

UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA
FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA,
PSIQUIATRÍA Y DERMATOLOGÍA



TRABAJO FIN DE GRADO:
HIPERTRIGLICERIDEMIA ASOCIADA
A LA NUTRICIÓN PARENTERAL
EN EL PACIENTE HEMATOLÓGICO
PARENTERAL NUTRITION-ASSOCIATED
HYPERTRIGLYCERIDEMIA IN PATIENTS WITH
HAEMATOLOGICAL MALIGNANCIES

Realizado por:
Olga Manero Castillo

Dirigido por:
Dra. Diana Boj Carceller



INDICE DE ABREVIATURAS

TMO: Trasplante de Médula Ósea.

MO: Médula Ósea.

TCPH: Trasplante de Células Progenitoras Hematopoyéticas.

Ag: Antígenos

HUMS: Hospital universitario Miguel Servet

HCU: Hospital Clínico Universitario

EICH: Enfermedad de injerto contra huésped

HTA: Hipertensión arterial

DM: Diabetes mellitus

HTG: Hipertrigliceridemia

NPT: Nutrición parenteral total

NP: Nutrición parenteral

TG: Triglicéridos

OMS: Organización mundial de la salud

ESPEN: European Society for Clinical Nutrition and Metabolism

IMC: Índice de masa corporal

GLN: Glutamina

LPL: Lipoproteinlipasa

FFA: Ácidos grasos libres

HDL: Lipoproteínas de alta densidad

PPAR: Receptores activados de proliferación de los peroxisomas

APO C3: Apoproteína C3



ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Complicaciones TCPH.....	15
Tabla 2. Medicamentos relacionados con hipertrigliceridemia.....	24
Tabla 3. Distribución de la muestra por sexos y edad.....	32
Tabla 4. Tipos de trasplante.....	33
Tabla 5. Antecedentes personales.....	34
Tabla 6. Distribución antropométrica de la muestra.....	34
Tabla 7. Características NPT	36
Tabla 8. Hiperglucemia.....	37
Tabla 9. Hipertrigliceridemia.....	37
Tabla 10. Valores de laboratorio.....	37



ÍNDICE DE FIGURAS

Fig. 1 Esquema de los pasos seguidos en el trasplante alogénico.....	10
Fig.2 Esquema de los pasos seguidos en el trasplante autólogo.....	11
Fig.3 Mecanismo de acción de la LPL.....	22
Fig.4. Mecanismo de acción de los fibratos.....	26

ÍNDICE DE GRÁFICOS

Gráfico 1 Distribución de la muestra por sexo.....	33
Gráfico 2. Tipo de inmunosupresores.....	35
Gráfico 3. Número de Inmunosupresores.....	35
Gráfico 4. Nivel de triglicéridos	38
Gráfico 5. Exitus durante el ingreso	39



ÍNDICE:

1.- INTRODUCCIÓN.....	9
2.-REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA.....	10
2.1.- Trasplante de Células Progenitoras Hematopoyéticas	
2.2.- Complicaciones del TCPH	
2.3.- Nutrición en el paciente sometido a TCPH	
2.4.- Complicaciones de la NPT	
2.5. Hipertrigliceridemia asociada a la NP	
3.- JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS DEL ESTUDIO.....	30
4.- MATERIAL Y MÉTODOS.....	32
5.- ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	35
6.-RESULTADOS.....	35
7.-DISCUSIÓN.....	45
8.-CONCLUSIÓN.....	49



RESUMEN:

INTRODUCCIÓN: El trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH) es una técnica muy agresiva y con importante morbi-mortalidad, pero ha salvado muchas vidas. La mucositis es la complicación precoz más prevalente. En este tipo de pacientes es muy importante asegurar un aporte adecuado de nutrientes, por lo que en muchos casos es necesario recurrir a la nutrición parenteral (NPT). Son muchas las complicaciones que se vinculan con ella, pero una de las más prevalentes es la hipertrigliceridemia (HTG).

OBJETIVO: Determinar la prevalencia de HTG en pacientes trasplantados de médula ósea que precisan NPT por mucositis. Estudiar los posibles factores que influyen en la aparición de HTG.

MATERIAL Y MÉTODOS: estudio retrospectivo de una cohorte de pacientes trasplantados de medula ósea en el Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza entre enero de 2013 y diciembre de 2015.

RESULTADOS: Se incluyeron 67 pacientes, 41 de ellos hombres y 26 mujeres, con una media de edad de 53,2 +/- 13,3 años. Del total de trasplantados 55 desarrollaron mucositis (82,1%). De ellos el 62% necesitó NPT ($p < 0.05$). El 63% (21/33) de estos pacientes desarrollaron HTG. El 100% de los pacientes que tomaron CITARABINA (13/13) hicieron HTG ($p = 0,013$). Ningún paciente sufrió un episodio de pancreatitis.

CONCLUSIONES: La prevalencia de HTG asociada a la NPT en el enfermo oncohematológico sometido a TMO es alta. Los factores más relacionados: uso de NPT y toma de ciertos inmunosupresores (ciclosporina o citarabina). Falta evidencia científica sobre la actitud terapéutica ante la HTG en este tipo de pacientes.

PALABRAS CLAVE: Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas, mucositis, nutrición parenteral total, hipertrigliceridemia.



ABSTRACT:

INTRODUCTION: Hematopoietic stem cell transplantation is a very aggressive technique with a significant morbidity and mortality that has saved many lives in the oncohematology. Mucositis is the most prevalent early complication. It is very important to ensure an adequate supply of nutrients in these patients, so it is often necessary to resort to parenteral nutrition. There are many complications associated with, but one of the most prevalent is hypertriglyceridemia.

OBJECTIVE: To determine the prevalence of hypertension in bone marrow transplant patients who need TPN due to mucositis. To study possible factors influencing the appearance of HTG.

MATERIAL AND METHODS: Retrospective study of a patient cohort of bone marrow transplant at the University Hospital Miguel Servet in Zaragoza between January 2013 and December 2015.

RESULTS: 67 patients were included in the study, 41 men and 26 women with an average age of 53.23 +/- 13.25 years. Of the total of transplant recipients, 55 (82.1%) developed mucositis, 62% of these needed TPN ($p < 0.05$). 63% (21/33) of the transplant patients developed HTG. 100% of patients taking cytarabine developed HTG ($p = 0.013$). None of the transplant patients developed pancreatitis.

CONCLUSIONS: The prevalence of HTG associated with the TPN in the oncohematologic patient undergoing TMO is high. The most related factors are: use of TPN and taking certain immunosuppressive such as cyclosporin or cytarabine. There is a lack of scientific evidence on the therapeutic approach to the HTG in these patients.

KEYWORDS: Transplantation of hematopoietic progenitor cells, mucositis, total parenteral nutrition, hypertriglyceridemia



1.- INTRODUCCIÓN:

El primer trasplante alógeno de médula ósea (TMO) lo realizó Georges Mathé en 1958 en el Institute Curie de Paris¹. Trasplantó a 6 investigadores nucleares que habían sufrido un accidente en el Vinca Nuclear Institute de la antigua Yugoslavia. Todos los pacientes sufrieron rechazo, pero Mathé tras años de investigación se convirtió en el pionero del TMO.

Al principio sólo se usaba Médula Ósea (MO), sin embargo, hoy en día se usa también sangre del cordón umbilical o sangre periférica, por lo que la acepción más usada actualmente es Trasplante de Células Progenitoras Hematopoyéticas (TCPH)^{2,3}.

Desde que se introdujo el TCPH se han salvado muchas vidas y se ha usado para tratar tanto patologías malignas (neoplasias hematológicas) como no malignas (aplasia medular, talasemia, amiloidosis...) ^{2,3}. Pero debemos de tener en cuenta que es una técnica muy agresiva y con importante morbi-mortalidad.

Por un lado, debemos de ser conscientes de que el éxito del TCPH va unido indiscutiblemente al tratamiento inmunosupresor, indispensable para controlar la respuesta inmunitaria desencadenada por la presencia de antígenos (Ag) en el organismo. Para ello se utilizan fármacos que a pesar de ser muy beneficiosos pueden dar lugar a numerosos efectos adversos, algunos de ellos muy graves⁷.

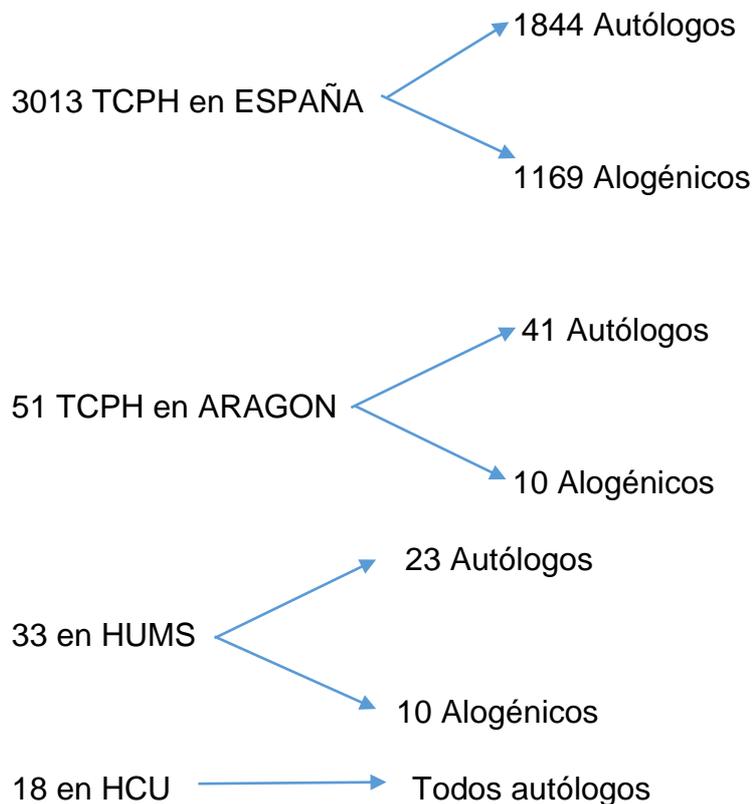
Por otro lado, el TCPH es un tratamiento altamente catabólico y con un elevado riesgo de toxicidad, principalmente para el tracto gastrointestinal.^{2,3}



2.-REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA:

2.1.- TRASPLANTE DE CÉLULAS PROGENITORAS HEMATOPOYÉTICAS

Actualmente existen en el mundo más de 25 millones de donantes de médula ósea. Según la Organización Nacional de Trasplantes en el año 2014 se realizaron en España 3.013 TCPH (1844 autólogos y 1169 alógenicos), de estos 51 se realizaron en Aragón (41 autólogos y 10 alógenicos). En el Hospital Universitario Miguel Servet (HUMS) de Zaragoza se llevaron a cabo 33 (23 autólogos y 10 alógenicos no emparentados) y los otros 18 se realizaron en el Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa(HCU) (todos ellos autólogos).



Estos datos confirman un aumento progresivo desde 2006, año en el que se realizaron 1974 TCPH en nuestro país.



TIPOS DE TRASPLANTE:

- TCPH ALOGÉNICO: efectuado entre individuos de una misma especie.

Ventajas de este tipo de trasplante: Se trasplantan células sanas. La principal limitación para la realización de este tipo de trasplante es la disponibilidad de un donante familiar HLA compatible.

Desventajas: Mayor rechazo, Necesidad de inmunosupresión más severa. Posibilidad de EICH.

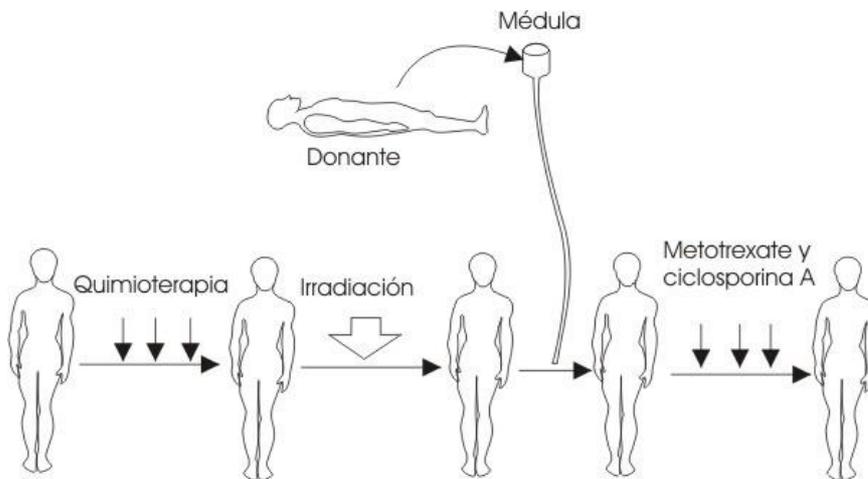


Fig. 1 Esquema de los pasos seguidos en el trasplante alogénico.

Fuente: Jaime Fagundo, J. C., Dorticós Balea, E., Pavón Morán, V., & Cortina Rosales, L. (2004). Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas: tipos, fuentes e indicaciones. *Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia*, 20(2)

- ISOTRASPLANTE o trasplante SINGÉNICO: el donante y el receptor son gemelos homocigotos y, por lo tanto, no existen entre ellos diferencias genéticas ni inmunológicas.

Ventajas: Poca o ninguna posibilidad de EICH, no necesita inmunosupresión.

- TCPH AUTÓLOGO: consiste en obtener células progenitoras hematopoyéticas del propio paciente, conservarlas y reinfundirlas, después de administrar dosis de quimioterapia y/o radioterapia ablativa.



Ventajas: No requiere donante, se puede realizar a pacientes de mayor edad, No hay enfermedad de injerto contra huésped, se necesita un número menor de células para la reconstrucción medular que en el trasplante alogénico.

Desventajas: Las células son de menor calidad, existe el riesgo de contaminación con células tumorales, aumento del porcentaje de recaída.

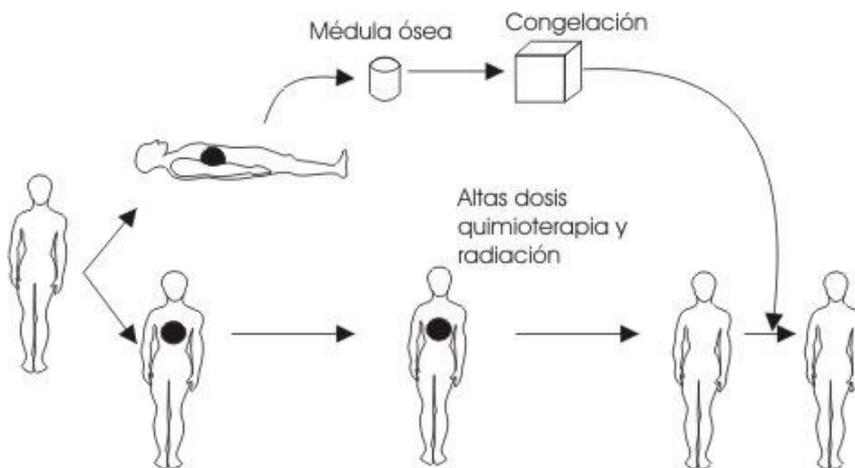


Fig.2 Esquema de los pasos seguidos en el trasplante autólogo.

Fuente: Jaime Fagundo, J. C., Dorticós Balea, E., Pavón Morán, V., & Cortina Rosales, L. (2004). Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas: tipos, fuentes e indicaciones. *Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia*, 20(2)

A la hora de elegir el tipo de TCHP que se va a realizar se tienen en cuenta diversos factores, como por ejemplo: El motivo del trasplante, la disponibilidad de donantes ...



El proceso del TCPH se divide en:

-Fase de ACONDICIONAMIENTO: En esta fase se intenta atenuar el sistema inmunitario del paciente para erradicar todas células atípicas, hacer sitio para el injerto y para evitar el rechazo. Para ello se somete al paciente a altas dosis de quimioterapia y/o radioterapia para eliminar completamente su MO.

Los efectos secundarios más frecuentes de esta fase son:

- Náuseas y vómitos.
- MUCOSITIS.
- Diarrea.
- Parotiditis.
- Alopecia.

-Fase POST-TRASPLANTE: Empieza en el *día cero*, *día* en que se infunden las células germinales.

-IMPLANTE de las Células Madre: durante las dos-tres semanas siguientes las células madre anidan en la MO e inician la producción de los distintos componentes de la sangre.

Durante todo el proceso se dan inmunosupresores para evitar el rechazo⁹, los más usados son: ciclosporina, tacrólimus, micofenolato de mofetilo y prednisona.

Los inmunosupresores son un grupo de fármacos que a pesar de ser muy beneficiosos pueden dar lugar a numerosos efectos adversos, algunos de ellos muy graves. A continuación, se citan los más frecuentes:

- Nefrotoxicidad.
- Hipertensión arterial (HTA), casi la mitad de los pacientes tratados con inmunosupresores presentan HTA.
- Cefaleas, insomnio.
- Efecto NODAT (New onset diabetes after transplantation) o disminución de la secreción de insulina, por lo que se puede desarrollar diabetes mellitus (DM).



Tanto los corticoides como el tacrolimus o la ciclosporina están involucrados en esta complicación.

Se ha visto que es el tacrolimus el inmunosupresor que más frecuentemente produce este efecto, pero la ciclosporina se usa más en TCPH.

-Alteración del metabolismo lipídico^{7,11,12,13}:

hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia (HTG). Más frecuente con ciclosporina.

-Alteraciones gastrointestinales⁵.

-Hiperplasia gingival.

-Aumento del número de infecciones y neoplasias, principalmente linfomas de células B y tumores cutáneos.

-Múltiples interacciones farmacocinéticas.

2.2.- COMPLICACIONES DEL TCPH:

- **Alteraciones Metabólicas:**

Principalmente afecta a las proteínas, los requerimientos energéticos y los micronutrientes.

Esto ocurre porque se produce un *balance nitrogenado negativo* secundario a las diarreas-vómitos, disminución de la ingesta y pérdidas de nitrógeno por la orina por el aumento del catabolismo proteico.

El objetivo será conseguir un balance nitrogenado neutro o ligeramente positivo.

Las necesidades energéticas se encuentran aumentadas en estos pacientes, en torno a 1,3 y 1,5 veces el gasto energético basal calculado según la ecuación de Harris-Benedict³.

Por otro lado, y debido al tratamiento inmunosupresor y a otros factores se produce una alteración en el metabolismo de los hidratos de carbono produciendo una intolerancia a la glucosa.



También se ven afectadas la absorción de las vitaminas y de minerales como el zinc.

- Enfermedad veno-oclusiva hepática.
- Infecciones.
- Enfermedad injerto contra huésped.
- Toxicidad del aparato digestivo: Tanto la quimioterapia como la radioterapia alteran de tal forma la mucosa del tubo digestivo que muy a menudo comprometen la tolerancia oral/enteral y se requiere un soporte de nutrición artificial más agresivo, como la nutrición parenteral⁸. Es necesario cubrir los requerimientos nutricionales para disminuir el catabolismo, mejorar la respuesta inmunitaria, disminuir el dolor y aumentar la esperanza de vida. Los efectos secundarios de antibióticos y otros fármacos o las infecciones gastro-intestinales dificultan una adecuada nutrición por la vía natural.

La mucositis es la complicación precoz más prevalente. El 60-75% de los pacientes sometidos a un TCPH sufren mucositis^{14,15,16,17}(Tabla 1).



Tabla 1. Complicaciones TCPH⁵

PERIODO	COMPLICACIÓN	INCIDENCIA
PRECOZ (0-30 Días)	MUCOSITIS	60-75%
	Miocarditis o Pericarditis	30-60%
	Cistitis hemorrágica	<1%
	RAM	1-5%
INTERMEDIO (1-3 Meses)	Enf. Injerto contra Huésped (EICH)	20-50%
	Infecciones	30-40%
TARDIO (> 3 Meses)	EICH crónica	20-40%
	Infecciones	30%
	Hipotiroidismo	30-50%
	Esterilidad	60-80%
	Cataratas	25-40%
	Recidivas y Segunda neoplasia	2-10%

Köstler¹⁸ definió la mucositis a finales de los años 80 como la inflamación de la cavidad oral a causa de la radioterapia y la quimioterapia. Según otros autores la mucositis consiste en una inflamación de las mucosas de todo el tracto gastrointestinal desde la boca hasta el ano. Esta inflamación puede conducir a la ulceración y ruptura de la mucosa del tracto gastrointestinal.

Como hemos dicho se creía que la mucositis estaba únicamente desencadenada por la quimioterapia y la radioterapia ya que su efecto interfiere



en la renovación del epitelio. Pero se ha visto que su etiología es mixta. Por una parte, es debida a la toxicidad directa de la quimioterapia que causa un ataque indiscriminado a todas las células con un índice rápido de proliferación. Por otra parte, es también debida a mecanismos indirectos, secundarios a la inhibición de la médula ósea, como la mielosupresión, la pérdida de células inmunes situadas en los tejidos y la pérdida de elementos salivales de protección, lo que favorecerían la sobreinfección y las hemorragias⁴.

Podemos usar múltiples escalas para clasificar la mucositis, pero la más común es la de la Organización Mundial de la Salud (OMS) que consta de cinco grados^{17,18}:

0 - sin cambio

1 - dolor / eritema

2 - eritema, úlceras, el paciente puede tragar alimentos sólidos

3 - úlceras, paciente sólo puede ingerir líquidos

4- alimentación imposible.

En general, los pacientes más jóvenes, tienen un riesgo mayor de mucositis inducida por quimioterapia. Los pacientes pediátricos suelen estar afectados por mucositis en un porcentaje tres veces superior al de los adultos, ya que tienen una tasa de replicación mitótica del epitelio mucho mayor, además de tener un mayor número de receptores para el factor de crecimiento epidérmico en el epitelio¹⁹.

La mucositis condiciona una alteración de la permeabilidad de la pared intestinal, constituyendo un mayor riesgo de sepsis, malabsorción, diarreas, dolor, sangrado ... Lo que compromete la alimentación por vía oral.

Numerosos estudios⁹ han demostrado que los pacientes con una afección grave del aparato digestivo acaban desarrollando malnutrición si no se toman las medidas adecuadas. Esta malnutrición es causa de un aumento de la morbi-mortalidad en el periodo post-trasplante.



2.3.- NUTRICIÓN EN EL PACIENTE SOMETIDO A TCPH25,26.

Los pacientes sometidos a TCPH están predispuestos a desarrollar desnutrición a causa de su enfermedad de base, del régimen de acondicionamiento y de otras toxicidades relacionadas con el tratamiento. Las alteraciones en el estado nutricional persisten mucho después del trasplante, más del 50 % de los pacientes no vuelven a su peso previo hasta un año después del trasplante.

Recomendaciones^{18,19,21,22,23,24.}

- Siempre que sea posible la vía de elección será la oral.
- Se recomienda una dieta hiperproteica con alto aporte energético y con baja carga bacteriana.
- Si la vía oral es dificultosa o no alcanza el 60-70% de los requerimientos energéticos calculados o sospechamos que no lo va a alcanzar en un periodo de 7 días debemos plantearnos la nutrición artificial ya sea enteral o parenteral.
- Si la mucositis es grave y hace imposible la alimentación oral o incluso la enteral iniciaremos la NPT.

Debemos asegurar un aporte adecuado de nutrientes ya que es fundamental para el mantenimiento de la función de los órganos, la cicatrización de las heridas y para evitar infecciones y debilidad musculoesquelética, así como para disminuir la estancia hospitalaria y el periodo de convalecencia. La correcta identificación de los candidatos para apoyo nutricional se basa en la evaluación del estado nutricional en ese momento y de la ingesta de energía que realizan.



Resumen de las recomendaciones de la American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (2009)²⁷

- Todos los pacientes sometidos a TCPH con regímenes de acondicionamiento mieloablativos están en riesgo nutricional, por lo que deben de ser rigurosamente evaluados.
- La terapia de apoyo nutricional está indicada en pacientes sometidos a TCPH que están desnutridos o que se prevé que no podrán ingerir y / o absorber los nutrientes adecuados durante un tiempo prolongado.

Resumen de las recomendaciones de la European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN)³⁸ (2009)

- El soporte nutricional debe iniciarse si el paciente está desnutrido o si se prevé que el paciente será incapaz de alimentarse vía oral durante más de 7 días (grado C).
- También debe iniciarse si realiza una ingesta inadecuada de alimentos que aportan menos del 60% del gasto energético estimado durante más de 10 días (grado C).
- En estos casos, si apoyo nutricional por cualquier razón no se puede dar a través de la vía enteral, iniciaremos una nutrición parenteral " complementaria " que debe sustituir la diferencia entre la ingesta oral-enteral real y las necesidades estimadas(gradoC).
- No hay ninguna justificación para dar NP si la ingesta de nutrientes por vía oral o enteral es adecuada (grado A).

La ESPEN no da ninguna recomendación clara de cuando iniciar la NPT y cuánto tiempo debemos mantenerla en los pacientes sometidos a TCPH. Afirma que es un tema muy controvertido y que depende de la unidad donde esté el paciente ingresado. En unas unidades inician NPT desde el primer día tras el injerto y lo mantienen 15-20 días y en otras no la inician hasta que la ingesta enteral cae por debajo del 60% de los requerimientos durante 3 días.

Recomienda considerar su retirada cuando el paciente sea capaz de tolerar aproximadamente el 50% de sus requerimientos nutricionales por vía enteral (Grado C).



En general:

Se recomienda el uso de NPT durante unos 10-15 días en pacientes con mucositis aguda y grave, íleo o vómitos intensos

En la enfermedad injerto contra el huésped (EICH) se recomienda NPT durante unos 30 días²⁴.

Pero como hemos visto este es un tema muy controvertido y sobre el cual hay muchas más opiniones:

-Weisdorf²⁶ et al afirman que se produce un aumento de la supervivencia global en los pacientes sometidos a TCPH que reciben NPT estén desnutridos o no. Afirma que esta terapia debe ser considerada como un estándar en las unidades de TCPH.

-Otros autores⁵ por el contrario afirman que debemos aplicar criterios de malnutrición “severa” (albumina < 3mg/dl o Índice de masa corporal (IMC < 18,5) para indicar la NPT.

-Otros concluyen que para fijar criterios seguros de indicación o no de NPT son necesarios trabajos más amplios con mayor número de pacientes trasplantados.

También se ha observado que algunos elementos nutricionales como la glutamina (GLN) puede proteger a la mucosa intestinal de los efectos de la quimioterapia y la radioterapia. En los pacientes sometidos a TCPH se ha visto que la administración de GLN asociada a la NPT minimiza la atrofia de la mucosa intestinal además de reducir el daño hepático causado por la quimioterapia. Un estudio realizado por Gama-Torres et al. en el año 2008³⁷ mostró un efecto positivo sobre la mortalidad a corto plazo en TCPH alogénico con GLN y NPT. Pero en este tema también hay muchas controversias, otros estudios in vitro alertan de que su uso es peligroso porque podría facilitar el crecimiento tumoral, pero no ha podido demostrarse en humanos.



2.4.- COMPLICACIONES DE LA NPT ^{28,29,30,31,35} .

Son muchas las complicaciones que se vinculan con la nutrición parenteral, pueden ser mecánicas, trombóticas, infecciosas y metabólicas; las más importantes se comentan a continuación

1.-Relacionadas con el catéter:

-Infecciones

-Trombosis

-Mal posición del catéter (riesgo de neumotórax, arritmias, etc)

2.-Disfunción hepática:

-Alteraciones hepáticas: Esteatosis, esteatohepatitis, cirrosis a largo plazo... Se han descrito alteraciones de las pruebas de función hepática entre el 20 y el 90% de los pacientes que reciben NPT^{28,29}.

-Alteraciones de la vía biliar: Colelitiasis, colestasis...

3.-Complicaciones metabólicas³⁰:

- Relacionadas con el método de administración:

- Hiperglucemia

- Hiperosmolaridad

- Insuficiencia cardíaca por sobrecarga de volumen

- Relacionadas con la composición:

- Diselectrolitemias: Na, K, Cl, P, Zn, Mg, Ca.

- Hiperglucemia

- Uremia

- Síndrome de realimentación. La infusión de glucosa estimula la secreción de insulina, que es responsable de la transferencia intracelular de fósforo



y potasio, y provoca alteraciones electrolíticas. En su etiología se ha implicado un déficit de tiamina. Puede ser mortal.

- Aumento de los niveles de triglicéridos en plasma. TG > 350mg/dl cuando se miden durante la infusión de la NPT o > 250mg/dl si se valora 12h después³⁴.

2.5. HIPERTRIGLICERIDEMIA ASOCIADA A LA NPT

Definición general de Hipertrigliceridemia

En la guía clínica para evaluación y tratamiento de la HTG de la European Society of Endocrinology³⁶ se recomienda medir los TG basales, tras un periodo de ayuno y no los postprandiales. Según esto clasifica la HTG en:

Normal <150mg/dL (no hay HTG)

Leve 150-199 mg/dL

Moderada 200-999mg/dL

Severa 1000-1999mg/dL

Muy Severa >2000mg/dL

Una de las complicaciones metabólicas que se asocia con más frecuencia con la nutrición parenteral es la HIPERTRIGLICERIDEMIA³²(HTG). Su incidencia varía entre un 6 y un 38% según distintos estudios.

Su etiología es multifactorial³², principalmente parece estar relacionada con la alteración del aclaramiento plasmático de los lípidos, ya sea por un aporte excesivo o por una reducción en la actividad de las lipoproteinlipasas.

La lipoproteinlipasa (LPL) es una enzima situada en el endotelio de los capilares y es la encargada de hidrolizar los triglicéridos, descomponiéndolos en

ácidos grasos libres y glicerol. Los ácidos grasos libres (FFA) así ya pueden ser captados por los tejidos y reesterificados y almacenados en el tejido adiposo u oxidados en el músculo. La LPL del tejido adiposo es activada por la insulina, por lo tanto, en el periodo post-prandial la eliminación de las lipoproteínas ricas en triglicéridos aumenta. En el músculo es parcialmente inhibida por la insulina, pero su actividad aumenta con el ejercicio. (Imagen 3).

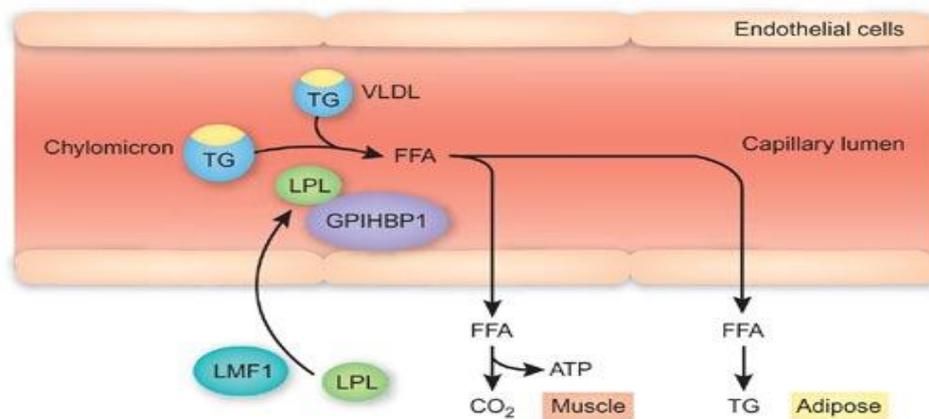


Fig.3 Mecanismo de acción de la LPL

Se ha visto que la LPL es saturable. Además, debemos de tener en cuenta que los triglicéridos para ser hidrolizados deben unirse a la Apoproteína C-II, procedente de las lipoproteínas de alta densidad (HDL). Se sabe que en los pacientes críticos es frecuente encontrar concentraciones bajas de HDL y Apoproteína C-II, lo que explicaría que este tipo de pacientes tengan disminuido el aclaramiento plasmático de los triglicéridos ³².

Pero la actividad de la LPL también puede estar influida por muchos otros factores como situaciones de sepsis, insuficiencia renal, hiperglucemia no controlada, estado de la enfermedad, administración simultánea de fármacos como heparina, ciclosporina A, tacrólimus o glucocorticoides.

La heparina juega un papel protector ya que aumenta y activa la lipoproteinlipasa de los endotelios, contribuyendo a disminuir los niveles de TG.



La administración de heparina a dosis superiores a 3 mg/kg/día se ha visto que tiene un efecto beneficioso³². Los pacientes con trombosis venosa profunda tratados con heparina muestran una tolerancia mejor a la administración por vía intravenosa de lípidos³³.

En los pacientes sometidos a TCPH conviven al menos dos de estas situaciones: NPT y fármacos (ciclosporina A, tacrólimus y/o glucocorticoides), por lo que debemos esperar la aparición de HTG.

Una hipertrigliceridemia severa (>1000mg/dL) puede inducir una pancreatitis aguda.

Así mismo, la glucemia desempeña un papel crucial por la relación que existe entre el metabolismo de la glucosa y los lípidos. Se ha visto que la hiperglucemia de estrés genera insulinoresistencia y un efecto muy importante de la resistencia a la insulina es la pérdida del efecto de la insulina sobre la movilización de la grasa del tejido adiposo⁴⁰. Por lo que se produce un aumento de ácidos grasos libres (FFA) como consecuencia de la disminución de actividad de la lipoproteinlipasa (LPL).

Como ya hemos comentado múltiples fármacos influyen en el metabolismo de los lípidos produciendo HTG (Tabla 2)



Tabla 2. Medicamentos relacionados con hipertrigliceridemia

- **Corticosteroides**
- Estrógenos
- Tamoxifeno
- Antihipertensivos: bloqueantes β no cardioselectivos y tiazidas
- Resinas de intercambio aniónico captadoras de ácidos biliares
- **Inmunosupresores (ciclosporina A y tacrólimus)**
- Ciclofosfamida
- Interferón
- Antirretrovirales utilizados en infección por VIH

De todos estos a nosotros nos interesan principalmente los corticoides, la ciclosporina A y el tacrólimus.

En primer lugar, los corticoides inducen una resistencia a la insulina, ya que producen una disminución del número de receptores para la insulina y disminuyen también la afinidad de los mismos por ella, lo cual, como hemos visto antes, desencadena la HTG.

En el caso de la ciclosporina y el tacrólimus, éstos se asocian a un descenso de la secreción de insulina⁴¹ por un efecto tóxico directo en las células beta del páncreas. Pueden acumularse en el páncreas y disminuir la función de las células beta, provocando una vacuolización severa, degranulación, dilatación del retículo endoplásmico y reducción en más de un 50 % de las mismas⁴². Por lo tanto, de esta forma también disminuyen la actividad de la LPL.



2.6 MANEJO DE LA HTG ASOCIADA A LA NP EN EL PACIENTE SOMETIDO A TCPH.

Como ya hemos dicho la etiología de la HTG en nuestros pacientes es multifactorial por lo que el abordaje también debería serlo. No hay directrices claras sobre qué hacer una vez que se ha detectado la hipertrigliceridemia.

Una propuesta es sustituir la emulsión de grasa inicial por otra emulsión con una eliminación más rápida. En esta línea Mateu et al. hicieron un estudio⁴³ en el concluyeron que la sustitución de la emulsión de grasa a base de aceite de oliva por una emulsión de grasa de aceite de múltiples fuentes en pacientes con hipertrigliceridemia moderada durante NP produjo una reducción en los valores de TG de alrededor de 70 mg/dL. Esto permitió mantener la ingesta calórica y la mejora de los parámetros de nutrición, sin afectar al perfil hepático.

Otros estudios⁴⁴ han encontrado que la disminución de lípidos en la mezcla de NP se asocia con una reducción significativa de la concentración de triglicéridos en plasma.

En la práctica lo que hacemos es disminuir los lípidos de la NP cuando los TG en plasma son superiores a 400mg/dL².

Además, como hemos visto estos pacientes suelen presentar intolerancia a la glucosa, por lo que también deberemos equilibrar el aporte de glucosa e hidratos de carbono y administrar insulina en los casos necesarios.

Los ácidos grasos omega 3 de origen marino, en dosis de 2-4 g/día, han demostrado ser tan eficaces como los fibratos en la reducción de los niveles de TGs y carecen de efectos secundarios significativos⁴⁵.

En la HTG grave, los ácidos grasos omega 3 añaden su efecto al de los fibratos, con lo que se consiguen reducciones adicionales de los TG de hasta un 50% y se minimiza el riesgo de pancreatitis⁴⁵.

En la Guía de práctica clínica de la European Society of Endocrinology (2012)³⁶ en cuanto al tratamiento de la HTG se hacen las siguientes recomendaciones:



-En las HTG moderadas, el objetivo del tratamiento debe de ser reducir el colesterol NO HDL (es decir colesterol total – HDL), por medio de ESTATINAS.

-No se recomienda usar ESTATINAS en monoterapia como tratamiento de HTG graves o muy graves.

-Los FIBRATOS deben de ser utilizados como fármaco de elección en HTG graves con riesgo de pancreatitis inducida por triglicéridos.

-Sugieren que tanto FIBRATOS, como NIACINA y AC. GRASOS OMEGA 3 se pueden usar solos o en combinación con estatinas en HTG moderadas o graves.

Por lo que podemos decir que en el caso de las HTG moderadas o graves no dejan muy claro el tipo de tratamiento farmacológico recomendado, dejándolo a la elección del médico responsable.

Los FIBRATOS actúan estimulando los receptores nucleares denominados receptores activados de proliferación de los peroxisomas (PPAR).

La estimulación de los PPAR-alfa: Produce un aumento de la producción de la LPL e inhiben la expresión de la APO C3, que inhibe la LPL.

Por lo tanto, la estimulación de los receptores PPAR-alfa producen u aumento de actividad de la LPL y por lo tanto una disminución de los niveles de TG en sangre.



3.-JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS DEL ESTUDIO

3.1.-JUSTIFICACIÓN

El paciente sometido a un TCHP está sometido a un elevado estrés y se encuentra en una situación tan inestable, que nos hace plantearnos la prescripción de cualquier fármaco con una gran cautela. Ante la necesidad de introducir un fármaco nuevo en el tratamiento de este tipo de pacientes debemos valorar los beneficios que nos aportara frente a los riesgos que corremos. En el caso de los fibratos debemos valorar la mejoría clínica que nos van a aportar frente a la posibilidad de desencadenar por ejemplo un empeoramiento en la función renal.

Teniendo en cuenta, que en la población general el tratamiento de la HTG moderada no está claro y sólo hay consenso cuando estamos ante unos niveles de TG en sangre > 1000mg/dl por la posibilidad de desencadenar una pancreatitis aguda. Es comprensible que ante niveles de TG entre 300 y 500 mg/dl exista una gran variabilidad en la práctica clínica.

Esto se debe, en gran medida, al vacío de evidencia científica que existe, aún mayor si nos encontramos ante un paciente de difícil manejo como es nuestro caso.

3.2.-OBJETIVOS

- Determinar la prevalencia de hipertrigliceridemia, moderada-severa, en pacientes trasplantados de médula ósea que precisan nutrición parenteral total.
- Estudiar los posibles factores que influyen en la aparición de hipertrigliceridemia.
- Describir la actitud terapéutica en la práctica clínica ante la aparición de hipertrigliceridemia asociada a nutrición parenteral total en el paciente hematológico.
- Revisar el nº de casos de pancreatitis en relación a una hipertrigliceridemia moderada-severa no tratada.



4.-MATERIAL Y MÉTODOS:

El presente Trabajo fin de grado consta de dos partes bien diferenciadas.

En primer lugar, he realizado una revisión bibliográfica para comprobar los conocimientos actuales sobre los posibles factores de riesgo que hacen que el paciente hematológico con NPT sea tan propenso a la HTG.

Para luego, hacer una revisión de la prevalencia de HTG asociada a la NPT en el paciente sometido a TMO durante los 3 últimos años (estudio descriptivo) y también, estudiar los posibles factores de riesgo (estudio analítico).

Para ello hice una búsqueda bibliográfica en distintas bases de datos médicas como PUBMED o SciELO introduciendo como palabras clave:

- BONE MARROW TRANSPLANTATION / TRASPLANTE MEDULA OSEA
- MUCOSITIS / MUCOSITIS
- HYPERTRIGLYCERIDEMIA / HIPERTRIGLICERIDEMIA / TRIGLICERIDOS
- RISK FACTORS / FACTORES DE RIESGO
- CRITICALLY PATIENT / PACIENTE GRAVE
- GLUTAMINE /GLUTAMINA
- IMMUNOSUPPRESSANTS / INMUNOSUPRESORES

Todas ellas en inglés y en español y relacionadas mediante los operadores booleanos AND y OR.

También he revisado las guías clínicas de la American Society for Parenteral and Enteral Nutrition y la European Society for Clinical Nutrition and Metabolism.

Una vez concluida la revisión bibliográfica he seleccionado la población que quería estudiar, en un primer lugar he tomado a todos los pacientes sometidos a TMO en el HEMS de Zaragoza obteniendo un total de 109 pacientes. De los cuales, tras solicitar los permisos oportunos a Servicio de Documentación Clínica y Archivos del HEMS y revisar sus historias tanto en



formato papel como digital, he seleccionado a 67 pacientes, el resto de pacientes no los incluí porque no disponía de su historia en formato papel, digital o ambos.

Los criterios de inclusión han sido:

- Haber recibido TCPH en los años 2013, 2014 o 2015 en el HUMS
- Disponer de su historia clínica, electrónica o en formato papel.

Tras la selección de la población diana del estudio he elaborado una tabla Excel con todos los datos obtenidos.

VARIABLES DEL ESTUDIO:

-CUALITATIVAS NOMINALES DICOTOMICAS:

Exitus durante el ingreso (sí / no)

Mucositis (sí / no)

NPT (sí / no)

Sexo (hombre / mujer)

Antecedentes de dislipemia (sí / no)

Antecedentes de diabetes (sí / no)

Antecedentes de HTG (sí / no)

Hiperglucemia (sí / no)

Hipertrigliceridemia (sí / no)

Toma de: corticoide, micofenolato, ciclosporina, citarabina, tacrólimus, timoglobulina, heparina, fenofibrato, insulina, omega 3, ácido ursodesoxicólico (sí / no)

-CUALITATIVAS NOMINALES NO DICOTOMICAS:

Tipo de trasplante (alotrasplante/autotrasplante/singénico)

-CUANTITATIVAS DISCRETAS:

Número de inmunosupresores que han tomado



Edad en años

-CUANTITATIVAS CONTINUAS:

Valores de laboratorio: Glucemia, urea, creatinina, enzimas hepáticas, bilirrubina, ácido úrico, colesterol, TG.

Peso

Talla

IMC (Peso en Kg/ Talla en m²)

Composición de la nutrición parenteral: gramos de hidratos de carbono, gramos de lípidos, gramos de nitrógeno y gramos de glutamina

Días transcurridos desde inicio de la NPT hasta el pico de TG, si lo hay.

Días de NPT

Una vez reunidos los datos en la base de datos creada en el programa Excel versión 2016 he realizado el estudio estadístico a través del programa SPSS versión Statistics 24

.



5.-ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

Primero he realizado un análisis de las características basales de la muestra, es decir he analizado la distribución por sexos, por edad, el IMC medio, que fármacos tomaban, antecedentes personales, prevalencia de mucositis y de NP en la muestra, así como análisis de los distintos valores de laboratorio y composición de la NP.

Luego he hecho un análisis bivariante para relacionar tanto la mucositis como la HTG con sus posibles factores de riesgo. Usando el test de Chi cuadrado para relacionar dos variables cualitativas, t-student para relacionar una variable cuantitativa con una cualitativa y el test de Fisher test no paramétrico.

6.-RESULTADOS:

6.1.-CARACTERISTICAS BASALES DE LA MUESTRA

La muestra del estudio estaba compuesta por 67 paciente cuyas características socio-demográficas se detallan en la tabla 3 y en el Gráfico 1.

Tabla 3. Distribución de la muestra por sexos y edad.

	FRECUENCIA		PORCENTAJE	
HOMBRE	41		61,2%	
MUJER	26		38,8%	
	MÍNIMO	MÁXIMO	MEDIA	DESVIACIÓN ESTÁNDAR
EDAD (años)	24	72	53,93	13,259



Gráfico 1 Distribución de la muestra por sexo

Todos los pacientes incluidos habían sido sometidos a un TCPH entre los años 2013 y 2015. Los tipos de TCPH a los que se habían sometido los podemos observar en la siguiente tabla.

Tabla 4. Tipos de trasplante.

	FRECUENCIA	PORCENTAJE
ALOTRASPLANTE	16	23,9
AUTOTRASPLANTE	50	74,6
SINGENICO	1	1,5
TOTAL	67	100,0



Inicialmente recogí de la historia clínica los antecedentes personales (tabla 5) y sus características antropométricas (tabla 6).

Tabla 5. Antecedentes personales.

	SI	NO
AP HTG (%)	7,5	92,5
AP DISLIPEMIA (%)	16,4	83,6
AP DIABETES (%)	14,9	85,1

Tabla 6. Distribución antropométrica de la muestra.

	MÍNIMO	MÁXIMO	MEDIA	DESVIACIÓN ESTÁNDAR
PESO (Kg)	52	94	71,6	11,9
TALLA (m)	1,5	1,9	1,6	0,1
IMC (Kg/m ²)	18	33,6	26,2	3,9



Como vemos en el gráfico 2, el 52% de los pacientes recibieron tratamiento con corticoides durante el ingreso, seguidos de un 25,4% que fueron tratados con ciclosporina. Además, un 24% precisaron más de un tipo de inmunosupresor distinto (gráfico 3).

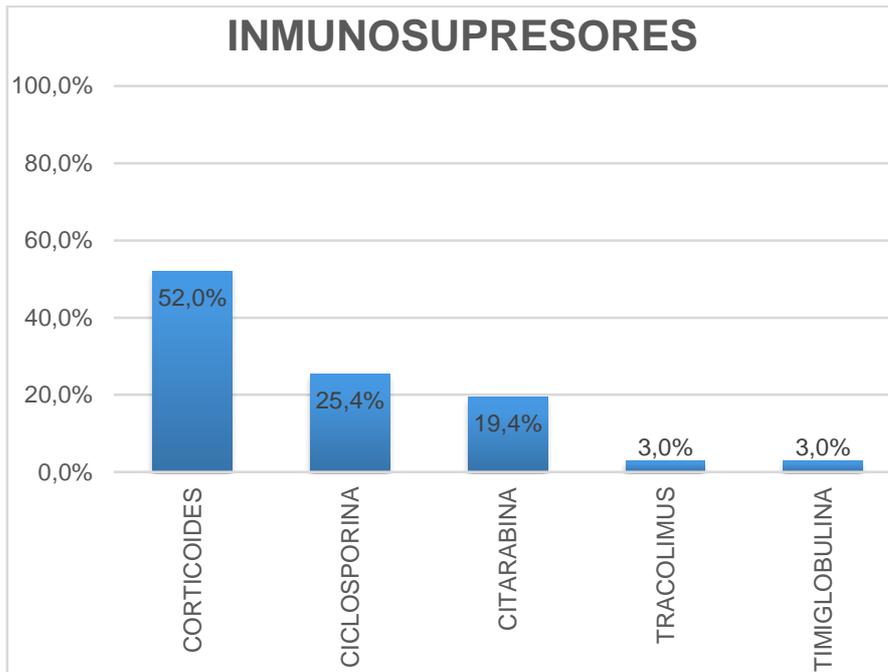


Gráfico 2. Tipo de inmunosupresor.

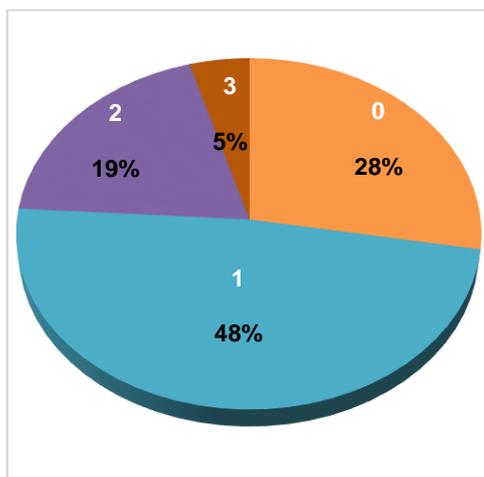


Gráfico 3. Número de Inmunosupresores al día que toma el paciente.



6.2.-COMPLICACIONES ASOCIADAS AL TCPH

-EL 82,1% de los pacientes sometidos a TCPH padecieron una mucositis durante el ingreso frente al 17,9% que no la hicieron.

-El 50,7% de los pacientes precisaron en algún momento del ingreso NPT. La composición de esta NPT, así como sus características se recogen en la tabla 7.

Tabla 7. Características de la composición de la NPT y tiempo de duración.

	MEDIA	DESVIACION ESTANDAR.
NPT HC (g)	246	38,3
NPT LIP (g)	66,7	14,2
NPT PROT (g)	95,5	16,3
NPT GLUTAMINA (g)	4,2	6,3
DIAS DE NPT	9,7	3,7
DIAS NPT HASTA PICO TG	8,3	3,6

NPT HC: gramos de hidratos de carbono en la NPT, NPT LIP: gramos de lípidos en la NPT, NPT PROT: gramos de proteínas en la NPT



En las siguientes tablas enumero las alteraciones metabólicas registradas tras el inicio de dicha NPT.

Tabla 8. Hiperglucemia de novo.

	FRECUENCIA	PORCENTAJE
NO HA HECHO HIPERGLUCEMIA	51	76,1
SI HA HECHO HIPERGLUCEMIA	16	23,9

Tabla 9. Hipertrigliceridemia

	FRECUENCIA	PORCENTAJE
NO HA HECHO HTG	34	50,7
SI HA HECHO HTG	33	49,3

HTG: Hipertrigliceridemia

Tabla 10. Valores de laboratorio

	MEDIA	DESVIACIÓN ESTÁNDAR
GLUCOSA (mg/dl)	119,7	67,4
CREATININA (mg/dl)	0,8	0,7
BILIRRUBINA TOTAL (mg/dl)	0,5	0,2
GOT (U/L)	32,7	19,3
GPT (U/L)	45,1	43,1



PA (U/L)	105	72,8
GGT (U/L)	136,5	238,9
TRIGLICÉRIDOS (mg/dl)	329,8	217,8
COLESTEROL TOTAL (mg/dl)	189,3	63,8
ALBUMINA (g/dl)	3,5	0,4
ÁCIDO URICO (mg/dl)	3,7	1,8

A continuación, aparece un gráfico de cajas sobre el nivel de triglicéridos.



Gráfico 4. Nivel de triglicéridos.



Durante el ingreso de los 67 paciente fallecieron (Gráfico 4).

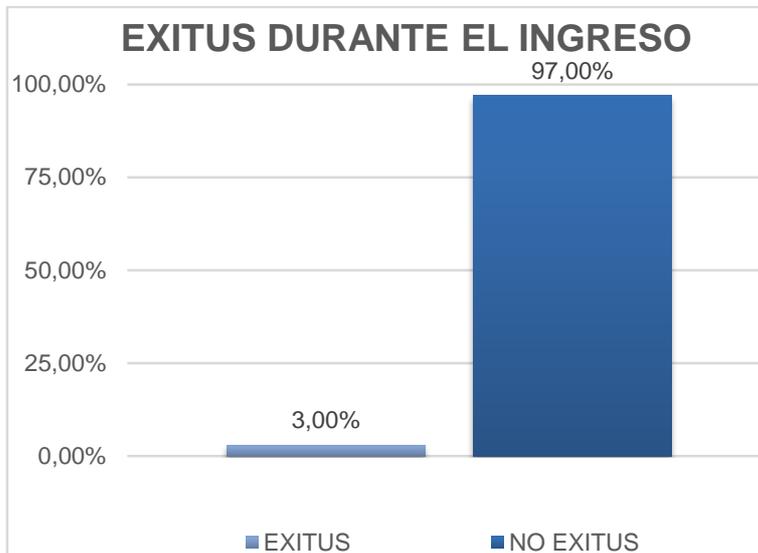


Gráfico 5. Exitus durante el ingreso.

6.3. Factores que influyen en la aparición de HTG

-De los 67 trasplantados 55 desarrollaron mucositis (82,1%), el 62% necesitó NPT frente 0% de uso de NPT en los que no desarrollaron mucositis ($p < 0.01$).

-No hay diferencias significativas entre hombres y mujeres respecto a padecer mucositis ya que tenemos una $p > 0.05$ ($p = 1$ con el Test de Fisher) ocurre lo mismo con la HTG ($p = 0,8$ con el Test de Fisher).

-El 63% (21/33) de los que hicieron HTG habían precisado NPT frente al 36% (12/33) que desarrollaron HTG y no habían precisado NPT, con una $p = 0,036$.

-En el 51% (28/55) de los que desarrollaron mucositis se observó un pico de TG en sangre durante el ingreso frente al 49% (27/55) en los que no se observó. $P < 0.05$



-En cuanto los antecedentes personales y la HTG:

-No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre los que tenían antecedentes personales de HTG y/o otro tipo de Dislipemia y los que no respecto a sufrir una elevación del nivel de TG en sangre durante la hospitalización. Ya que he obtenido en ambos contrastes de hipótesis $p > 0,05$.

-Ocurre lo mismo en el caso de la diabetes ya que $p = 0,712$. Pero se ha observado que el 47% (10/21) de los que se les administro insulina eran diabéticos previamente frente al 53% (11/21) que no lo eran, $p < 0,005$.

-En cuanto a los fármacos y la HTG:

-No he encontrado diferencias significativas en cuanto al nivel de triglicéridos entre los que habían tomado corticoides y los que no ($p = 0,112$)

-El 52% (9/17) de los que tomaron CICLOSPORINA hicieron HTG frente al 48% (8/17) que la tomaron, pero no desarrollaron HTG con una $p = 0,064$ según el test de Fisher.

-El 66% (35/54) de los que no tomaron CITARABINA hicieron HTG frente al 100% de los que sí que tomaron CITARABINA (13/13), $p = 0,013$.

-EXITUS-HTG.

-Los dos pacientes que se murieron durante el ingreso desarrollaron HTG y mucositis.

-No se ha encontrado correlación estadísticamente significativa entre los niveles de triglicéridos y el número de días que los pacientes precisaron NPT ($p = 0,25$), ni tampoco con la composición de la NPT (g HC, LIP, PROTEINAS).

6.4 Otros análisis.

-Ninguno de los pacientes que hizo un pico de TG durante el ingreso sufrió una pancreatitis aguda.



-El 9% de los pacientes que hicieron una HTG recibieron tratamiento con fibratos. Con una $p < 0,05$

-No he encontrado diferencias significativas entre los pacientes a los que se les administró glutamina en la NPT respecto al EXITUS intraingreso ya que he obtenido una $p > 0,05$ ($p = 0,26$).



7.-DISCUSION:

En el año 2014 se realizaron en España 3.013 TCPH, este dato confirma un aumento progresivo del número de TCPH ya que según la Organización Nacional de Trasplantes en el año 2006 se realizaron en España 1974 TCPH.

En estos pacientes la mucositis puede suponer una importante causa de morbilidad y mortalidad, ya que, como ya he comentado, puede interferir con el tratamiento antineoplásico, aumentar la estancia hospitalaria y afectar a la calidad de vida del paciente. Respecto a la mucositis, los criterios diagnósticos y de examen y las medidas de registro y evaluación son tan dispares que dificultan mucho tanto la recogida de datos como su comparación con otros estudios.

Como ya he comentado la alteración del estado nutricional es muy habitual en este tipo de pacientes. Si la mucositis es grave y hace imposible la alimentación oral o incluso la enteral iniciaremos la NPT.

En estudios previos⁵ se afirma que la prevalencia de mucositis en estos pacientes está entre un 60% y un 75%. En nuestro medio la prevalencia asciende a un 82.1%. Me ha resultado muy difícil comparar estos datos ya que hay muy pocas publicaciones recientes y las que hay son estudios con un número reducido de pacientes.

Aunque la NPT es de gran ayuda para este tipo de pacientes no debemos de ser ajenos a que también tiene complicaciones, por lo que, siguiendo las recomendaciones de las sociedades internacionales, no la utilizaremos de forma universal en todos los pacientes y la mantendremos sólo el tiempo necesario. En nuestro hospital el tiempo medio de NPT es de 9,72 +/- 3,7 días. Y el criterio de inicio de NPT fue mucositis grado 2-3 dependiendo del criterio del facultativo a cargo del paciente.

No está muy claro cuando iniciar la NPT ya que lo que recomiendan las guías clínicas es que si la vía oral es dificultosa o no alcanza el 60-70% de los requerimientos energéticos calculados o sospechamos que no lo va a alcanzar en un periodo de 7 días debemos plantearnos la nutrición artificial ya sea enteral o parenteral. Otros autores afirman que debemos de tener en cuenta la albumina sérica o el IMC, pero tampoco está claro el límite inferior con el que se



recomienda su inicio^{5,26}. En el caso del presente estudio, los pacientes estaban bien nutridos ya que el nivel de albúmina en suero registrado fue de 3,5 +/- 0,4 g/dl y el IMC medio de 26,2 +/- 3,9 kg/m².

Lo que queda claro con esto una vez más es que son necesarios estudios más amplios y con mayor número de pacientes para establecer criterios claros de la necesidad de inicio de NPT.

Una de las complicaciones metabólicas que se asocia con más frecuencia con la nutrición parenteral es la hipertrigliceridemia (HTG). Su incidencia varía entre un 6 y un 38% según distintos estudios³². En **nuestro caso la prevalencia de la HTG asociada a NPT es de 49,3%**. Esta diferencia podría ser debida a que no se han establecido rangos de TG en sangre a tener en cuenta a la hora de realizar estos estudios, yo establecí el límite para considerar que el paciente había sufrido un pico de TG en 200mg/dl, pero no encontré registrado en ninguno de los estudios consultados este límite. Además, debemos de tener en cuenta que en las historias clínicas no se registra el momento de la extracción y la relación temporal de la misma con la NPT pudiendo verse afectada por esta. Debemos de tener en cuenta que los TG están considerados un factor de estrés del paciente y en nuestro caso son pacientes graves sometidos a gran estrés por lo que esta debería de ser otra causa de dicha elevación.

Debemos de tener en cuenta además que estamos ante un tipo de paciente en el que además de la NPT conviven otras situaciones que también producen un aumento de TG en sangre, como es la toma de inmunosupresores, por lo que debemos esperar que se produzca dicha HTG.

Los inmunosupresores más comúnmente usados en el TCPH son los corticoides, tacrólimus y el micofenolato. En nuestro caso no se utilizó micofenolato en ningún paciente. Además, un 24% de los pacientes tomaron 2 o más inmunosupresores.



¿Qué hacer ante una HTG en este tipo de pacientes?

Lo que nos recomiendan otros estudios y las guías de práctica clínica es:

- Sustitución de la emulsión de grasa a base de aceite de oliva por una emulsión de grasa de aceite de múltiples fuentes. En nuestro caso no se hizo porque desde el inicio se utiliza dicha emulsión grasa procedente de aceites de diversas fuentes.

- Los ácidos grasos omega 3 de origen marino, en dosis de 2-4 g/día, han demostrado, según algunos estudios⁴⁵, ser tan eficaces como los fibratos en la reducción de los niveles de TG. Ninguno de nuestros pacientes recibió tratamiento con ellos. Podría estar justificado por el hecho de que nos encontramos ante un paciente con una importante odinofagia por la mucositis, por lo que en la fase aguda la vía de administración de los fármacos es intravenosa.

-En las HTG moderadas, el objetivo del tratamiento debe de ser reducir el colesterol NO HDL (es decir colesterol total – HDL), por medio de ESTATINAS.

-Los FIBRATOS deben de ser utilizados como fármaco de elección en HTG graves con riesgo de pancreatitis inducida por triglicéridos. En nuestro caso sólo 3 pacientes recibieron tratamiento con fibratos todos ellos con HTG graves.

-La hiperglucemia no controlada produce HTG por inhibición de la LPL. En nuestra muestra hemos observado que el 53% de los pacientes a los que se les administro insulina no eran diabéticos previamente, podemos relacionar este hecho con el intento de evitar esta inhibición y con ello la HTG.

-Ningún paciente con HTG desarrolló una pancreatitis aguda. Todos los pacientes, tanto los tratados como los no tratados, tras el cese de la NPT y la reducción del tratamiento inmunosupresor recuperó las cifras previas de TG, por lo que al alta el uso de fibratos se limita a los pacientes con antecedentes de HTG.

Otro tema controvertido respecto a la NPT es la GLUTAMINA, se ha observado que puede proteger a la mucosa intestinal de los efectos de la quimioterapia y la radioterapia, ya que minimiza la atrofia de la mucosa intestinal



además de reducir el daño hepático causado por la quimioterapia. Pero otros estudios in vitro alertan de que su uso es peligroso porque podría facilitar el crecimiento tumoral, pero no ha podido demostrarse en humanos. En nuestro caso sólo 4 de nuestros pacientes llevaron glutamina en su NPT. Los 4 precisaron NPT por mucositis y los 4 hicieron HTG, uno falleció. No he encontrado diferencias significativas entre los pacientes a los que se les administró glutamina en la NPT respecto al exitus intraingreso ya que he obtenido una $p > 0,05$ ($p = 0,26$). Podemos pensar que es lógico que ocurra esto ya que solo hubo dos fallecidos, por lo que podemos concluir que falta tamaño muestral ya que 1 de los 2 pacientes que falleció recibió glutamina (13.46 gramos) y el otro no.



8.-CONCLUSIONES:

1.-La prevalencia de HTG asociada a la NPT en el enfermo oncohematológico sometido a TMO es alta, sin embargo, el porcentaje de pacientes que presenta niveles de triglicéridos en rango moderado-severo es menor.

2.-No se ha registrado ningún caso de pancreatitis en la cohorte estudiada.

3.-Los factores que parecen estar más en relación con la aparición de dicha complicación metabólica son el uso de NPT y la toma de ciertos inmunosupresores ciclosporina o citarabina.

4.-Falta evidencia científica sobre la actitud terapéutica ante la HTG en este tipo de pacientes.

5.-Sería muy interesante continuar la investigación en este campo, con ensayos clínicos aleatorizados, con el número de pacientes suficientes, para poder establecer directrices de actuación con fundamento científico.



REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

- 1.- Jansen J. The first successful allogeneic bone-marrow transplant: Georges Mathe. *Transfusion medicine reviews*, 2005; 19(3): 246-248.
- 2.- Gómez ME. La nutrición parenteral en el TCPH. *Farm Hosp* 2005; 28 ,116-122
- 3.- Arfons M, Lazarus HM. Total parenteral nutrition and hematopoietic stem cell transplantation: an expensive placebo? *Bone marrow transplantation*. 2005; 36(4): 281-288
- 4.- Arizmendi AM, Vercet CS, Poquet V. P, Bru JG. Soporte nutricional en el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas. Disponible en: http://seom.org/seomcms/images/stories/recursos/infopublico/publicaciones/soporteNutricional/pdf/cap_18.pdf
- 5.- Mesejo A, Solano C, Plaza V, Garcia-Conde J. Soporte nutricional en el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas. *Nutrición Hospitalaria*. 2005; 18:235-247
- 6.- Mesejo A, Ordóñez J, Ortiz C. Nutrición artificial en el trasplante de células precursoras hematopoyéticas (TCPH). *Nutrición Hospitalaria*. 2005; 20: 54-56.
- 7.- Sádaba B. Monitorización y efectos secundarios de los inmunosupresores en el trasplante. *Anales Sis San Navarra*. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1137-66272006000400017&lng=es.
- 8.- Llancaqueo M, Monitorización y efectos secundarios de los inmunosupresores en el trasplante. *Rev Hosp Clin Univ Chile*. 2007; 18: 332-345.
- 9.- Gómez Candela C, Castillo R, Cos A, Iglesias C, Martín MC, Aguado MJ et al. Efectos de la glutamina parenteral en pacientes sometidos a trasplante de médula ósea. *Nutr. Hosp*. 2006; 21(1): 13-21. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-16112006000100004&lng=es.
- 10.- Chinen J, Buckley RH. Transplantation immunology: solid organ and bone marrow. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2010; 125(2):324-335.
- 11.- Fernández R. Estudio de las alteraciones del metabolismo lipídico en el paciente trasplantado renal. *Rev Esp Nutr Comunitaria*. 2012;18(2):98-102.



- 12.-** Martínez A, Ramos Serón D, Gil-vernet S, Gomez-Geique N. Efecto de la ciclosporina y tacrólimus sobre la oxidación de las lipoproteínas después del trasplante renal. *Rev.Nefrologia*.2002;22(4):364-369.
- 13.-** Mall T, Häuptli W, Keller U, Stähelin H B. Hypertriglyceridemia in intravenous hyperalimentation with glucose. Observations on patients treated with cyclosporin-A following bone marrow transplantation. *Schweizerische medizinische Wochenschrif*.1984;114(6):180-190.
- 14.-** Lalla RV, Bowen J, Barasch A, Elting L, Epstein J, Keefe, et al. MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy. *Cancer*.2004; 120(10):1453-1461.
- 15.-**Peterson DE, Bensadoun RJ, Roila F. Management of oral and gastrointestinal mucositis: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Annals of Oncology*. 2011;22(6):78-84.
- 16.-** Bensinger W, Schubert M, Ang K K, Brizel D, Brown E, Eilers J G, et al. NCCN Task Force Report. prevention and management of mucositis in cancer care. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network: JNCCN*.2008; 6: 1-21.
- 17.-** Casado MP, Martínez CJ, Küstner EC. Protocolo de estudio y tratamiento de la mucositis bucal en los pacientes con hemopatías malignas. *Med Oral*.2003; 8(1): 10-18.
- 18.-**López F, Oñate R, Roldán R, Cabrerizo MC. Valoración de la mucositis secundaria a tratamiento oncohematológico mediante distintas escalas: Revisión. *Med. oral patol. oral cir. bucal*. 2005 Dic ; 10(5): 412-421.
- 19.-** Fuente MJ, Leal L, Ribera M. Efectos secundarios cutáneos de los tratamientos sistémicos del cáncer (I): quimioterapia y hormonoterapia. *Piel*.2009; 24(07) :368-79
- 20.-** Markiewicz M, Dzierzak-Mietla M, Frankiewicz A, Zielinska P, Koclega A, Kruszelnicka M. Treating oral mucositis with a supersaturated calcium phosphate rinse: comparison with control in patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Supportive Care in Cancer*.2012; 20(9): 2223-2229.
- 21.-** Ziegler TR. Parenteral Nutrition in the Critically Ill Patient. *The New England journal of medicine*. 2009;361(11):1088-1097.
- 22.-** Weimann A, Ebener C H, Holland-Cunz S, Jauch K W, Hausser L, Kemen M, Working group for developing the guidelines for parenteral nutrition of The German Association for Nutritional Medicine: Surgery and transplantation– Guidelines on parenteral Nutrition. *GMS German Medical Science*.2009;7(18).



- 23.-** Akbulut G. New perspective for nutritional support of cancer patients: Enteral/parenteral nutrition. *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2011;2(4):675-684.
- 24.-** Xue H, Sawyer MB, Wischmeyer PE, Baracos VE. Nutrition modulation of gastrointestinal toxicity related to cancer chemotherapy: from preclinical findings to clinical strategy. *Parenter Enteral Nutr*. 2011; 35: 74-90.
- 25.-** Caccialanza R, Pedrazzoli P, Cereda E, Gavazzi C, Pinto C, Paccagnella A. Nutritional Support in Cancer Patients: A Position Paper from the Italian Society of Medical Oncology (AIOM) and the Italian Society of Artificial Nutrition and Metabolism (SINPE). *Journal of Cancer*. 2016;7(2):131-135.
- 26.-** Weisdorf , Lysne J, Win D, et al. Positive effect of prophylactic TNP on long-term outcome of bone marrow transplantation. *Transplantation*. 1987; 43:833-838
- 27.-** August DA, Huhmann MB; American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (ASPEN) Board of Directors. ASPEN clinical guidelines: nutrition support therapy during adult anticancer treatment and in hematopoietic cell transplantation. *JPEN*. 2009; 33:472-500.
- 28.-** 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.
- 29.-** Moreno JM. Complicaciones hepáticas asociadas al uso de nutrición parenteral. *Nutr. Hosp*.2008. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-16112008000600005&lng=es.
- 30.-** Bonet A, Grau T. Estudio multicéntrico de incidencia de las complicaciones de la nutrición parenteral total en el paciente grave: Estudio ICOMEP 1ª parte. *Nutr. Hosp*. 2005 Ago; 20(4): 268-277. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-16112005000600006&lng=es.
- 31.-** Castro M, Márquez M, Villagómez A. Actualidades en nutrición parenteral. *Especialidades Médico-Quirúrgicas* 2009;14:27-36. Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=47311460006>.
- 32.-** Llop J, Vuelta M, Sabin P. Triglicéridos y nutrición parenteral. *Endocrinología y nutrición*.2005; 52(6):290-296.
- 33.-** Llop J, Sabin P, Garau M, Burgos R, Perez M, Masso L, et al. The importance of clinical factors in parenteral Nutrition-associated hypertriglyceridemia. *Clin Nutr*. 2003;(22):577-583.



- 34.-** Agudelo GM, Giraldo NA, Aguilar NL, et al. Incidence of nutritional support complications in patient hospitalized in wards. multicentric study. Colombia Médica: CM. 2012;43(2):147-153.
- 35.-** Hartl WH, Jauch K, Parhofer K, Rittler P. Complications and Monitoring-- Guidelines on Parenteral Nutrition. GMS German Medical Science, 2009; 7(11).
- 36.-** Berglund L, Brunzell JD, Goldberg AC, Sacks F, Murad M H, Stalenhoef A F. Evaluation and Treatment of Hypertriglyceridemia: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2012;97(9):2969-2989.
- 37.-** Gama Torres HO, Vilela EG, da Cunha AS, Goulart E M, Souza M, Aguirre A, et al. Efficacy of glutamine supplemented parenteral nutrition on short-term survival following allo-SCT: a randomized study. Bone Marrow Transplant 2008;41(12):1021–1027.
- 38.-** Cano N, Aparicio M, Brunori G, Carrero J, Cianciaruso B, Fiaccadori E, et al. ESPEN Guidelines for adult parenteral Nutrition. Clinical Nutrition 2009;28:359-479
- 39.-** Köstler WJ, Hejna M, Wenzel C, Zielinski CC. Oral Mucositis Complicating Chemotherapy and/or Radiotherapy: Options for Prevention and Treatment. CA: A Cancer Journal for Clinicians. 2001; 51(5): 290–315.
- 40.-** Carmena R. Riesgo elevado de disfunción lipoproteica en la diabetes mellitus tipo 2. Rev Esp Cardiol Supl. 2008;8(C):19-26.
- 41.-** Ledón N, Claro A, Domínguez C. Efecto de la ciclosporina A y el verapamil en el páncreas endocrino de ratas. Rev Cubana Farm. 1995 ; 29(2). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75151995000200005&lng=es.
- 42.-** Borroto G, Barceló M, Guerrero C, Alonso C. Insulinorresistencia en el trasplante renal. Rev cubana Invest Bioméd. 2002; 21(4): 241-247. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-03002002000400004&lng=es.
- 43.-** Mateu J, Echeverría D. Intravenous lipid emulsions in kidney transplant patients requiring parenteral nutrition. Nutrition. 2015; 32 (3): 397 - 398
- 44.-** Visschers R, Damink S, Gehlen J, Winkens B, Soeters P, Van Gemert W. Treatment of hypertriglyceridemia in patients receiving parenteral nutrition. Journal of Parenteral and Enteral Nutrition. 2011; 35(5): 610-615.
- 45.-** Ros E, Laguna J. Tratamiento de la hipertrigliceridemia: fibratos frente a ácidos grasos omega-3. Revista Española de Cardiología Suplementos. 2006; 6(4):52-6



Facultad de Medicina
Universidad Zaragoza