

Original

Complicaciones hepatobiliares asociadas a la Nutrición Parenteral Domiciliaria (NPD)

C. Martínez Faedo¹, L. Laborda González², N. Virgili Casas³, P. Gómez Enterría¹ y grupo de trabajo NADYA-SENPE

¹Hospital Universitario Central de Asturias. ²Hospital de Cruces. Barakaldo. ³Hospital Bellvitge. Barcelona. España.

Resumen

La Nutrición Parenteral Domiciliaria (NPD) permite recuperar o mantener el estado nutricional de los pacientes con insuficiencia intestinal crónica que no pueden cubrir sus requerimientos nutricionales por vía digestiva. Es frecuente que a lo largo del tratamiento aparezcan alteraciones de la función hepática que, en los casos más graves y sobretodo en niños prematuros y de bajo peso, pueden condicionar un fallo hepático irreversible. La correcta composición de la bolsa de nutrición parenteral, evitando un excesivo aporte de energía, junto con el uso de nuevos tipos de emulsiones lipídicas (con menor contenido en ácidos grasos de la serie ω -6 y exentas de fitosteroles) así como la utilización, aunque sea mínima, de la vía digestiva pueden contribuir a disminuir la aparición de la hepatopatía asociada a la NPD. Es imprescindible realizar controles periódicos clínicos y analíticos para detectar precozmente las alteraciones de la función hepática con objeto de realizar los cambios adecuados en el tratamiento y valorar la indicación de un posible trasplante intestinal antes de que el fallo hepático sea irreversible.

(*Nutr Hosp.* 2011;26:579-588)

DOI:10.3305/nh.2011.26.3.4713

Palabras clave: *Insuficiencia intestinal crónica. Nutrición parenteral domiciliaria. Hepatopatía. Fallo hepático irreversible. Emulsiones lipídicas. Sobrecrecimiento bacteriano. Trasplante intestinal.*

HOME-BASED PARENTERAL NUTRITION (HBP)-ASSOCIATED HEPATOBILIARY COMPLICATIONS

Abstract

Home-based parenteral nutrition (HBP) allows recovering or maintaining the nutritional status of patients with chronic intestinal failure that cannot afford their nutritional requirements through the digestive route. Frequently, liver function impairments develop along the treatment, which in the most severe cases, and especially in premature and low-weight infants, may lead to an irreversible liver failure. The proper composition of the parenteral nutrition bag, avoiding an excess of energy intake, together with the use of new types of lipid emulsions (with lower content in ω -6 fatty acids and voided of phytosterols) as well as the use, although being minimal, of the enteral route, may contribute to a decrease in the occurrence of HBP-associated liver disease. It is necessary to perform monthly clinical and biochemical checks to early detect liver function impairments in order to perform the appropriate changes in the treatment and assess the indication of a potential bowel transplant before the liver damage becomes irreversible.

(*Nutr Hosp.* 2011;26:579-588)

DOI:10.3305/nh.2011.26.3.4713

Key words: *Chronic intestinal failure. Home-based parenteral nutrition. Liver disease. Irreversible liver failure. Lipid emulsions. Bacterial overgrowth. Bowel transplant.*

Correspondencia: Ceferino Martínez Faedo.
Hospital Universitario Central de Asturias.
C/ Julián Clavería, s/n.
33006 Asturias, España.
E-mail: ceferinofaedo@yahoo.es

Recibido: 21-III-2010.
Aceptado: 29-IV-2010.

Introducción

La Nutrición Parenteral Domiciliaria (NPD) supone la primera opción terapéutica para los pacientes con insuficiencia intestinal severa que no pueden cubrir sus requerimientos nutricionales por vía digestiva. Con este tratamiento se puede reintegrar al paciente a su medio sociofamiliar, evitando estancias hospitalarias muy prolongadas y manteniendo un adecuado estado nutricional¹. Sin embargo, es una técnica compleja por lo que debe ser manejada por equipos especializados con experiencia en este tipo de soporte nutricional, ya que puede producir diversas complicaciones, unas veces relacionadas con el catéter venoso y en otras ocasiones de carácter metabólico asociadas al aporte de nutrientes por vía venosa y a la escasa utilización del tubo digestivo².

En este artículo revisaremos las complicaciones hepatobiliares de la NPD, que suponen un fenómeno habitual bien reconocido en este tipo de pacientes y que, en sus formas más graves, pueden llegar a comprometer su vida.

Epidemiología

Durante las primeras semanas de tratamiento se ha descrito una elevación transitoria de enzimas hepáticos en el 40-70% de los pacientes que reciben NPD. En adultos suele ser transitoria y tender a la normalización al cabo de varias semanas aunque en algunos casos y, más frecuentemente en niños, sobretodo prematuros o con NPD prolongada, puede persistir y evolucionar hacia una hepatopatía crónica e incluso a una insuficiencia hepática severa.

Desde los inicios de la NPD en los años 70 se ha descrito una incidencia de alteraciones en la funcionalidad hepática de un 25-100% con una progresión hacia una hepatopatía avanzada en el 15-40% de los casos^{3,4}.

Recientemente, diversos estudios de cohortes sugieren, al menos en adultos, que la incidencia de la enfermedad hepática grave asociada a NPD puede estar disminuyendo, aunque sigue siendo común observar elevaciones discretas de enzimas hepáticos⁵. Así, Salvino y cols en el año 2006 describen una cohorte histórica de 162 pacientes adultos en la que el 57% presentan alteraciones en la función hepática a lo largo de un seguimiento medio de 2,14 años. Utilizando únicamente el criterio de bilirrubina > 3 mg/dl reportan un 12,3% de hepatopatía mientras que sólo el 4,3% presentaba hepatopatía severa combinando criterios clínicos y analíticos⁶. Los datos procedentes de otra serie publicada por Lloyd y cols.⁷ muestran un 24% de pacientes con datos analíticos compatibles con colestasis crónica pero sin consecuencias clínicas posteriores en el seguimiento.

En población pediátrica está descrita una prevalencia de hepatopatía en un 40-60% de los sujetos⁸ y su-

Tabla I
Factores etiológicos de la enfermedad hepática asociada a NP a largo plazo

1. *Factores relacionados con la NP:*
 - 1.1. Exceso de nutrientes:
 - glucosa
 - lípidos
 - tipo de emulsión lipídica (fitosteroles)
 - aminoácidos
 - manganeso
 - 1.2. Déficit de nutrientes:
 - desnutrición
 - colina
 - taurina
 - ácidos grasos esenciales
 - 1.3. Modo de infusión de la NP
 - continua vs cíclica
2. *Factores relacionados con el paciente:*
 - 2.1. Patología de base:
 - longitud de intestino remanente
 - características del intestino remanente
 - edad
 - 2.2. Reposo digestivo:
 - sobrecrecimiento bacteriano
 - hipomotilidad intestinal y de la vesícula biliar
 - estasis vía biliar
3. *Otros factores:*
 - sepsis intercurrente
 - prematuridad
 - fármacos
 - tóxicos: etanol,
 - infecciones por virus (VHB, VHC)

pone una de las principales causas de mortalidad y morbilidad. Sondheimer y cols.⁹ incluso describen una rápida progresión hacia el fallo hepático en un 13% de los pacientes tras 6 semanas de duración del soporte.

Una publicación más reciente¹⁰ describe una serie de 302 niños en programa de NPD en un mismo centro de referencia detectando sólo un 23% de afectación hepática con un 2,7% de pacientes que han precisado trasplante hepático. Atribuyen la baja tasa de complicaciones (no sólo hepáticas) al manejo de la NPD en centros de referencia altamente especializados en este tipo de soporte.

Etiopatogenia

Las causas por las que se produce la afectación hepatobiliar no están claras. Aunque se han postulado varias hipótesis, hoy en día se asume que es una enfermedad de etiología multifactorial en donde influye tanto la escasa utilización del tubo digestivo como el aporte de nutrientes por una vía distinta a la fisiológica¹¹.

Los posibles mecanismos que producen la enfermedad hepática (tabla I) pueden estar relacionados con el aporte parenteral de nutrientes, con el reposo digestivo o con la interconexión de otros procesos.

Factores relacionados con la NPD

Distintos componentes de la NP han sido objeto de estudio y se han relacionado con la aparición de enfermedad hepatobiliar.

1. *Exceso de aporte de nutrientes:* El aporte excesivo de nutrientes ha sido clásicamente relacionado con las alteraciones hepáticas asociadas a NP¹². Un aporte energético elevado, sobretodo si es a expensas de glucosa, con infusiones superiores a 7 mg/kg/min, puede condicionar un estado de hiperinsulinismo que, a su vez, induce un aumento de la concentración hepática de acetil-CoA. El aumento de este sustrato produciría un incremento en la síntesis de ácidos grasos (lipogénesis) que, al acumularse en el hepatocito, conducirían a la esteatosis. También se podría observar un aumento de triglicéridos en sangre.

Tanto la cantidad como el tipo de lípidos administrados pueden favorecer la aparición de la enfermedad hepática asociada a la NPD. Se han descrito algunos casos, sobre todo en niños, en los que una sobrecarga de lípidos (2,5-3 g/kg/d) puede producir colestasis, hipoxia, trombocitopenia y coagulación intravascular diseminada¹³. Cavicchi y cols.⁴, en un estudio de 90 pacientes con NPD durante más de 6 meses, observaron que la administración de lípidos en cantidades superiores a 1 g/kg/d, aumentaba el riesgo presentar alteraciones hepáticas; hay que reseñar que las emulsiones lipídicas utilizadas tenían un elevado contenido en ácidos grasos de la serie ω -6.

Estas emulsiones lipídicas clásicas, basadas en el aceite de soja, pueden predisponer a un aumento de la producción de metabolitos proinflamatorios derivados de los ácidos grasos ω -6 e inducir un menor aclaramiento hepático de los lípidos infundidos; además, contienen esteroles vegetales (fitosteroles) en pequeñas cantidades.

En condiciones normales, alrededor de un 5% de los esteroles vegetales de la dieta son absorbidos en el intestino, y una media de 15 mg son transportados al hígado diariamente. Sin embargo, con la NP los niveles de fitosteroles circulantes son 4 veces superiores y son transportados al hígado y a otros tejidos. Clayton y cols.¹⁴ en un estudio en población pediátrica con 29 niños en tratamiento con NP observaron que, a mayor cantidad de fitosteroles infundidos a través de las emulsiones lipídicas, sus niveles plasmáticos son más elevados y mayor la alteración de pruebas hepáticas. Esta relación entre niveles plasmáticos de fitosteroles y alteración de función hepática ha sido confirmada en población adulta por otros autores como Ellegard y cols.¹⁵, Llop y cols.¹⁶, Hallikainen y cols.¹⁷, viéndose agravada si no existe ingestión de alimentos por vía digestiva¹⁶.

Estudios recientes han sugerido que el uso de emulsiones lipídicas basadas en aceite de pescado, con alto contenido en ácidos grasos ω -3 y libres de fitosteroles, pueden ser útiles en el tratamiento de la hepatopatía

asociada a NP. En experimentación animal se ha observado que estas emulsiones lipídicas no se asocian con la existencia de alteraciones en el flujo biliar e incluso pueden prevenir la litogénesis¹⁸. Gura y cols.^{19,20} han mostrado que el uso de emulsiones lipídicas basadas en aceite de pescado en población infantil con hepatopatía podía revertir esta situación, normalizar los niveles de bilirrubina y mejorar la supervivencia.

Por su parte, el manganeso es un componente de la solución de oligoelementos que se incorpora a las bolsas de NP. Se ha descrito elevación de los niveles plasmáticos de este mineral cuando se administra el soporte parenteral de forma prolongada. En niños se ha observado una correlación directa entre los niveles séricos de manganeso y los de bilirrubina total; esto probablemente sea una consecuencia de la hepatopatía ya que el manganeso, al igual que otros metales, se elimina por la vía biliar y cuando aparece la colestasis se altera su salida al flujo biliar con el consiguiente aumento plasmático. Otros contaminantes presentes en las mezclas de NP como aluminio, cobre pueden también contribuir a la aparición de alteraciones en la función hepática.

2. *Déficit de nutrientes:* Los nutrientes infundidos directamente en una vía venosa son metabolizados de forma diferente que cuando se administran por vía enteral. Esto puede tener importancia ya que algunos nutrientes son sintetizados prioritariamente en el hígado a partir de precursores durante el primer paso hepático. Cuando el aporte nutricional se realiza prioritariamente por vía parenteral pueden cambiar los requerimientos nutricionales de determinados compuestos. En el caso de los *aminoácidos* se modifica, entre otras, su vía de transulfuración, especialmente de la metionina. Ésta se transamina desproporcionadamente a mercaptanos en vez de metabolizarse a colina, taurina, carnitina y cisteína, que son sustancias que desempeñan un papel importante en la movilización de las grasas.

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 colina es un aminoácido esencial para la síntesis de las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y su déficit conduce a un descenso en la producción de estas moléculas, con acumulación de triglicéridos en los hepatocitos, favoreciendo la aparición de esteatosis. Diversos estudios realizados hasta la fecha en humanos parecen confirmar la correlación entre los niveles bajos de colina plasmática y la elevación de las enzimas hepáticas, así como con el grado de esteatosis. Por otro lado, la administración endovenosa de este aminoácido favorece que reviertan ambas alteraciones²¹. En la actualidad no se dispone de preparados comerciales de colina y es preciso realizar más estudios que confirmen su eficacia.

La taurina es un aminoácido esencial en niños por lo que los preparados específicos para este grupo de

población suelen estar suplementados con esta sustancia. Se conjuga con el ácido litocólico y su déficit produciría por tanto ácidos biliares menos solubles, con mayor riesgo de colestasis²²⁻²³. El déficit de carnitina es una causa potencial de hepatopatía pues no se incluye en las fórmulas de NP y sus niveles plasmáticos descienden durante los tratamientos de larga duración. Este aminoácido es esencial para el transporte de los ácidos grasos de cadena larga a través de la membrana mitocondrial para su oxidación. Sin embargo, no se ha encontrado correlación entre los niveles de carnitina y la alteración de enzimas hepáticas y, además, su suplementación no mejora las alteraciones analíticas ni disminuye el grado de esteatosis.

El déficit de ácidos grasos esenciales (AGE), especialmente en pacientes con esteatorrea o en pacientes que no incluyen emulsiones lipídicas en su NP, puede ser causa de esteatosis. Un mínimo de 4-6% del total de calorías debe ser administrado en forma de lípidos para prevenir el déficit de AGE. Actualmente esta causa es infrecuente pues de forma habitual la NP contiene lípidos con cantidades suficientes de AGE.

3. *El modo de infusión* de la NPD también puede influir en el desarrollo de enfermedad hepática. El aporte continuo de la NP puede predisponer a un estado de hiperinsulinismo que favorece el acúmulo de grasa en el hígado. La perfusión cíclica comparada con la infusión continua durante las 24 horas ha demostrado que contribuye a disminuir las concentraciones séricas de las enzimas hepáticas y de bilirrubina conjugada tanto en pacientes adultos como pediátricos²⁴⁻²⁵.

Factores relacionados con el paciente

1. *Patología de base.* La gravedad del fallo intestinal determinará el grado de dependencia de NPD. En el caso del síndrome de intestino corto, la longitud del intestino residual es un factor relacionado con la aparición de enfermedad hepática asociada a NPD. Luman y Shaffer²⁶, mediante un análisis multivariante, estudiaron los factores de riesgo para desarrollar enfermedad hepática asociada a NPD y observaron que una longitud del intestino remanente < 100 cm se asocia significativamente al riesgo de presentar colestasis. También Cavicchi y cols.⁴ en su estudio observaron que los pacientes con una longitud intestinal < 50 cm tenían mayor probabilidad de desarrollar colestasis crónica.

La edad del paciente es otro factor a considerar pues estos hallazgos son más acusados en población infantil, donde se ha llegado a describir hasta un 70% de pacientes con colestasis. Este hecho puede estar relacionado con alteraciones en la circulación enterohepática de las sales biliares, con afectación del metabolismo y la excreción hepática de los ácidos biliares.

2. *Reposo digestivo.* Al disminuir el aporte por vía enteral se produce un menor estímulo para la secreción de hormonas intestinales (gastrina, motilina, secretina, polipéptido pancreático, glucagón, colecistocinina (CCK), péptido intestinal vasoactivo) que condiciona una disminución de la motilidad intestinal y de la contracción de la vesícula biliar. Las asas intestinales, muchas veces dilatadas y atónicas, son más susceptibles de ser colonizadas por bacterias y producirse el fenómeno del sobrecrecimiento bacteriano con liberación de endotoxinas a la circulación portal, las cuales pueden afectar a los hepatocitos²⁷. Por otra parte, ese sobrecrecimiento bacteriano puede contribuir a la aparición de colestasis favoreciendo la desconjugación de los ácidos biliares e impidiendo su posterior reabsorción. Por último, el descenso de los niveles de CCK induce una disminución en la motilidad biliar, lo que condiciona una situación de estasis biliar que predispone a la formación de barro y/o cálculos e incluso a la aparición de colecistitis.

Otros factores

La probabilidad de presentar colestasis está aumentada en los lactantes prematuros o con bajo peso, lo que sugiere una relación entre la afectación hepática y la inmadurez del hígado en estos pacientes²⁸. Comparado con el niño nacido a término la circulación enterohepática de los niños prematuros está disminuida debido tanto a un descenso en la síntesis de ácidos biliares como a una reducción en su captación.

La coexistencia de procesos infecciosos de repetición (fundamentalmente sepsis por catéter o de origen abdominal) es un factor de riesgo independiente para la aparición de enfermedad hepática, sobretodo si se trata de recién nacidos prematuros de bajo peso, en relación con la inmadurez del hígado del niño²⁹. La sepsis puede causar un daño inflamatorio hepático debido a la liberación sistémica de citoquinas proinflamatorias que son activadas por endotoxinas³⁰. Estas citoquinas pueden alterar el funcionamiento de la membrana de los canalículos biliares con la consiguiente reducción del flujo biliar.

A todos los factores anteriores pueden añadirse otras causas reconocidas de afectación hepática como el consumo de ciertos fármacos o tóxicos como el etanol, infecciones por virus entre otros, que pueden favorecer la aparición o agravar el curso de la hepatopatía.

Alteraciones clínico-patológicas

Se pueden diferenciar cuatro patrones principales de afectación hepática: colestasis, esteatosis, esteatohepatitis y litiasis biliar. Estas alteraciones se pueden observar en un mismo sujeto y los hallazgos histológicos no siempre se correlacionan bien con las alteraciones analíticas.

Tabla II
Pruebas de función hepática en enfermedad hepatobiliar asociada a NPD

Parámetro	Alteración	Comentario
AST	Daño hepatocelular	Poco sensible y específico
ALT	Daño hepatocelular	Poco sensible y específico
FA	Colestasis	Sensible, no específico
GGT	Colestasis	Sensible, no específico
BRC	Colestasis	Principal indicador de colestasis (> 2 mg/dl)
BRNC	Hemólisis	Raramente se eleva en patología hepática de forma aislada
BRT	Colestasis	Incluye BRC y BRNC, ambas fracciones se pueden elevar en la enfermedad hepática.

AST: Aspartato aminotransferasa; ALT: Alanino aminotransferasa; FA: Fosfatasa alcalina; GGT: γ Glutamil Transferasa; BRC: Bilirrubina Conjugada; BRNC: Bilirrubina No Conjugada; BRT: Bilirrubina Total.

En niños la lesión predominante es la colestasis cuyo signo más precoz es la elevación de la bilirrubina junto con la alteración de la fosfatasa alcalina, transaminasas y gammaglutamiltransferasa. Aparece hasta en el 60% de los niños que precisan NPD y se relaciona fundamentalmente con la prematuridad, el bajo peso, la duración de la NPD y los episodios recurrentes de sepsis. En el estudio histológico se suelen observar tapones de bilis en los canalículos con pericolangitis y, en las fases más avanzadas, fibrosis portal progresiva³¹.

En adultos el patrón más habitual es la esteatosis con infiltración grasa de los hepatocitos la cual aparece con frecuencia (40-50% de NPD prolongada) y tiende a ser reversible. Los hallazgos anatomopatológicos pueden mostrar una infiltración grasa de los hepatocitos con o sin inflamación asociada.

En ambos grupos de edad la enfermedad puede evolucionar hacia esteatohepatitis, fibrosis y/o cirrosis hepática, con hipertensión portal, esplenomegalia, coagulopatía, ascitis,... El factor pronóstico más reconocido es la cifra de bilirrubina conjugada (BRC). Diversos estudios parecen demostrar que un valor mantenido por encima de 3,5 mg/dl durante más de un mes supone una expectativa de supervivencia inferior a los 10 meses. Si la NP puede suspenderse antes que el daño hepático sea irreversible, puede esperarse una recuperación de las alteraciones hepáticas.

La litiasis biliar no es una alteración específicamente asociada a la NP a largo plazo, pues puede presentarse como complicación del síndrome de intestino corto sin NP. Puede ocurrir en los dos grupos de edad aunque en los niños es una entidad rara (2%). La falta de la estimulación enteral reduce la producción de bilis, la contractilidad de la vesícula biliar y del flujo biliar lo que favorece la formación de barro biliar y cálculos. Los pacientes adultos que reciben NPD desarrollan casi sistemáticamente barro biliar al cabo de 6-8 semanas de recibir NPD y en el transcurso del tiempo un 42% llega a formar cálculos biliares. Los cálculos se componen predominantemente de bilirrubinato cálcico. Asociada a estas afectaciones biliares se ha descrito una incidencia de colecistitis del 19% en pacientes con cálculos y del 4% en pacientes sin ellos³².

Diagnóstico

Todos los pacientes que reciben NP deben seguir controles periódicos de función hepática. En los pacientes hospitalizados éstos serán con una frecuencia al menos semanal mientras que los pacientes en programa de NPD inicialmente deberían tener controles de función hepática mensuales¹² y posteriormente, según la evolución clínica, se podrá individualizar la frecuencia de las determinaciones analíticas³³. Los parámetros bioquímicos recomendados se detallan en la tabla II.

Al inicio de la NPD es frecuente observar pequeñas elevaciones de las aminotransferasas sin aumento de la bilirrubina que no suelen tener transcendencia y tienden a revertir en las siguientes semanas.

Cuando la bilirrubina está elevada o se produce un aumento progresivo de las cifras de las aminotransferasas, fosfatasa alcalina o γ -Glutamilttransferasa es necesario realizar otra serie de estudios para excluir otro tipo de procesos que puedan cursar con afectación hepática reversible (serología viral, Ecografía abdominal para descartar obstrucción biliar). No existe un único dato analítico o histológico que identifique selectivamente a los pacientes con enfermedad hepatobiliar asociada a la NPD, por tanto el diagnóstico clínico debe acompañarse de la exclusión de otras posibles causas. Para completar el estudio suele ser necesario la realización de una biopsia hepática para tipificar los cambios histológicos y valorar el grado de fibrosis. Recientemente una nueva técnica diagnóstica, la elastometría (fibroscan[®]) nos permite determinar el grado de fibrosis hepática evaluando, por medio de ultrasonografía, la elasticidad del tejido hepático evitando en algunas ocasiones la realización de técnicas invasivas³⁴.

La elevación sostenida de las enzimas hepáticas en pacientes que reciben NPD, suele ser indicativa de colestasis crónica. Ésta se define como la elevación 1,5 veces el límite superior de la normalidad de los niveles séricos de dos de los siguientes parámetros: gamma glutamil transferasa, fosfatasa alcalina y bilirrubina conjugada de forma persistente durante al menos 6 meses^{4,22}. El principal marcador de colestasis es el va-

Tabla III
Clasificación evolutiva de la hepatopatía asociada a NPD

	Fase precoz	Fase establecida	Fase terminal
FA/ γ GT	> 1,5 veces por encima del límite superior Mantenida 6 semanas en niños o 6 meses en adultos	> 1,5 veces por encima del límite superior	> 3 veces por encima del límite superior
BRC	< 1,5 g/l	1,5-3 g/l	> 3 g/l
Ecografía	Aspecto ecogénico	Groseramente ecogénico Bazo aumentado Barro/litiasis biliar	
Biopsia	25% esteatosis 50% cambios fibróticos	> 25% esteatosis > 50% fibrosis	Hígado graso con áreas de fibrosis intensa No se suele asociar cirrosis generalizada
Otros			INR > 1,5 Ascitis Varices esofágicas Hiperesplenismo

FA: Fosfatasa Alcalina; γ GT: gammaglutamiltransferasa; BRC: Bilirrubina Conjugada; INR: International Normalized Ratio.

lor de BRC ya que sus niveles elevados reflejan una reducción del flujo biliar y si está por encima de 2 mg/dL se considera como un dato significativo de colestasis. Además, la elevación progresiva y mantenida se ha confirmado como un indicador pronóstico prediciendo la severidad de la afectación hepática y la mortalidad. También es el parámetro más útil para valorar el momento de remitir al paciente a un centro de referencia para valorar realizar trasplante intestinal y se ha sugerido que un valor de bilirrubina conjugada > 3 mg/dL mantenido durante más de tres meses (después de haber ajustado la composición de la NP e implementado el aporte enteral) es el criterio fundamental de derivación.

Los niveles de enzimas hepáticas son de poco valor pronóstico ya que en estadios avanzados el parénquima hepático está disminuido, condicionando una menor liberación de estas moléculas.

En el X Simposio Internacional de Trasplante de Intestino Delgado celebrado en 2007 en Los Ángeles y publicado al año siguiente en *Transplantation*³⁵ se definen 3 fases evolutivas de la hepatopatía asociada a NP prolongada, en la que incluyen no solo criterios analíticos, sino también de exploraciones complementarias (ecografía, biopsia hepática) y que quedan reflejados en la tabla III.

Prevención y tratamiento

Cuando la enfermedad hepática alcanza una fase avanzada hay pocas posibilidades terapéuticas y el trasplante combinado de hígado e intestino puede ser la única opción. Esto hace necesario disponer de pro-

tolos de actuación que permitan extremar los cuidados para prevenir o retrasar la aparición de alteraciones hepáticas y, por otro lado, que ayuden a detectar precozmente estas alteraciones iniciales para poder implementar todas las medidas terapéuticas en las fases precoces cuando aún se pueda revertir el daño tisular (tabla IV).

La administración de pequeñas cantidades de alimentos o de fórmulas enterales pueden ser de gran utilidad

Tabla IV
Tratamiento de la hepatopatía asociada a la nutrición parenteral domiciliaria

1. *Estimular la ingesta oral*
 - Considerar el uso de Nutrición Enteral
 - Valorar cirugía de alargamiento intestinal
 - Fármacos en experimentación (teduglutide)
2. *Ajustar el aporte energético por vía parenteral*
 - Glucosa < 5 g/kg/día
 - Lípidos < 1 g/kg/día
3. *Valorar tipo de emulsión lipídica*
 - Evitar emulsiones basadas únicamente en aceite de soja.
 - Considerar el uso de preparados enriquecidos en ácidos grasos ω 3.
4. *Tratamiento del sobrecrecimiento bacteriano*
5. *Prevención y tratamiento precoz de los procesos infecciosos*
6. *Fármacos*
 - Ácido ursodesoxicólico
 - CCK
7. *Trasplante intestinal*

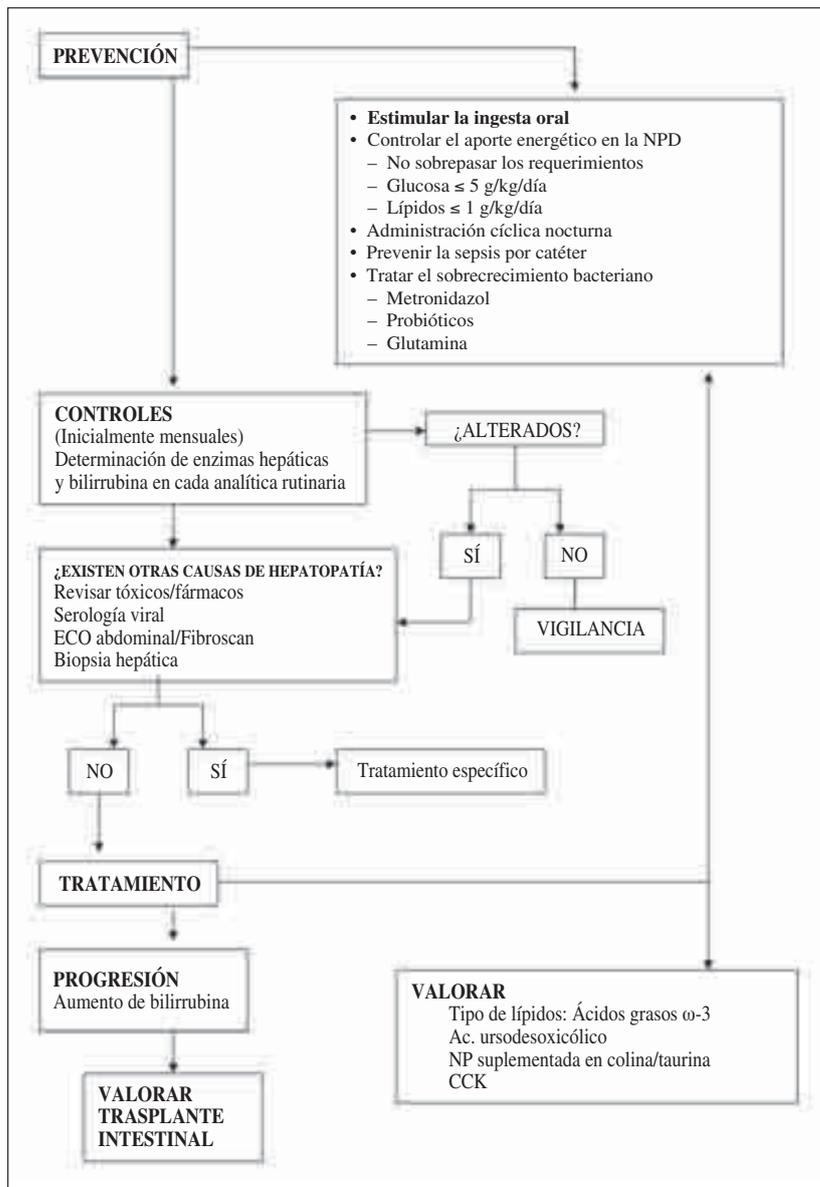


Fig. 1.—Algoritmo de manejo de la enfermedad hepatobiliar en NPD.

para promover la circulación enterohepática de los ácidos biliares, por lo que se debe forzar la utilización del tubo digestivo, bien sea por vía oral o enteral. Con todo ello se estimula la secreción enzimática y hormonal del tubo digestivo y se conserva, al menos parcialmente, el metabolismo fisiológico de los nutrientes.

Se han utilizado determinados fármacos, como la hormona de crecimiento o el glucagón, para favorecer la rehabilitación intestinal, con resultados controvertidos. Actualmente se están realizando estudios con Teduglutide, un análogo del GLP-2 (*glucagon-like peptide-2*) con resultados prometedores ya que se consigue

un aumento en la absorción de grasa e hidratos de carbono y disminución de las pérdidas fecales³⁶.

La cirugía de alargamiento intestinal se puede plantear en pacientes con intestino residual muy escaso o cuando existen complicaciones asociadas al uso de la NPD, con el fin de evitar o retrasar la necesidad del trasplante intestinal. Las técnicas más habituales son el alargamiento intestinal longitudinal de Bianchi y más recientemente se ha introducido la enteroplastia transversa seriada; ambas muestran resultados similares en cuanto al porcentaje de pacientes que pueden prescindir de NPD (39-57%) y en cuanto a morbilidad³⁷.

Es importante ajustar el aporte de nutrientes por vía venosa para evitar la sobrealimentación reduciendo si es preciso la cantidad de glucosa (< 5g/kg/día) y de lípidos (<1g/kg/día) a la par que, si es posible, se aumenta el aporte por vía digestiva³⁸.

La administración de suplementos de taurina o de colina está todavía en fase experimental, con datos contradictorios respecto a su efecto beneficioso.

Las emulsiones lipídicas basadas en aceite de pescado (Omegaven®) utilizadas en sustitución de las habituales basadas en aceite de soja se están comenzando a emplear con éxito en población infantil con enfermedad hepática asociada al uso de NP, consiguiendo la reversión de la colestasis en un porcentaje importante de los casos sin objetivar efectos secundarios destacables. Aunque existen aún pocos estudios, los resultados tan prometedores observados hacen que se considere esta medida en primera línea de tratamiento en el niño con hepatopatía establecida^{19,39}. Dado que contienen un 0,7-1,7% de ácido linoleico algunos autores consideran que podrían ser la fuente exclusiva de aporte lipídico sin producir deficiencia de ácidos grasos esenciales⁴⁰⁻⁴³. De hecho, el primer uso clínico reflejado en la literatura médica de este preparado fue en un niño con alergia a los productos derivados de la soja consiguiendo revertir el estado de deficiencia de dichos ácidos grasos²⁰. Otros autores optan por combinar el uso de emulsiones lipídicas basadas en aceite de soja y de pescado al 50% argumentando que así se previene el déficit de ácidos grasos esenciales y además permite aumentar el aporte calórico global⁴⁴. En esta revisión no hemos encontrado ninguna publicación en la que se utilizaran las nuevas emulsiones lipídicas que combinan aceite de pescado con otro tipo de grasas como SMOFlipid® o Lipoplus® y que por su composición podrían resultar atractivas para el tratamiento de la hepatopatía asociada a la NPD. Tampoco disponemos de información sobre el uso de preparados con mezclas de ácidos grasos de cadena larga (LCT) y media (MCT). Las emulsiones lipídicas basadas en aceite de oliva (Clinoleic®) se están comenzando a utilizar en pacientes con NPD con buenos resultados⁴⁵⁻⁴⁷, incluso se ha publicado el caso de un paciente adulto que ha experimentado regresión de una hepatopatía severa con el uso de esta emulsión⁴⁸.

A la vista de todo lo anterior, queda, por tanto, pendiente de definir la relación óptima ω -6/ ω -3 que se debe aportar y tampoco está claro el papel que puede jugar el uso de estos preparados en la población adulta, pero, por los conocimientos actuales lo que si parece recomendable es no utilizar emulsiones lipídicas a base de aceite de soja exclusivamente⁴⁹.

En fechas recientes se acaban de publicar los resultados de un estudio prospectivo aleatorizado llevado a cabo en Boston⁵⁰ para determinar el posible beneficio del uso en monoterapia de las emulsiones lipídicas basadas en aceite de pescado en la prevención de la hepatopatía asociada a NP en niños. Los resultados muestran una reducción de la mortalidad y la rever-

sión de la colestasis en el 50% de los niños tratados con emulsiones lipídicas de estas características respecto a un 5% de los controles que recibieron emulsiones con aceite de soja.

Los protocolos de manejo de la vía central deben ser seguidos estrictamente tanto en el medio hospitalario como en el domicilio, extremando las medidas de asepsia para prevenir los episodios de sepsis relacionados con el catéter⁵¹. Los procesos infecciosos que ocurran deben ser tratados precoz y agresivamente tomando posteriormente las medidas adecuadas para prevenir recurrencias. En pacientes con episodios repetidos de sepsis por catéter puede ser de utilidad la técnica del sellado diario del catéter con taurolidina, una nueva solución antiséptica que en una serie publicada ha contribuido a disminuir drásticamente el número de infecciones por catéter en esta población⁵².

Cuando existe la sospecha de un posible sobrecrecimiento bacteriano la administración oral de antibióticos es más eficaz que la terapia endovenosa ya que el objetivo del tratamiento está en la luz intestinal. La pauta antibiótica en principio estará dirigida hacia las bacterias anaerobias que componen la flora colónica normal (metronidazol, gentamicina o neomicina, ciprofloxacino, doxiciclina). El tratamiento es empírico y el metronidazol suele ser la primera elección por su cobertura sobre anaerobios (250 mg/8 h durante 10-14 días). Si no fuera eficaz se podría ensayar con otro antibiótico. Si el paciente responde al tratamiento, además de la mejoría directa sobre la funcionalidad hepática y la desaparición de la clínica digestiva (meteorismo, dolor abdominal, diarrea) puede mejorar la ingesta oral lo que revierte también en una mayor protección hepática.

Para prevenir la reaparición del sobrecrecimiento bacteriano es aconsejable evitar el uso de inhibidores de la secreción gástrica, disminuir el consumo de alimentos que contengan azúcares simples y se puede valorar asociar probióticos (*Saccharomyces Boulardii*) o suplementos de glutamina que pueden contribuir a aumentar la producción de IgA por parte de las células de la lámina propia.

Son pocos los estudios realizados en humanos que utilicen el ácido ursodesoxicólico en el tratamiento de la hepatopatía asociada a la NPD. En dosis de 15-30 mg/kg/día puede producir una disminución de la ictericia y la hepatoesplenomegalia a partir del aumento del pool de ácidos biliares hidrofílicos no hepatotóxicos.

La administración de CCK, en dosis de 50 ng/kg/día por vía intravenosa consigue una disminución significativa del barro biliar y un mejor vaciamiento de la vesícula biliar. Sin embargo, su uso no debe ser indiscriminado, ya que se ha descrito la presencia de leucopenia, náuseas y colecistitis como efectos secundarios.

Cuando la hepatopatía se encuentra en fase avanzada se debe considerar la opción del trasplante intestinal⁵³⁻⁵⁴. El uso exclusivo de las cifras de bilirrubina conjugada para predecir el fallo hepático irreversible,

a pesar de su alta sensibilidad y especificidad, se correlaciona con un estadio avanzado de la enfermedad y el futuro trasplante puede verse comprometido. Putchakayala et al.⁵⁵ proponen el uso en adultos de la puntuación MELD (*Model of End-Stage Liver Disease*) asociado a la medición de la proteína C reactiva para definir el momento de referir a un centro especializado en trasplante.

Teniendo en cuenta que el trasplante intestinal aislado, cuando la hepatopatía no está todavía muy evolucionada, puede favorecer la regresión del fallo hepático⁵⁶ y que el trasplante combinado hepático-intestinal condiciona una mortalidad muy superior al trasplante aislado tanto en lista de espera (90% vs 6%) como tras la intervención (40% vs 19% al año)⁵⁷ es fundamental no diferir la derivación del paciente a un centro especializado en trasplante intestinal⁵⁸⁻⁵⁹ cuando se objetiva la progresión de la afectación hepática.

Referencias

1. Van Gossum A. Home parenteral nutrition in adults. *Curr Opin Organ Transplant* 2007; 12: 255-260.
2. Howard L, Ashley C. Management of complications in patients receiving home parenteral nutrition. *Gastroenterology* 2003; 124: 1651-1661.
3. Chan S, McCowen KC, Bistrrian BR, et al. Incidence, prognosis, and etiology of end-stage liver disease in patients receiving home total parenteral nutrition. *Surgery* 1999; 126: 28-33.
4. Cavicchi M, Beau P, Creen P, Degott C et al. Prevalence of liver disease and contributing factors in patients receiving home parenteral nutrition for permanent intestinal failure. *Ann Intern Med* 2000; 132: 525-532.
5. Wiles A, Woodward JM. Recent avances in the management of intestinal failure-associated liver disease. *Curr Opin Clin Metab Care* 2009; 12: 265-272.
6. Salvino R, Ghanta R, Seidner DL et al. Liver failure is uncommon in adults receiving long-term parenteral nutrition. *JPEN* 2006; 30: 202-208.
7. Lloyd DAJ, Zabron AA, Gabe SM. Chronic biochemical cholestasis in patients receiving home parenteral nutrition: prevalence and predisposing factors. *Alim Pharmacol Ther* 2008; 27: 552-60.
8. Kelly DA. Liver complications of pediatric parenteral nutrition: epidemiology. *Nutrition* 1998; 14: 153-157.
9. Sondheimer JM, Asturias E, Cadnapaphornchai M et al. Infection and cholestasis in neonates with intestinal resection and long-term parenteral nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1998; 27: 131-137.
10. Colomb V, Dabbas-Tyan M, Taupin P et al. Long term outcome of children receiving home parenteral nutrition: a 20-year single-center experience in 302 patients. *JPGN* 2007; 44: 347-353.
11. Moran JM, Salas J, Maciá M. ¿Qué sucede en el hígado durante la ción artificial?
12. Kumpf VJ. Parenteral nutrition-associated liver disease in adult and pediatric patients. *Nutr Clin Pract* 2006; 21: 279-290.
13. Colomb V, Jobert-Giraud A, Lacaille F et al. Role of lipid emulsions in cholestasis associated with long-term parenteral nutrition in children. *JPEN* 2000; 24: 345-50.
14. 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.
15. Ellegard L, Svenesson A, Bosseus I. High serum phytosterols levels in short bowel patients on parenteral nutrition support. *Clin Nutr* 2005; 24: 415-420.
16. Llop JM, Virgili N, Moreno-Villares JM et al. Phytosterolemia in parenteral nutrition patients: implications for liver disease development. *Nutrition* 2008; 24: 1145-1152.
17. Hallikainen M, Huikko L, Kontra K et al. Effect of parenteral serum plant sterols on liver enzymes and cholesterol metabolism in a patient with short bowel syndrome. *NCP* 2008; 23: 429-35.
18. 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(3): 445-52.
19. Gura KM, Lee S, Valim 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: e678-e686.
20. Gura KM, Parsons SK, Bechard LJ et al. Use of a fish oil based lipid emulsion to treat essential fatty acid deficiency in a soy allergic patient receiving parenteral nutrition. *Clin Nutr* 2005; 24: 839-847.
21. Buchman AL, Marvin EA, Sohel 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 Paren Enter Nutr* 2001; 25: 260-268.
22. Buchman AL. Hepatobiliary complications of parenteral nutrition. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: S106-S111.
23. Henkel AS, Buchman AL. Preservation of liver function in intestinal failure patients treated with long-term total parenteral nutrition. *Curr Opin Organ Transplant* 2006; 11: 251-255.
24. Btaiche IF, Khalidi N. Parenteral nutrition-associated liver complications in children. *Pharmacotherapy* 2002; 22:188-211.
25. 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. *Hepatogastroenterology* 2000; 47: 1347-1350.
26. 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.
27. O'Keefe SF. Bacterial overgrowth and liver complications in short bowel intestinal failure patients. *Gastroenterology* 2006; 130: 67S-69S.
28. Beale EF, Nelson RM, Bucciarelli RL et al. Intrahepatic cholestasis associated with parenteral nutrition in premature infants. *Pediatrics* 1979; 64: 342-347.
29. Hermans D, Talbot C, Lacaille F. Early central Catheter infections may contribute to hepatic fibrosis in children receiving long-term parenteral nutrition. *JPGN* 2007; 44: 459-463.
30. Moreno JM. Complicaciones hepáticas asociadas al uso de nutrición parenteral. *Nutr Hosp* 2008; 23: 25-33.
31. Kelly DA. Intestinal failure-associated liver disease: what do we know today? *Gastroenterology* 2006; 130: 70S-77S.
32. Kwuan V, George J. Liver disease due to parenteral and enteral nutrition. *Clin Liver Dis* 2004; 8:893-913.
33. Gómez Enterría P, Laborda L. Preparación, métodos y pautas de administración de la NPD. seguimiento de los pacientes. Educación a pacientes y cuidadores. *Nutr Hosp Supl* 2009; 2 (1): 18-24.
34. Arrese M. Evaluación de la fibrosis hepática en la práctica clínica: conceptos actuales y perspectivas. *Gastr Latinoam* 2006; 17: 260-264.
35. Beath S, Pironi L, Gabe S. Collaborative Strategies to Reduce Mortality and Morbidity in Patients With Chronic Intestinal Failure Including Those Who Are Referred for Small Bowel Transplantation. *Transplantation* 2008; 85 (10): 1378-1384.
36. Jeppesen PB, Sanguinetti EL, Buchman A et al. Teduglutide (ALX-0600), a dipeptidyl peptidase IV resistant glucagon-like peptide 2 analogue, improves intestinal function in short bowel syndrome patients. *Gut* 2005; 54: 1224-1231.
37. Sudan D. Advances in the nontransplant medical and surgical management of intestinal failure. *Curr Opin Organ Transplant* 2009; 14: 274-279.
38. Cuerda MC. Complicaciones de la NPD. *Nutr Hosp Supl* 2009; 2 (1): 13-1710 bis- Moran JM, Salas J, Maciá M. ¿Qué sucede en el hígado durante la nutrición artificial?

39. Diamond IR, Sterescu A, Pencharz PB et al. Changing the paradigm: omegaven for the treatment of liver failure in pediatric short bowel syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009; 48: 209-215.
40. Meijer VE, Gura KM, Meisel JA et al. Parenteral fish oil as monotherapy for patients with parenteral nutrition-associated liver disease. *Pediatr Surg Int* 2009; 25: 123-124.
41. Strijbosch RA, Lee S, Arsenault DA et al. Fish oil prevents essential fatty acid deficiency and enhances growth: clinical and biochemical implications. *Metabolism* 2008; 57: 698-707.
42. Meijer VE, Gura KM, Le HD, et al. Fish oil-based lipid emulsions prevent and reverse parenteral nutrition-associated liver disease: the Boston experience. *JPEN* July 1, 2009 doi: 10.1177/0148607109332773.
43. De Meijer VE, Gura KM, Le HD et al. Fish oil-based lipid emulsions prevent and reverse parenteral nutrition liver disease: the Boston experience. *J Parenter Enteral Nutr* 2009; 33: 541-7.
44. Diamond IR, Sterescu A, Pencharz PB. The rationale for the use of parenteral omega-3 lipids in children with short bowel syndrome and liver disease. *Pediatr Surg Int* 2008. 24: 773-778.
45. Goulet O, de Potter S, Antébi H et al. Long-term efficacy and safety of a new olive oil-based intravenous fat emulsion in pediatric patients: a double-blind randomized study. *Am J Clin Nutr* 1999; 70: 338-45.
46. Reimund JM, Rahmi G, Escalin G et al. Efficacy and safety of an olive oil-based intravenous fat emulsion in adult patients on home parenteral nutrition. *Alim Pharmacol Ther* 2005; 21: 445-54.
47. Sala-Vila A, Barbosa VM, Calder PC. Olive oil in parenteral nutrition. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2007; 10: 165-174.
48. Reimund JM, Arondel Y, Joly F et al. Potencial usefulness of olive oil-based lipid emulsions in selected situations of home parenteral nutrition-associated liver disease. *Clin Nutr* 2004; 23: 1418-1425.
49. Moreno JM Composición de las fórmulas de NPD. *Nutr Hosp Supl* 2009; 2 (1): 8-12.
50. Puder M, Valim C, Meisel JA et al. Parenteral fish oil improves outcomes in patients with parenteral nutrition-associated liver injury. *Ann Surg* 2009; 250: 395-402.
51. Ukleja A, Romano MM. Complications of parenteral nutrition. *Gastroenterol Clin N Am* 2007; 26: 23-46.
52. Jurewitsch B, Jeejeebhoy KN. Taurolidone lock: the key to prevention of recurrent catheter-related bloodstream infections. *Clin Nutr* 2005; 24 (3): 462-5.
53. Buchman AL, Iyer K, Fryer J. Parenteral Nutrition associated liver disease and the role for isolated intestine and intestine-liver transplantation. *Hepatology* 2006; 43: 9-19.
54. Compher C. Adult intestinal failure and indications for transplantation. *Curr Opin Organ Transplant* 2004; 9: 201-206.
55. Putchakayala K, Polensky S, Fitzhugh J et al. An evaluation of model for end-stage liver disease and serum C-reactive protein as prognostic markers in intestinal failure patients on parenteral nutrition. *J Parenter Enteral Nutr* 2009; 33: 55-61.
56. Fiel MI, Sauter B, Wu HS. Regression of hepatic fibrosis after intestinal transplantation in total parenteral nutrition liver disease. *Clinical gastroenterology and hepatology* 2008; 6: 926-933.
57. Pironi L, Forbes, A, Joly F et al. Survival of patients identified as candidates for intestinal transplantation: a 3-year prospective follow-up. *Gastroenterology* 2008; 135: 61-71.
58. Pinna AD, Spaggiari M, Lauro A. Is there a role for "acute" or "preemptive" intestinal transplantation? *Curr Opin Organ Transplant* 2007; 12: 261-264.
59. DeLegge M, Alsolaiman MM, Barbour E, et al. Short bowel syndrome: parenteral nutrition versus intestinal transplantation. Where are we today? *Dig Dis Sci* 2007; 52: 876-892.