de NPT sin lípidos o con un contenido bajo es una práctica relativamente frecuente en este tipo de pacientes. En un estudio multicéntrico español publicado por Llop y cols<sup>93</sup> se encontró que los pacientes

con pancreatitis aguda y NPT presentaban un riesgo 5 veces mayor de desarrollar hipertrigliceridemia.

Se han propuesto distintos mecanismo de acción como un déficit de la LPL, deficiencias en las apoproteínas y defectos en los receptores de las lipoproteínas.<sup>121</sup> Aunque ninguna de estas posibilidades explica de forma consistente esta asociación clínica. Algunos autores consideran que concentraciones de triglicéridos superiores a 1000 mg/dl es una causa y no un efecto de la pancreatitis. Otros autores consideran que la hiperlipemia puede estar relacionada con la inflamación pancreática pero no ser su causa.

También es conocida la relación existente entre la **obesidad y el metabolismo de la glucosa y de los lípidos.**

Se ha observado una asociación significativa entre hiperglucemia<sup>93,97</sup>, hiperinsulinemia<sup>98</sup>, descenso de la adiponectina<sup>98</sup> y aumento del IMC<sup>95,98</sup> con el desarrollo de hipertrigliceridemia en pacientes que reciben NPT.

La hipertrigliceridemia es debida a un incremento de la producción hepática de VLDL secundaria a un aumento del flujo de ácidos grasos libres hacia el hígado a partir del depósito exagerado de triglicéridos en el tejido adiposo. Además existe una reducción de la actividad de la LPL con el consiguiente descenso del aclaramiento de estas partículas.<sup>121</sup>

#### **1.2.3.2.2. Sepsis e inflamación**

La sepsis y la inflamación aguda pueden dar lugar al desarrollo de hipertrigliceridemia en pacientes hospitalizados, este efecto esta mediado por la acción del TNF- $\alpha$  y la IL-6.<sup>161</sup> Estas citoquinas pueden incrementar la síntesis y disminuir el aclaramiento de las VLDL. El TNF- $\alpha$  y la IL-6 pueden reducir la captación de los triglicéridos desde las VLDL por parte de la LPL y aumentar la lipogénesis con el consiguiente aumento en las



concentraciones de triglicéridos.<sup>162,163</sup> Además, en pacientes críticos es frecuente encontrar concentraciones bajas de HDL-c y apoproteína C-II lo que explicaría la actividad reducida de la LPL para aclarar las emulsiones lipídicas de estos enfermos.<sup>121</sup>

En un estudio con 260 pacientes que recibían NPT, se demostró que la sepsis era un factor predictor de hipertrigliceridemia.<sup>93</sup> Visschers y cols<sup>92</sup> realizaron un análisis en 102 pacientes con fistulas enterocutáneas y observaron que la sepsis y la enfermedad inflamatoria intestinal eran factores de riesgo independientes para el desarrollo de hipertrigliceridemia.

#### **1.2.3.2.3. Fármacos**

Entre los fármacos utilizados en pacientes con NPT y que se relacionan con alteraciones del aclaramiento plasmático de los triglicéridos cabe destacar los glucocorticoides, el propofol, algunos inmunosupresores y la heparina.

La patogenia de la dislipemia asociada a **glucocorticoides** parece ser de etiología multifactorial. Entre las probables causas descritas encontramos la disminución de la actividad de la LPL y el estado de hiperinsulinemia inherente a la terapia corticoidea, que puede incrementar la producción de VLDL y alterar la recaptación del receptor de las LDL.<sup>164</sup> Dosis de prednisona superiores a 0,5 mg/Kg/día se asocian con la aparición de hipertrigliceridemia en pacientes que reciben NPT.<sup>93</sup>

El **propofol** está formulado en una emulsión de aceite de soja al 10% que aporta 0,1 gr de lípidos/ml y su ratio FL/TG es de 0,12.<sup>165</sup> El empleo de propofol se ha asociado con la aparición de hipertrigliceridemia e incluso pancreatitis, especialmente en caso de administración de grandes volúmenes.<sup>166,167,168</sup>

En pacientes con NPT, si se administra simultáneamente propofol, la carga lipídica aumenta y puede excederse la capacidad máxima de aclaramiento de la emulsión

lipídica exógena.<sup>165,169</sup> Para reducir el riesgo de hipertrigliceridemia, el contenido calórico de la infusión de propofol debe incluirse en el cálculo de los requerimientos de lípidos en pacientes que reciben NPT.

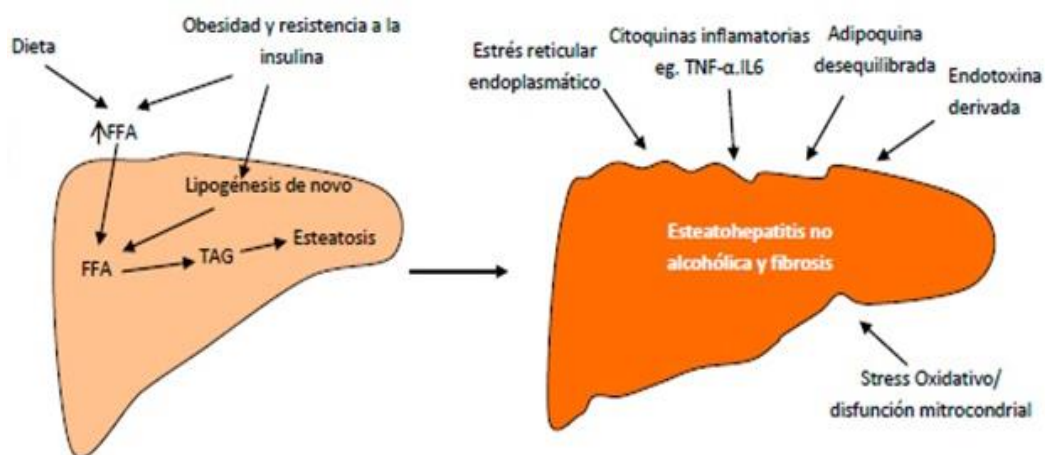
La administración de **heparina** a dosis superiores a 3 mg/Kg/día posee un efecto protector frente a la hipertrigliceridemia.<sup>93</sup> Se ha observado que durante el tratamiento con heparina los valores de triglicéridos disminuyen, mientras que con la interrupción de la administración de heparina las concentraciones plasmáticas de triglicéridos vuelven lentamente a la normalidad.<sup>117</sup> No obstante, el hecho de que el tratamiento a dosis elevadas de heparina se asocie a valores bajos de triglicéridos no indica que esté exenta de los problemas asociados a la sobrecarga grasa ya que el descenso de los triglicéridos no indica forzosamente un aclaramiento de ácidos grasos en sangre.<sup>121</sup> La heparina activa y libera la LPL en el endotelio provocando un incremento de los ácidos grasos libres.

Algunos fármacos inmunosupresores como la **ciclosporina** y el **sirolimus** también se han relacionado con una disminución de la actividad de la LPL. En pacientes con trasplante renal y de médula ósea se ha observado un aumento en los niveles de triglicéridos y de LDL asociado al empleo de estos fármacos.

### 1.3. ASOCIACIÓN ENTRE HIPERTRIGLICERIDEMIA Y DISFUNCION HEPATICA

Ha sido establecido el papel que la hipertrigliceridemia y las alteraciones del metabolismo lipídico desempeñan en el desarrollo de la esteatosis y/o esteatohepatitis no alcohólica en pacientes que no reciben NPT.<sup>170</sup> Aunque el mecanismo de acción no está del todo aclarado, parece que la inflamación juega un papel importante (figura 6).

**Figura 6. Fisiopatología de la enfermedad hepática grasa no alcohólica**



En pacientes a los que se les administra NPT, pocos datos han sido encontrados en la literatura acerca del papel que la hipertrigliceridemia puede ejercer en la aparición de la disfunción hepática. Algunos autores han sugerido que la hipertrigliceridemia podría ser un factor precursor de las alteraciones hepáticas observadas en los pacientes con NPT<sup>111</sup> ya en la mayor parte de los casos la esteatosis hepática coincide con la presencia de hipertrigliceridemia durante la infusión de NPT.<sup>170</sup>

Vischers y cols<sup>111</sup> demostraron que la retirada de una emulsión lipídica rica en aceite de soja se asoció con una reducción significativa de los niveles de triglicéridos, de la

AST y de los leucocitos junto con una elevación de la albúmina lo que sugiere que la retirada de la emulsión lipídica disminuye el daño hepatocelular y la inflamación sistémica<sup>111</sup>. Los mismos autores realizaron un estudio en 102 pacientes con fistulas enterocutáneas y observaron que las concentraciones de triglicéridos correlacionaban de forma significativa con las concentraciones de AST, ALT, GGT, FA y bilirrubina.<sup>92</sup>

En estudios animales se ha observado que el empleo de aceite de pescado puede prevenir la aparición del hígado graso probablemente debido a una mejoría del aclaramiento de los triglicéridos junto con el efecto antiinflamatorio que poseen estos ácidos grasos.<sup>171</sup> Algunos autores han demostrado que el tratamiento con PUFA omega-3 disminuye la lipogénesis de novo y la síntesis hepática de triglicéridos con la consiguiente reducción de la esteatosis y de la inflamación hepática.<sup>172,173</sup>

En niños con dislipemia y colestasis asociada a NPT, la sustitución de una emulsión lipídica rica en aceite de soja por una rica en aceite de pescado se ha asociado a una importante mejoría de las concentraciones plasmáticas de triglicéridos, VLDL y bilirrubina.<sup>153</sup> Lee y cols<sup>152</sup> en un estudio realizado con una población semejante y comparando ambas emulsiones lipídicas, también observaron que cuando se empleaba aceite de pescado el descenso en los niveles de triglicéridos se correlacionaba de forma significativa con los niveles de bilirrubina, PCR y albumina.<sup>152</sup>

## **2. HIPÓTESIS DE TRABAJO**

---



- 1.** La disfunción hepática y la hipertrigliceridemia son dos frecuentes complicaciones relacionadas con la administración de NPT cuya etiopatogenia es compleja y multifactorial. Existen factores asociados a los componentes de la NPT y a la situación clínica del paciente que pueden favorecer el desarrollo de disfunción hepática e hipertrigliceridemia. La hipertrigliceridemia podría ser un mediador de la aparición de disfunción hepática.
- 2.** El empleo de emulsiones lipídicas enriquecidas en ácidos grasos omega-3 puede resultar beneficioso en la prevención y tratamiento de la disfunción hepática y de la hipertrigliceridemia en niños y adultos que reciben NPT a largo plazo. Nuestra hipótesis será comprobar si estas emulsiones lipídicas también pueden ejercer un efecto beneficioso en pacientes adultos a los que se les infunde NPT a corto plazo.
- 3.** La NPT podría empeorar la función hepática de aquellos pacientes que presentan disfunción hepática previa al inicio de la NPT.





### **3. OBJETIVOS**

---



Se fijaron los siguientes **objetivos principales**:

1. Determinar los factores predictores de disfunción hepática y de hipertrigliceridemia en pacientes adultos hospitalizados no críticos que reciben NPT a corto plazo.
2. Evaluar el efecto que ejerce una emulsión lipídica enriquecida en ácidos grasos omega-3 en la disfunción hepática y en la hipertrigliceridemia asociada a la NPT.

Y como **objetivos secundarios**:

1. Valorar si la hipertrigliceridemia es un factor intermedio en la cadena causal de la disfunción hepática inducida por la NPT.
2. Analizar si existe mayor grado de afectación hepática entre los pacientes con alteración previa de la función hepática antes del inicio de la NPT.



## **4. MATERIAL Y MÉTODOS**

---



## 4.1. DISEÑO

---

Se ha realizado un estudio observacional de cohortes retrospectivo donde se ha analizado a pacientes ingresados en el Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa de Zaragoza que recibieron NPT durante el periodo de junio de 2012 hasta febrero de 2014.

El estudio se ha realizado en condiciones de práctica clínica habitual siguiendo los protocolos elaborados por la Unidad de Nutrición de dicho hospital.

## 4.2. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

---

Se consideraron criterios de **inclusión**:

- Edad superior a 18 años.
- Incapacidad para cubrir los requerimientos nutricionales por vía oral o enteral y necesidad de iniciar una NPT.
- Periodo de duración de la NPT igual o superior a 7 días.
- Presencia de función hepática preservada o elevaciones, por encima de los valores de referencia, de los parámetros hepáticos previo al inicio de la infusión parenteral.

Se consideró criterios de **exclusión**:

- Pacientes críticos hospitalizados en UCI.
- Embarazo.
- Administración concomitante de nutrición enteral.
- Hipersensibilidad conocida a algún componente de la NPT.

### 4.3. SOPORTE NUTRICIONAL

---

La NPT estaba compuesta por una mezcla ternaria de macronutrientes junto con vitaminas, minerales y oligoelementos. El único fármaco que se aditivó a la bolsa fue la insulina. La NPT se infundió a través de un catéter venoso central a un ritmo constante, controlado mediante una bomba de perfusión, durante 24 horas.

El aporte calórico suministrado fue de 25-30 Kcal/Kg/día con unos requerimientos proteicos entre 1,1-1,5 gr proteínas/Kg y una ratio hidratos de carbono (HC)/grasas desde 70/30 a 60/40. La NPT fue prescrita de forma individualizada para cada paciente y su composición se modificó de acuerdo a la situación clínica y a los parámetros de laboratorio.

Las bolsas de NPT fueron elaboradas y suministradas por el servicio Nutriservice® del laboratorio B. Braun siguiendo los estándares de calidad, trazabilidad y normativa vigente. En la campana de flujo laminar del Servicio de Farmacia del hospital se aditaron diariamente las vitaminas, los oligoelementos y en caso necesario la insulina.

Todos los pacientes recibieron los mismos productos usados en su elaboración: glucosa a diferentes concentraciones (B. Braun, Rubí, España), una solución de aminoácidos de estrés (Aminoplasmal PO; B. Braun, Melsungen, Alemania), Vitaminas (Cernevit; Baxter Clintec, Maurepas, France) y oligoelementos (Addamel; Fresenius Kabi, Halden, Noruega).

Las emulsiones lipídicas infundidas fueron una mezcla al 50% de LCT y 50% de MCT (Lipofundina LCT/MCT 20%; B. Braun, Melsungen, Alemania) o una mezcla basada en el 50% de MCT, 40% de LCT y 10% de aceite de pescado omega-3 (Lipoplus 20%; B. Braun, Melsungen, Alemania). La composición de ambas emulsiones lipídicas se



describe en la tabla 8. La indicación del tipo de emulsión lipídica a emplear dependió de la duración prevista de la NPT y del grado de estrés o severidad de la situación clínica.

**Tabla 8. Composición de las emulsiones lipídicas empleadas en la NPT**

Contenido por 1000 ml de emulsión	Lipoplus 20%	Lipofundina MCT/LCT 20%
Aceite de soja (LCT)	80 gr	100 gr
Aceite de coco (MCT)	100 gr	100 gr
Aceite de pescado	20 gr	0 gr
Fosfolípidos	12 gr	12 gr
Glicerol	25 gr	25 gr
$\alpha$ -tocoferol	190 mg	190 mg
fitosteroles	ND	278 mg
Relación $\omega_6/\omega_3$	2,7	7

#### **4.4. VARIABLES DEPENDIENTES**

---

Se definieron los siguientes puntos finales clínicos:

- a) **Colestasis:** presencia al final de la administración de NPT de un valor de GGT y/o FA  $\geq 3$  veces el límite superior de la normalidad.
- b) **Progresión enzimática (PE):** incremento  $\geq 3$  veces en las cifras de GGT y/o FA entre el inicio y el final de la infusión de la NPT.
- c) **Hipertrigliceridemia:** niveles plasmáticos de triglicéridos  $> 200$  mg/dl al final de la infusión de NPT.

**d) Incremento de triglicéridos (IT):** se definió según la siguiente fórmula;

$$IT (\%) = [(Triglicéridos finales - Triglicéridos iniciales) / Triglicéridos iniciales] \times 100.$$

## 4.5. VARIABLES INDEPENDIENTES

---

### 4.5.1. VARIABLES CLÍNICAS:

---

Se recogieron y analizaron las siguientes variables:

- a) **Demográficas:** edad (en años cumplidos) y sexo.
- b) **Motivo de indicación de la NPT**
- c) **Enfermedades subyacentes:**
  - Pancreatitis aguda.
  - Insuficiencia renal: definida por un filtrado glomerular  $< 60$  mL/min.
  - Fístula enterocutánea de alto débito: definida por la presencia de unas pérdidas digestivas superiores a 500 ml/día.
  - Diabetes mellitus: conocida, cuando existió constancia documentada en la historia clínica o desconocida, cuando en una analítica se objetivaron niveles de HbA1c  $\geq 6,5\%$ .
  - Obesidad: definida por la presencia de un IMC  $> 30$  Kg/m<sup>2</sup>.
- d) **Consumo de fármacos y tóxicos:** documentación en la historia clínica del tratamiento con corticoides, heparina, ciclosporina, tacrolimus o el consumo crónico de alcohol y tabaco.
- e) **Estancia hospitalaria:** se consideró estancia hospitalaria el tiempo transcurrido entre el primer día de ingreso y el día de alta hospitalaria.

**f) Complicaciones infecciosas:** se definieron y analizaron los siguientes procesos infecciosos:

- Bacteriemia por catéter: presencia de fiebre junto con el crecimiento del mismo microorganismo en los hemocultivos y en el cultivo de la punta del catéter.
- Infección del tracto urinario: cuando se observó un crecimiento de  $10^5$  unidades formadoras de colonias (UFC)/ml en el cultivo urinario en presencia o ausencia de fiebre y sintomatología acompañante.
- Infección de la herida quirúrgica: presencia de síntomas y signos locales de infección junto con el aislamiento de uno o más microorganismo en el cultivo de piel y/o tejidos blandos.
- Neumonía: presencia de infiltrados en la radiografía de tórax en presencia o ausencia de fiebre y sintomatología acompañante.

#### **4.5.2. VARIABLES NUTRICIONALES:**

---

Las variables nutricionales seleccionadas fueron:

**a) Antropometría y valoración nutricional:**

- Talla: expresada en metros.
- Peso actual y peso habitual: expresado en Kg.
- IMC: calculado con la formula  $\text{peso}/\text{talla}^2$  y expresado en  $\text{Kg}/\text{m}^2$ .
- Cribado nutricional: se realizó el cuestionario estructurado Nutritional Screenig Risk (NRS-2002) a partir de la recogida de las cuatro variables nutricionales recomendadas por ESPEN: pérdida involuntaria de peso en

los últimos 3 meses, IMC, reducción de la ingesta dietética en la última semana y severidad de la enfermedad. Se consideró paciente en riesgo nutricional cuando la puntuación era  $\geq 3$ .

**b) Composición de la NPT:** se analizaron los gramos medios diarios de glucosa, lípidos y nitrógeno ( $N_2$ ) así como el aporte calórico total en Kcal. También se evaluó el tipo de grasas infundidas (LCT/MCT o LCT/MCT/W3).

#### **4.5.3. VARIABLES BIOQUÍMICAS:**

---

En todos los pacientes se realizó una extracción de una muestra de sangre venosa antes del inicio de la NPT y semanalmente hasta que la NPT fue retirada. Las muestras fueron recogidas a las 8:00 a.m. sin detener la NPT durante el periodo nocturno. Los parámetros bioquímicos plasmáticos determinados en el presente trabajo fueron:

**a) Marcadores de función hepática:**

- AST, ALT, GGT.
- FA.
- Bilirrubina total y bilirrubina directa.

**b) Metabolismo lipídico:**

- Colesterol total.
- Triglicéridos.
- Colesterol unido a las lipoproteínas de baja densidad (LDL-c): se calculó mediante la fórmula de Friedwald cuando los triglicéridos fueron inferiores a 400 mg/dl;  $LDL-c \text{ (mg/dl)} = \text{Colesterol total (mg/dl)} - (\text{Triglicéridos (mg/dl)/5}) - HDL-c \text{ (mg/dl)}$ .

- HDL-colesterol.

**c) Metabolismo hidrocarbonado:**

- Glucosa.
- HbA1c.
- Insulina.
- Resistencia insulínica: se calculó mediante el índice HOMA (Homeostasis Model Assessment) =  $\text{Glucosa (mg/dl)} \times \text{Insulina } (\mu\text{U/ml}) / 405$ . Se definió insulinoresistencia cuando el índice HOMA fue  $\geq 4,8$ .

**d) Marcadores proteicos:**

- PCR ultrasensible.
- Albumina, prealbúmina, transferrina y proteína ligada al retinol.
- Proteínas totales.

**e) Función renal:**

- Urea.
- Creatinina.
- Filtrado glomerular: según la fórmula MDRD4-IDMS.

**f) Hemograma**

- Recuento leucocitario.
- Hematíes
- Hematocrito.

**g) Estudio de coagulación**

- Fibrinógeno
- Actividad de protrombina

**h) Metabolismo del hierro**

- Ferritina.
- Hierro

**4.5.4. OTRAS VARIABLES GENERADAS**

---

**a) Disfunción hepática inicial:** esta variable fue definida como la presencia de hiperbilirrubinemia inicial o de colestasis inicial antes del inicio de la administración de NPT.

- Se definió **hiperbilirrubinemia inicial** cuando los niveles plasmáticos de bilirrubina total antes del inicio de la NPT fueron  $\geq 2$  mg/dl.
- Se definió **colestasis inicial** cuando los valores de GGT y/o FA antes del inicio de la NPT fueron  $\geq 3$  veces el límite superior de la normalidad.

**b) Composición de la NPT:** el aporte medio diario de las Kcal totales y de los gramos de glucosa, grasas y N<sub>2</sub> se calculó en relación al peso y se analizaron como **Kcal/Kg/día, gr glucosa/Kg/día, gr lípidos/Kg/día y gr N<sub>2</sub>/Kg/día.**

- Se estratificó el **aporte calórico** de la bolsa de NPT en:
  - Alto aporte calórico: cuando la infusión calórica en la NPT fue  $\geq 27$  Kcal/Kg/día.
  - Bajo aporte calórico: cuando la infusión calórica en la NPT fue  $< 27$  Kcal/Kg/día.

- Se clasificó el aporte lipídico de la NPT en:
  - Alto aporte lipídico: cuando la infusión de grasas en la NPT fue  $\geq 0,9$  gr/Kg/día.
  - Bajo aporte lipídico: cuando la infusión de grasas en la NPT fue  $< 0,9$  gr/Kg/día.
- Se estratifico el aporte hidrocarbonado de la NPT en:
  - Alto aporte hidrocarbonado: cuando la infusión de glucosa en la NPT fue  $> 3,1$  gr/Kg/día.
  - Bajo aporte hidrocarbonado: cuando la infusión de glucosa en la NPT fue  $\leq 3,1$  gr/Kg/día.
- Se clasifico el aporte nitrogenado de la NPT en:
  - Alto aporte nitrogenado: cuando la infusión de  $N_2$  en la NPT fue  $\geq 0,2$  gr/Kg/día.
  - Bajo aporte nitrogenado: cuando la infusión de  $N_2$  en la NPT fue  $< 0,2$  gr/Kg/día.

**c) Duración de la administración de la NPT:** se consideró:

- Duración prolongada: cuando el tiempo de administración de la NPT fue  $> 11$  días.
- Duración no prolongada: cuando el tiempo de administración de la NPT fue  $\leq 11$  días.

Se seleccionaron todos estos puntos de corte por aproximarse a las medianas de la distribución de la muestra de los pacientes.

## **4.6. METODOS DE DETERMINACION DE LOS PARAMETROS**

### **BIOQUIMICOS**

- a) Para la determinación en suero de glucosa, colesterol total, triglicéridos, HDL-c, LDL-c, AST, ALT, GGT, FA, bilirrubina total, bilirrubina directa, urea, creatinina, hierro y ferritina se empleó la técnica de **espectrofotometría automatizada** realizada en el autoanalizador COBAS c8000 (Roche diagnostics, EEUU).
- b) El hemograma se determinó en un analizador Unicel DxH Coulter (Beckman Coulter, EEUU). La hemoglobina se midió mediante **espectrometría** y el recuento leucocitario mediante el **método Coulter**.
- c) El fibrinógeno se analizó mediante la técnica de **turbidimetría** en el analizador ACL 7000 (IL Werfen diagnostics, EEUU).
- d) La HbA1c fue determinada mediante **cromatografía líquida de alta resolución** (HPLC), dicha técnica se encuentra certificada por el National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP) y fue analizada en el equipo HA-8160 (Menarini Diagnósticos S.A., España). Para la medición de la insulina se empleó el método de **Quimioluminiscencia** en el analizador ADVIA Centaur XP (Siemens, Alemania).
- e) La PCR ultrasensible fue determinada mediante **inmunoensayo de partículas en el infrarrojo cercano** (NIPIA) en el analizador IMAGE (Beckman Coulter, EEUU). Las proteínas totales, la albúmina, la transferrina y la prealbúmina se analizaron mediante la técnica de **nefelometría cinética** en el equipo BNA II (Dade Behring, EEUU).



## 4.7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

---

Se realizó la descripción de caracteres cuantitativos mediante la media y la desviación estándar o mediante la mediana, con representación gráfica de diagrama de cajas (boxplot). La descripción de caracteres cualitativos se hizo mediante distribución de frecuencias, utilizándose representación gráfica de diagrama circular.

Debido a la fuerte vulneración del supuesto de normalidad por parte de la distribución de triglicéridos se procedió a su transformación logarítmica en los análisis.

Se compararon las características de los pacientes según su grupo de pertenencia mediante prueba no paramétrica de Mann-Whitney (cuantitativas) o Chi cuadrado (cualitativas).

Para el cálculo del grado de asociación lineal entre caracteres cuantitativos se utilizaron los coeficientes de correlación de Pearson y de Spearman.

El análisis del cambio durante el seguimiento en las variables cuantitativas se ejecutó mediante el estadístico t de Student para datos pareados. El análisis del cambio durante el seguimiento en las variables cualitativas se determinó con test de McNemar.

El riesgo de cada variable sobre la aparición del pronóstico de interés se evaluó mediante regresión logística, con cálculo de la odds ratio (OR) y determinación del intervalo de confianza (IC) del 95%.

Mediante procedimiento de exclusión secuencial se seleccionaron los mejores modelos predictivos. La inclusión de variables inicialmente se decidió por su significación en análisis univariante o por su sentido clínico.

Se consideraron significativas las asociaciones con  $p < 0,05$ . El análisis estadístico de los datos se realizó con el programa SPSS versión 22.0 para Windows.



## **5. RESULTADOS**

---



## **5.1. DESCRIPCIÓN GENERAL DE LA MUESTRA**

---

### **5.1.1. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS BASALES**

---

Se incluyeron los datos de 101 pacientes, de los cuales 62 eran varones (61,4%) y 39 mujeres (38,6%).

La edad media de los pacientes era de 65 (DE 15) años. El rango de edad osciló entre un mínimo de 28 años y un máximo de 89 años.

El IMC medio de los pacientes fue de 24,5 (DE 4,7) Kg/m<sup>2</sup> con un valor mínimo de 15,3 Kg/m<sup>2</sup> y un máximo de 44 Kg/m<sup>2</sup>. Todos los enfermos excepto 1 se encontraban en riesgo nutricional según el método de cribado nutricional NRS-2002.

Un 25,7% de los pacientes presentaban diabetes mellitus, de los cuales en un 15,3% de los casos se trató de una diabetes no conocida. El índice HOMA medio fue de 7,9 (DE 7,3) y la mitad de los enfermos presentaron insulinoresistencia (51,9%).

Otras enfermedades subyacentes observadas fueron la obesidad (8,9%), la insuficiencia renal (6,9%), la fistula enterocutánea de alto débito (6,9%) y la pancreatitis aguda (3,9%).

Durante la infusión de la NPT, un 82% de los pacientes se encontraban en tratamiento con heparina subcutánea a dosis profiláctica y un 11,9% con glucocorticoides. Ningún enfermo recibió tratamiento con ciclosporina ni tacrolimus.

El 13,1% de los enfermos eran consumidores habituales de alcohol y el 19,4% fumadores activos.

En la tabla 9 quedan detallados los valores de las variables demográficas y clínicas de la población estudiada.

**Tabla 9. Características generales de la población analizada**

<b>Características</b>	<b>Valor</b>
<b>Edad, años</b>	<b>65 (DE 15)</b>
<b>Sexo, varón, No. (%)</b>	<b>62 (61,4)</b>
<b>IMC, Kg/m<sup>2</sup></b>	<b>24,5 (DE 4,7)</b>
<b>Riesgo nutricional (NRS &gt; 3), No. (%)</b>	<b>99 (99%)</b>
<b>Insulinorresistencia (HOMA &gt; 4,8), No. (%)</b>	<b>42 (51,9)</b>
<b>Enfermedades subyacentes, No (%)</b>	
<b>Diabetes</b>	<b>26 (25,7)</b>
<b>Insuficiencia renal</b>	<b>7 (6,9)</b>
<b>Obesidad</b>	<b>9 (8,9)</b>
<b>Fistula enterocutánea</b>	<b>7 (6,9)</b>
<b>Pancreatitis aguda</b>	<b>4 (3,9)</b>
<b>Consumo de alcohol, No. (%)</b>	<b>13 (13,1)</b>
<b>Consumo de tabaco, No. (%)</b>	<b>19 (19,4)</b>
<b>Consumo de fármacos, No. (%)</b>	
<b>Corticoides</b>	<b>12 (11,9)</b>
<b>Heparina</b>	<b>82 (82%)</b>
<b>Ciclosporina</b>	<b>0 (0%)</b>
<b>Tacrolimus</b>	<b>0 (0%)</b>

Las causas más frecuentes de indicación de la NPT fueron las complicaciones postoperatorias de cirugía mayor abdominal por neoplasia digestiva o urológica (46%) seguido de la mucositis asociada a la quimioterapia y/o radioterapia (13%), el preoperatorio superior a 7 días en pacientes con desnutrición severa (11%), la obstrucción intestinal (9%) y la malabsorción intestinal severa (4%) (tabla 10).

**Tabla 10. Principales indicaciones de NPT**

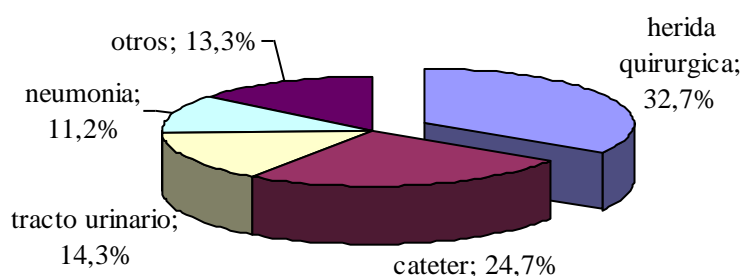
<b>INDICACIONES DE NPT</b>	<b>No. (%)</b>
<b>Complicaciones postoperatorias de cirugía mayor abdominal</b>	<b>46 (46)</b>
<b>Mucositis asociada a quimioterapia y/o radioterapia</b>	<b>13 (13)</b>
<b>Preoperatorio superior a 7 días en paciente desnutrido</b>	<b>11 (11)</b>
<b>Obstrucción intestinal</b>	<b>9 (9)</b>
<b>Malabsorción intestinal severa</b>	<b>4 (4)</b>
<b>Pancreatitis aguda grave</b>	<b>3 (3)</b>
<b>Enfermedad inflamatoria intestinal complicada</b>	<b>2 (2)</b>
<b>Fistula digestiva de alto debito</b>	<b>2 (2)</b>
<b>Otras</b>	<b>10 (10)</b>

La estancia media hospitalaria fue de 39,1 (DE 28,5) días. Durante ese periodo de tiempo, 10 enfermos fallecieron (10,2%).

Al finalizar el estudio hubo 56 (57,7%) pacientes que desarrollaron complicaciones infecciosas, de las cuales en 32 pacientes (32,7%) estuvieron relacionadas con la herida quirúrgica, en 24 (24,7%) con la bacteriemia asociada al catéter, en 14 (14,3%) con el tracto urinario y en 11 (11,2%) con el tracto respiratorio inferior (figura 7).

Se constató que 16 (16,5%) pacientes presentaron dos procesos infecciosos diferentes y 3 (3,1%) pacientes llegaron a desarrollar hasta 3 infecciones de forma simultánea (tabla 11).

**Figura 7. Complicaciones infecciosas observadas al final de estudio**



**Tabla 11. Número de procesos infecciosos desarrollados en cada enfermo**

Numero de eventos infecciosos	Valor
Ninguno, No. (%)	41 (42,3)
Uno, No. (%)	36 (37,1)
Dos, No. (%)	16 (16,5)
Tres, No. (%)	3 (3,1)
Cuatro, No. (%)	1 (1)

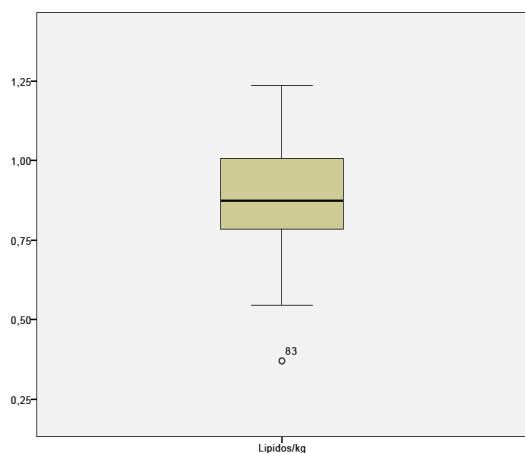
### **5.1.2. CARACTERÍSTICAS NUTRICIONALES DE LA COMPOSICIÓN DE LA NPT**

El aporte calórico medio diario administrado en la NPT fue de 26,8 (DE 4) Kcal/Kg/día distribuido como 3,1 (DE 0,5) gr de glucosa/Kg/día, 0,89 (DE 0,18) gr de grasas/Kg/día y 0,2 (DE 0,03) gr de N<sub>2</sub>/Kg/día (Figura 8 y 9). Se indicó una emulsión lipídica enriquecida en ácidos grasos omega-3 en el 53,5% de los pacientes.

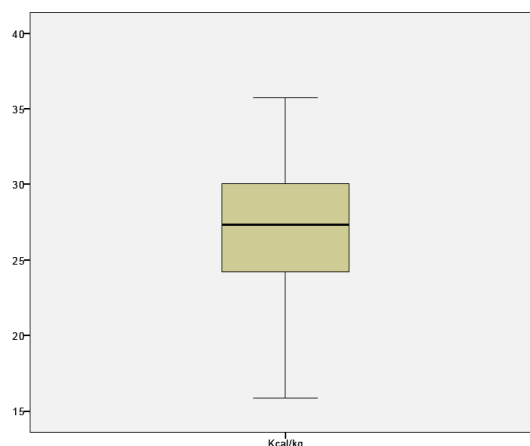
Cabe destacar que 49 (49,5%) pacientes recibieron un aporte calórico  $\geq 27$  Kcal/Kg/día, a 42 (43,3%) enfermos se les suministro una cantidad de grasas  $\geq 0,9$  gr/Kg/día, a la mitad de los enfermos (50,5%) se le infundio más de 3,1 gr glucosa/Kg/día y en 67 (67%) enfermos el aporte nitrogenado fue superior a 0,2 grN<sub>2</sub>/Kg/día (tabla 12).



**Figura 8. Distribución del aporte graso**



**Figura 9. Distribución del aporte calórico**

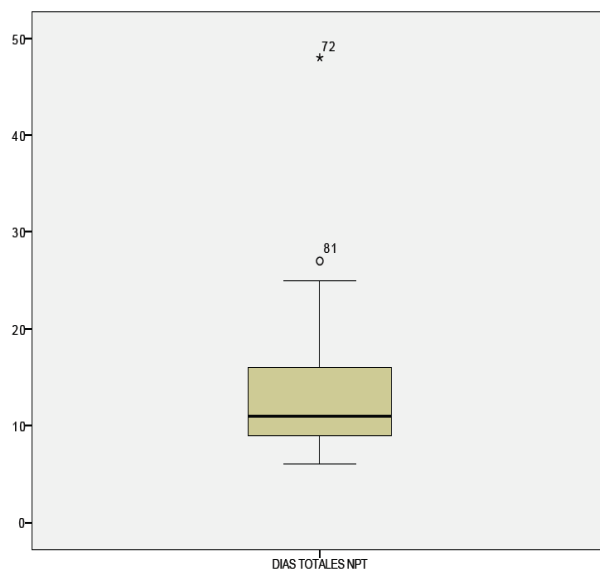


**Tabla 12. Aporte calórico y de macronutrientes en la NPT**

Componentes de la NPT	Valor
Aporte calórico, Kcal/día	1781,8 (DE 227)
Aporte calórico/Kg peso, Kcal/Kg/día	26,8 (DE 4)
≥ 27 Kcal/Kg/día, No. (%)	49 (49,5)
Grasas, gr/día	59,1 (DE 10,8)
Grasas/Kg peso, gr/Kg/día	0,89 (DE 0,18)
≥ 0,9 gr grasas/Kg/día, No (%)	42 (43,3)
Glucosa, gr/día	205,9 (DE 32)
Glucosa/Kg peso, gr/Kg/día	3,1 (DE 0,5)
> 3,1 gr glucosa/Kg/día, No. (%)	50 (50,5)
Nitrógeno, gr/día	14,3 (DE 2,6)
Nitrógeno/Kg peso, gr/Kg/día	0,2 (DE 0,03)
> 0,2 gr Nitrógeno/Kg/día, No. (%)	67 (67)
Tipo de grasas, No. (%)	
LCT/MCT	47 (46,5)
LCT/MCT/omega-3	54 (53,5)

La duración media de la infusión de NPT fue de 14,3 (DE 8) días. El valor de la mediana de la duración de la NPT fue de 11 días (figura 10).

**Figura 10. Distribución de la duración de la NPT**



Hubo una buena correlación entre el aporte calórico y el aporte de los tres macronutrientes (tabla 13). La correlación más elevada se observó entre las Kcal/Kg y los gr de glucosa/Kg ( $r=0,833$ ;  $p<0,0001$ ).

**Tabla 13. Correlación entre el aporte calórico y el aporte de los macronutrientes**

Aporte nutricional	Pearson	Rho de Spearman	p
<b>Kcal/Kg y gr glucosa/Kg</b>	0,81	0,83	< 0,0001
<b>Kcal/Kg y gr grasas/Kg</b>	0,70	0,76	< 0,0001
<b>Kcal/Kg y gr N<sub>2</sub>/Kg</b>	0,61	0,75	< 0,0001

### 5.1.3. DATOS DE LABORATORIO

---

Las variables bioquímicas y nutricionales de laboratorio analizadas antes del inicio y al final de la infusión de la NPT quedan reflejadas en la tabla 14.

**Tabla 14. Parámetros bioquímicos y nutricionales al inicio y final de la NPT**

<b>Parámetro</b>	<b>Valor inicial</b>	<b>Valor final</b>
<b>Glucosa, mg/dl</b>	<b>130,6 (DE 58,2)</b>	<b>125,2 (DE 51,1)</b>
<b>HbA1c, %</b>	<b>5,8 (DE 0,9)</b>	
<b>Insulinemia, microU/ml</b>	<b>23,20 (DE 18)</b>	
<b>Colesterol total, mg/dl</b>	<b>116,4 (DE 39,1)</b>	<b>134,5 (DE 35,7)</b>
<b>HDL-c, mg/dl</b>	<b>24,5 (DE 16,7)</b>	<b>19,2 (DE 10,5)</b>
<b>LDL-c, mg/dl</b>	<b>57,6 (DE 47,8)</b>	<b>80,8 (DE 29,1)</b>
<b>Albumina, gr/dl</b>	<b>2,3 (DE 0,5)</b>	<b>2,4 (DE 0,9)</b>
<b>Prealbúmina, mg/dl</b>	<b>13,5 (DE 8)</b>	
<b>Proteínas totales, gr/dl</b>	<b>5,1 (DE 0,8)</b>	<b>5,5 (DE 1)</b>
<b>PCR, mg/dl</b>	<b>12,2 (DE 15,2)</b>	
<b>Ferritina, ng/mL</b>	<b>824,6 (DE 2003)</b>	
<b>Fibrinógeno, mg/dl</b>	<b>643,2 (DE 197)</b>	
<b>Linfocitos, mil/mm<sup>3</sup></b>	<b>1822 (DE 2813)</b>	<b>2606,5 (DE 8202,5)</b>
<b>Hematocrito, %</b>	<b>30,7 (6,2)</b>	<b>27,7 (DE 5,1)</b>
<b>Creatinina, mg/dl</b>	<b>0,7 (DE 0,4)</b>	<b>0,6 (DE 0,4)</b>
<b>Urea, mg/dl</b>	<b>0,4 (DE 0,3)</b>	<b>0,4 (DE 0,3)</b>

Como principal característica cabe destacar que, antes del inicio de la administración de la NPT, los pacientes a estudio presentaban un estado inflamatorio moderado como queda reflejado en las alteraciones de algunos marcadores bioquímicos como la glucemia, la albumina, la prealbúmina, la PCR, la ferritina y el fibrinógeno.

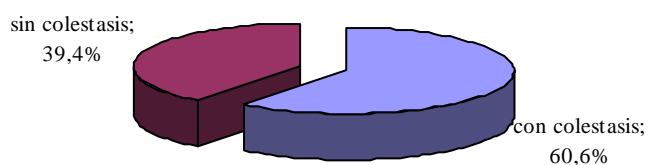
Otro aspecto a resaltar son los valores medios de colesterol total que se encontraban dentro del límite bajo de la normalidad y que coinciden con el grado de desnutrición moderado observado en los parámetros antropométricos.

#### **5.1.4. INCIDENCIA DE DISFUNCIÓN HEPÁTICA E HIPERTRIGLICERIDEMIA ASOCIADA A LA NPT**

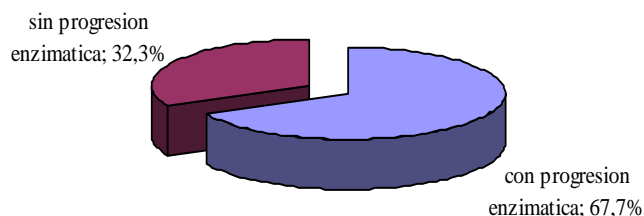
Previo al inicio de la administración de NPT, se observó que un **23,5%** de los pacientes presentaban **disfunción hepática inicial**, un 20,3% colestasis inicial y un 7,2% hiperbilirrubinemia inicial.

Al finalizar la infusión de NPT, se constató la existencia de **colestasis** en el **60,6%** de los pacientes mientras que la **progresión enzimática** ocurrió en el **67,7%** de los casos (figura 11 y 12).

**Figura 11. Incidencia de colestasis**

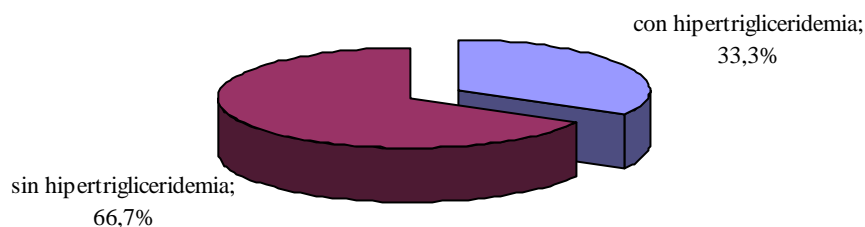


**Figura 12. Incidencia de progresión enzimática**



Al finalizar el estudio, en 33 pacientes se documentó la presencia de **hipertrigliceridemia (33,3%)** (figura 13).

**Figura 13. Incidencia de hipertrigliceridemia**



## **5.2. ANALISIS COMPARATIVO DE LA POBLACION A ESTUDIO**

Se compararon los valores plasmáticos de los marcadores de función hepática y de los triglicéridos así como la presencia de colestasis entre el inicio y el final de la administración de NPT (tabla 15).

**Tabla 15. Marcadores de función hepática y triglicéridos al inicio y al final de la infusión de NPT**

<b>Parámetro</b>	<b>Valor inicial</b>	<b>Valor final</b>	<b>P del cambio</b>
<b>ALT, U/L</b>	32,3 (DE 64)	43,4 (DE 45)	0,16
<b>AST, U/L</b>	29,3 (DE 48,6)	37,8 (DE 73,2)	0,34
<b>GGT, U/L</b>	<b>134,5 (DE 162,1)</b>	<b>253,5 (DE 203)</b>	<b>&lt; 0,0001</b>
<b>FA, U/L</b>	<b>111,2 (DE 75,6)</b>	<b>171,4 (113,8)</b>	<b>&lt; 0,0001</b>
<b>Bilirrubina total, mg/dl</b>	0,68 (DE 1,05)	0,61 (DE 0,93)	0,17
<b>Colestasis, No (%)</b>	<b>20 (20,3)</b>	<b>57 (60,6)</b>	<b>&lt; 0,0001</b>
<b>Triglicéridos, mg/dl</b>	165,6 (DE 206,7)	173,9 (DE 79,52)	0,69
<b>Logaritmo Triglicéridos</b>	<b>4,89 (DE 0,57)</b>	<b>5,1 (DE 0,48)</b>	<b>0,007</b>

Se observó un incremento significativo en los niveles de **GGT** ( $134,5 \pm 162,1$  U/L vs  $253,5 \pm 203$  U/L;  $p < 0,0001$ ), **FA** ( $111,2 \pm 75,6$  U/L vs  $171,4 \pm 113,8$  U/L;  $p < 0,0001$ ) y **triglicéridos** ( $\log$  TG  $4,89 \pm 0,57$  vs  $5,1 \pm 0,48$ ;  $p = 0,007$ ) entre el inicio y el final de la infusión de NPT.

También se encontraron diferencias significativas entre los pacientes que presentaban **colestasis** antes del inicio de la NPT (20,3%) y los pacientes que presentaron colestasis al final del estudio (60,5%) ( $p < 0,0001$ ).

Hubo un importante incremento porcentual en los valores de los parámetros de función hepática y de los triglicéridos entre el inicio y el final de la administración de NPT. Cabe destacar que la mayor elevación porcentual ocurrió en los niveles de GGT (849,2%) seguido de la ALT (146%), AST (92%), FA (73%) y triglicéridos (37,6%) (tabla 16)

**Tabla 16. Incremento porcentual en los parámetros de función hepática y en los triglicéridos entre el inicio y final de la infusión de NPT**

<b>Parámetro</b>	<b>valor</b>
<b>AST (%)</b>	<b>92,4 (DE 196,3)</b>
<b>ALT (%)</b>	<b>146 (DE 234,3)</b>
<b>GGT (%)</b>	<b>849,2 (DE 5466,1)</b>
<b>FA (%)</b>	<b>73 (DE 113,4)</b>
<b>Bilirrubina total (%)</b>	<b>8,2 (DE 62)</b>
<b>Triglicéridos (%)</b>	<b>37,6 (DE 81,2)</b>

Cuando se comparó a los pacientes en dependencia de la existencia o no de disfunción hepática previa al inicio de la NPT, se observó un incremento significativamente mayor en los niveles de GGT entre el inicio y el final de la administración de NPT en aquellos

pacientes que ya presentaban una colestasis inicial ( $2467,5 \pm 11350\%$  vs  $369,4 \pm 635,1\%$ ;  $p < 0,002$ ) (tabla 17).

**Tabla 17. Incremento en los parámetros de función hepática y triglicéridos en dependencia de la presencia o no de disfunción hepática inicial**

Parámetro	Sin disfunción hepática inicial	Con disfunción hepática inicial	Valor p
AST, (%)	81 (DE 135,3)	125 (DE 336,1)	0,128
ALT, (%)	161,1 (DE 246,2)	82,1 (DE 161)	0,125
GGT, (%)	<b>369,4 (DE 635,1)</b>	<b>2467,5 (DE 11350)</b>	<b>0,002</b>
FA, (%)	84,2 (DE 121)	38,1 (DE 76,2)	0,138
Bilirrubina total, (%)	13,1 (DE 66,2)	- 8,2 (DE 42)	0,298
Triglicéridos, (%)	41,1 (DE 77,3)	13,1 (DE 56,1)	0,247

### **5.2.1. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES EN DEPENDENCIA DE LA APARICIÓN DE DISFUNCION HEPÁTICA E HIPERTRIGLICERIDEMIA.**

#### **5.2.1.1. Disfunción hepática**

Los pacientes a los que se les objetivo **colestasis** al final de la administración de NPT presentaron de forma significativa mayores cifras iniciales de glucemia ( $140 \pm 62$  mg/dl vs  $119 \pm 51$  mg/dl;  $p = 0,038$ ), valores iniciales más elevados de algunos marcadores inflamatorios como PCR ( $13,1 \pm 11,6$  mg/dl vs  $7 \pm 7,9$  mg/dl;  $p = 0,003$ ), ferritina ( $1172 \pm 2613$  ng/ml vs  $366 \pm 388$  ng/ml;  $p = 0,023$ ) y fibrinógeno ( $681 \pm 166$  mg/dl vs  $577 \pm 216$  mg/dl;  $p = 0,018$ ) y niveles más bajos de albúmina ( $2,2 \pm 0,5$  gr/dl vs  $2,6 \pm 0,6$  gr/dl;  $p = 0,002$ ) y mayor prevalencia de alteraciones iniciales de la función hepática

(32,1% vs 2,7%;  $p=0,001$ ). Un aporte mayor de 0,9 gr lípidos/Kg/día (47,3% vs 28,6%;  $p=0,077$ ) y unos valores más elevados de HbA1c ( $6\pm 1\%$  vs  $5,6\pm 0,7\%$ ;  $p=0,087$ ) quedaron en el límite de la significación estadística (tabla 18).

Los pacientes con **progresión enzimática** al final de la infusión de NPT se caracterizaron por presentar de forma significativa un mayor aporte de grasas ( $0,92\pm 0,12$  gr/Kg vs  $0,81\pm 0,19$  gr/Kg;  $p=0,012$ ) y un incremento porcentual más pronunciado de las cifras de triglicéridos ( $53,6\pm 90\%$  vs  $7,3\pm 45,1\%$ ;  $p=0,009$ ). Una duración prolongada de la NPT ( $15,3\pm 8,5$  días vs  $12,1\pm 6,1$  días;  $p=0,064$ ) quedó en el límite de la significación estadística. Por el contrario, la aparición de progresión enzimática fue significativamente menor en aquellos pacientes con colestasis inicial ( $12,5\%$  vs  $32,5\%$ ;  $p=0,009$ ) y con unos niveles iniciales más elevados de todos los marcadores de función hepática. La administración de una emulsión lipídica enriquecida en ácidos grasos omega-3 redujo el porcentaje de desarrollo de progresión enzimática en el límite de la significación estadística ( $47,7\%$  vs  $67,7\%$ ;  $p=0,065$ ) (tabla 19).

#### **5.2.1.2. Hipertrigliceridemia**

Referente al análisis comparativo de la aparición de hipertrigliceridemia al final de la infusión de NPT, se observó que los pacientes con hipertrigliceridemia presentaron de forma significativa valores iniciales más elevados de triglicéridos (log triglicéridos  $5,1\pm 0,6$  vs  $4,7\pm 0,4$ ;  $p=0,001$ ) y un incremento porcentual más marcado en los niveles de triglicéridos ( $75,1\pm 98,3\%$  vs  $20,1\pm 65,6\%$ ;  $p=0,003$ ). No se encontraron diferencias significativas en el resto de las variables clínicas, analíticas o en los componentes de la NPT, aunque los pacientes a los que se les suministró más de 3,1 gr de glucosa/Kg/día en la bolsa de NPT, tuvieron de forma no significativa mayor frecuencia de hipertrigliceridemia ( $62,5\%$  vs  $43,5\%$ ;  $p=0,082$ ) (tabla 20).



**Tabla 18. Características de la población a estudio según el desarrollo de colestasis**

Variable	Sin colestasis	Con colestasis	p
Edad, años	64,1 (DE 14,9)	65,6 (DE 15,1)	> 0,1
IMC, Kg/m <sup>2</sup>	24,8 (DE 3,9)	24,6 (DE 5,2)	> 0,1
Duración NPT, días	15,4 (DE 9,7)	13,9 (DE 6,7)	> 0,1
Duración NPT > 11 días, %	54,1	50	> 0,1
Kcal/Kg/día	26,3 (DE 4,3)	27 (DE 4)	> 0,1
Kcal/Kg/día ≥ 27, %	38,9	53,6	> 0,1
gr grasas/Kg/día	0,84 (DE 0,18)	0,91 (0,18)	> 0,1
gr grasas/Kg/día ≥ 0,9, %	<b>28,6</b>	<b>47,3</b>	<b>0,077</b>
gr glucosa/Kg/día	3,1 (DE 0,54)	3,1 (DE 0,53)	> 0,1
gr glucosa/Kg/día > 3,1, %	41,7	53,6	> 0,1
gr N <sub>2</sub> /Kg/día	0,21 (DE 0,04)	0,21 (DE 0,03)	> 0,1
gr N <sub>2</sub> /Kg/día > 0,2, %	41,7	53,6	> 0,1
Grasas omega-3, %	51,4	56,1	> 0,1
Glucosa, mg/dl	<b>119 (DE 51)</b>	<b>140 (DE 62)</b>	<b>0,038</b>
HbA1c, %	<b>5,6 (DE 0,78)</b>	<b>6 (DE 1)</b>	<b>0,087</b>
Logaritmo triglicéridos inicial	4,8 (DE 0,53)	5 (DE 0,56)	> 0,1
PCR, mg/dl	<b>7 (DE 7,9)</b>	<b>13,1 (DE 11,6)</b>	<b>0,003</b>
Albumina, gr/dl	<b>2,6 (DE 0,65)</b>	<b>2,2 (DE 0,52)</b>	<b>0,002</b>
Prealbúmina, mg/dl	14 (DE 6,5)	13,6 (DE 8,6)	> 0,1
Ferritina, ng/mL	<b>363 (DE 388)</b>	<b>1172 (DE 2613)</b>	<b>0,023</b>
Fibrinógeno, mg/dl	<b>577 (DE 216)</b>	<b>681 (DE 166)</b>	<b>0,018</b>
GGT, U/L	<b>90,2 (DE 189)</b>	<b>165 (DE 137)</b>	<b>&lt; 0,0001</b>
FA, U/L	<b>91 (DE 40)</b>	<b>127 (DE 90)</b>	<b>0,01</b>
Colestasis inicial, %	<b>2,7</b>	<b>32,1</b>	<b>0,001</b>
Consumo alcohol, %	16,2	12,7	> 0,1
Complicaciones infecciosas, %	55,6	62,5	> 0,1

**Tabla 19. Características de la población a estudio de acuerdo con el desarrollo de progresión enzimática**

Variable	Sin PE	Con PE	p
Edad, años	65 (DE 14,5)	64,9 (DE 15,2)	> 0,1
IMC, Kg/m <sup>2</sup>	25,6 (DE 4,9)	24,2 (DE 4,6)	> 0,1
Duración NPT, días	<b>12,1 (DE 6,1)</b>	<b>15,3 (DE 8,5)</b>	<b>0,064</b>
Duración NPT > 11 días, %	<b>36,7</b>	<b>56,9</b>	<b>0,066</b>
Kcal/Kg/día	26,1 (DE 4,1)	27,1 (DE 4,1)	> 0,1
Kcal/Kg/día ≥ 27, %	46,7	48,4	> 0,1
gr grasas/Kg/día	<b>0,81 (DE 0,19)</b>	<b>0,92 (0,17)</b>	<b>0,012</b>
gr grasas/Kg/día ≥ 0,9, %	<b>26,7</b>	<b>48,4</b>	<b>0,047</b>
gr glucosa/Kg/día	3 (DE 0,49)	3,1 (DE 0,54)	> 0,1
gr glucosa/Kg/día > 3,1, %	46,7	50	> 0,1
Grasas omega-3, %	<b>67,7</b>	<b>47,7</b>	<b>0,065</b>
Glucosa, mg/dl	124,2 (DE 53,2)	133,9 (DE 60,6)	> 0,1
HbA1c, %	5,7 (DE 0,87)	5,9 (DE 0,98)	> 0,1
Logaritmo triglicéridos inicial	<b>5 (DE 0,45)</b>	<b>4,8 (DE 0,60)</b>	<b>0,067</b>
Incremento triglicéridos, %	<b>7,3 (DE 45,1)</b>	<b>53,6 (DE 90)</b>	<b>0,009</b>
HDL-c, mg/dl	<b>21,1 (DE 14,3)</b>	<b>26,5 (DE 17,6)</b>	<b>0,054</b>
PCR, mg/dl	11,2 (DE 10,9)	10,8 (DE 10,8)	> 0,1
Albumina, gr/dl	2,2 (DE 0,58)	2,3 (DE 0,62)	> 0,1
Ferritina, ng/mL	<b>1629,5 (DE 3543,2)</b>	<b>491 (DE 508)</b>	<b>0,031</b>
Linfocitos, mil/mm <sup>3</sup>	<b>1265,5 (DE 2032,8)</b>	<b>2081,3 (DE 3162,3)</b>	<b>0,037</b>
AST, U/L	<b>36,5 (DE 39,4)</b>	<b>25,3 (51,6)</b>	<b>0,001</b>
ALT, U/L	<b>39,7 (DE 41,1)</b>	<b>28,8 (DE 72,4)</b>	<b>0,003</b>
GGT, U/L	<b>228,5 (DE 232)</b>	<b>88,5 (DE 83,8)</b>	<b>&lt; 0,0001</b>
FA, U/L	<b>131,7 (DE 95,3)</b>	<b>103,7 (DE 62,2)</b>	<b>0,045</b>
Colestasis inicial, %	<b>32,5</b>	<b>12,5</b>	<b>0,009</b>

**Tabla 20. Características de la población a estudio según la presencia de hipertrigliceridemia**

Variable	Sin hipertrigliceridemia	Con hipertrigliceridemia	p
Edad, años	66,1 (DE 15,7)	63,1 (14)	> 0,1
IMC, Kg/m <sup>2</sup>	23,9 (DE 4,5)	25,8 (DE 5,2)	> 0,1
Duración NPT, días	13,9 (7,3)	15,1 (DE 9,1)	> 0,1
Duración NPT > 11 días, %	50,8	50	> 0,1
Kcal/Kg/día	27 (DE 4,1)	26,4 (DE 4,1)	> 0,1
Kcal/Kg/día ≥ 27, %	45,2	56,3	> 0,1
gr grasas/Kg/día	0,91 (DE 0,18)	0,84 (DE 0,18)	> 0,1
gr grasas/Kg/día ≥ 0,9, %	44,3	38,7	> 0,1
gr glucosa/Kg/día	3,1 (DE 0,5)	3,1 (DE 0,5)	> 0,1
gr glucosa/Kg/día > 3,1, %	<b>43,5</b>	<b>62,5</b>	<b>0,082</b>
Grasas omega-3, %	59,4	46,9	> 0,1
Glucosa, mg/dl	125,6 (DE 55)	139,3 (DE 64,6)	> 0,1
HbA1c, %	5,8 (DE 1)	5,8 (DE 0,8)	> 0,1
HOMA > 4,8, %	49,1	56	> 0,1
Colesterol total, mg/dl	<b>112 (DE 38,5)</b>	<b>126,2 (DE 39,7)</b>	<b>0,077</b>
HDL-c, mg/dl	24,7 (DE 17,9)	25,2 (DE 15)	> 0,1
Logaritmo triglicéridos inicial	<b>4,7 (DE 0,4)</b>	<b>5,1 (DE 0,6)</b>	<b>0,001</b>
Incremento triglicéridos, %	<b>20,1 (DE 65,6)</b>	<b>75,1 (DE 98,3)</b>	<b>0,003</b>
Albumina, gr/dl	2,2 (DE 0,6)	2,4 (DE 0,6)	> 0,1
Ferritina, ng/mL	791,3 (DE 2277)	904,1 (DE 1519,3)	> 0,1
Fibrinógeno, mg/dl	623,2 (DE 194)	664 (DE 189,2)	> 0,1
PCR, mg/dl	11,7 (DE 12)	9,2 (DE 7,7)	> 0,1
Tratamiento con heparina, %	79,4	84,4	> 0,1
Tratamiento con corticoides, %	11,1	15,6	> 0,1
Consumo alcohol, %	10,9	20	> 0,1
Complicaciones infecciosas, %	59,7	56,3	> 0,1

## **5.3. IDENTIFICACION DE FACTORES PREDICTORES**

---

### **MEDIANTE REGRESION LOGISTICA**

---

#### **5.3.1. ANÁLISIS UNIVARIANTE**

---

##### **5.3.1.1. Disfunción hepática**

Las variables que alcanzaron odds ratio significativas para la aparición de **colestasis** fueron los valores iniciales elevados de PCR (OR=1,074; IC 95%: 1,015-1,136; p=0,013), ferritina (OR=1,001; IC 95%: 1-1,002; p=0,020), fibrinógeno (OR=1,003; IC 95%: 1,001-1,006; p=0,021), GGT (OR=1,005; IC 95%: 1-1,009; p=0,032) y FA (OR=1,011; IC 95%: 1,001-1,021; p=0,029), la presencia de colestasis inicial (OR=17,1; IC 95%: 2,2-134,4; p=0,007) y el descenso de los niveles de albumina (OR=0,31; IC 95%: 0,14-0,68; p=0,004). Unos valores elevados de HbA1c rozaron la significación estadística (OR=1,71; IC 95%: 0,99-2,96; p=0,053) (tabla 21).

En el caso de **la progresión enzimática**, los factores de riesgo asociados a su desarrollo fueron el incremento porcentual en los valores de triglicéridos (OR=1,01; IC 95%: 1-1,01; p=0,004) y el aporte de grasas (OR=35,18; IC 95%: 2,10-587,76; p=0,013). La duración prolongada de la NPT se quedó en los límites de la significación estadística (OR=2,28; IC 95%: 0,93-5,55; p=0,069).

El riesgo de progresión enzimática fue significativamente menor en aquellos pacientes con colestasis inicial (OR=0,26; IC 95%: 0,09-0,73; p=0,011) y con niveles iniciales elevados de GGT (OR=0,99; IC 95%: 0,98-0,99; p<0,001). Una emulsión lipídica enriquecida en ácidos grasos omega-3 también se asoció aunque no significativamente con un menor riesgo de progresión enzimática (OR=0,43; IC 95%: 0,17-1,06; p=0,068) (tabla 21).

**Tabla 21. Factores de riesgo asociados al desarrollo de colestasis y progresión enzimática (análisis univariante)**

Tipo disfunción hepática	Colestasis			Progresión enzimática		
	OR	IC (95%)	p	OR	IC (95%)	p
Edad, años	1,007	0,97-1,04	> 0,1	1	0,96-1,03	> 0,1
IMC, Kg/m <sup>2</sup>	0,99	0,91-1,08	> 0,1	0,93	0,85-1,02	> 0,1
Duración NPT, días	0,98	0,93-1,03	> 0,1	<b>1,06</b>	<b>0,99-1,14</b>	<b>0,078</b>
Duración NPT > 11 días	0,85	0,37-1,95	> 0,1	<b>2,28</b>	<b>0,93-5,55</b>	<b>0,069</b>
Kcal/Kg/día	1,047	0,94-1,16	> 0,1	1,06	0,95-1,18	> 0,1
Kcal/Kg/día ≥ 27	1,81	0,77-4,25	> 0,1	1,07	0,45-2,55	> 0,1
gr grasas/Kg/día	7,53	0,62-91,2	> 0,1	<b>35,18</b>	<b>2,10-587,76</b>	<b>0,013</b>
gr grasas/Kg/día ≥ 0,9	<b>2,24</b>	<b>0,91-5,53</b>	<b>0,080</b>	<b>2,57</b>	<b>0,99-6,66</b>	<b>0,051</b>
gr glucosa/Kg/día	1,047	0,47-2,31	> 0,1	1,55	0,67-3,58	> 0,1
gr glucosa/Kg/día > 3,1	1,61	0,69-3,76	> 0,1	1,14	0,47-2,72	> 0,1
gr N <sub>2</sub> /Kg/día	13,19	0-378	> 0,1	0,30	0-530	> 0,1
gr N <sub>2</sub> /Kg/día > 0,2	1,58	0,64-3,90	> 0,1	1,51	0,60-3,79	> 0,1
Grasas omega-3	1,21	0,52-2,78	> 0,1	<b>0,43</b>	<b>0,17-1,06</b>	<b>0,068</b>
Glucosa, mg/dl	1,007	1-1,016	> 0,1	1	0,99-1,01	> 0,1
HbA1c, %	<b>1,71</b>	<b>0,99-2,96</b>	<b>0,053</b>	1,26	0,77-2,07	> 0,1
HOMA	1,028	0,96-1,1	> 0,1	0,99	0,93-1,06	> 0,1
Incremento triglicéridos, %	1	0,99-1	> 0,1	<b>1,01</b>	<b>1-1,01</b>	<b>0,004</b>
PCR, mg/dl	<b>1,074</b>	<b>1,015-1,136</b>	<b>0,013</b>	0,99	0,95-1,03	> 0,1
Albumina, gr/dl	<b>0,31</b>	<b>0,14-0,68</b>	<b>0,004</b>	1,23	0,60-2,54	> 0,1
Ferritina, ng/mL	<b>1,001</b>	<b>1-1,002</b>	<b>0,020</b>	0,99	0,99-1	> 0,1
Fibrinógeno, mg/dl	<b>1,003</b>	<b>1,001-1,006</b>	<b>0,021</b>	1	0,99-1	> 0,1
GGT, U/L	<b>1,005</b>	<b>1-1,009</b>	<b>0,032</b>	<b>0,99</b>	<b>0,98-0,99</b>	<b>&lt; 0,001</b>
FA, U/L	<b>1,011</b>	<b>1,001-1,021</b>	<b>0,029</b>	0,99	0,98-1	> 0,1
Colestasis inicial	<b>17,1</b>	<b>2,2-134,4</b>	<b>0,007</b>	<b>0,26</b>	<b>0,09-0,73</b>	<b>0,011</b>
Complicación infecciosas	1,33	0,57-3,1	> 0,1	1,21	0,50-2,95	> 0,1

### 5.3.1.2. Hipertrigliceridemia

Los principales factores de riesgo asociados a la aparición de hipertrigliceridemia en el análisis univariante quedan reflejados en la tabla 22.

**Tabla 22. Variables asociadas al desarrollo de hipertrigliceridemia (análisis univariante)**

Variable	OR	IC (95%)	p
Edad, años	0,98	0,95-1,01	> 0,1
IMC, Kg/m <sup>2</sup>	<b>1,09</b>	<b>0,99-1,19</b>	<b>0,076</b>
Duración NPT, días	1,01	0,96-1,07	> 0,1
Duración NPT > 11 días	0,96	0,41-2,26	> 0,1
Kcal/Kg/día	0,96	0,86-1,07	> 0,1
Kcal/Kg/día ≥ 27	1,56	0,66-3,68	> 0,1
gr grasas/Kg/día	0,115	0,009-1,435	0,093
gr grasas/Kg/día ≥ 0,9	0,79	0,32-1,92	> 0,1
gr glucosa/Kg/día	1,16	0,51-2,60	> 0,1
gr glucosa/Kg/día > 3,1	<b>2,16</b>	<b>0,90-5,17</b>	<b>0,084</b>
Grasas omega-3	0,60	0,25-1,41	> 0,1
Glucosa, mg/dl	1	0,99-1,01	> 0,1
HbA1c, %	0,98	0,62-1,54	> 0,1
HOMA	1,02	0,96-1,09	> 0,1
Logaritmo triglicéridos inicial	<b>4,91</b>	<b>1,76-13,68</b>	<b>0,002</b>
Incremento triglicéridos, %	<b>1,009</b>	<b>1,003-1,015</b>	<b>0,005</b>
HDL-c, mg/dl	1	0,97-1,02	> 0,1
Albumina, gr/dl	1,5	0,75-3,12	> 0,1
Ferritina, ng/mL	1	1-1	> 0,1
Fibrinógeno, mg/dl	1	0,99-1	> 0,1
PCR, mg/dl	0,97	0,93-1,02	> 0,1
Complicaciones infecciosas	0,86	0,36-2,06	> 0,1

Las variables que se asociaron con un aumento del riesgo de hipertrigliceridemia fueron los valores iniciales de triglicéridos (OR=4,91; IC 95%: 1,76-13,68; p=0,002) y el incremento porcentual en los niveles de triglicéridos (OR=1,009; IC 95%: 1,003-1,015; p=0,005). El empleo de la emulsión lipídica enriquecida en omega-3 se asoció no significativamente con un menor riesgo de hipertrigliceridemia (OR=0,60; IC 95%: 0,25-1,41; p >0,1).

### **5.3.2. ANÁLISIS MULTIVARIANTE**

---

Se realizaron modelos de regresión logística multivariante con inclusión de variables relevantes por su significación estadística en el análisis univariante o por su sentido clínico. Posteriormente se realizó un procedimiento de exclusión secuencial para seleccionar los predictores independientes de desarrollo de disfunción hepática y de hipertrigliceridemia.

#### **5.3.2.1. Disfunción hepática**

Al analizar simultáneamente las variables relacionadas con los componentes de la NPT, el único factor de riesgo asociado a **colestasis** fue el aporte lipídico tanto en forma de gr/Kg (OR  $_{0,1 \text{ gr/Kg}}$  =1,31; IC 95%: 0,98-1,73;  $x^2=3,83$ ; p=0,050) como el aporte mayor de 0,9 gr lípidos/Kg (OR=2,49; IC 95%: 0,98-6,29;  $x^2=3,91$ ; p=0,048). La administración de grasas ricas en aceite de pescado se asoció con un incremento no significativo del riesgo de colestasis (OR=1,40; IC 95%: 0,56-3,45;  $x^2=0,53$ ; p >0,1).

Cuando se incluyeron todas las variables que podrían influir en el desarrollo de colestasis (fibrinógeno, PCR, Albumina, ferritina, HbA1c, colestasis inicial y aporte lipídico), el mejor modelo ( $R^2=0,447$ ) para predecir la aparición de colestasis estaba compuesto (por orden de importancia pronostica) por las variables **albúmina**

(OR=0,232; IC 95%: 0,080-0,67;  $\chi^2=8,59$ ;  $p=0,003$ ), **aporte lipídico en la NPT superior a 0,9 gr/Kg** (OR=4,69; IC 95%: 1,33-16,48;  $\chi^2=6,44$ ;  $p=0,011$ ), presencia de **colestasis inicial** (OR=13,60; IC 95%: 0,81-226,1;  $\chi^2=5,24$ ;  $p=0,022$ ) y **HbA1c** (OR=2,29; IC 95%: 1,02-5,10;  $\chi^2=5,12$ ;  $p=0,024$ ).

En el análisis multivariante simultáneo de las variables relacionadas con la NPT, los principales factores de riesgo asociados a **progresión enzimática** fueron el aporte lipídico referenciado tanto en forma de gr/Kg (OR  $_{0,1 \text{ gr/Kg}}$  =2,25; IC 95%: 1,20-4,21;  $\chi^2=9,51$ ;  $p=0,002$ ) como en aporte mayor de 0,9 gr lípidos/Kg (OR=3,08; IC 95%: 1,12-8,41;  $\chi^2=5,24$ ;  $p=0,022$ ) y la duración de la NPT evaluado tanto en días (OR  $_{1 \text{ día}}$  =1,13; IC 95%: 1,01-1,27;  $\chi^2=7,70$ ;  $p=0,006$ ) como en duración mayor de 11 días (OR =2,39; IC 95%: 0,94-6,08;  $\chi^2=3,45$ ;  $p=0,0063$ ). El empleo de una emulsión lipídica enriquecida con ácidos grasos omega-3 se asoció con un descenso no significativo del riesgo de desarrollo de progresión enzimática (OR =0,47; IC 95%: 0,17-1,28;  $\chi^2=2,23$ ;  $p>0,1$ ).

El mejor modelo ( $R^2=0,251$ ) para predecir la aparición de progresión enzimática fue el compuesto por orden jerárquico de capacidad predictiva por las siguientes variables: **incremento porcentual de triglicéridos** (OR=1,011; IC 95%: 1,001-1,021;  $\chi^2=6,22$ ;  $p=0,013$ ), **aporte lipídico en la NPT superior a 0,9 gr/Kg** (OR=3,39; IC 95%: 1,13-10,12;  $\chi^2=5,31$ ;  $p=0,021$ ) y **duración de la NPT superior a 11 días** (OR=2,32; IC 95%: 0,85-6,32;  $\chi^2=2,83$ ;  $p=0,092$ ). Por el contrario, la presencia de colestasis antes del inicio de NPT se asoció con una reducción significativa del riesgo de progresión enzimática (OR=0,32; IC 95%: 0,098-1,04;  $\chi^2=3,63$ ;  $p=0,057$ ).

Cuando el empleo de la emulsión lipídica rica en ácidos grasos omega-3 se ajustó para potenciales factores de confusión como el incremento porcentual de triglicéridos, se



observó que estas emulsiones lipídicas reducían de forma significativa el riesgo de progresión enzimática (OR =0,38; IC 95%: 0,14-1,006; p=0,051). Por el contrario, cuando se realizó un análisis multivariante con ajuste adicional para otros factores de confusión como la duración de NPT, el aporte lipídico, el incremento porcentual de triglicéridos y la presencia de colestasis inicial, no se demostró de forma significativa este efecto protector (OR =0,46; IC 95%: 0,16-1,34;  $\chi^2=2,06$ ; p>0,1) (tabla 23).

**Tabla 23. Asociación entre empleo de ácidos grasos omega-3 y progresión enzimática**

Tipo de análisis de regresión	OR	IC (95%)	p
Univariante	0,434	0,17-1,06	0,068
Multivariante ajustado por incremento de triglicéridos	0,38	0,14-1,006	0,051
Multivariante ajustado por colestasis inicial, duración NPT, aporte lipídico NPT e incremento de triglicéridos	0,46	0,16-1,34	>0,1

### 5.3.2.2. Hipertrigliceridemia

Al analizar de forma conjunta todas las variables relacionadas con la composición nutricional de la NPT, el único factor de riesgo que se asoció a la presencia de hipertrigliceridemia fue el aporte de glucosa superior a 3,1 gr/Kg (OR =8,16; IC 95%: 1,74-38,33;  $\chi^2=10,29$ ; p=0,001) mientras que una administración de N<sub>2</sub> superior a 0,2 gr/Kg se asoció con una reducción significativa del desarrollo de hipertrigliceridemia (OR=0,14; IC 95%: 0,030-0,71;  $\chi^2=7,58$ ; p=0,006).

El mejor modelo ( $R^2=0,331$ ) para predecir la aparición de hipertrigliceridemia fue el compuesto (por orden de importancia pronostica) por las variables **valores iniciales de**

**logaritmo de triglicéridos** (OR=5,47; IC 95%: 1,81-16,53;  $\chi^2=12,34$ ;  $p<0,001$ ), **IMC** (OR=1,21; IC 95%: 1,04-1,40;  $\chi^2=8,31$ ;  $p=0,004$ ) y **aporte de glucosa en la NPT superior a 3,1 gr/Kg** (OR=4,81; IC 95%: 1,38-16,76;  $\chi^2=6,71$ ;  $p=0,010$ ).

La infusión de la emulsión lipídica rica en aceite de pescado se asoció con un descenso no significativo del riesgo de hipertrigliceridemia (OR=0,61; IC 95%: 0,21-1,76;  $\chi^2=0,81$ ;  $p >0,1$ ). Cuando se evaluó la asociación entre incremento porcentual de triglicéridos y el empleo de ácidos grasos omega-3 y tras ajustar para factores de confusión como IMC y niveles iniciales de triglicéridos, los ácidos grasos omega-3 se asociaron con un incremento de un 11,25% menor de los valores de triglicéridos ( $b=-11,25$ ; IC 95%: -39,3-16,90;  $p=0,43$ ).

## **5.4. ANALISIS DE LA POBLACIÓN SIN DISFUNCIÓN HEPATICA**

---

### **PREVIA AL INICIO DE LA NPT**

---

#### **5.4.1. DESCRIPCION DE LA MUESTRA**

---

Cuando en un análisis de sensibilidad se excluyó a los pacientes que presentaban alteración de los parámetros de función hepática previa al inicio de la administración de NPT, la muestra estaba compuesta por 75 enfermos de los cuales 49 (65,3%) eran varones y 26 (34,7%) mujeres con una edad media de 66,5 (DE 15) años. El IMC medio de los pacientes fue de 24,4 (DE 4,2) Kg/m<sup>2</sup> y todos los enfermos excepto 1 se encontraban en riesgo nutricional según el método de cribado nutricional NRS-2002.

La estancia media hospitalaria fue de 37,5 (DE 25) días. 40 (54,1%) pacientes desarrollaron complicaciones infecciosas y 8 (10,7%) enfermos fallecieron.

El análisis descriptivo de las características clínicas, nutricionales y analíticas era muy similar al de la muestra general (tabla 24).

**Tabla 24. Características clínicas y nutricionales de los enfermos sin disfunción hepática previa al inicio de la NPT**

Características	Valor
Edad, años	66,4 (DE 15)
Sexo, varón, No. (%)	49 (65,3)
IMC, Kg/m <sup>2</sup>	24,4 (DE 4,2)
Riesgo nutricional (NRS > 3), No. (%)	74 (98,7)
Insulinorresistencia (HOMA > 4,8), No. (%)	31 (51,7)
Consumo de alcohol, No. (%)	10 (13,7)
Consumo de fármacos, No. (%)	
Corticoides	9 (12)
Heparina	59 (78,7)
Aporte calórico, Kcal/día	1787,2 (DE 228,6)
Aporte calórico/Kg peso, Kcal/Kg/día	26,8 (DE 4)
≥ 27 Kcal/Kg/día, No. (%)	36 (48)
Grasas, gr/día	59,8 (DE 10,7)
Grasas/Kg peso, gr/Kg/día	0,89 (DE 0,18)
≥ 0,9 gr grasas/Kg/día, No (%)	32 (43,8)
Glucosa, gr/día	208,4 (DE 30,4)
Glucosa/Kg peso, gr/Kg/día	3,1 (DE 0,5)
> 3,1 gr glucosa/Kg/día, No. (%)	36 (48)
Nitrógeno, gr/día	14,3 (DE 2,8)
Nitrógeno/Kg peso, gr/Kg/día	0,2 (DE 0,03)
> 0,2 gr Nitrógeno/Kg/día, No. (%)	48 (65)
Tipo de grasas, No. (%)	
LCT/MCT	34 (45,3)
LCT/MCT/omega-3	41 (54,7)
Duración de la NPT, días	14,7 (DE 8,2)

La incidencia de **colestasis** fue **del 50%** mientras que la **progresión enzimática** ocurrió en el **73,6%** de los casos.

#### **5.4.2. ANALISIS COMPARATIVO**

---

Los pacientes en los que se observó **colestasis** al final de la administración de NPT se caracterizaron por presentar de forma significativa valores iniciales más elevados de GGT y de algunos marcadores inflamatorios como PCR y fibrinógeno y niveles más bajos de albúmina. Los enfermos a los que se les aportó más de 0,9 gr lípidos/Kg/día y a los que se objetivó unos valores más elevados de HbA1c también presentaron, aunque de forma no significativa, mayor tasa de colestasis.

Referente al análisis comparativo de la aparición de **progresión enzimática** al final de la infusión de NPT, se observó que los pacientes con progresión enzimática presentaron de forma significativa un mayor aporte de grasas en la NPT y un incremento porcentual más pronunciado de los valores de triglicéridos. Una duración prolongada de la NPT quedó en el límite de la significación estadística.

#### **5.4.3. IDENTIFICACION DE FACTORES PREDICTORES MEDIANTE REGRESION LOGISTICA**

---

En el análisis univariante, los factores de riesgo asociados a la aparición de **colestasis** fueron los valores iniciales elevados de fibrinógeno (OR=1,003; IC 95%: 1-1,006; p=0,033), GGT (OR=1,01; IC 95%: 1,002-1,02; p=0,018) y HbA1c (OR=1,89; IC 95%: 1,01-3,53; p=0,045) y el descenso de los niveles de albumina (OR=0,39; IC 95%: 0,16-0,97; p=0,044). Un aporte lipídico superior a 0,9 gr/Kg quedó en el límite de la significación estadística (OR=2,40; IC 95%: 0,88-6,51; p=0,086) (tabla 25).

En el análisis multivariante, el mejor modelo ( $r^2=0,371$ ) para predecir la aparición de colestasis fue el compuesto por las variables **administración de grasas en la NPT superior a 0,9 gr/Kg** (OR=5,55; IC 95%: 1,50-20,41;  $x^2=7,47$ ;  $p=0,006$ ), niveles de **albúmina** (OR=0,28; IC 95%: 0,093-0,88;  $x^2=5,42$ ;  $p=0,020$ ) y **HbA1c** (OR=2,20; IC 95%: 0,99-4,92;  $x^2=4,55$ ;  $p=0,033$ ) (tabla 25).

**Tabla 25. Variables asociadas con el desarrollo de colestasis en pacientes sin disfunción hepática previa al inicio de NPT**

análisis	Univariante			Multivariante		
	OR	IC (95%)	p	OR	IC (95%)	p
gr grasas/Kg/día $\geq 0,9$	2,40	0,88-6,51	0,086	5,55	1,50-20,41	0,006
Albumina, gr/dl	0,39	0,16-0,97	0,044	0,28	0,093-0,88	0,020
HbA1c, %	1,89	1,01-3,53	0,045	2,20	0,99-4,92	0,033
Fibrinógeno, mg/dl	1,003	1-1,006	0,033	1,002	0,99-1,006	>0,1
GGT, U/L	1,01	1,002-1,02	0,018			NS

En cuanto al desarrollo de **progresión enzimática**, en el análisis multivariante, el mejor modelo ( $r^2=0,320$ ) para predecir su aparición fue el compuesto por las variables **aporte lipídico en la NPT** (OR  $_{0,1 \text{ gr/Kg}}$  =1,75; IC 95%: 1,10-2,79;  $x^2=8,22$ ;  $p=0,004$ ), **incremento porcentual de triglicéridos** (OR=1,01; IC 95%: 1-1,02;  $x^2=4,28$ ;  $p=0,038$ ) y la **duración de la NPT** (OR  $_{1 \text{ día}}$  =1,10; IC 95%: 0,97-1,24;  $x^2=3,53$ ;  $p=0,060$ ).



## **6. DISCUSIÓN**

---





La NPT es una técnica de soporte nutricional que permite mantener el estado nutricional en aquellos pacientes que no pueden cubrir sus requerimientos nutricionales por vía enteral.<sup>1</sup> A pesar de ser una técnica segura y eficaz no está exenta de complicaciones entre las que cabe destacar, por su frecuencia, a algunas complicaciones metabólicas como la disfunción hepática y la hipertrigliceridemia.<sup>8</sup>

## **6.1. INCIDENCIA**

---

### **6.1.1. DISFUNCIÓN HEPÁTICA**

---

Las complicaciones hepáticas asociadas a la NPT se describieron por primera vez en la población pediátrica y posteriormente se observaron también en adultos, aunque de forma minoritaria, con series de pocos pacientes y en su mayoría en estudios retrospectivos.<sup>12,18,174</sup>

En nuestro estudio se ha observado que la incidencia acumulada de disfunción hepática asociada a la administración a corto plazo de NPT en pacientes adultos hospitalizados no críticos es frecuente, afectando al 60% de los enfermos según la definición de colestasis y al 67% en el caso de la progresión enzimática. A pesar de haber incluido enfermos con disfunción hepática previa al inicio de la NPT, esta incidencia se encuentra dentro del rango del 20-90% publicado en la literatura.<sup>13,24,175</sup>

Según los datos revisados, existe una gran divergencia en la prevalencia de disfunción hepática asociada a la NPT que podría ser explicada por varios motivos como son la época en que se realizó el estudio, el tipo de población estudiada y la no existencia de una definición universal.<sup>18</sup>

En la década de los años 70 se comunicaron tasas de disfunción hepática de alrededor del 90% que han ido disminuyendo hasta menos del 20% en las publicaciones de los

últimos años.<sup>175</sup> El empleo de una NPT con un aporte calórico más balanceado, una reducción del contenido calórico, lipídico y de hidratos de carbono y el uso de emulsiones lipídicas con menor capacidad hepatotóxica son algunas de las causas que han contribuido a disminuir la prevalencia de disfunción hepática con el paso del tiempo.<sup>14</sup>

Si nos centramos en nuestro país, en los años 80 Pallares y cols<sup>17</sup> observaron elevaciones en los parámetros de función hepática en el 78% de los pacientes a los que se administró NPT, siendo la GGT el marcador que se alteró con mayor frecuencia y de forma más precoz seguido de la FA. En el polo opuesto se encuentra el estudio realizado por Servia y cols<sup>18</sup> en el año 2009 donde analizaron a 994 pacientes que requirieron NPT durante un periodo de 20 días. Estos autores documentaron una incidencia de disfunción hepática del 4,9%. Los autores concluyen que esta baja incidencia era debida a que se utilizó una definición muy exigente de disfunción hepática.

En una publicación más reciente de Badia y cols<sup>19</sup> en 2012, donde se evaluó a un grupo de 80 pacientes que precisaron NPT durante un periodo de 16 días y con unas características clínicas y nutricionales semejantes a las de nuestro trabajo, con la excepción de que no presentaban alteraciones en los test de función hepática previo al inicio de la NPT, se comprobó que el 57,5%, de estos pacientes desarrollaron disfunción hepática, lo que concuerda con la tasa observada en nuestro estudio.

Otro factor implicado en la variabilidad de la prevalencia de disfunción hepática es el tipo de población analizada: enfermos médicos o quirúrgicos, periodo prequirúrgico o postquirúrgico y algunas enfermedades como el cáncer y la enfermedad inflamatoria intestinal.<sup>50,78,176,177,178</sup> Otro grupo de pacientes con riesgo elevado de desarrollar alteraciones hepáticas asociadas a la NPT son los enfermos críticos.<sup>18</sup> En un estudio

multicéntrico español realizado en 303 pacientes que recibían NPT a corto plazo y que se encontraban hospitalizados en una UCI se documentó una incidencia de disfunción hepática del 30%.<sup>48</sup>

En nuestro trabajo, no pudimos realizar un análisis referente al tipo de enfermo ya que se trataba de una población de pacientes no críticos compuesta fundamentalmente por enfermos quirúrgicos neoplásicos (en periodo pre o postquirúrgico).

La ausencia de criterios uniformes para definir la disfunción hepática, fundamentalmente en pacientes a los que se les administra NPT durante un periodo breve de tiempo, es otra de las causas que podrían explicar las importantes diferencias observadas en la prevalencia de esta complicación.

Algunos autores utilizan definiciones exigentes que incluyen una elevación conjunta de la GGT, FA, AST, ALT y bilirrubina total<sup>18</sup>, mientras que otros consideran disfunción hepática cuando existen alteraciones aisladas de alguna de las enzimas hepáticas.<sup>178</sup> En otras publicaciones se definen distintos patrones analíticos como el de colestasis, citolisis o patrón mixto con distintas combinaciones en las elevaciones de los parámetros hepáticos (bilirrubina y FA o GGT, AST y FA o GGT, GGT y FA, etc.).<sup>18,48</sup> Además en dependencia del estudio analizado, se considera enfermedad hepática las elevaciones en los niveles de los test de función hepática desde 1,5 veces hasta dos veces el valor superior de referencia del laboratorio correspondiente.<sup>16,18,50,82,178</sup>

En nuestro estudio los patrones de disfunción hepática que se emplearon fueron la colestasis y la progresión enzimática. La colestasis se definió como una elevación de la GGT y/o FA tres veces el límite superior de la normalidad y se consideró la presencia de progresión enzimática cuando existió un incremento más de tres veces en los valores de GGT y/o FA entre el inicio y el final de la infusión de la NPT. Consideramos

oportuno utilizar esas definiciones debido al limitado tamaño muestral, a la duración de la administración de la NPT y a la inclusión de enfermos con disfunción hepática previa al inicio de la NPT.

Una de las diferencias que marca nuestro trabajo con respecto a la gran mayoría de los estudios publicados en la literatura es la inclusión de pacientes con alteración de los parámetros de función hepática previa a la infusión de NPT. A pesar de estos matices, la incidencia de disfunción hepática asociada a la NPT en nuestro trabajo es semejante<sup>19</sup> o solo algo más elevada que la de otros autores<sup>178</sup>. Cuando se excluyeron a los enfermos con disfunción hepática previa, no se observaron importantes cambios con respecto a la incidencia de colestasis que se cifró en el 50%.

Es frecuente encontrar un incremento de las concentraciones de GGT y FA en las dos primeras semanas de la infusión de NPT, y una elevación posterior, pasadas las tres semanas de la AST y ALT.<sup>176</sup>

Probablemente la combinación de la determinación de la FA y la GGT se muestra como el marcador más sensible y específica para detectar un patrón de colestasis asociado a la NPT en el paciente adulto.<sup>179</sup> Generalmente, la GGT es el parámetro que se altera de forma más precoz y con mayor frecuencia e intensidad seguido de la FA, mientras que el ascenso de la AST, ALT y bilirrubina es mucho menos acentuado en la mayoría de los casos.<sup>16,17</sup> Por lo general, los valores elevados de todas las enzimas hepáticas vuelven a la normalidad al cabo de 2-3 semanas tras retirar la NPT.<sup>18</sup> Su significado y relevancia clínica hoy en día se desconocen.<sup>14</sup>

En nuestro estudio, aunque todos los parámetros de función hepática aumentaron al final de la administración de la NPT, fue la GGT la que aumento con mayor intensidad (850%) y este incremento fue significativamente mayor en los pacientes que

presentaban disfunción hepática previa a la infusión de la NPT (2467,5% vs 369,4%; p=0,002).

### **6.1.2. HIPERTRIGLICERIDEMIA**

---

La hipertrigliceridemia es otra de las frecuentes complicaciones metabólicas asociadas a la administración de NPT.<sup>8,90</sup> Aunque hoy en día todavía se desconoce cuál es su relevancia clínica y en raras ocasiones es necesaria la suspensión de la NPT, sí que nos obliga a modificar su composición con el objetivo de mantener unos niveles de triglicéridos lo más próximos a la normalidad para evitar complicaciones como la disfunción cardiopulmonar, las alteraciones del sistema inmune, los trastornos de la coagulación o las alteraciones hepáticas.<sup>101,102,104,170</sup>

Existe una evidencia creciente donde se demuestra que la hipertrigliceridemia asociada a la NPT puede prolongar la estancia hospitalaria, aumentar el riesgo de infección y relacionarse con una mayor mortalidad.<sup>98,106</sup>

En nuestro estudio se ha objetivado una incidencia de hipertrigliceridemia del 33,3%, la cual se encuentra en un término medio dentro del amplio rango publicado en la literatura que oscila entre el 6-60%.<sup>93,97,103,115,116,180</sup> Estas diferencias en la incidencia podrían ser atribuidas a los criterios empleados para definir la hipertrigliceridemia y a las características de los pacientes estudiados.

Al igual que ocurre con la disfunción hepática, no existe un consenso uniforme para definir la presencia de hipertrigliceridemia asociada a la NPT, aunque algunos autores consideran apropiado definirla cuando existen unos niveles de triglicéridos superiores a 200 mg/dl.<sup>95-98</sup>

En un estudio multicéntrico español donde se analizó a 260 pacientes a los que se les infundió una NPT durante al menos 7 días y donde se definió la hipertrigliceridemia

como unos valores de triglicéridos superiores a 265 mg/dl (3 mmol/L) se observó una incidencia de hipertrigliceridemia del 26,2%.<sup>93</sup> Tasas similares han sido constatadas por otros autores fuera de nuestro país.<sup>92</sup>

Cuando para definir la hipertrigliceridemia se emplea un punto de corte en los niveles plasmáticos de triglicéridos de 200 mg/dl, la incidencia de esta complicación metabólica aumenta e incluso puede duplicarse. En otro estudio español donde se analizó a una población de pacientes con un tamaño muestral y unas características demográficas, clínicas y nutricionales semejantes a las de nuestro estudio, la incidencia de hipertrigliceridemia fue el doble de la de nuestro trabajo (60,7%).<sup>97</sup> Por el contrario, Kao y cols<sup>98</sup> en una muestra más pequeña (66 pacientes) aunque muy similar en cuanto a la composición nutricional y a la duración de la NPT encontraron una incidencia de hipertrigliceridemia similar a la de nuestro estudio (31%).

El tipo de enfermo analizado es otra de las causas que pueden explicar las diferencias observadas en la incidencia de hipertrigliceridemia asociada a la NPT. Existen algunos grupos de pacientes que presentan un riesgo más elevado de desarrollar hipertrigliceridemia como son los enfermos con fistulas enterocutáneas de alto débito, los pacientes críticos y los enfermos con obesidad.

Visschers y cols<sup>92</sup> analizaron a 102 pacientes con fistulas enterocutáneas de los cuales 92 recibían NPT y objetivaron una tasa de hipertrigliceridemia del 36% en el grupo de enfermos donde las pérdidas digestivas por la fistula eran mayores de 500 ml/día.

Se ha documentado una mayor incidencia de hipertrigliceridemia en aquellos sujetos que presentan un elevado IMC. En un estudio donde se incluyó a 287 adultos a los que se les administró NPT, se observó que la prevalencia de hipertrigliceridemia, definida como unos niveles de triglicéridos superiores a 200 mg/dl, era del 34% en los sujetos

con IMC superior a 30 Kg/m<sup>2</sup> frente al 9% en los sujetos que presentaban un IMC inferior a 16 Kg/m<sup>2</sup>.<sup>95</sup>

La hipertrigliceridemia también es una complicación común en los pacientes críticos que reciben NPT y en ocasiones suele aparecer en un grado severo lo que obliga a suspender la emulsión lipídica en la NPT. Vischers y cols<sup>111</sup> observaron que el 7,6% de los pacientes críticos los que se les administra NPT desarrollan una hipertrigliceridemia superior a 400 mg/dl (4,50 mmol/L).

En nuestro trabajo, debido a la limitación del tamaño muestral y al tratarse de una población bastante homogénea compuesta fundamentalmente por enfermos perioperatorios no críticos donde solo existía un 9% de pacientes obesos y un 2% de enfermos con fistulas enterocutáneas, no pudimos realizar un análisis referente al tipo de enfermo.

## **6.2. FACTORES PREDICTORES DE DISFUNCION HEPATICA E HIPERTRIGLICERIDEMIA**

### **6.2.1. DISFUNCION HEPATICA**

Uno de los principales objetivos de nuestro trabajo fue identificar cuáles eran los factores de riesgo asociados con el desarrollo de disfunción hepática en pacientes que habían recibido NPT durante un periodo breve de tiempo y que previamente a la administración de la NPT podían presentar alteraciones en los parámetros de función hepática.

En nuestro estudio se ha demostrado que en la aparición de disfunción hepática están implicados una combinación de factores de riesgo relacionados tanto con el enfermo y su situación clínica como con los componentes de la NPT. Esta observación coincide

con la opinión de los autores de la amplia mayoría de los artículos de revisión publicados en la literatura.<sup>8,10,14,28,73,181</sup>

### **6.2.1.1. Factores relacionados con los componentes de la NPT**

#### **6.2.1.1.1. Aporte lipídico**

Nosotros hemos observado que un aporte lipídico en la NPT superior a 0,9 gr/Kg/día es un factor de riesgo independiente para el desarrollo tanto de colestasis (OR=4,69; IC 95%: 1,33-16,48; p=0,011) como de progresión enzimática (OR=3,39; IC 95%: 1,13-10,12; p=0,021). Por cada 0,1 gr/Kg de grasas extra que se aporte en la NPT, el riesgo de aparición de colestasis aumenta un 31% y el de progresión enzimática un 125%.

Durante la década de los años 80 se observó que el aporte excesivo de grasas en la NPT (2,5-3 gr/Kg/día) se asociaba con el desarrollo de colestasis.<sup>182</sup> En fechas más recientes, aportes muy cercanos a la cantidad de lípidos habitualmente administradas en las bolsas de NPT actuales (alrededor de 1 gr/Kg/día) también se han relacionado con la aparición de disfunción hepática.

Cavicchi y cols<sup>21</sup> demostraron que la administración de una emulsión lipídica a dosis superiores a 1 gr/Kg/día era un factor de riesgo independiente para alterar la función hepática de los pacientes que recibían NPT domiciliaria. Como consecuencia de estos resultados, la ESPEN en sus guías clínicas sobre NPT domiciliaria recomiendan no sobrepasar un aporte de 1 gr/Kg/día de lípidos en este tipo de pacientes.<sup>184</sup>

Una dosis lipídica inferior a 1 gr/Kg/día se ha propuesto como factor protector de disfunción hepática.<sup>109</sup> Servia y cols<sup>18</sup>, en una muestra de 994 pacientes que recibieron NPT durante un periodo de 20,5 días demostraron, en el modelo multivariante, que un aporte lipídico superior a 0,8 gr/Kg/día no se asociaba con un mayor riesgo de



disfunción hepática. Observaciones semejantes han sido publicadas por Badia y cols<sup>19</sup> en una muestra de 80 pacientes con NPT durante 16 días a los que se les suministró un aporte medio de lípidos de 0,74 gr/Kg/día. Por el contrario, otros autores no han encontrado una asociación entre un aporte lipídico superior a 1 gr/Kg/día y disfunción hepática en pacientes a los que se les administra NPT a corto plazo.<sup>178</sup>

#### **6.2.1.1.2. Aporte calórico y de hidratos de carbono**

Otra de los principales factores de riesgo clásicamente asociados con el desarrollo de disfunción hepática es el elevado aporte calórico sobre todo a expensas de los hidratos de carbono.<sup>11,20,49,183</sup>

En los años 80 se consideraba que el aporte excesivo de glucosa (5mg/Kg/minuto) era la causa de las alteraciones hepáticas encontradas en los enfermos que recibían NPT, debido a que se excede la capacidad oxidativa del hepatocito y la glucosa se acumula en forma de grasa con el consiguiente desarrollo de esteatosis.<sup>183</sup>

Más recientemente, Servia y cols<sup>18</sup>, en una muestra donde el 36% de los pacientes eran críticos demostraron, en el análisis univariante, que un aporte de glucosa superior a 3 gr/Kg/día y un aporte calórico superior a 25 Kcal/Kg/día se asociaban con un mayor riesgo de enfermedad hepática, por el contrario en el análisis multivariante estas dos variables no resultaron ser factores de riesgo independientes. Grau y cols<sup>48</sup> en una población de pacientes críticos también observaron que un aporte calórico superior a 25 Kcal/Kg/día se relacionó con un mayor riesgo de disfunción hepática. En otros trabajos no se han evidenciado cambios en la función hepática de los pacientes no críticos que reciben una NPT con un alto contenido de glucosa y/o de calorías.<sup>19,178</sup>

En nuestros enfermos, ni un aporte de glucosa superior a 3,1 gr/Kg/día ni un contenido calórico mayor de 27 Kcal/kg/día, se relacionó de forma independiente con la aparición

de colestasis ni de progresión enzimática. Estos resultados podrían ser debidos a la exclusión de los enfermos críticos o a que en nuestro trabajo se ha utilizado una ratio Kcal glucosa/grasas de 60-70/40-30.

Se ha documentado que la sustitución de una cantidad de energía proveniente de la glucosa por grasas se asocia con una reducción de la incidencia de esteatosis.<sup>47</sup> Como consecuencia de esta observación, algunos autores consideran como seguro en la prevención de la disfunción hepática aportar un 60% de las Kcal no proteicas en forma de hidratos de carbono y el 40% como grasas.<sup>19,48</sup>

#### **6.2.1.1.3. Aporte proteico**

Pocos estudios han podido demostrar un efecto negativo de las proteínas en el desarrollo de la disfunción hepática y la mayor parte de los trabajos publicados al respecto han sido evaluados en pacientes pediátricos<sup>51</sup>.

Los aminoácidos pueden ejercer una acción directa sobre la membrana canalicular con la consiguiente reducción del flujo biliar y de la excreción de sales biliares. Esto llevaría a la acumulación de ácidos biliares hepatotóxicos y a alteraciones en el transporte de los ácidos biliares lo que conduciría al desarrollo de colestasis.<sup>8</sup>

En enfermos adultos los resultados son contradictorios. Algunos autores han constatado que un aporte nitrogenado superior a 0,16 gr/Kg/día se relaciona de forma independiente con el deterioro de la función hepática de los pacientes adultos que reciben NPT a corto plazo.<sup>18</sup> En cambio otros autores han documentado un efecto protector de la función hepática en aquellos sujetos a los que se administra un mayor aporte de proteínas en las bolsas de NPT durante un breve periodo de tiempo.<sup>178</sup> También existe alguna publicación donde no se ha encontrado asociación entre esta variable nutricional y la aparición de disfunción hepática.<sup>19</sup>

Nosotros no hemos observado una asociación entre un aporte nitrogenado superior a 0,2 gr/Kg/día y el desarrollo de colestasis o progresión enzimática, incluso a pesar de haber incluido pacientes con colestasis inicial.

#### **6.2.1.2. Duración de la NPT**

El tiempo durante el cual un paciente recibe NPT puede ser un factor determinante para la aparición de enfermedad hepática así como también para la evolución y severidad de la colestasis o esteatosis asociada a la NPT.<sup>26</sup>

En nuestro estudio se ha demostrado que una duración de la NPT superior a 11 días aumenta el riesgo casi 2,5 veces el desarrollo de progresión enzimática (OR=2,32; IC 95%: 0,85-6,32; p=0,092) y por cada día extra de infusión de NPT este riesgo aumenta un 13% (OR =1,13; IC 95%: 1,01-1,27; p=0,006).

Aunque no existe un acuerdo sobre cuál es el periodo de tiempo necesario para observar complicaciones hepáticas asociadas a la NPT, algunos autores han sugerido que la administración de NPT superior a dos semanas juega un papel importante en la etiopatogenia de la disfunción hepática.<sup>185</sup>

En un estudio prospectivo español donde se evaluó a casi un millar de pacientes adultos hospitalizados con NPT, se observó que los enfermos que desarrollaron disfunción hepática permanecieron el doble de días con NPT que los que no la presentaron (30 días vs 15 días; p=0,001) y en el análisis multivariante se demostró que la administración de NPT durante un periodo superior a 3 semanas era un factor de riesgo independiente de disfunción hepática (OR=3,7; IC 95%: 3,1-7,1; p<0,05).<sup>18</sup> Barbier y cols<sup>67</sup> analizaron a un grupo de 200 pacientes adultos con NPT y constataron que 58 de ellos (42%) desarrollaron alteraciones bioquímicas hepáticas (colestasis y/o citolisis) tras

permanecer 27 días de media con NPT, mientras que el grupo que no las desarrolló recibió NPT durante 12 días.

### **6.2.1.3. Factores relacionados con el enfermo**

Se ha sugerido que en algunas ocasiones las alteraciones hepáticas observadas en pacientes que precisan NPT están más influenciadas por factores relacionados con la situación clínica del paciente, especialmente el estado inflamatorio, la enfermedad subyacente y el ayuno que por los componentes nutricionales de la NPT.<sup>19,28</sup> Hay algunos autores que incluso defienden que la NPT no altera la función hepática a menos que ésta esté previamente alterada por otras causas.<sup>75,186</sup>

#### **6.2.1.3.1. Inflamación sistémica**

En nuestro trabajo algunas variables indicativas de inflamación sistémica se relacionaron con la aparición de colestasis aunque solo el descenso en los niveles plasmáticos de albumina se mostró como factor de riesgo independiente para la aparición de colestasis (OR=0,232; IC 95%: 0,080-0,67; p=0,003).

Se ha documentado que aquellas situaciones clínicas que cursan con un estado hipermetabólico asociado a una respuesta inflamatoria sistémica contribuyen de forma esencial al desarrollo de disfunción hepática.<sup>29</sup> Varios autores han observado una estrecha correlación entre elevaciones en los test de función hepática y varios marcadores inflamatorios como la PCR, algunas citoquinas, la albumina, la prealbúmina y la hiperglucemia de estrés. Todo ello sugiere una implicación directa de la inflamación en el desarrollo de la colestasis asociada a la NPT.<sup>80</sup>

En un reciente estudio retrospectivo de cohortes donde se incluyó a una población de 80 pacientes sin disfunción hepática previa y a los que se indicó NPT como consecuencia de un íleo postoperatorio, se encontró una asociación significativa entre la elevación de

algunos marcadores de función hepática y valores aumentados de glucosa y creatinina junto con niveles descendidos de prealbúmina.<sup>19</sup> Los autores concluyen que las alteraciones hepáticas están más relacionadas con el estado catabólico del paciente que con el aporte nutricional de la NPT.

DeMauro y cols<sup>81</sup> en un estudio prospectivo de cohortes analizaron a un grupo de 63 niños que recibían NPT durante un periodo corto de tiempo y observaron, en un análisis de regresión logística, que la PCR (OR=4,97; p=0,02) y ciertas citoquinas como la IL-6 (OR=1,34; p=0,02), la IL-8 (OR=2,45; p<0,001) y la IL-1 $\beta$  (OR=1,11; p=0,008) eran factores de riesgo independientes para el desarrollo de colestasis.

Resultados semejantes han sido comprobados en paciente adultos con NPT. Reimund y cols<sup>80</sup> estudiaron a 17 adultos a los que se les administró NPT durante más de 6 meses y también documentaron en un análisis multivariante que la FA y la GGT correlacionaban de forma positiva con las concentraciones plasmáticas de VSG (OR=0,59; p=0,01), TNF $\alpha$  (OR=0,70; p=0,01), neopterina (OR=0,61; p=0,01), e IL-6 (OR=0,68; p=0,001). En este estudio también se demostró que el aporte calórico y de hidratos de carbono se asociaba significativamente con las concentraciones plasmáticas de neopterina y de TNF $\alpha$  indicando que aquellos pacientes que presentan una respuesta inflamatoria necesitan un mayor aporte calórico para mantener su estado nutricional.

Algunos autores incluso han demostrado que la PCR es un marcador predictor de mortalidad en pacientes con fallo intestinal y disfunción hepática.<sup>187</sup>

Los resultados de nuestro trabajo concuerdan con las observaciones descritas previamente y aunque, al tratarse de estudio en condiciones de práctica clínica habitual, no se han realizado determinaciones de IL, TNF $\alpha$  y neopterina, hemos objetivado que los pacientes que desarrollaron colestasis presentaron de forma significativa valores

iniciales más elevados de glucemia, PCR y de otros marcadores indirectos indicativos de inflamación como la ferritina y el fibrinógeno.

Referente al papel etiopatogénico que las proteínas viscerales pueden desempeñar en el desarrollo de la disfunción hepática, algunos autores han encontrado una asociación entre el descenso en los niveles plasmáticos de albumina y prealbúmina y la aparición de colestasis.

Nanji y cols<sup>83</sup> en un estudio americano retrospectivo donde revisaron a 59 pacientes sin disfunción hepática previa ni sepsis durante la administración de la NPT, observaron que solo el 25% de los pacientes con niveles de albumina normal presentaron colestasis frente al 75% de los pacientes con hipoalbuminemia que si la desarrollaron ( $p < 0,01$ ). Los autores también documentaron una correlación significativa entre los niveles de albumina y el número de días en que aparece la colestasis. En otro trabajo europeo prospectivo realizado a 41 pacientes con traumatismo torácico o craneoencefálico y con cirugía gastrointestinal, urológica o ginecológica se observó que ninguno de los paciente con niveles plasmáticos normales de albúmina desarrollaron colestasis frente al 51,2% de los pacientes con valores de albúmina plasmática inferiores a 3 gr/dl en los que si se constató disfunción hepática ( $p < 0,05$ ). Los autores también encontraron una correlación significativa entre niveles de albumina sérica y precocidad de la aparición de la colestasis.<sup>82</sup>

En los dos trabajos, las conclusiones a las que llegan los autores son que el estado de desnutrición podría estar implicado en la etiopatogenia de la colestasis ya que en ambos estudios se excluía la enfermedad hepática previa como causa de reducción de la síntesis de albumina.<sup>82,83</sup> Ambas publicaciones fueron realizadas en la década de los años 80, donde la albumina plasmática era considerada un marcador de desnutrición.

Hoy en día se conoce que en presencia de inflamación, la albumina y la prealbúmina tienen una escasa sensibilidad y especificidad como marcadores nutricionales y se las considera unas proteínas reactantes de fase aguda negativas y por lo tanto unos marcadores inflamatorios.<sup>188-190</sup>

Con posterioridad, en el año 2012, Badia y cols<sup>19</sup> observaron en 80 pacientes adultos hospitalizados con NPT que los niveles descendidos de prealbúmina se asociaban de forma significativa con valores elevados de bilirrubina total. En este caso, los autores consideraron a la prealbúmina como un marcador de estado hipermetabólico.

En nuestro trabajo se puso de manifiesto que la albumina plasmática era el factor de riesgo con mayor importancia pronóstica en el desarrollo de colestasis no ocurriendo lo mismo en el caso de la prealbúmina, probablemente por la limitación del tamaño muestral al disponer de datos de esta proteína en solo 75 pacientes.

Dentro de las situaciones clínicas que cursan con un estado de inflamación sistémica y que se han relacionado con la aparición de disfunción hepática, la **sepsis** es el factor etiológico que más ampliamente ha sido demostrado y citado.<sup>19,48,185,191,192</sup>

En estudios experimentales se ha observado que la infusión de TNF $\alpha$  a ratas a las que se les administra NPT provoca hiperglucemia, azoemia y colestasis sugiriendo que el TNF $\alpha$  causa una disfunción metabólica y multisistémica comparable a los efectos de la sepsis clínica.<sup>193,194</sup>

En humanos, también se ha documentado que la sepsis se asocia con el desarrollo de colestasis en diferentes poblaciones de enfermos que reciben NPT tanto a corto como a largo plazo.

En los pacientes neonatos y adultos ingresados en UCI, la sepsis juega un papel fundamental en la aparición de la colestasis relacionada con la NPT. En un estudio

multicéntrico de ámbito nacional donde se analizó a 725 adultos críticos se observó, en el análisis multivariante, que la sepsis en el momento de ingreso (OR=1,76; p< 0,02) era uno de los principales factores de riesgo para el desarrollo de disfunción hepática.<sup>48</sup>

Resultados semejantes han sido recientemente publicados en neonatos críticos.<sup>195</sup>

En pacientes adultos no críticos españoles que reciben NPT a corto plazo también se ha documentado que la sepsis es el más potente factor de riesgo asociado a alteraciones de los test de función hepática.<sup>19</sup>

En pacientes pediátricos con fallo intestinal y NPT a largo plazo, Diamond y cols<sup>196</sup> también han observado que por cada episodio séptico, existe un riesgo 3 veces superior de desarrollar disfunción hepática.

La aparición de una situación séptica en pacientes que reciben NPT habitualmente suele tener su origen en procesos infecciosos abdominales o en bacteriemias asociadas al catéter venoso central, siendo, ambas infecciones factores de riesgo independientes para el desarrollo de enfermedad hepática.<sup>75,197,198</sup>

El mecanismo etiopatogénico por el cual la sepsis induce colestasis no ha sido claramente establecido pero se ha propuesto que la sepsis causa una respuesta inflamatoria en el hígado debida a la liberación de citoquinas proinflamatorias activadas por las endotoxinas de las bacterias Gram negativas. Algunas de estas citoquinas como el TNF $\alpha$  y la IL-1 $\beta$  pueden alterar la expresión y la función de los transportadores biliares con la consiguiente reducción en la captación y excreción de los ácidos biliares que terminan acumulándose en el hígado.<sup>84-87</sup>

Existen otras situaciones clínicas donde la inflamación causa o contribuye a la aparición de colestasis asociada a la NPT como es el caso de la cirugía<sup>199</sup>, la enfermedad inflamatoria intestinal<sup>77</sup> y otras enfermedades digestivas<sup>200</sup>.



Se ha documentado una asociación significativa entre **cirugía** y disfunción hepática en pacientes a los que se les administra NPT.<sup>201,202</sup>

En neonatos quirúrgicos que reciben NPT durante al menos 14 días, la incidencia de colestasis es frecuente pudiendo ocurrir hasta en el 60% de los casos.<sup>203</sup> Champion y cols<sup>199</sup>, realizaron un estudio retrospectivo en 207 neonatos a los que se les infundió NPT durante más de 7 días y demostraron, después de ajustar por duración de la NPT, que la cirugía abdomino-pélvica y torácica era el principal factor de riesgo independiente para el desarrollo de colestasis transitoria (OR=4,6; p= 0,003). Sharef y cols<sup>195</sup> también han demostrado recientemente que la cirugía gastrointestinal es un factor de riesgo para la aparición de colestasis asociada a la NPT en neonatos ingresados en unidades de cuidados intensivos. No se ha encontrado documentación donde se evalúe si la cirugía puede estar implicada en el desarrollo de disfunción hepática de los pacientes adultos que reciben NPT a corto plazo.

La **enfermedad inflamatoria intestinal** también ha sido identificada como un factor de riesgo de disfunción hepática. Se han publicado desde casos aislados, donde el tratamiento empleado en la enfermedad inflamatoria intestinal es capaz de revertir las alteraciones hepáticas observadas en enfermos con NPT, hasta otros estudios que ponen de manifiesto la relación existente entre ambos procesos.

Forrest y cols<sup>79</sup> documentaron el caso de un paciente con enfermedad de Crohn que desarrolló colestasis asociada a la NPT y que posteriormente se resolvió tras la infusión con infliximab, un anticuerpo monoclonal antiTNF $\alpha$ . Reimund y cols<sup>80</sup> observaron como la resección quirúrgica de un tramo de intestino inflamado en un paciente con enfermedad de Crohn que había desarrollado colestasis asociada a NPT, redujo la respuesta inflamatoria y normalizó los niveles FA y GGT a pesar de no haberse

realizado modificaciones en la composición de la NPT. En un estudio donde se analizó a 92 pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal que recibían NPT se observó que el 21% de estos pacientes ya presentaban alteraciones en más de un parámetro de función hepática antes del inicio de la NPT y el 50% de ellos presentaron elevaciones de los enzimas hepáticos tras la administración de la NPT.<sup>204</sup>

La disfunción hepática también puede ser observada en **otras enfermedades gastrointestinales**. Mok y cols<sup>200</sup> realizaron un análisis retrospectivo en 729 enfermos con NPT y objetivaron que los pacientes con enfermedades digestivas tenían mayor porcentaje de hiperbilirrubinemia y otras elevaciones en los test de función hepática que aquellos enfermos con enfermedades extradigestivas (25,2% vs 17,9%;  $p < 0,05$ ). Los pacientes con enfermedades del intestino delgado, tracto biliar y páncreas fueron los que presentaron mayores elevaciones en los parámetros hepáticos. Los autores también documentaron que la fistula gastrointestinal era una patología muy común entre los pacientes con disfunción hepática previa al inicio de la NPT. El síndrome de intestino corto es otra de las patologías digestivas que frecuentemente se han relacionado con el desarrollo de la disfunción hepática asociada a la NPT.<sup>21,200,205</sup>

En nuestro estudio, un 57,7% de los pacientes presentaron algún tipo de proceso infeccioso, fundamentalmente infección de la herida quirúrgica, bacteriemia por catéter e infección urinaria pero no cumplían de forma estricta los criterios de sepsis. No observamos una relación entre complicaciones infecciosas y desarrollo de colestasis (OR=1,33; IC 95%: 0,57-3,10;  $p > 0,1$ ) o progresión enzimática OR=1,21; IC 95%: 0,50-2,95;  $p > 0,1$ ). Pensamos que la asociación que hemos encontrado entre algunos marcadores de respuesta inflamatoria sistémica y la presencia de colestasis podría ser debida, en nuestro caso, al estado de estrés metabólico generado por la cirugía

abdominal, el 50% de los pacientes, y a la inclusión de enfermedades digestivas que cursan con inflamación como la enfermedad inflamatoria intestinal y la pancreatitis aguda.

#### **6.2.1.3.2. Colestasis previa a la infusión de NPT**

También hemos observado que la presencia de colestasis antes del inicio de la administración de la NPT era otro de los factores de riesgo asociados al desarrollo de colestasis (OR=13,60; IC 95%: 0,81-226,1; p=0,022).

Escasos datos hemos encontrado acerca de la relación existente entre disfunción hepática previa a la infusión de NPT y desarrollo de enfermedad hepática asociada a la NPT ya que en la mayor parte de los estudios publicados en la literatura se excluían de forma sistemática a los enfermos que presentaban algún tipo de alteración de los test de función hepática antes del inicio de la NPT.

Wolfe y cols<sup>75</sup> publicaron un trabajo al final de los años 80 donde compararon las biopsias hepáticas de 93 pacientes que habían recibido NPT con un grupo control de 35 pacientes de similares características clínicas a los que no se les había administrado NPT. Los autores comprobaron una correlación positiva significativa entre las alteraciones histológicas encontradas y la presencia de enfermedad hepática preexistente y/o alteraciones en los test de función hepática antes del inicio de la NPT, esta relación no se observó con los componentes de la NPT.

Mok y cols<sup>200</sup> en un estudio retrospectivo realizado en los años 90 donde analizaron a 729 enfermos que recibieron NPT y en el que el 40-50% de ellos presentaban alteraciones en los test de función hepática antes del inicio de la NPT, observaron que la función hepática en este grupo de enfermos continuo deteriorándose durante la infusión de la NPT. Por el contrario la función hepática se mantuvo normal en el 90% de los

enfermos que no tenían alteraciones en los marcadores hepáticos previo al inicio de la administración de NPT. Los autores también documentaron mayores tasas de mortalidad, morbilidad y fracaso multiorgánico en los pacientes con disfunción hepática previa al inicio de NPT, especialmente en aquellos pacientes con elevación de la bilirrubina ( $p < 0,05$ ).

En nuestro caso también observamos un incremento porcentual significativamente mayor en los niveles de GGT al finalizar la infusión de la NPT en los pacientes que ya presentaban disfunción hepática antes del inicio de la NPT ( $2467,5 \pm 11350\%$  vs  $369,4 \pm 635,1\%$ ;  $p < 0,002$ ).

#### **6.2.1.3.3. HbA1c**

Los niveles elevados de HbA1c es otro de los factores de riesgo independientes para el desarrollo de colestasis que hemos objetivado en nuestro estudio (OR=2,29; IC 95%: 1,02-5,10;  $p=0,024$ ).

No se ha encontrado ningún estudio en la literatura donde se demuestre que la diabetes mellitus es un factor de riesgo para la aparición de colestasis asociada o no a la NPT. Por el contrario sí que está claramente documentada la relación entre diabetes mellitus tipo 2 y el desarrollo de esteatosis y esteatohepatitis no alcohólica.<sup>206</sup> Kwak y cols<sup>207</sup> analizaron a un grupo de 213 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y observaron una asociación significativa entre unos niveles de HbA1c  $> 7\%$  y la presencia de esteatohepatitis no alcohólica ( $p=0,014$ ).

La enfermedad hepática grasa no alcohólica es una enfermedad compleja modulada por factores genéticos, metabólicos y ambientales donde también interviene la microbiota intestinal y la endotoxemia portal. El aumento del tejido adiposo visceral y su vinculación con la resistencia a la insulina y el aumento de ácidos grasos libres son los

elementos centrales en la patogenia de la esteatosis hepática. Además, el estrés oxidativo, la disfunción mitocondrial, la endotoxemia portal y la liberación de mediadores proinflamatorios por parte del tejido adiposo son importantes factores que en conjunto contribuyen a la progresión del daño hepático en individuos genéticamente susceptibles.<sup>208</sup> Algunas situaciones coexistentes como la administración de NPT, una rápida pérdida de peso y el ayuno también han sido implicadas en la fisiopatología de esta enfermedad. El mecanismo etiopatogénico por el cual la NPT causa esteatosis hepática en estos enfermos parece estar relacionado con un excesivo aporte de calorías totales y de glucosa.<sup>28,49,187</sup>

#### **6.2.1.3.4. Hipertrigliceridemia**

El incremento porcentual en los valores plasmáticos de triglicéridos es otra de las alteraciones metabólicas observadas en nuestro trabajo que se ha asociado al desarrollo de progresión enzimática (OR=1,011; IC 95%: 1,001-1,021; p=0,013).

Pocos datos han sido encontrados en la literatura acerca del papel que la hipertrigliceridemia puede ejercer en la aparición de la disfunción hepática asociada a la NPT. Algún autor ha sugerido que la hipertrigliceridemia podría ser un factor precursor de las alteraciones hepáticas que se observan en los pacientes que reciben NPT, sobre todo de la esteatosis hepática, ya que en algunos casos ambas entidades coinciden durante la infusión de la NPT.<sup>111</sup>

Ha sido establecido el papel que la hipertrigliceridemia y otras alteraciones del metabolismo lipídico desempeñan en el desarrollo de la esteatosis y/o esteatohepatitis no alcohólica en pacientes sin NPT<sup>170,208</sup>. Se ha documentado que niveles plasmáticos de triglicéridos superiores a 150 mg/dl son un factor de riesgo independiente para la aparición de enfermedad hepática grasa no alcohólica en sujetos que no reciben NPT<sup>209</sup>.

El mecanismo de acción por el cual la hipertrigliceridemia está implicada en la fisiopatología de esta enfermedad hepática es el mismo que el descrito previamente para la diabetes y donde la inflamación juega un papel importante.<sup>208,210</sup>

En el caso de los pacientes con NPT, en un estudio realizado por Visschers y cols<sup>92</sup> donde se analizó a 102 pacientes con fistulas enterocutáneas de los cuales 92 pacientes fueron tratados con NPT, demostraron que las concentraciones plasmáticas de triglicéridos correlacionaban de forma significativa con los niveles de AST ( $p=0,002$ ), ALT ( $p=0,006$ ), GGT ( $p=0,036$ ), FA ( $p=0,029$ ), bilirrubina ( $p=0,004$ ) y glucosa ( $p<0,001$ ). Por el contrario los mismo autores, en otro estudio, evaluaron de forma prospectiva la retirada de una emulsión lipídica rica en soja en 40 pacientes con hipertrigliceridemia severa asociada a la NPT y observaron una reducción significativa de los niveles de triglicéridos ( $p<0,001$ ) y AST ( $p=0,049$ ) sin descensos significativos en los valores de ALT, FA, GGT, bilirrubina y glucosa. En este caso las concentraciones plasmáticas de triglicéridos no correlacionaron con los parámetros de función hepática ni con la glucosa ( $p=0,142$ ).<sup>111</sup> Los autores también documentaron que tras la retirada de la emulsión lipídica rica en PUFA omega-6 se obtuvo una reducción significativa de los valores de leucocitos ( $p=0,028$ ) junto con una elevación de la albúmina ( $p=0,027$ ) sugiriendo que la retirada de esta emulsión lipídica disminuye el daño hepatocelular y la inflamación sistémica.<sup>111</sup>

En pacientes con enfermedad hepática grasa no alcohólica se ha observado que un aumento de la ratio PUFA omega-6/omega-3 se ha asociado con una elevación de la producción de eicosanoides proinflamatorios y con una alteración de la función hepática y del tejido adiposo.<sup>211</sup> Se ha documentado que los ácidos grasos omega-3 pueden poseer un efecto beneficioso en la regulación del metabolismo lipídico hepático, en la

función del tejido adiposo y en la inflamación.<sup>212</sup>. Algunos autores han demostrado que el tratamiento con ácidos grasos omega-3 disminuye la lipogénesis de novo y la síntesis hepática de triglicéridos con la consiguiente mejoría clínica en los parámetros de función hepática y en la esteatosis valorada mediante ecografía.<sup>172,173,213</sup>

Referente al empleo de emulsiones lipídicas enriquecidas con omega-3 en pacientes con NPT, Lee y cols<sup>152</sup> compararon de forma retrospectiva a un grupo de 18 niños con colestasis asociada a NPT a los que se les administró una emulsión lipídica enriquecida en aceite de pescado frente a un grupo de 59 niños de las mismas características que continuaron con una emulsión lipídica basada en aceite de soja. En este estudio se observó un descenso significativo en los niveles de triglicéridos en el caso de la emulsión lipídica rica en aceite de pescado frente al mantenimiento de los niveles de triglicéridos en el caso del aceite de soja ( $p < 0,001$ ). Los autores también demostraron que estos cambios en los valores de triglicéridos correlacionaban positivamente con los niveles de bilirrubina e inversamente con los valores de albumina ( $p < 0,001$ ). Lee y cols<sup>153</sup> analizaron a 79 niños con colestasis asociada a NPT y observaron que la sustitución de una emulsión lipídica rica en aceite de soja por una rica en aceite de pescado se asoció a una reducción del 51,7% en las concentraciones plasmáticas de triglicéridos ( $p < 0,0001$ ) junto con un descenso en los valores de bilirrubina total (7,9 mg/dl vs 0,5 mg/dl;  $p < 0,0001$ ) y PCR (1,3 mg/dl vs 0,2 mg/dl;  $p < 0,0001$ ).

### **6.2.2. DISFUNCION HEPATICA EN PACIENTES CON FUNCION HEPATICA NORMAL PREVIA A LA INFUSION DE NPT**

Cuando en un análisis de sensibilidad excluimos a los pacientes que presentaban alteración de los parámetros de hepática previa al inicio de la administración de NPT hemos observado que los factores predictores de disfunción hepática en este grupo de

enfermos eran los mismos que los mencionados previamente: la administración de grasas en la NPT, los niveles de albúmina y de HbA1c, la duración de la NPT y el incremento porcentual en los valores de triglicéridos.

### **6.2.3. HIPERTRIGLICERIDEMIA**

---

Entre los objetivos de nuestro estudio también figuraba el conocer cuáles eran los factores predictores de otra de las principales complicaciones metabólicas asociadas a la NPT como es la hipertrigliceridemia.

De la misma forma que ha ocurrido con la disfunción hepática, hemos observado que en el desarrollo de la hipertrigliceridemia asociada con la NPT están implicados una combinación de factores de riesgo relacionados con algún componente de la NPT y con el enfermo, sobre todo con su situación clínica metabólica. Esta observación coincide con los resultados publicados por la amplia mayoría de los autores.<sup>8,10,14,28,73,181</sup>

#### **6.2.3.1. Factores relacionados con los componentes de la NPT**

##### **6.2.3.1.1. Aporte de hidratos de carbono**

En nuestro trabajo hemos constatado que un aporte de glucosa en la NPT superior a 3,1 gr/Kg/día es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de hipertrigliceridemia (OR=4,81; IC 95%: 1,38-16,76; p=0,010).

La administración de una excesiva cantidad de calorías en forma de glucosa se ha asociado con la presencia de hipertrigliceridemia.<sup>157</sup> Tappy y cols<sup>214</sup> randomizaron a 16 pacientes a recibir una NPT normocalórica normoproteica que contenía un 75% de glucosa frente a una NPT que solo contenía el 15% de glucosa y observaron una mayor elevación en los niveles plasmáticos de glucosa, insulina y triglicéridos (p<0,05) y un mayor incremento de la lipogénesis de novo (17,4% vs 3,3%; p<0,05) en los enfermos a



los que se les había administrado la NPT que aportaba un 75% de glucosa. Meguid y cols<sup>47</sup> randomizaron a 88 pacientes a los que se les infundió una NPT que contenía o un aporte calórico exclusivo con glucosa o la sustitución de un tercio de las calorías procedentes de la glucosa por grasa. Los autores documentaron un descenso significativo de los niveles de triglicéridos entre el inicio y el final de la NPT con la formula en la que se había sustituido parte del aporte calórico de la glucosa por grasa (129 mg/dl vs 71,5 mg/dl;  $p < 0,05$ ) mientras que los valores de triglicéridos aumentaron con la NPT que solo contenía glucosa (97 mg/dl vs 134 mg/dl;  $p < 0,05$ ).

El mecanismo por el cual un excesivo aporte de glucosa causa hipertrigliceridemia parece estar relacionado con un incremento en las concentraciones plasmáticas de insulina. La infusión de una cantidad elevada de glucosa genera un aumento de la secreción de insulina la cual estimula la síntesis hepática de ácidos grasos (lipogénesis de novo) con la consiguiente producción de triglicéridos hepáticos. Por otro lado la hiperinsulinemia inhibe a la enzima carnitina aciltransferasa limitando la oxidación mitocondrial de los ácidos grasos conduciendo todo ello a la síntesis y liberación hepática de triglicéridos y VLDL lo que genera hipertrigliceridemia.<sup>45,157,158</sup>

Se ha documentado que el aporte continuo durante las 24 horas de la NPT puede predisponer a este estado de hiperinsulinismo y al desarrollo de hipertrigliceridemia.<sup>46</sup> Por el contrario la administración cíclica de la NPT ha demostrado ser capaz de reducir las concentraciones plasmáticas de triglicéridos.<sup>159</sup>

#### **6.2.3.1.2. Emulsión lipídica**

Otro de los nutrientes implicados en el desarrollo de la hipertrigliceridemia que ocurre en los pacientes que reciben NPT son las emulsiones lipídicas.<sup>8</sup> Varios factores relacionados con las emulsiones lipídicas han sido propuestos en la etiopatogenia de la

esta complicación metabólica entre los que cabe destacar la dosis lipídica, la velocidad de infusión, el contenido de fosfolípidos y el tipo de ácidos grasos infundidos<sup>121</sup>.

Las **dosis lipídicas** actualmente recomendadas por las guías Europeas varían desde 0,7 hasta 1,5 gr/Kg/día, incluso para pacientes con pancreatitis y no deberían ser sobrepasadas.<sup>110,114</sup> Estos aportes están muy lejos de la dosis máxima de 2,5 gr/Kg/día recomendada hasta hace no mucho tiempo en EEUU.<sup>1,109</sup>

Se ha observado que la administración de una dosis lipídica superiores a 2 gr/Kg/día se relaciona con la presencia de hipertrigliceridemia.<sup>122</sup> Aportes inferiores a 2gr/Kg/día también pueden causar hipertrigliceridemia en pacientes adultos que reciben NPT. En un estudio multicéntrico español se demostró que la infusión en la NPT de una cantidad de grasa superior a 1,5 gr/Kg/día se asociaba con un aumento del riesgo de desarrollar hipertrigliceridemia (OR=3,03; IC 95%: 0,81-21,45).<sup>93</sup>

En nuestro trabajo, un aporte lipídico superior a 0,9 gr/Kg/día no se asoció con la presencia de hipertrigliceridemia (OR=0,79; IC 95%: 0,32-1,92; p>0,1) y podría ser considerada una dosis segura para evitar la aparición de esta complicación. Estos resultados concuerdan con una revisión realizada por Miles y cols<sup>90</sup> donde opinan que la hipertrigliceridemia en pacientes con NPT puede ser relativamente controlada limitando el aporte lipídico a 0,7-1,2 gr/Kg/día.

Referente a la **velocidad de infusión** de las emulsiones lipídicas, se ha documentado que una perfusión superior a 0,125 gr/Kg/hora se relaciona con el desarrollo de hipertrigliceridemia.<sup>109,112,123</sup>

Iriyama y cols<sup>215</sup> documentaron que para evitar la aparición de hipertrigliceridemia, la tasa de infusión de las emulsiones lipídicas LCT/MCT no debe superar la velocidad de 0,1 gr/Kg/hora. Algunos autores recomiendan no exceder una tasa de infusión 0,05-0,06

g/kg/h.<sup>90</sup> Se ha demostrado que, comparada con la infusión cíclica, la infusión continua durante 24 horas mejora más la oxidación lipídica y el perfil plasmático de ácidos grasos con menos efectos deletéreos en la función del sistema retículo-endotelial.<sup>216</sup>

El **contenido de fosfolípidos** y la **ratio FL/TG** de las emulsiones lipídicas es otro de los factores implicados en el desarrollo de la hipertrigliceridemia.<sup>121</sup> En varias publicaciones se ha demostrado que las emulsión al 20% o 30% que poseen una ratio FL/TG baja se asocian con menor riesgo de aparición de hipertrigliceridemia que las emulsiones lipídicas al 10% (ratio FL/TG mas alta).<sup>131,217-219</sup>

En nuestro caso, estas dos últimas variables no fueron analizadas al considerar que las emulsiones lipídicas empleadas en el estudio presentaban bajo riesgo de hipertrigliceridemia ya que se trataba de emulsiones al 20% (ratio FL/TG = 0,06) y se administraron de forma continua durante 24 horas a una velocidad de infusión inferior a 0,05 gr/Kg/hora.

### **6.2.3.2. Factores relacionados con el enfermo**

Se han descrito otros factores de riesgo que predisponen al desarrollo de hipertrigliceridemia que no se encuentran directamente relacionados con la NPT sino que dependen de la situación clínica o metabólica del enfermo o del tratamiento empleado. Entre estos factores destacan el estado inflamatorio, la insuficiencia renal, la pancreatitis, la obesidad, las alteraciones del metabolismo hidrocarbonado, la insuficiencia hepática y las fistulas enterocutáneas.<sup>8,91-93,103,112</sup>

#### **6.2.3.2.1. Obesidad y niveles iniciales de triglicéridos**

En nuestro trabajo hemos constatado que el IMC (OR=1,21; IC 95%: 1,04-1,40; p=0,004) y los niveles iniciales de triglicéridos plasmáticos (OR=5,47; IC 95%: 1,81-

16,53;  $p < 0,001$ ) se asocian de forma significativa con el desarrollo de hipertrigliceridemia.

Está bien establecida la relación existente entre la obesidad y las alteraciones en el metabolismo lipídico.

Kao y cols<sup>98</sup> analizaron a 66 pacientes adultos que recibieron NPT durante más de 7 días cuya emulsión lipídica era LCT/MCT la cual aportaba el 25% de las calorías totales y demostraron una correlación significativa entre los valores iniciales de triglicéridos, el IMC y los niveles de adiponectina con el desarrollo de hipertrigliceridemia.

Frazer y cols<sup>95</sup> analizaron a 287 pacientes adultos que recibieron una media de 45 gr de grasa en la NPT y observaron que las concentraciones medias de triglicéridos durante la infusión de la NPT eran significativamente más bajas en los pacientes con un IMC  $< 16 \text{ Kg/m}^2$  que en aquellos pacientes con un IMC  $> 16 \text{ Kg/m}^2$  a pesar de la mayor tasa de infusión lipídica que recibieron los sujetos con un IMC  $< 16 \text{ Kg/m}^2$  (107 mg/dl vs 124 mg/dl;  $p = 0,016$ ). También documentaron que, tras ajustar por tasa de infusión lipídica, existía una clara correlación entre niveles de triglicéridos e IMC ( $p < 0,0001$ ) y entre concentraciones de triglicéridos y grasa visceral ( $p < 0,05$ ). Estos mismos autores analizaron a un grupo de pacientes con trasplante de medula ósea y encontraron una correlación entre niveles iniciales de triglicéridos y niveles de triglicéridos durante la infusión de NPT (resultados no publicados). Por el contrario, en una población de 102 pacientes con fistulas enterocutáneas, Visschers y cols<sup>111</sup> no encontraron asociación entre IMC e hipertrigliceridemia.

#### **6.2.3.2.2. Alteración del metabolismo hidrocarbonado**

Los trastornos en el metabolismo de los hidratos de carbono también han sido asociados con la presencia de hipertrigliceridemia en pacientes a los que se les administra NPT.

En un estudio llevado a cabo por Llop y cols<sup>93</sup> donde se incluyó a 260 pacientes que recibieron NPT y a los que se les aportó una dosis lipídica media de 0,83 gr/Kg/día, se demostró que unos niveles plasmáticos de glucemia superiores 180 mg/dl se asociaban de forma significativa con el desarrollo de hipertrigliceridemia (OR=2,63; b, 0,06). En otro estudio español realizado a 116 pacientes a los que se les administró una emulsión lipídica con LCT/MCT a dosis de 1 gr/Kg/día también se observó que la hiperglucemia era un factor de riesgo para la aparición de hipertrigliceridemia (73,2% vs 43,5%;  $p<0,05$ ).<sup>97</sup> En el estudio citado previamente de Kao y cols<sup>98</sup> se encontró una correlación significativa entre niveles de insulina e hipertrigliceridemia pero por el contrario, estos autores no observaron asociación entre niveles de glucosa e hipertrigliceridemia.

En nuestros enfermos no se ha constatado una asociación entre las diferentes variables relacionadas con el metabolismo de los hidratos de carbono como son los niveles plasmáticos de glucosa, insulina, HbA1c o la insulinoresistencia y la presencia de hipertrigliceridemia.

Se ha postulado que en la etiopatogenia de la hipertrigliceridemia se encuentra implicado el fenómeno de insulinoresistencia que ocurre en la obesidad y también en ciertas situaciones de agresión metabólica como el estrés quirúrgico y la infección. En presencia de insulinoresistencia se produce un aumento del flujo de ácidos grasos libres hacia el hígado provenientes de la hidrólisis de los triglicéridos en el tejido adiposo al no inhibirse la enzima lipasa. Este exceso de ácidos grasos libres provoca un aumento de la síntesis hepática de triglicéridos y partículas VLDL ricas en triglicéridos que posteriormente son liberadas a la circulación.

Además en el tejido adiposo y en el músculo existe una reducción de la actividad de la LPL con la consiguiente reducción del aclaramiento plasmático de estas partículas.<sup>121</sup>

### 6.2.3.2.3. Otras situaciones clínicas y fármacos

Existen algunas enfermedades subyacentes o el empleo de ciertos fármacos que han sido implicados en el desarrollo de la hipertrigliceridemia asociada a la NPT cuya base etiopatogénica común es una disminución de la actividad de la LPL y la consiguiente reducción del aclaramiento plasmático de las emulsiones lipídicas empleadas en la NPT.<sup>8</sup>

Muy citado ha sido el estudio prospectivo multicéntrico español publicado en 2003 por Llop y cols<sup>93</sup> donde analizaron a una amplia población de pacientes adultos hospitalizados con NPT y documentaron que la **sepsis** (OR=4,48; b, 0,24), la **insuficiencia renal** (OR=10,56; b, 1,70), la **pancreatitis aguda** (OR=4,38; b, 0,64), la administración de **corticoides** a dosis superiores a 0,5 mg/Kg (OR=7,98; b, 0,97) y el tratamiento con **heparina** a dosis superiores a 3 mg/kg/día eran factores de riesgo independientes para el desarrollo de hipertrigliceridemia en pacientes que reciben NPT.

Visschers y cols<sup>111</sup> también documentaron que la sepsis (OR=4,50; IC 95%: 1,77-11,40; p=0,002), las **enfermedades inflamatorias** (OR=1,21; IC 95%: 1,04-1,40; p=0,004) y las **fistulas enterocutáneas de alto debito** (OR=6,21; IC 95%: 1,08-35,69; p=0,026) eran predictores independientes para la aparición de hipertrigliceridemia.

Resultados similares fueron observados por Bosó y cols<sup>97</sup> al describir una asociación entre **insuficiencia hepática**, insuficiencia renal y tratamiento con corticoides con la aparición de hipertrigliceridemia en pacientes que reciben NPT.

El empleo de algunos fármacos inmunosupresores como la **ciclosporina** y el **tacrolimus** también se ha relacionado con un aumento de los valores plasmáticos de triglicéridos en pacientes con trasplante renal, hepático y de medula osea.<sup>220,221</sup>

En nuestros enfermos no se observó asociación entre diferentes marcadores indicadores de inflamación e hipertrigliceridemia. No se pudieron analizar otras situaciones clínicas ni el tratamiento farmacológico debido a la limitación del tamaño muestral ya que el número de pacientes con pancreatitis, insuficiencia renal, fistulas enterocutáneas y tratamiento con corticoides y heparina era escaso.

### **6.3. EFECTO DE LAS EMULSIONES LIPIDICAS ENRIQUECIDAS EN ACIDOS GRASOS OMEGA-3**

Las propiedades biológicas que poseen los PUFA omega-3 los hace muy atractivos como fuente grasa para emplear cuando aparezcan complicaciones metabólicas asociadas a la NPT, como la disfunción hepática y la hipertrigliceridemia, así como para su prevención en aquellas situaciones clínicas donde existe mayor susceptibilidad a desarrollarlas como es el caso del enfermo quirúrgico o el crítico.

Se han propuestos varios mecanismos etiopatogénicos que intentarían explicar el potencial efecto beneficioso que las emulsiones lipídicas enriquecidas en aceite de pescado ejercen en ambas complicaciones metabólicas.

Se ha demostrado que los ácidos grasos omega-3 pueden inhibir la lipogénesis de novo y estimular la  $\beta$ -oxidación de los ácidos grasos libres en el hígado disminuyendo la síntesis y secreción hepática de partículas VLDL ricas en triglicéridos. Todo ello conduciría a una reducción del desarrollo de hepatoesteatosis e hipertrigliceridemia. Los ácidos grasos omega-3 también pueden modular la inflamación inhibiendo el TNF- $\alpha$  y reduciendo los niveles de citoquinas proinflamatorias y el daño hepático.<sup>44</sup> Además estas emulsiones lipídicas son ricas en tocoferoles que pueden favorecer la existencia de una menor inflamación y estrés oxidativo y no contienen fitosteroles, implicados en el desarrollo de colestasis.<sup>33</sup>

### **6.3.1. DISFUNCIÓN HEPÁTICA**

---

En nuestro estudio, el desarrollo de progresión enzimática fue menor en los pacientes a los que se les administró la emulsión lipídica enriquecida en ácidos grasos omega-3, aunque quedó fuera de la significación estadística (47,7% vs 67,7%;  $p=0,065$ ). En el análisis multivariante y tras ajustar para otros factores de confusión, el empleo del aceite de pescado se asoció con un descenso no significativo del riesgo de desarrollo de progresión enzimática (OR=0,46; IC 95%: 0,16-1,34;  $\chi^2=2,06$ ;  $p>0,1$ ). No obstante cuando la emulsión lipídica rica en ácidos grasos omega-3 se ajustó para el incremento porcentual de triglicéridos, se observó que estas emulsiones lipídicas reducían de forma significativa el riesgo de progresión enzimática (OR=0,38; IC 95%: 0,14-1,006;  $p=0,050$ ).

Nosotros empleamos una emulsión lipídica donde se combinaba LCT/MCT con PUFA omega-3 a una dosis de 0,1 gr/Kg/día. El no haber conseguido una significación estadística podría ser debido al limitado tamaño muestral, a que la emulsión lipídica con que se comparó los PUFA omega-3 no era LCT aislado sino LCT/MCT o a que la dosis empleada en nuestros enfermos era algo más baja que la referida en otros estudios.

Referente al efecto que estos ácidos grasos omega-3 pueden ejercer en los parámetros de función hepática en los pacientes que reciben NPT, los resultados publicados parecen prometedores aunque en algunas ocasiones son contradictorios y podrían depender de la dosis utilizada, del tipo de población a estudio (niños o adultos), de la combinación empleada de ácidos grasos en la emulsión lipídica o del tiempo de duración del tratamiento con PUFA omega-3.

La mayor parte de los estudios publicados en la literatura han sido realizados en niños con enfermedad hepática asociada a la administración de NPT de larga evolución y



parecen demostrar que las emulsiones lipídicas que contienen aceites de pescado, fundamentalmente en monoterapia, poseen un efecto beneficioso en esta población.<sup>38-42</sup>

La primera publicación donde se evaluó el empleo de estas emulsiones lipídicas fue en el año 2006 en el hospital pediátrico de Boston en 2 niños con fallo intestinal que presentaban colestasis asociada a la NPT. Esta complicación fue resuelta tras la sustitución del aceite de soja por el tratamiento con 1 gr/Kg/día de una emulsión lipídica rica en ácidos grasos omega-3. Uno de los niños fue retirado de la lista de trasplante hepático debido a la mejoría clínica observada.<sup>222</sup> Los mismos autores analizaron posteriormente a 18 niños con hepatopatía relacionada con la NPT que fueron tratados con 1 gr/Kg/día de una emulsión lipídica basada en aceite de pescado y los compararon con un grupo control histórico de 21 niños tratados con 1-4 gr/Kg/día de una emulsión rica en aceite de soja. En este estudio se demostró que el aceite de pescado podía revertir la disfunción hepática, normalizar los niveles de bilirrubina y mejorar la supervivencia de forma superior al aceite de soja.<sup>38</sup>

Puder y cols<sup>39</sup> estudiaron a 42 niños con colestasis asociada a la NPT a los que trataron con una emulsión lipídica basada en aceite de pescado y los compararon con un grupo control histórico de 49 pacientes tratados con una emulsión lipídica rica en soja y demostraron que el empleo del aceite de pescado se asociaba con una resolución de la colestasis 8,6 veces más rápida que los niños que recibía el aceite de soja. Los autores también demostraron una disminución significativa de la mortalidad y/o de la indicación de trasplante hepático en el grupo tratado con aceite de pescado (9,5% vs 34,7%;  $p=0,005$ ) así como un incremento de la supervivencia a pesar de que los niños tenían una exposición más larga a la NPT. Premkumar y cols<sup>42</sup> publicaron los resultados de 57 niños con disfunción hepática tratados con aceite de pescado y demostraron que la

colestasis fue resuelta en el 82,5% de ellos. Otros autores también han demostrado en pequeñas series de casos la resolución de la colestasis y la mejoría de la supervivencia tras la sustitución de las emulsiones lipídicas ricas en soja por aceite de pescado.<sup>40,41</sup>

Por el contrario, existen menos datos referentes al papel que el aceite de pescado puede ejercer en la disfunción hepática asociada a la NPT domiciliaria en pacientes adultos.

Solo se han encontrados 4 casos clínicos<sup>43,223-225</sup> y algún estudio<sup>29,148</sup> donde se han empleado emulsiones lipídicas enriquecidas en aceite de pescado para tratar a los pacientes adultos con enfermedad hepática asociada a NPT de larga duración. Zugasti y cols<sup>225</sup> han publicado en 2015 el caso de una mujer española de 44 años que desarrolló colestasis asociada a NPT domiciliaria. La paciente fue tratada durante un periodo de tiempo con una emulsión lipídica que contenía una mezcla de LCT/MCT/W3 (Lipoplus) y ante la falta de mejoría en la función hepática se sustituyó por otra emulsión lipídica compuesta por otra mezcla de LCT/MCT/oliva/W3 (SMOFlipid) sin obtener un resultado satisfactorio. Posteriormente el empleo en monoterapia de ácidos grasos omega-3 mejoró de forma llamativa los valores de bilirrubina total y directa, con una mejoría funcional hepática. Jurewitsch y cols<sup>223</sup> presentaron los resultados de una mujer de 75 años con colestasis asociada a la NPT y observaron como el tratamiento a dosis bajas de ácidos grasos omega-3 en monoterapia produjo una mejoría en los parámetros de función hepática, así como una disminución de la hepatomegalia y la desaparición de la colestasis intrahepática en la biopsia realizada a los 5 meses de iniciar el tratamiento. En todos los casos clínicos la mejoría de la función hepática se ha constatado en un período de 4-8 semanas, sin llegar a tener datos más allá de 16 meses de evolución.

Zu et al<sup>29</sup> analizaron a 15 pacientes adultos con síndrome de intestino corto que habían desarrollado colestasis crónica mientras recibían NPT con una emulsión lipídica rica en

soja y demostraron que la sustitución parcial del aceite de soja por aceite de pescado a dosis de 0,15-0,20 gr/Kg/día redujo de forma significativo los niveles de bilirrubina total y directa ( $p < 0,001$ ) y de ALT ( $p = 0,039$ ) tras 4 semanas de tratamiento. Los autores también observaron una disminución marcada del grado de inflamación y colestasis en las biopsias hepáticas analizadas. Klek y cols<sup>148</sup> realizaron un estudio multicéntrico, controlado doble ciego en 73 paciente con intestino corto que precisaron NPT y se les randomizó a recibir una emulsión lipídica compuesta por una mezcla de LCT/MCT/oliva/W3 ( $n = 34$ ) o una emulsión de soja ( $n = 39$ ) durante 4 semanas. Los autores demostraron que, comparado con el aceite de soja, la emulsión lipídica LCT/MCT/oliva/W3 disminuyó de forma significativa las concentraciones de AST ( $p = 0,049$ ), ALT ( $p = 0,027$ ) y bilirrubina total ( $p = 0,043$ ).

En el caso de los pacientes adultos que reciben NPT a corto plazo, el empleo de estas emulsiones lipídicas enriquecidas en aceite de pescado podría resultar beneficioso en la prevención de la disfunción hepática asociada a la NPT fundamentalmente de los pacientes quirúrgicos, aunque en algunas ocasiones los resultados encontrados son contradictorios.

Heller y cols<sup>226</sup> realizaron un estudio prospectivo en 44 pacientes que habían sido sometidos a cirugía mayor abdominal y los randomizaron a recibir una NPT que aportaba 1 gr/Kg/día de aceite de soja ( $n = 20$ ) o una combinación de aceite de soja (0,8 gr/Kg/día) y pescado (0,2 gr/Kg/día) ( $n = 24$ ) y demostraron que, comparado con el aceite de soja, la adicción del aceite de pescado redujo de forma significativa los niveles de ALT ( $p = 0,04$ ), AST ( $p = 0,001$ ) y bilirrubina ( $p = 0,04$ ) al 5º día postoperatorio. Por el contrario, Wichmann y cols<sup>154</sup> estudiaron a 256 pacientes sometidos a cirugía mayor abdominal y los randomizaron a recibir una NPT que contenía una mezcla de ácidos

grasos LCT/MCT/W3 igual que la de nuestro trabajo (n=127) o una NPT que contenía aceite de soja (n=129) durante 5 días en el periodo postoperatorio. En esta caso no se observaron diferencias significativas en los parámetros de función hepática tras el empleo de ambas emulsiones lipídicas.

Piper y cols<sup>145</sup> demostraron en un estudio controlado doble ciego que las emulsiones lipídicas que aportan una mezcla de LCT/MCT/oliva/W3, cuando se comparan con una mezcla LCT/oliva, reducen de forma significativa los parámetros de función hepática al 5º día del postoperatorio en 44 pacientes sometidos a cirugía mayor abdominal. Matéu y cols<sup>146</sup> no observaron mejoría en los parámetros de función hepática cuando sustituían una emulsión LCT/oliva por una emulsión LCT/MCT/oliva/W3 en 38 pacientes adultos que presentaron hipertrigliceridemia moderada durante la infusión de NPT.

En un reciente metaanálisis donde se evaluaron 6 ensayos clínicos que incluían a 306 pacientes postoperatorios se demostró que, cuando se compara con una emulsión LCT o con una mezcla LCT/oliva, el empleo de una emulsión lipídica LCT/MCT/oliva/W3 se asocia de forma significativa con niveles más bajos en los parámetros de función hepática.<sup>227</sup> Estos resultados no fueron significativos cuando se comparó la emulsión LCT/MCT/oliva/W3 con una emulsión LCT/MCT.<sup>227</sup>

En otro metaanálisis publicado en 2012 por Pradelli y cols<sup>156</sup> donde analizaron 23 ensayos clínicos que incluían 1500 pacientes críticos o con cirugía electiva y que comparaban el empleo de una NPT que contenía diferentes emulsiones lipídicas enriquecidas en PUFA omega-3 (LCT/W3, LCT/MCT/W3, LCT/MCT/oliva/W3) con otras emulsiones lipídicas estándar (LCT, LCT/MCT, LCT/oliva) encontraron una reducción significativa en los marcadores de inflamación y en los niveles plasmáticos de AST y ALT con el empleo de las emulsiones enriquecidas en PUFA omega-3.

Son necesarios ensayos clínicos bien diseñados y con potencia estadística donde se evalúen la dosis más adecuada y cuál sería la combinación más apropiada con otros ácidos grasos o si estas emulsiones enriquecidas en aceite de pescado deben ser empleados en monoterapia.

### **6.3.2. HIPERTRIGLICERIDEMIA**

---

Referente a la hipertrigliceridemia, en nuestro estudio hemos observado que al igual que ha ocurrido con la progresión enzimática, la administración de la emulsión lipídica enriquecida en aceite de pescado se asoció con un descenso no significativo del riesgo de hipertrigliceridemia (OR=0,61; IC 95%: 0,21-1,76; p>0,1). Cuando se evaluó la asociación entre incremento porcentual de triglicéridos y el empleo de ácidos grasos omega-3 y tras ajustar para factores de confusión como IMC y niveles iniciales de triglicéridos, los ácidos grasos omega-3 se asociaron con un incremento un 11,25% menor de los valores de triglicéridos (no significativo).

Se han encontrado varios estudios publicados en la literatura acerca del posible efecto beneficioso que una emulsión lipídica enriquecida en aceite de pescado puede ejercer en la hipertrigliceridemia que ocurre en niños y adultos que reciben NPT durante un periodo prolongado de tiempo.<sup>29,96,152,153</sup>

Gura y cols<sup>96</sup> documentaron el caso de un niño de 12 años que había desarrollado una hipertrigliceridemia de 628 mg/dl tras recibir 2 meses una NPT que aportaba 1gr/Kg/día de aceite de soja. Los autores observaron una reducción significativa de los niveles de triglicéridos hasta valores de 118 mg/dl al mes de sustituir el aceite de soja por otra emulsión lipídica que contenía como única fuente grasa el aceite de pescado a dosis de 0,7-1gr/Kg/día. Le y cols<sup>153</sup> analizaron a 79 niños dependientes de NPT y demostraron que la sustitución de una emulsión lipídica rica en soja por otra que contenía

exclusivamente PUFA omega-3 a dosis de 1 gr/Kg/día se asoció con una disminución significativa en los niveles de triglicéridos al mes de tratamiento (147 mg/dl vs 71 mg/dl;  $p < 0,0001$ ). Otros autores han documentado similares resultados en población pediátrica con NPT prolongada.<sup>152</sup>

Estos resultados no parecen ser tan concluyentes en relación a los pacientes adultos a los que se les administra NPT durante un periodo prolongado de tiempo. Algunos autores han demostrado una disminución no significativa en los niveles de triglicéridos tras la adición durante un mes de una dosis de 0,15-0,20 gr/Kg/día de aceite de pescado a una emulsión lipídica que contenía LCT (202 mg/dl vs 96 mg/dl;  $p > 0,05$ ).<sup>29</sup> Otros autores no han encontrado diferencias significativas en los niveles de triglicéridos al comparar durante 4 semanas el empleo de una emulsión lipídica LCT/MCT/oliva/W3 con otra emulsión con un contenido único en LCT.<sup>148</sup>

También se han encontrado resultados contradictorios acerca del papel que estas emulsiones lipídicas ricas en PUFA omega-3 pueden ejercer en el perfil lipídico de los pacientes adultos que reciben NPT a corto plazo.

Cuando se revisan los estudios publicados en la literatura referente a la misma emulsión lipídica empleada en nuestro trabajo (LCT/MCT/W3), hemos encontrado dos artículos para analizar. Wichmann y cols<sup>154</sup> randomizaron a un amplio grupo de pacientes quirúrgicos a recibir durante 5 días una emulsión LCT/MCT/W3 o una emulsión LCT. En este trabajo los autores observaron unos niveles significativamente más bajos de triglicéridos plasmáticos en el grupo de pacientes a los que se les infundió la emulsión que contenía LCT/MCT/W3 ( $p = 0,0027$ ). Simoens y cols<sup>155</sup> compararon la administración durante 5 horas de una emulsión lipídica LCT/MCT/W3 con una emulsión LCT/MCT 4 días consecutivos en 8 pacientes normolipémicos y demostraron

un aclaramiento plasmático más rápido de los triglicéridos infundidos en el grupo de pacientes que recibieron la mezcla de aceites LCT/MCT/W3 ( $p < 0,0001$ ).

Referente a la otra mezcla lipídica que contiene aceite de pescado (LCT/MCT/oliva/W3), también se han encontrado algunos resultados donde se analiza el efecto de esta emulsión sobre la hipertrigliceridemia. En un estudio español publicado por Matéu y cols<sup>146</sup> se evaluó a 36 pacientes adultos que presentaban cifras de triglicéridos superiores a 250 mg/dl durante la infusión de una NPT que contenía una emulsión lipídica compuesta por LCT/oliva. Los autores demostraron que la sustitución de esta emulsión por una mezcla LCT/MCT/oliva/W3 produjo una reducción media significativa de 71 mg/dl en los niveles plasmáticos de triglicéridos (295 mg/dl vs 222 mg/dl;  $p < 0,001$ ).<sup>146</sup> En un metaanálisis reciente se ha observado que, comparado con el aceite de soja, los pacientes a los que se les infunde una emulsión LCT/MCT/oliva/W3 presentan unos niveles plasmáticos más bajos de VLDL ( $p < 0,05$ ).<sup>227</sup>

En el metaanálisis publicado por Pradelli y cols<sup>156</sup> y que ha sido expuesto previamente no se encontraron diferencias significativas en los valores de triglicéridos plasmáticos con el empleo de la emulsión enriquecida en omega-3.





## **7. CONCLUSIONES**

---



1. Los principales factores predictores de colestasis en pacientes adultos hospitalizados no críticos que reciben NPT a corto plazo fueron, por orden de importancia pronóstica, los valores bajos de albúmina, un aporte lipídico en la NPT superior a 0,9 g/kg/día, la presencia de colestasis inicial y los niveles elevados de HbA1c.
2. Los principales factores predictores de hipertrigliceridemia en pacientes adultos hospitalizados no críticos que reciben NPT a corto plazo fueron, por orden de importancia pronóstica, los valores de triglicéridos iniciales elevados, un IMC alto y un aporte de hidratos de carbono en la NPT superior a 3,1 g/kg/día.
3. El empleo de una emulsión lipídica enriquecida en PUFA omega-3 no redujo el riesgo de desarrollo de colestasis, pero tuvo un efecto protector, en el límite de la significación estadística, sobre el riesgo de progresión de los valores enzimáticos durante el seguimiento y sobre el riesgo de aparición de hipertrigliceridemia.
4. El incremento de triglicéridos fue un predictor significativo del riesgo de progresión enzimática, apoyando su papel como variable intermedia en el riesgo de disfunción hepática inducida por la NPT.
5. La presencia de colestasis al inicio de la administración de NPT incrementó 13,6 veces el riesgo de desarrollar colestasis al finalizar la infusión de NPT. No obstante el riesgo de progresión enzimática fue casi un 70% menor en pacientes con colestasis inicial. Este dato apoya la seguridad de la utilización de NPT en pacientes con disfunción hepática inicial.
6. Un análisis de sensibilidad con exclusión de los pacientes con disfunción hepática inicial no alteró los resultados obtenidos.



## **8. BIBLIOGRAFÍA**

---



1. ASPEN Board of Directors and the clinical guidelines task force. Guidelines for the use of Parenteral and Enteral Nutrition in Adult and Pediatric Patients: Administration of Specialized Nutrition Support. JPEN. 2002; 26 (supl 1): 18SA-20SA.
2. Elman R. Parenteral replacement of protein with the amino-acids of hydrolyzed casein. Ann Surg. 1940; 112:594-602.
3. Wretling A. The pharmacological basis for the use of fat emulsions in intravenous nutrition. Acta Chir Scand Suppl. 1964; 325:31-3.
4. Dudrick SJ, Rhoads JE. Total intravenous feeding. Sci Am. 1972; 226:73-80.
5. Jeejeebhoy KN, Zohrab WJ, Langer B, Phillips MJ, Kuksis A, Anderson GH. Total parenteral nutrition at home for 23 months, without complication, and with good rehabilitation. A study of technical and metabolic features. Gastroenterology. 1973; 65:811-20.
6. Braga M, Ljungqvist O, Soeters P, Fearon K, Weimann A, Bozzetti F. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: Surgery. Clin Nutr. 2009; 28:378-86.
7. Singer P, Berger MM, Van den Berghe G, Biolo G, Calder P, Forbes A, et al. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: intensive care. Clin Nutr. 2009; 28:387-400.
8. Ukleja A, Romano MM. Complications of parenteral nutrition. Gastroenterol Clin North Am. 2007; 36:23-46.
9. Freund HR. Abnormalities of liver function and hepatic damage associated with total parenteral nutrition. Nutrition. 1991; 7:1-5.
10. Fisher RL. Hepatobiliary abnormalities associated with total parenteral nutrition. Gastroenterol Clin North Am. 1989; 18:645-66.

11. Kumpf VJ. Parenteral nutrition-associated liver disease in adult and pediatric patients. *Nutr Clin Pract.* 2006; 21: 279-90.
12. Peden VH, Witzleben CL, Skelton MA. Total parenteral nutrition. *J Pediatr.* 1971; 78:180-1.
13. Salvino R, Ghanta R, Seidner DL, Mascha E, Xu Y, Steiger E. Liver failure is uncommon in adults receiving long-term parenteral nutrition. *J Parent Enteral Nutr.* 2006; 30:202-8.
14. Moreno Villares J.M. Complicaciones hepáticas asociadas al uso de nutrición parenteral. *Nutr Hosp.* 2008; 23(Supl. 2):25-33.
15. Lindor KD, Fleming CR, Abrams A, Hirschhorn MA. Liver function values in adults receiving total parenteral nutrition. *JAMA.* 1979; 241: 2398–400.
16. Clarke PJ, Ball MJ, Kettlewell MG. Liver function tests in patients receiving parenteral nutrition. *J Parenter Enteral Nutr.* 1991; 15: 54–9.
17. Pallarés R, Sitges-Serra A, Fuentes J, Jaurrieta E, Guardia J, Fernández-Nogués F, et al. Factores etiopatogénicos posiblemente implicados en la disfunción hepática asociada a la nutrición parenteral: estudio prospectivo en 104 pacientes adultos. *Med Clin (Barc).* 1984; 83:832-6.
18. Servia L, Schoenenberger JA, Trujillano J, Badia M, Rodríguez-Pozo A. Factores de riesgo de la disfunción hepática asociada a la nutrición parenteral. *Med Clin. (Barc).* 2009; 132:123–7.
19. Badia-Tahull MB, Leiva-Badosa E, Llop-Talaverón J, Figueras-Suriol A, Quirante-Cremades A, Tubau-Molas M, et al. Liver function test alterations associated with parenteral nutrition in hospitalized adult patients; incidence and risk factors. *Nutr Hosp.* 2012; 27:1279-85.



20. Luman W, Shaffer JL. Prevalence, outcome and associated factors of deranged liver function tests in patients on home parenteral nutrition. *Clin Nutr.* 2002; 21: 337–43.
21. Cavicchi M, Beau P, Crenn P, Degott C, Messing B. Prevalence of liver disease and contributing factors in patients receiving home parenteral nutrition for permanent intestinal failure. *Ann Intern Med.* 2000; 132: 525–32.
22. Cuerda C, Cambor M, Bretón I, García-Peris P. Seguimiento a largo plazo de la nutrición parenteral domiciliaria en un hospital general: complicaciones y calidad de vida. *Nutr. Hosp.* 2002; 17:15-21.
23. Sondheimer JM, Asturias E, Cadnapaphornchai M. Infection and cholestasis in neonates with intestinal resection and long-term parenteral nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1998; 27:131–7.
24. Kelly DA. Liver complications of pediatric parenteral nutrition: epidemiology. *Nutrition.* 1998; 14:153-7.
25. Beale EF, Nelson RM, Bucciarelli RL, Donnelly WH, Eitzman DV. Intrahepatic cholestasis associated with parenteral nutrition in premature infants. *Pediatrics.* 1979; 64:342–7.
26. Kelly DA. Intestinal failure-associated liver disease: what do we know today? *Gastroenterology.* 2006; 130:70-7.
27. Btaiche IF, Khalidi N. Parenteral Nutrition-associated liver complications in children. *Pharmacotherapy.* 2002; 22:188-211.
28. Lloyd DA, Gabe SM. Managing liver dysfunction in parenteral nutrition. *Proceedings of the Nutrition Society.* 2007; 66: 530–8.

29. Xu Z, Li Y, Wang J, Wub B, Li J. Effect of omega-3 polyunsaturated fatty acids to reverse biopsy-proven parenteral nutrition-associated liver disease in adults. *Clin Nutr.* 2012; 31: 217-23.
30. Clayton PT, Whitfield P, Iyer K. The role of phytosterols in the pathogenesis of liver complications of pediatric parenteral nutrition. *Nutrition.* 1998; 14:158-64.
31. Llop JM, Virgili N, Moreno-Villares JM. Phytosterolemia in parenteral nutrition patients: implications for liver disease development. *Nutrition.* 2008; 24:1145-52.
32. Clayton PT, Bowron A, Mills KA, Massoud A, Casteels M, Milla J. Phytosterolemia in children with parenteral nutrition-associated cholestatic liver disease. *Gastroenterology.* 1993; 105:186-13.
33. Nandivada P, Carlson SJ, Chang MI, Cowan E, Gura KM, Puder M. Treatment of parenteral nutrition-associated liver disease: The role of lipid emulsions. *Adv Nutr.* 2013; 4:711-7.
34. Carpentier YA, Richelle M, Haumont D, Deckelbaum RJ. New developments in fat emulsions. *Proc Nutr Soc.* 1990; 49: 375–80.
35. Angsten G, Finkel Y, Lucas S, Kassa AM, Paulsson M, Lilja HE. Improved outcome in neonatal short bowel syndrome using parenteral fish oil in combination with v-6/9 lipid emulsions. *J Parenter Enteral Nutr.* 2012; 36:587–95.
36. Fallon EM, Le HD, Puder M. Prevention of parenteral nutrition-associated liver disease: role of  $\omega^3$  fish oil. *Curr Opin Organ Transplant.* 2010; 15:334–40.
37. Muhammed R, Bremner R, Protheroe S, Johnson T, Holden C, Murphy MS. Resolution of parenteral nutrition-associated jaundice on changing from a soybean oil emulsion to a complex mixed-lipid emulsion. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012; 54:797–802.

38. Gura KM, Lee S, Valim C, Zhou J, Kim S, Modi BP, Arsenault DA, Strijbosch RAM, Lopes S, Duggan C, et al. Safety and efficacy of a fish-oil-based fat emulsion in the treatment of parenteral nutrition-associated liver disease. *Pediatrics*. 2008; 121:678–86.
39. Puder M, Valim C, Meisel JA, Le HD, de Meijer VE, Robinson EM, et al. Parenteral fish oil improves outcomes in patients with parenteral nutrition-associated liver injury. *Ann Surg*. 2009; 250:395–402.
40. Chung PHY, Wong KKY, Wong RMS, Tsoi NS, Chan KL, Tam PKH. Clinical experience in managing pediatric patients with ultra-short bowel syndrome using omega-3 fatty acid. *Eur J Pediatr Surg*. 2010; 20:139–42.
41. Cheung HM, Lam HS, Tam YH, Lee KH, Ng PC. Rescue treatment of infants with intestinal failure and parenteral nutrition-associated cholestasis (PNAC) using a parenteral fish-oil-based lipid. *Clin Nutr*. 2009; 28:209–12.
42. Premkumar MH, Carter BA, Hawthorne KM, King K, brams SA. High rates of resolution of cholestasis in parenteral nutrition-associated liver disease with fish oil-based lipid emulsion monotherapy. *J Pediatr*. 2012; 162:793–8.
43. Venecourt-Jackson E, Hill SJ, Walmsley RS. Successful treatment of parenteral nutrition-associated liver disease in an adult by use of a fish oil-based lipid source. *Nutrition*. 2013; 29: 356–8.
44. Mayer K, Meyer S, Reinholz-Muhly M. Short-time infusion of fish oil-based lipid emulsions, approved for parenteral nutrition, reduces monocyte proinflammatory cytokine generation and adhesive interaction with endothelium in humans. *J Immunol* 2003; 171:4837–43.
45. Li S, Nussbaum MS, Teague D, Gapen CL, Dayal R, Fischer JE. Increasing dextrose concentrations in total parenteral nutrition (TPN) causes alterations in

- hepatic morphology and plasma levels of insulin and glucagon in rats. *J Surg Res.* 1988; 44: 639–48.
- 46.** Hwang TL, Lue MC, Chen LL. Early use of cyclic TPN prevents further deterioration of liver functions for the TPN patients with impaired liver function. *Hepatology.* 2000; 47: 1347–50.
- 47.** Meguid MM, Akahoshi MP, Jeffers S, Hayashi RJ, Hammond WG. Amelioration of metabolic complications of conventional total parenteral nutrition. A prospective randomized study. *Arch Surg.* 1984; 119: 1294–8.
- 48.** Grau T, Bonet A, Rubio M, Mateo D, Farré M, Acosta JA, et al. Liver dysfunction associated with artificial nutrition in critically ill patients. *Crit Care.* 2007; 11:R10.
- 49.** Buchmiller CE, Kleiman-Wexler RL, Ephgrave KS, Booth B, Hensley CE. Liver dysfunction and energy source: results of a randomized clinical trial. *J Parent Enteral Nutr.* 1993; 17:301-6.
- 50.** Messing B, Colombel JF, Heresbach D, Chazouilleres O, Galian A. Chronic cholestasis and macronutrient excess in patients treated with prolonged parenteral nutrition. *Nutrition.* 1992; 8:30–6.
- 51.** Vileisis RA, Inwood RJ, Hunt CE. Prospective controlled study of parenteral nutrition-associated cholestatic jaundice: effect of protein intake. *J Pediatr.* 1980. 96: 893–7.
- 52.** Chawla RK, Berry CJ, Kutner MH, Rudman D. Plasma concentrations of transsulfuration pathway products during nasoenteral and intravenous hyperalimentation of malnourished patients. *Am J Clin Nutr.* 1985; 42: 577–84.

53. Moukarzel AA, Dahlstrom KA, Buchman AL, Ament ME. Carnitine status of children receiving long-term total parenteral nutrition: a longitudinal prospective study. *J Pediatr.* 1992; 120: 759–762.
54. Buchman AL. Choline deficiency during parenteral nutrition in humans. *Nutr Clin Pract.* 2003; 18: 353–8.
55. Vinton NE, Laidlaw SA, Ament ME, Kopple JD. Taurine concentrations in plasma, blood cells, and urine of children undergoing long-term total parenteral nutrition. *Pediatr Res.* 1987; 21: 399–403.
56. Vinton NE, Laidlaw SA, Ament ME, Kopple JD. Taurine concentrations in plasma and blood cells of patients undergoing long-term parenteral nutrition. *Am J Clin Nutr.* 1986; 44: 398–404.
57. Karpati G, Carpenter S, Engel AG, Watters G, Allen J, Rothman S, et al. The syndrome of systemic carnitine deficiency. Clinical, morphologic, biochemical, and pathophysiologic features. *Neurology.* 1975; 25:16–24.
58. Bowyer BA, Miles JM, Haymond MW, Fleming CR. L-carnitine therapy in home parenteral nutrition patients with abnormal liver tests and low plasma carnitine concentrations. *Gastroenterology.* 1988; 94: 434–8.
59. Buchman AL, Moukarzel A, Jenden DJ, Roch M, Rice K, Ament ME. Low plasma free choline is prevalent in patients receiving long term parenteral nutrition and is associated with hepatic aminotransferase abnormalities. *Clin Nutr.* 1993; 12, 33–7.
60. Buchman AL, Sohel M, Moukarzel A. Plasma choline in normal newborns, infants, toddlers, and in very low- birth-weight neonates requiring total parenteral nutrition. *Nutrition.* 2001; 17; 18–21.

- 61.** Buchman AL, Dubin M, Jenden D, Moukarzel A, Roch MH, Rice K, et al. Lecithin increases plasma free choline and decreases hepatic steatosis in long-term total parenteral nutrition patients. *Gastroenterology*. 1992; 102: 1363–70.
- 62.** Buchman AL, Ament ME, Sohel M, Dubin M, Jenden DJ, Roch M, et al. Choline deficiency causes reversible hepatic abnormalities in patients receiving parenteral nutrition: proof of a human choline requirement: a placebo-controlled trial. *J Parenter Enteral Nutr*. 2001; 25: 260–8.
- 63.** Spencer AU, Yu S, Tracy TF. Parenteral nutrition- associated cholestasis in neonates: multivariate analysis of the potential protective effect of taurine. *J Parenter Enteral Nutr*. 2005; 29: 337–43.
- 64.** Lourenco R, Camilo ME. Taurine: a conditionally essential amino acid in humans? An overview in health and disease. *Nutr Hosp*. 2002; 17: 262-70.
- 65.** González-Contreras J, Villalobos Gámez JL, Gómez-Sánchez AI, García-Almeida JM, Enguix Armanda, Rius Díaz F. Cholestasis induced by total parenteral nutrition; effects of the addition of Taurine (Tauramin®) on hepatic function parameters; possible synergistic action of structured lipids (SMOFlipid®). *Nutr Hosp*. 2012; 27:1900-7.
- 66.** Richardson TJ, Sgoutas D. Essential fatty acid deficiency in four adult patients during total parenteral nutrition. *Am J Clin Nutr*. 1975; 28: 258–63.
- 67.** Barbier J, Gineste D, Kraimps JL, Benand P, Carretier M, Beau P, et al. Hepatobiliary complications of total parenteral nutrition. *Chirurgie*. 1992; 118: 47–53.
- 68.** Luman W, Shaffer JL. Prevalence, outcome and associated factors of deranged liver function tests in patients on home parenteral nutrition. *Clin Nutr*. 2002; 21: 337–43.

69. Langrehr JM, Reilly MJ, Banner B, Warty VJ, Lee KK, Schraut WH. Hepatic steatosis due to total parenteral nutrition: the influence of short-gut syndrome, refeeding, and small bowel transplantation. *J Surg Res.* 1991; 50: 335–43.
70. Lauro A, Zanfi C, Ercolani G. Recovery from liver dysfunction after adult isolated intestinal transplantation without liver grafting. *Transplant Proc.* 2006; 38; 3620–4.
71. Greenberg GR, Wolman SL, Christofides ND, Bloom SR, Jeejeebhoy KN. Effect of total parenteral nutrition on gut hormone release in humans. *Gastroenterology.* 1981; 80: 988–93.
72. O’Keefe SF. Bacterial overgrowth and liver complications in short bowel intestinal failure patients. *Gastroenterology.* 2006; 130: 67S-69S.
73. Martínez Faedo C, Laborda González L, Virgili Casas N y grupo de trabajo NADYA-SENPE. Complicaciones hepatobiliares asociadas a la Nutrición Parenteral Domiciliaria (NPD). *Nutr Hosp.* 2011; 26:579-88.
74. Riordan SM, McIver CJ, Willimas R. Liver damage in human small intestinal bacterial overgrowth. *Am J Gastroenterol.* 1998; 93:234-7.
75. Wolfe BM, Walker BK, Shaul DB, Wong L, Ruebner BH. Effect of total parenteral nutrition on hepatic histology. *Arch Surg.* 1988; 123: 1084–90.
76. Beath SV, Papadopoulo DA, Khan AR, Buick RG, Corkery JJ, Gornall P, et al. Parenteral nutrition-related cholestasis in post-surgical neonates: multivariate analysis of risk factors. *J Pediatr Surg.* 1996; 31:604-6.
77. Kusters A, Karpen SJ. The role of inflammation in cholestasis: clinical and basic aspects. *Semin Liver Dis.* 2010; 30: 186–94.
78. Abad-Lacruz A, González-Huix F, Esteve M. Liver function tests abnormalities in patients with inflammatory bowel disease receiving artificial nutrition: a

- prospective randomized study of total enteral nutrition vs total parenteral nutrition. *JPEN*. 1990; 14:618-21.
- 79.** Forrest EH, Oien KA, Dickson S, Galloway D, Mills PR. Improvement in cholestasis associated with total parenteral nutrition after treatment with an antibody against tumour necrosis factor alpha. *Liver*. 2002; 22:317–32.
- 80.** Reimund JM, Duclos B, Arondel Y, Baumann R. Persistent Inflammation and Immune Activation Contribute to Cholestasis in Patients Receiving Home Parenteral Nutrition. *Nutrition*. 2001; 17: 300-4.
- 81.** DeMauro SA, Kilpatrick LE, Gerdes JS, Abbasi S. Early Inflammatory Markers for Prediction of Cholestasis in Very-Low-Birth-Weight Infants. *Neonatology*. 2012; 102:229-34.
- 82.** Kalfarentzos F, Vagenas K, Spiliotis J, Androulakis J. The Role of Hypoalbuminemia in the Development of the TPN-Associated Cholestasis. *Clin Nutr*. 1986; 5:193-5.
- 83.** Nanji AA, Anderson FH. Relationship between serum albumin and parenteral nutrition-associated cholestasis. *J Parenter Enteral Nutr*. 1984; 8:438–9.
- 84.** Mulder J, Karpen SJ, Tietge UJ, Kuipers F. Nuclear receptors: mediators and modifiers of inflammation-induced cholestasis. *Front Biosci*. 2009; 14:2599–630.
- 85.** Geier A, Fickert P, Trauner M. Mechanisms of disease: mechanisms and clinical implications of cholestasis in sepsis. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*. 2006; 3:574–85.
- 86.** Trauner M, Fickert P, Stauber R. Inflammation-induced cholestasis. *J Gastroenterol Hepatol*. 1999; 14:946–59.



- 87.** Trauner M, Wagner M, Fickert P, Zollner G. Molecular regulation of hepatobiliary transport systems: clinical implications for understanding and treating cholestasis. *J Clin Gastroenterol.* 2005; 39 (Suppl 2):S111–24.
- 88.** El Kasmi KC, Anderson AL, Devereaux MW, Vue PM, Zhang W, Setchell KD, et al. Phytosterols Promote Liver Injury and Kupffer Cell Activation in Parenteral Nutrition–Associated Liver Disease. *Sci Transl Med.* 2013; 9:206-30.
- 89.** Rovira Guasch R, Raventós Estellè A, Martí-Henneberg R, Closa Monasterolo R. Afectación hepática por nutrición parenteral en recién nacidos prematuros. *An Esp Pediatr.* 1997; 47: 528-30.
- 90.** Miles JM, Park Y, Harris WS. Lipoprotein lipase and triglyceride-rich lipoprotein metabolism. *Nutr Clin Practice.* 2001; 16: 273-9.
- 91.** Devaud JC, Berger MM, Pannatier A. Hypertriglyceridemia: a potential side effect of propofol sedation in critical illness. *Intensive Care Med.* 2012; 38:1990-8.
- 92.** Visschers RGJ, Olde Damink SWM, Schreurs M, Winkens B, Soeters PB, van Gemert WG. Development of hypertriglyceridemia in patients with enterocutaneous fistulas. *Clin Nutr.* 2009; 28:313-7.
- 93.** Llop J, Sabin P, Garau M, Burgos R, Perez M, Masso J, et al. The importance of clinical factors in parenteral nutrition-associated hypertriglyceridemia. *Clin Nutr.* 2003; 22:577-83.
- 94.** Palova S, Charvat J, Kvapil M. Comparison of soybean oil– and olive oil–based lipid emulsions on hepatobiliary function and serum triacylglycerols level during realimentation. *J Int Med Res.* 2008; 36:587-93.
- 95.** Frazee EN, Nystrom EM, McMahon MM, Williamson EE, Miles JM. Relationship Between Triglyceride Tolerance, Body Mass Index, and Fat Depots

- in Hospitalized Patients Receiving Parenteral Nutrition. JPEN 2014 Jun 11.  
[Epub ahead of print]
96. Gura K, Strijbosch R, Arnold S, C McPherson, Puder M. The Role of an Intravenous Fat Emulsion Composed of Fish Oil in a Parenteral Nutrition-Dependent Patient With Hypertriglyceridemia. *Nutr Clin Pract.* 2007; 22:664-72.
  97. Bosó V, Vazquez A, Dumitrescu A, Lopez E, Font I, Poveda J. Incidence of hypertriglyceridemia in patients with total parenteral nutrition in a university hospital. *Clin Nutr.* 2011; 30 (sup 1): S154.
  98. Kao AW, Lee CH, Huang SF, Shan YS, Hsieh HL, Lin PW, et al. Total parenteral nutrition-associated hypertriglyceridemia increases morbidity of patients with total parenteral nutrition. *Clin Nutr.* 2011; 30 (sup 1): S43.
  99. Llop-Talaveron J, Gracia-Garcia B, Machi- Ribes JJ, Perayre-Badia M, Badia-Tahull MB, Jodar-Masanés R. Pharmaceutical interventions in metabolic and nutritional follow-up of surgical patients receiving parenteral nutrition. *Fam Hosp.* 2008; 32:216-25.
  100. Mateu-de Antonio J, Grau S, Luque S, Marin-Casino M, Albert I, Ribes E. Comparative effects of olive oil-based and soyabean oil-based emulsions on infection rate and leucocyte count in critically ill patients receiving parenteral nutrition. *Br J Nutr.* 2008; 99:846-54.
  101. Venus B, Prager R, Patel CB, Sandoval, Sloan P, Smith RA et al. Cardiopulmonary effects of intralipid infusion in critically ill patients. *Crit Care Med.* 1988; 16:587-90.
  102. Hexeberg S, Hessevik I. intravenous lipid infusion results in myocardial lipid droplet accumulation combined with reduced myocardial performance in heparinized rabbits. *Acta Physiol Scand.* 1995; 153:159:68.

- 103.**Hartl WH, Jauch KW, Parhofer K, Rittler P and Working group for developing the guidelines for parenteral nutrition of The German Association for Nutritional Medicine. Complications and monitoring-guidelines on parenteral nutrition, Chapter 11. Ger Med Sci. 2009; 7:Doc22.
- 104.**Nordenström J, Jarstrand C, Wiernik A. decreased chemotactic and random migration of leukocytes during intralipid infusion. Am J Clin Nutr. 1979; 32:2416-22.
- 105.**Mesotten D, Swinnen JV, Vanderhoydonc F, Wouters PJ, Van den Berghe G. Contribution of circulating lipids to the improved outcome of critical illness by glycemic control with intensive insulin therapy. J Clin Endocrinol Metab. 2004; 89:219-26.
- 106.**Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients. N Engl J Med. 2001; 345:1359-67.
- 107.**Yuan G, Al-Shali KZ, Hegele RA. Hypertriglyceridemia: its etiology, effects and treatment. CMAJ. 2007; 176:1113-20.
- 108.**Reiner Z. The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. Eur Heart J. 2011; 32:1769-818.
- 109.**Mirtallo J, Canada T, Johnson D, Kumpf V, Petersen C, Sacks G et al. Task Force for the Revision of Safe Practices for Parenteral Nutrition. Safe practices for parenteral nutrition. JPEN. 2004; 28 (suppl 6):S39-70.
- 110.**Adolph M, Heller AR, Koch T, Koletzko B, Kreymann KG, Krohn K and Working group for developing the guidelines for parenteral nutrition of The

- German Association for Nutritional Medicine. Lipid emulsions guidelines on parenteral nutrition, Chapter 6. *Ger Med Sci.* 2009; 7:Doc22.
- 111.** Visschers RG, Olde Damink SW, Gehlen JM, Winkens B, Soeters PB, van Gemert WG. Treatment of hypertriglyceridemia in patients receiving parenteral nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2011;35:610-5.
- 112.** Btaiche IF, Khalidi N. Metabolic complications of parenteral nutrition in adults, part 1. *Am J Health Syst Pharm.* 2004; 61:1938-49.
- 113.** ASPEN Board of Directors and the clinical guidelines task force. Guidelines for the use of Parenteral and Enteral Nutrition in Adult and Pediatric Patients: Pancreatitis. *JPEN.* 2002; 26 (supl 1): 68SA-70SA.
- 114.** Gianotti L, Meier R, Lobo DN, Bassi C, Dejong CHC, Ockenga J, et al. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: Pancreas. *Clin Nutr.* 2009; 28:428-35.
- 115.** Trujillo EB, Young LS, Chertow GM, Randall S, Clemons T, Jacobs DO, et al. Metabolic and monetary costs of avoidable parenteral nutrition use. *J Parenter Enteral Nutr.* 1999; 23:109-13.
- 116.** Desport JC, Pelagatti V, Hoedt B, Lagarde A, Courat L, Sautereau D, et al. Utilisation d'un mélange de triglycérides chaînes longues et chaînes moyennes pour la nutrition parentérale en un hôpital universitaire: résultats d'un audit interne. *Gastroenterol Clin Biol.* 1998; 22:419-24.
- 117.** Goulet O. Lipid emulsions: dosage and monitoring. Education and critical practice program. 23 ESPEN Congress; Munich; 2001; p. 87-93.
- 118.** Rader DJ, Rosas S. Management of selected lipid abnormalities. Hypertriglyceridemia, low HDL cholesterol, lipoprotein (a). Thyroid and renal diseases, and post-transplantation. *Med Clin North Am.* 2000; 84:43-61.

- 119.** Carpentier YA. Intravascular metabolism of fat emulsions. *Clin Nutr.* 1989; 8:115-25.
- 120.** Ferezou J, Bach AC. Structure and metabolic fate of triacylglycerol and phospholipid-rich particles of commercial parenteral fat emulsions. *Nutrition.* 1999; 15:44-50.
- 121.** Llop J, Vuelta M, Sabin P y grupo de nutrición artificial de los servicios de Farmacia Hospitalaria de Cataluña. Triglicéridos y nutrición parenteral. *Endocrinol Nutr.* 2005; 52:290-6.
- 122.** Driscoll DF, Mirtallo J, Helms RA, Bistrain BR. Parenteral nutrition. A Pocket Guide. 2nd ed. USA: Mayne Pharma; 2005.
- 123.** Waitzberg DL, Torrinhas RS, Jacintho TM. New parenteral lipid emulsions for clinical use. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2006; 30:351-67.
- 124.** Nijveldt RJ, Tan AM, Prins HA. Use of a mixture of medium-chain triglycerides and long-chain triglycerides versus long-chain triglycerides in critically ill surgical patients: A randomized prospective double-blind study. *Clin Nutr.* 1998; 17:23-9.
- 125.** Dupont IE, Carpentier YA. Clinical use of lipid emulsions. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 1999; 2:139-45.
- 126.** Dahlan W, Richelle M, Kulapongse S. Modification of erythrocyte membrane lipid composition induced by a single intravenous infusion of phospholipid-triacylglycerol emulsions in man. *Clin Nutr* 1992; 11:255-62.
- 127.** Ferezou J, Lai N-T, Leray C. Lipid composition and structure of commercial parenteral emulsions. *Biochim Biophys Acta.* 1994; 1213:149-58.
- 128.** Nordenstrom J, Thorne A. Comparative studies on a new concentrated fat emulsion: Intralipid 30% vs. 20%. *Clin Nutr.* 1993; 12:160-7.

- 129.**Rotenberg M, Rubin M, Bor A. Physico-chemical characterization of Intralipid emulsions. *Biochim Biophys Acta*. 1991; 1086: 265–72.
- 130.**Abe M, Kawano M, Tashiro T, Yamamori H, Takagi K, Morishima Y, et al. Catabolism of lipoprotein-X induced by infusion of 10% fat emulsion. *Nutrition*. 1997; 13:417-21.
- 131.**Garcia-de-Lorenzo A, Lopez-Martinez J, Planas M, Chacon P, Montejo JC, Bonet A, et al. Safety and metabolic tolerance of a concentrated long-chain triglyceride lipid emulsion in critically ill septic and trauma patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2003; 27:208-15.
- 132.**Dennison AR, Ball M, Hands LJ, Crowe PJ, Watkins RM, Kettlewell M. Total parenteral nutrition using conventional and medium-chain triglycerids: effect on liver function tests, complement, and nitrogen balance. *J Parenter Enteral Nutr*. 1988; 12:15-9.
- 133.**Wicklmayr M, Rett K, Dietze G, Mehnert H. Comparison of metabolic clearance rates of MCT/LCT and LCT emulsions in diabetics. *J Parenter Enteral Nutr*. 1988; 12:68-71.
- 134.**Chacón MP, Jiménez G, Salvadó J, Sabin P, Pascual C, Planas M. The effect of fatty emulsions with distinct triglyceride compositions on the lipid metabolism of septic patient. *Nutr Hosp*. 2000; 15:13-7.
- 135.**Chen FM, Wang JY, Sun LC, Juang RF, Huang TJ, Hsieh JS. Efficacy of medium-chain triglycerides compared with long-chain triglycerides in total parenteral nutrition in patients with digestive tract cancer undergoing surgery. *Kaohsiung J Med Sci*. 2005;21:487-94
- 136.**Ball MJ. Parenteral nutrition in the critically ill: use of a medium chain triglyceride emulsion. *Intensive Care Med*. 1993; 19:89-95.

- 137.** Socha P, Koletzko B, Demmelmair H, Jankowska I, Stajniak A, Bednarska-Makaruk M, et al. Short-term effects of parenteral nutrition of cholestatic infants with lipid emulsions based on medium-chain and long-chain triacylglycerols. *Nutrition*. 2007; 23:121-6.
- 138.** Sala-Vila A, Barbosa VM, Calder PC. Olive oil in parenteral nutrition. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2007; 10:165-74.
- 139.** Palova S, Charvat J, Kvapil M. Comparison of soybean oil- and olive oil-based lipid emulsions on hepatobiliary function and serum triacylglycerols level during realimentation. *J Int Med Res*. 2008; 36:587-93.
- 140.** Puiggros C, Sanchez J, Chacon P. Evolution of lipid profile, liver function, and pattern of plasma fatty acids according to the type of lipid emulsion administered in parenteral nutrition in the early postoperative period after digestive surgery. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2009; 33:501-12.
- 141.** Onar P, Yildiz BD, Yildiz EA, Besler T, Abbasoglu O. Olive oil-based fat emulsion versus soy oil-based fat emulsion in abdominal oncologic surgery. *Nutr Clin Pract*. 2011; 26:61-5.
- 142.** García-de-Lorenzo A, Denia R, Atlan P, Martinez-Ratero S, Le Brun A, Evard D, et al. Parenteral nutrition providing a restricted amount of linoleic acid in severely burned patients: a randomised double-blind study of an olive oil-based lipid emulsion v. medium/long-chain triacylglycerols. *Br J Nutr*. 2005;94:221-30
- 143.** Schlotzer E, Kanning U. Elimination and tolerance of a new parenteral lipid emulsion (SMOF): a double-blind crossover study in healthy male volunteers. *Ann Nutr Metab*. 2004; 48:263-8.

- 144.**Antebi H, Mansoor O, Ferrier C. Liver function and plasma antioxidant status in intensive care unit patients requiring total parenteral nutrition: comparison of 2 fat emulsions. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2004; 28:142-8.
- 145.**Piper SN, Schade I, Beschmann RB, Maleck WH, Boldt J, Rohm KD. Hepatocellular integrity after parenteral nutrition: comparison of a fish oil containing lipid emulsion with an olive-soybean oil-based lipid emulsion. *Eur J Anaesthesiol.* 2009; 26:1076-82.
- 146.**Mateu-de Antonio J, Florit-Sureda M. New Strategy to Reduce Hypertriglyceridemia During Parenteral Nutrition While Maintaining Energy Intake. *JPEN.* 2014 Sep 11. (Epub ahead of print)
- 147.**Mertes N, Grimm H, Furst P, Stehle P. Safety and efficacy of a new parenteral lipid emulsion (SMOFlipid) in surgical patients: a randomized, double-blind, multicenter study. *Ann Nutr Metab.* 2006; 50:253-9.
- 148.**Klek S, Chambrier C, Singer P. Four-week parenteral nutrition using a third generation lipid emulsion (SMOFlipid) a double-blind, randomised, multicentre study in adults. *Clin Nutr.* 2013; 32:224-31.
- 149.**McKenney JM, Sica D. Role of prescription omega-3 fatty acids in the treatment of hypertriglyceridemia. *Pharmacotherapy.* 2007; 27:715-28.
- 150.**Berge RK, Madsen L, Vaagenes H, Tronstad KJ, Gottlicher M, Rustan AC. In contrast with docosahexaenoic acid, eicosapentaenoic acid and hypolipidaemic derivatives decrease hepatic synthesis and secretion of triacylglycerol by decreased diacylglycerol acyltransferase activity and stimulation of fatty acid oxidation. *Biochem J.* 1999; 343:191-7.



- 151.**Siddiqui RA, Shaikh SR, Sech LA, Yount HR, Stillwell W, Zaloga GP. Omega 3-fatty acids: health benefits and cellular mechanisms of action. *Mini Rev Med Chem.* 2004; 4:859–71.
- 152.**Lee SI, Valim C, Johnston P, Le HD, Meisel J, Arsenault DA, et al. Impact of fish oil-based lipid emulsion on serum triglyceride, bilirubin, and albumin levels in children with parenteral nutrition-associated liver disease. *Pediatr Res.* 2009; 66:698-703.
- 153.**Le HD, de Meijer VD, Robinson EM, Zurakowski D, Potemkin AK, Arsenault DA et al. Parenteral fish-oil-based lipid emulsion improves fatty acid profiles and lipids in parenteral nutrition-dependent children. *Am J Clin Nutr.* 2011; 94:749–58.
- 154.**Wichmann MW, Thul P, Czarnetzki HD, Morlion BJ, Kemen M, Jauch KW. Evaluation of clinical safety and beneficial effects of a fish oil containing lipid emulsion (Lipoplus, MLF541): Data from a prospective, randomized, multicenter trial. *Crit Care Med.* 2007; 35:700–6.
- 155.**Simoens CM, Deckelbaum RJ, Massaut JJ, Carpentier YA. Inclusion of 10% fish oil in mixed medium-chain triacylglycerol–long chain triacylglycerol emulsions increases plasma triacylglycerol clearance and induces rapid eicosapentaenoic acid (20:5n-3) incorporation into blood cell phospholipids. *Am J Clin Nutr.* 2008; 88:282– 8.
- 156.**Pradelli L, Mayer K, Muscaritoli M, Heller AR. n-3 fatty acid-enriched parenteral nutrition regimens in elective surgical and ICU patients: a meta-analysis. *Critical Care.* 2012; 16:R184.
- 157.**Aarsland A, Chinkes D, Wolfe RR. Hepatic and whole-body fat synthesis in humans during carbohydrate overfeeding. *Am J Clin Nutr.* 1997;65:1774-82.

- 158.**Aarsland A, Chinkes D, Wolfe RR. Contributions of de novo synthesis of fatty acids to total VLDL-triglyceride secretion during prolonged hyperglycemia/hyperinsulinemia in normal man. *J Clin Invest.* 1996; 98:2008-17.
- 159.**Beau P, Meyran E, Chassin J, Matuchansky C. Cyclic parenteral nutrition in hospitalized adult patients: a 9-year experience. *Clin Nutr.* 1994; 13:22-8.
- 160.**Rader DJ, Rosas S. Management of selected lipid abnormalities. Hypertriglyceridemia, low HDL cholesterol, lipoprotein (a). Thyroid and renal diseases, and post-transplantation. *Med Clin North Am.* 2000; 84:43-61.
- 161.**Spitzer JJ, Bagby GJ, Meszaros K, Lang CH. Alterations in lipid and carbohydrate metabolism in sepsis. *J Parenter Enteral Nutr.* 1988; 12 (suppl 1):53S-58S.
- 162.**Lanza-Jacoby S, Phetteplace H, Sedkova N, Knee G. Sequential alterations in tissue lipoprotein lipase, triglyceride secretion rates, and serum tumor necrosis factor alpha during *Escherichia coli* bacteremic sepsis in relation to the development of hypertriglyceridemia. *Shock.* 1998; 9:46-51.
- 163.**Nonogaki K, Fuller GM, Fuentes NL, Moser AH, Staprans I, Grunfeld C, et al. Interleukin-6 stimulates hepatic triglyceride secretion in rats. *Endocrinology.* 1995; 136:2143-9.
- 164.**Chan JCN, Cockram CS. Disorders of metabolism. En: Davies DM, editor. *Textbook of adverse drug reactions.* 4th ed. New York: Oxford Medical Publications; 1991.
- 165.**Mateu-de Antonio J, Barrachina F. Propofol infusion and nutritional support. *Am J Health Syst Pharm.* 1997; 54:2515-6.

- 166.**Devlin JW, Lau AK, Tanios MA. Propofol associated hypertriglyceridemia and pancreatitis in the intensive care unit: an analysis of frequency and risk factors. *Pharmacotherapy*. 2005; 25:1348-52.
- 167.**Mateu J, Barrachina F. Hypertriglyceridemia associated with propofol sedation in critically ill patients. *Intensive Care Med*. 1996; 22:83-5.
- 168.**Miller LJ. Propofol for the long-term sedation of a critically ill patient. *Am J Crit Care*. 1997; 7:73-6.
- 169.**Roth MS, Martin AB, Katz JA. Nutritional implications of prolonged propofol use. *Am J Health Syst Pharm*. 1997; 54:694-5.
- 170.**Koruk M, Savaş MC, Yılmaz O. Serum lipids, lipoproteins and apolipoproteins levels in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *J Clin Gastroenterol*. 2003; 37:177-82.
- 171.**Alwayn IP, Gura K, Nose V, Zausche B, Javid P, Garza J et al. Omega-3 fatty acid supplementation prevents hepatic steatosis in a murine model of nonalcoholic fatty liver disease. *Pediatr Res*. 2005; 57:445–52.
- 172.**Davidson MH. Mechanisms for the hypotriglyceridemic effect of marine omega-3 fatty acids. *Am J Cardiol*. 2006; 98:27–33.
- 173.**Tai CC, Ding ST. N-3 polyunsaturated fatty acids regulate lipid metabolism through several inflammation mediators: mechanisms and implications for obesity prevention. *J Nutr Biochem*. 2010; 21: 357–63.
- 174.**Host WR, Serlin O, Rush BF. Hyperalimentation in chirrhotic patients. *Am J Surg*. 1972; 123:57–62.
- 175.**Quigley EM, Marsh MN, Shaffer JL, Markin RS. Hepatobiliary complications of total parenteral nutrition. *Gastroenterology*. 1993; 104:286–301.

- 176.**Robertson JF, Garden OJ, Shenkin A. Intravenous nutrition and hepatic dysfunction. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 1986; 10:172–6.
- 177.**Wagman LD, Burt ME, Brennan MF. The impact of total parenteral nutrition on liver function tests in patients with cancer. *Cancer.* 1982; 49:1249–57.
- 178.**Díaz de León González E, Gutiérrez Hermosillo H, Piquet Uscanga YO, García Vallejo C, Vázquez Martínez CA, G. Alvarado Zaldivar G et al. Factores de riesgo para las anomalías de enzimas hepáticas de la nutrición parenteral en un hospital de referencia de México. *Nutr Hosp.* 2011; 26:729-36.
- 179.**Nanji AA, Anderson FH. Sensitivity and specificity of liver function tests in the detection of parenteral nutrition-associated cholestasis. *J Parent Enteral Nutr.* 1985; 9:307-8.
- 180.**Mirtallo JM, Dasta JF, Kleinschmidt KC, Varon J. State of the art review: Intravenous fat emulsions: Current applications, safety profile, and clinical implications. *Ann Pharmacother.* 2010; 44:688-700.
- 181.**Shaffer JL. Hepatic complications of parenteral nutrition. *Clin Nutr.* 1995; 14:S59-S64.
- 182.**Allardyce DB. Cholestasis caused by lipid emulsions. *Surg Gynecol Obstet.* 1982; 154:641–7.
- 183.**Sax HC, Talamini MA, Brackett K, Fischer JE. Hepatic steatosis in total parenteral nutrition: failure of fatty infiltration to correlate with abnormal serum hepatic enzyme levels. *Surgery.* 1986; 100:697–704.
- 184.**Staun M, Pironi L, Bozzetti F, Baxter J, Forbes A, Joly F, et al. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: home parenteral nutrition (HPN) in adult patients. *Clin Nutr.* 2009; 28:467-79.

- 185.**Xu ZW, Li YS. Pathogenesis and treatment of parenteral nutrition-associated liver disease. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2012; 11:586-93.
- 186.**Mok KT. Etiology and outcome of total parenteral nutrition-induced hepatic dysfunction. *Am Surg.* 1993; 59:650-5.
- 187.**Putchakayala K, Polensky S, Fitzhugh J, Cohran V, Buchman A, Fryer J. An evaluation of the model for end-stage liver disease and serum C-reactive protein as prognostic markers in intestinal failure patients on parenteral nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2009; 33:55-61.
- 188.**Jensen GL. Inflammation as the key interface of the medical and nutrition universes: a provocative examination of the future of clinical nutrition and medicine. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2006; 30:453-63.
- 189.**Jensen GL, Bistrain B, Roubenoff R, Heimbürger DC. Malnutrition syndromes: a conundrum versus continuum. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2009; 33:710-16.
- 190.**White JV, Guenter P, Jensen GL. Consensus statement: Academy of Nutrition and Dietetics and the American Society for Parenteral and Enteral Nutrition: Characteristics recommended for the identification and documentation of Adult Malnutrition (Undernutrition). *JPEN J Parent Ent Nutr.* 2012; 36:275-83.
- 191.**Geier A, Fickert P, Trauner M. Mechanisms of disease: mechanisms and clinical implications of cholestasis in sepsis. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol.* 2006; 3:574–85.
- 192.**Chand N, Sanyal A. Sepsis-induced cholestasis. *Hepatology.* 2007; 45:230–41.
- 193.**Matsui J, Cameron RG, Kurian R, Kuo GC, Jeejeebhoy KN. Nutritional, hepatic, and metabolic effects of cachectin/tumor necrosis factor in rats receiving total parenteral nutrition. *Gastroenterology.* 1993; 104:235-38.

- 194.**Moseley RH, Wang W, Takeda H. Effect of endotoxin on bile acid transport in rat liver: a potential model for sepsis-associated cholestasis. *Am J Physiol.* 1996; 271:137-40.
- 195.**Sharef SW, Al-Sinani S, Al-Naamani K, Al-Zakwani I, Reyes ZS, Al-Ryiami H et al. Incidence and Risk Factors of Parenteral Nutrition Associated Cholestasis in Omani Neonates: Single centre experience. *Sultan Qaboos Univ Med J.* 2015;15:234-40.
- 196.**Diamond IR, de Silva NT, Tomlinson GA, Pencharz PB, Feldman BM, Moore AM, et al. The role of parenteral lipids in the development of advanced intestinal failure-associated liver disease in infants: a multiple-variable analysis. *J Parenter Enteral Nutr.* 2011; 35:596-602.
- 197.**Hermans D, Talbotec C, Lacaille F. Early central Catheter infections may contribute to hepatic fibrosis in children receiving long-term parenteral nutrition. *JPGN* 2007; 44: 459-63.
- 198.**Carter BA, Shulman RJ. Mechanisms of disease: update on the molecular etiology and fundamentals of parenteral nutrition associated cholestasis. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol.* 2007; 4:277-87.
- 199.**Champion V, Carbajal R, Lozar J, Girard I, Mitanchez D. Risk factors for developing transient neonatal cholestasis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012; 55:592-8.
- 200.**Mok KT. Etiology and outcome of total parenteral nutrition-induced hepatic dysfunction. *Am Surg.* 1993; 59:650-5.
- 201.**Aspirot A, Su W, Flageole H. Cholestasis associated with small bowel atresia: do we always need to investigate? *J Pediatr Surg.* 2007; 42:873–7.

- 202.**Beath SV, Davies P, Papadopoulou A. Parenteral nutrition-related cholestasis in postsurgical neonates: multivariate analysis of risk factors. *J Pediatr Surg.* 1996; 31:604–6.
- 203.**Christensen RD, Henry E, Wiedmeier SE. Identifying patients, on the first day of life, at high-risk of developing parenteral nutrition associated liver disease. *J Perinatol.* 2007; 27:284–90.
- 204.**Bengoa JM, Rosenberg IH. Pattern and prognosis of hepatic dysfunction during parenteral nutrition in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* 1982; 82:1016-21.
- 205.**Craig RM, Yokoo H. Severe hepatocellular reaction resembling alcoholic hepatitis with cirrhosis after massive small bowel resection and prolonged TPN. *Gastroenterology.* 1980; 79:131-7.
- 206.**Angulo P, Keach JC, Batts KP, Lindor KD. Independent predictors of liver fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology.* 1999; 30:1356-62.
- 207.**Kwak MS, Yim JY, Kim D, Park MJ, Lim SH, Yang JI et al. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with coronary artery calcium score in diabetes patients with higher HbA1c. *Diabetol Metab Syndr.* 2015; 28:7-28.
- 208.**Rinella ME. Nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review. *JAMA.* 2015; 313:2263-73.
- 209.**Srinivas M, Srinivasan V, Mohan MB, Varghese J, Venkataraman JA. Study of gender-wise risk association between fatty liver and metabolic syndrome components (Asia-Pacific criteria) in a South Indian urban cohort. *Indian J Gastroenterol.* 2015; 34:38-42.

- 210.**Yoon HJ, Cha BS. Pathogenesis and therapeutic approaches for non-alcoholic fatty liver disease. *World J Hepatol.* 2014; 6:800-11.
- 211.**Araya J, Rodrigo R, Videla LA, Thielemann L, Orellana M, Pettinelli P et al. Increase in long-chain polyunsaturated fatty acid n - 6/n - 3 ratio in relation to hepatic steatosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Clin Sci (Lond).* 2004;106:635-43.
- 212.**Scorletti E, Byrne CD. Omega-3 fatty acids, hepatic lipid metabolism, and nonalcoholic fatty liver disease. *Annu Rev Nutr.* 2013;33:231-48.
- 213.**Capanni M, Calella F, Biagini MR, Genise S, Raimondi L, Bedogni G et al. Prolonged n-3 polyunsaturated fatty acid supplementation ameliorates hepatic steatosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a pilot study. *Aliment Pharmacol Ther.*2006; 23:1143-51.
- 214.**Tappy L, Schwarz JM, Schneiter P, Cayeux C, Revelly JP, et al. Effects of isoenergetic glucose-based or lipid-based parenteral nutrition on glucose metabolism, de novo lipogenesis, and respiratory gas exchanges in critically ill patients. *Crit Care Med.* 1998; 26:860-7.
- 215.**Iriyama K, Miki C, Inoue T, Kawarabayashi N, Urata H, Shigemori C. Constant infusion rates of lipid emulsions to stabilize plasma triglyceride concentrations: medium-chain triglyceride/long-chain triglyceride emulsions (MCT/LCT) versus LCT. *Surg Today.* 1998; 28:289-92.
- 216.**Jensen GL, Mascioli EA, Seidner DL, Istfan NW, Domnitch AM, Selleck K, et al. Parenteral infusion of long and medium chain triglycerides and reticuloendothelial system function in man. *J Parenter Enteral Nutr.* 1990; 14:467-71.



- 217.** Carpentier YA, Richelle M, Bury J. Phospholipid excess of fat emulsions slows triglyceride removal and increases lipoprotein remodelling. *Arteriosclerosis*. 1987; 7:541a.
- 218.** Haumont D, Richelle M, Deckelbaum RJ, Coussaert E, Carpentier YA. Effect of liposomal content of lipid emulsions on plasma lipid concentrations in low birth weight infants receiving parenteral nutrition. *J Pediatr*. 1992; 121:759-63.
- 219.** Tashiro T, Mashima Y, Yamamori H, Sanada M, Nishizawa M, Okui K. Intravenous intralipid 10% vs. 20%, hyperlipidemia, and increase in lipoprotein X in humans. *Nutrition*. 1992;8:155-60
- 220.** Carreras E, Villamor N, Reverter JC, Sierra J, Grañena A, Rozman C. Hypertriglyceridemia in bone marrow transplant recipients: another side effect of cyclosporine A. *Bone Marrow Transplant*. 1989; 4:385-8.
- 221.** Shihab FS, Cibrik D, Chan L, Kim YS, Carmellini M, Walker R, et al. Association of clinical events with everolimus exposure in kidney transplant patients receiving reduced cyclosporine. *Clin Transplant*. 2013; 27:217-26.
- 222.** Gura KM, Duggan CP, Collier SB. Reversal of parenteral nutrition– associated liver disease in two infants with short bowel syndrome using parenteral fish oil: implications for future management. *Pediatrics*. 2006; 118:197-201.
- 223.** Jurewitsch B, Gardiner G, Naccarato M, Jeejeebhoy KN. Omega-3–enriched lipid emulsion for liver salvage in parenteral nutrition-induced cholestasis in the adult patient. *J Parenter Enteral Nutr* 2011; 35:386–90.
- 224.** Moyes LH, Hamid R, Clutton J, Oien KA, McKee RF, Forrest EH. Improvement of parenteral nutrition-associated cholestasis in an adult using fish oil-based parenteral nutrition. *Frontline Gastroenterol*. 2012; 3:94–7.

- 225.**Zugasti Murillo A, Petrina Jáuregui E, Javier Elizondo Armendáriz J. Emulsión lipídica exclusiva de ácidos grasos omega-3 (Omegaven®) en el tratamiento de la hepatopatía asociada a nutrición parenteral: a propósito de un caso. *Endocrinol Nutr.* 2015; 26:285-9.
- 226.**Heller AR, Rossell T, Gottschlich B, Tiebel O, M enschikowski M, Litz RJ et al. Omega-3 fatty acids improve liver and pancreas function in postoperative cancer patients. *Int. J Cancer.* 2004; 111; 611–16.
- 227.**Tian H, Yao X, Zeng R, Sun R, Tian H, Shi C, et al. Safety and efficacy of a new parenteral lipid emulsion (SMOF) for surgical patients: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutr Rev.* 2013; 71:815-21.