

Original

Factores de riesgo para las anomalías de enzimas hepáticas de la nutrición parenteral en un hospital de referencia de México

E. Díaz de León González^{1,2,3}, H. Gutiérrez Hermsillo^{1,2,3}, Y. O. Piquet Uscanga^{1,2}, C. García Vallejo¹, C. A. Vázquez Martínez¹, G. Alvarado Zaldivar² y H. E. Tamez Pérez³

¹Departamento de Medicina Interna. UMAE 25. IMSS. Monterrey. Nuevo León. México. ²Maestría en Ciencias Médicas. Universidad Juárez del Estado de Durango. ³División de Ciencias de la Salud de la Universidad de Monterrey. Monterrey. Nuevo León. México.

Resumen

Introducción: Las anomalías de las pruebas de funcionamiento hepático (APFH) y las complicaciones Hepáticas (CH) de la Nutrición Parenteral (NP) son frecuentes y a menudo multifactoriales. Aún no han sido evaluados dichos factores de riesgo en población mexicana adulta.

Objetivo: Determinar si la dosis de lípidos prescrita de mayor a 1 g/kg es factor de riesgo para las anomalías de pruebas de función hepática (APFH) de la NP.

Material y métodos: Cohorte que incluyó pacientes mayores de 15 años de edad y excluyó aquellos que fueron manejados en la unidad de cuidados intensivos o con anomalías de las enzimas hepáticas previo al inicio de NP. Los grupos expuesto (GE) y no expuesto (GNE) fueron aquellos que recibieron más de un gramo y un gramo o menos por kilo de peso de lípidos respectivamente. Las APFH fueron definidas como un incremento mayor al 50% de lo normal de AST, ALT, FA o Bilirrubina Total.

Resultados: La incidencia de APFH fue de 20 (47,6%) y 15 (41,6%), en los GE y GNE respectivamente (RR 1,14 IC 95% 0,69-1,88; p = 0,59). El patrón de daño hepático más común fue el colestático, seguido del mixto y finalmente el hepatocelular. La dosis de lípidos prescrita de más de 1 g/kg, no se asoció con el desarrollo de CH de la APFH. A mayor dosis de proteínas menor frecuencia de APFH

Conclusión: La dosis de lípidos prescrita de más de 1 g/kg, no se asoció con el desarrollo de APFH de la NP en nuestra población. Estos hallazgos requieren ser confirmados en Ensayos clínicos.

(Nutr Hosp. 2011;26:729-736)

DOI:10.3305/nh.2011.26.4.4892

Palabras clave: Nutrición parenteral. Complicaciones hepáticas. Factores de riesgo.

Correspondencia: Enrique Díaz de León González.
Departamento de Medicina Interna. UMAE 25, del Instituto Mexicano del Seguro Social.
Avda. Lincoln y Gonzalitos, Col. Mitras Norte.
64360 Monterrey, México.
E-mail: edleon20@hotmail.com

Recibido: 19-X-2009.
1.ª Revisión: 6-VII-2010.
Aceptado: 22-VII-2010.

RISK FACTORS FOR ABNORMAL LIVER FUNCTION TESTS OF PARENTERAL NUTRITION IN A REFERRAL HOSPITAL IN MEXICO

Abstract

Introduction: the abnormalities in liver function tests (LFTs) and liver complications (LC) from parenteral nutrition (PN) are common and usually multi-factorial. These factors have not yet been assessed in the adult Mexican population.

Objective: To determine whether the dose prescribed > 1 g/kg is a risk factor for the abnormalities in liver function tests (LFTs) from PN.

Material and methods: Cohort study including patients older than 15 years and excluding those managed at the intensive care unit or with abnormalities in liver enzymes before the start of PN. The exposed and non-exposed groups were those receiving > 1 g of lipids per kg of body weight or < 1 g/kg, respectively. LFTs were defined as an increase higher than 50% of the normal range for AST, ALT, AF or total bilirubin.

Results: the incidence of LFTs abnormalities was 20 (47.6%) and 15 (41.6%) in the exposed and non-exposed groups, respectively (RR 1.14 95% IC: 0.69-1.88; p = 0.59). The most frequent liver damage pattern was cholestatic, followed by the mixed pattern and then hepatocellular. The dose of prescribed lipids > 1 g/kg was not associated with the development of LC from LFTs abnormalities. The higher the dose of proteins the lower the frequency of LFTs abnormalities.

Conclusion: The dose of lipids prescribed >1 g/kg was not associated with the development of LFTs abnormalities from PN in our sample population. These findings should be confirmed in clinical trials.

(Nutr Hosp. 2011;26:729-736)

DOI:10.3305/nh.2011.26.4.4892

Key words: Parenteral nutrition. Liver complications. Risk factors.

Abreviaturas

GE: Grupo Expuesto.

GNE: Grupo no Expuesto.

SNE: Soporte Nutricio Especializado.

NE: Nutrición Enteral.

NP: Nutrición Parenteral.

CH: Complicaciones Hepáticas.

APFH: Anormalidades en Pruebas de funcionamiento hepático.

Introducción

El Soporte Nutricio Especializado (SNE) se encarga de la provisión de nutrientes por la vía oral, enteral o parenteral. Éste se fundamenta en que la desnutrición, inanición, depleción de nutrientes o un consumo acelerado de éstos sin una suplementación adecuada de estas pérdidas incrementa la tasa de morbimortalidad de los pacientes con estas condiciones clínicas y que la prevención o la corrección de la deficiencia de nutrientes puede minimizar o eliminar los efectos adversos de la desnutrición¹. La nutrición enteral (NE) involucra la administración de nutrientes a través del tracto gastrointestinal. La nutrición Parenteral (NP) es la administración de nutrientes intravenosos con el fin de suplir los nutrientes que por diversas razones no se pueden administrar enteralmente, siendo este generalmente por un tiempo finito². La NP desde su invención por el Dr. Stanley Dudrick, un residente de cirugía que trabajó bajo la supervisión del Dr. Jonathan Rhoads, hace más de 40 años, ha sido uno de los avances más importantes en la historia de la medicina moderna³. La NP es una medida de la cual dependen para sobrevivir los pacientes que desarrollan insuficiencia intestinal⁴. Esto puede deberse a múltiples causas de muy diversas etiologías, como pueden serlo inflamatorias, quirúrgicas, neoplásicas, infecciosas, el síndrome de intestino corto, enfermedad de Crohn, isquemia intestinal, entre otras⁵.

La NP a pesar de que es un gran avance y ha logrado que la morbimortalidad disminuya, no es inocua ya que sabemos que puede causar múltiples complicaciones. Dichas complicaciones van en relación con los aspectos mecánicos relacionados con la inserción de la línea central, infecciones debidas a soluciones parenterales contaminadas o a cuidados inadecuados del catéter central, metabólicas, como la hiperglucemia, síndrome de sobrealimentación, dislipidemia, hipercalcemia, deficiencia de algunos nutrientes y complicaciones hepáticas (CH)⁶. Éstas últimas surgieron al poco tiempo después del descubrimiento de la NP, describiéndose los primeros casos de anormalidades de las pruebas de funcionamiento hepático (APFH) en pacientes que la recibían exclusivamente. El primer caso publicado fue en 1971, en un paciente neonato que recibió NP durante 71 días debido a su patología de base⁷. Ese fue tan solo el primer caso, sin embargo, desde entonces se han descrito

distintas CH tanto en pacientes adultos como en niños^{8,9}.

Las CH pueden ser tan variadas y severas que abarcan un espectro que va desde la elevación transitoria de las enzimas hepáticas hasta la cirrosis hepática con falla hepática secundaria. Se han realizado diferentes reportes de frecuencia de esta complicación, se considera que la prevalencia de APFH (elevación significativa 50% por encima del valor basal) se reportan en un rango que va del 40-70% de los casos¹⁰. Esta gran variabilidad se explica por varios hechos: la definición de la propia afectación (según se considere sólo la anomalía en los resultados de laboratorio o se exija la demostración histológica) y las modificaciones en la propia técnica de NP que han ocurrido en el tiempo (disminución del aporte calórico total, en especial de glucosa, disponibilidad de soluciones de aminoácidos purificados y el uso rutinario de lípidos intravenosos).

Las CH y las APFH son más frecuentes en pacientes pediátricos que en pacientes adultos¹¹ y existen tres patrones reconocidos y bien descritos: colestasis, (elevación de la bilirrubina directa, fosfatasa alcalina y Gamma Glutamil transpeptidasa), esteatosis (elevación de la Aspartato aminotransferasa, alanino aminotransferasa) disfunción de la vesícula y de la vía biliar (formación de lodo biliar y/o litos). Sin embargo puede haber combinación de cualquiera de estas tres complicaciones en un mismo paciente y en este caso, es considerada una misma enfermedad en diferentes estadios¹². Existen múltiples factores de riesgo para las APFH. Sin embargo, no se han realizado estudios en población mexicana. Por lo tanto nuestro objetivo fue determinar los factores asociados al desarrollo de APFH, en especial si la dosis de lípidos prescrita de mayor a 1 g/kg se asocia con éstas, en nuestra unidad.

Material y métodos

Se realizó un estudio de tipo cohorte en el que se incluyeron todos los pacientes mayores de 15 años, que se les prescribió NP y se ingresaron a la base de datos del Servicio de SNE para recibir NP, del 1 de enero del 2005 al 31 de julio del 2007. Se excluyeron a todos los pacientes que se identificaron con pruebas de funcionamiento hepático anormales de acuerdo al laboratorio de la unidad con fecha de la semana previa al inicio de su NP o en los que se inicio NP en la Unidad de Cuidados Intensivos. Se eliminaron del estudio aquellos en los que no se tomaron pruebas de funcionamiento hepático al menos una vez por semana durante el tiempo de exposición a NP. El grupo expuesto (GE) y no expuesto (GNE) lo constituyeron aquellos que recibieron más de 1 g/kg/día de lípidos y 1 g/kg/día de lípidos o menos respectivamente. Debido a la heterogeneidad de las patologías que se presentan en la unidad queda a criterio del médico en cargo de cada caso en particular y se hace un abordaje individualizado de los requerimientos nutricionales y su prescripción de la NP, por lo

Tabla I
Características de los pacientes que recibieron nutrición parenteral total en la UMAE 25 del IMSS del 2005 al 2007

Variable	Más de 1 g por kg	1 g por kg o menos	P
	N = 42	N = 36	
Edad	46,47 ± 17,7	53,19 ± 14,8	0,076
Talla en m	1.613 ± 0,06	1.6325 ± 0,08	0,276
IMC	22,32 ± 4,95	26,72 ± 4,82	0,001
Peso en kg	58 ± 12,9	71,3 ± 15	0,001
Hombre (%)	23 (54%)	19 (52%)	0,861
Evaluación Global Subjetiva:			
A	9 (21%)	6 (16%)	0,473
B	6 (14%)	9 (25%)	
C	27 (65%)	21 (59%)	
Diagnóstico:			
Ingesta de cáusticos	6 (14%)	3 (8%)	0,955
Cáncer digestivo perioperatorio	11 (26%)	14 (38%)	
Fístula	12 (28%)	9 (25%)	
Enfermedad inflamatoria intestinal	3 (7%)	3 (8%)	
Pancreatitis	1 (2%)	1 (2%)	
Síndrome de intestino corto	1 (2%)	1 (2%)	
Otro perioperatorio	6 (14%)	4 (11%)	
Otro diagnóstico médico	2 (4%)	1 (2%)	
Tipo de paciente:			
Médico	9 (22%)	5 (13%)	0,387
Quirúrgico	33 (78%)	31 (87%)	
Antecedentes:			
Hipertensión	8 (19%)	12 (33%)	0,150
Diabetes	7 (16%)	11 (30%)	0,147
Hipercolesterolemia	2 (4%)	4 (11%)	0,294
Hipertrigliceridemia	3 (7%)	4 (11%)	0,541
Alcoholismo	4 (9%)	4 (11%)	0,818
Tabaquismo	5 (12%)	5 (13%)	0,794
Laboratorio:			
Linfocitos	1.065 (606-1.530)	1.125 (976-1.695)	0,14
Plaquetas (en miles)	296,5 (184-377)	275,5 (212,5-407)	0,150
Glucosa (mg/dl)	109 (95-151)	136 (109-153)	0,15
Creatinina (mg/dl)	0,7 (0,5-0,9)	0,7 (0,6-0,85)	0,903
Urea(mg/dl)	20,5 (14-30)	23,5 (14-31,5)	0,620
Sodio (mEq/L)	139 (137-141)	140 (137-144)	0,179
Potasio (mEq/L)	3,7 (3,2-4,2)	3,8 (3,3-4,10)	0,976
Cloro (mEq/L)	105 (103-110)	104 (101-110)	0,402
Albúmina (g/dl)	3,1 (2,5-3,8)	3,3 (2,8-3,85)	0,684
AST (UI/L)	18 (13-24)	21,5 (13-28)	0,323
ALT(UI/L)	14,5 (10-21)	15,5 (10,5-22,5)	0,833
Bil. Total (mg/dl)	0,5 (0,4-0,8)	0,5 (0,4-0,7)	0,958
Fosfatasa Alcalina (UI/L)	81,5 (65-100)	83 (63-101)	0,790

*Los datos son representados como media ± desviación estándar, mediana (amplitud intercuartílica) o Frecuencia (%).
Fuente: Encuesta directa.

que las características prescritas son muy variadas, lo cual permitió la categorización en éstos grupos. Se consideraron como APFH cuando la AST o ALT alcanzaron valores de 60 o más, Bilirrubina Total de 2 o más o Fosfatasa Alcalina de 225 o más, que corresponden a una elevación del 50% respecto al estándar de referencia de laboratorio. Se adquirió de la base de datos de la Unidad de SNE las características de la mezcla de cada uno de los días que recibió cada participante la NP, comprendiendo la mediana de la dosis diaria en gramos de glucosa o carbohidratos, lípidos, proteínas, así como también las dosis totales prescritas de cada una de ellas y por último se incluyeron las calorías prescritas totales y por kg de peso. De su expediente clínico electrónico se obtuvo información sociodemográfica, evaluación del estado nutricional (Evaluación Nutricional Global Subjetiva), ingesta crónica de sustancias hepatotóxicas y enfermedades concurrentes. De la base de datos del laboratorio se obtuvieron los resultados de los exámenes rutinarios previo al inicio de la nutrición parenteral y a posteriori, los cuales fueron tomados por lo menos una vez por semana. Las pruebas de funcionamiento hepático y el resto de los exámenes de laboratorio fueron realizados por personal de laboratorio de la unidad al momento de recepción de la muestra. Las pruebas de función hepática fueron procesadas en un sistema de bioquímica de la marca Abbott diagnostics modelo Architect c8000, con sus respectivos reactivos de laboratorio los cuales fueron de la marca Abbott Chlinical Chemistry. El seguimiento se llevó a través de la base de datos de laboratorio a partir del inicio de la NP hasta que concluyo su exposición a la misma o antes si presentó APFH.

Análisis estadístico

Se usó estadística descriptiva para caracterizar a los participantes. Para las variables numéricas se emplearon medidas de tendencia central con su respectiva medida de dispersión de acuerdo a análisis exploratorio de datos y con la prueba de Shapiro Wilk. Para las variables cualitativas se usaron frecuencias absolutas y porcentajes. Se realizaron las pruebas de Chi cuadrada o exacta de Fisher para determinar diferencia de en las

variables cualitativas, así como prueba T de Student o U de Mann-Whitney, según haya sido su tipo de distribución, para demostrar diferencia de media o mediana de las variables cuantitativas. Se buscó asociación de las variables con riesgo relativo y su intervalo de confianza al 95%. Se realizó análisis multivariado de las variables con valor de p menor a 0,1 en el análisis bivariado por medio del modelo de Regresión de Cox. Se realizó el cálculo de tamaño de muestra por medio del programa estadístico epi info. versión 6.2.2, frecuencia de 0,40, alfa de 0,05, poder de 90, riesgo relativo de 2 de acuerdo a la variable de exposición lípidos administrados de 1 g/kg/día o más, siendo un mínimo de 34 pacientes a incluir por cada grupo en el periodo de tiempo citado a priori. La realización de este estudio fue aprobada por el Comité de Ética e Investigación de la Unidad.

Resultados

Características de los participantes

Se seleccionaron 78 pacientes, de los cuales 42 se incluyeron en el GE y 36 en el GNE. Las características clínicas de ambos grupos se describen en la tabla I. No hubo diferencia estadísticamente significativa en las características clínicas de ambos grupos, a excepción del peso e índice de masa corporal, que fueron significativamente menores en el GE. En lo que respecta a las características de la prescripción de la NP (tabla II), los pacientes del GE recibieron mayor aporte de carbohidratos/kg ($p = 0,001$), proteínas/kg ($p = 0,0001$), kilocalorías totales ($p = 0,02$) y kilocalorías/kg ($p = 0,0001$). No hubo diferencia significativa con respecto a los días de exposición a la NP en ambos grupos.

Variables asociadas a APFH

La incidencia acumulada de APFH fue de 20 (47,6%) y 15 (41,6%), en los GE y GNE respectivamente, sin alcanzar una diferencia estadísticamente significativa (RR 1,14 IC 95% 0,69-1,88; $p = 0,59$). Al comparar los grupos de pacientes que desarrollaron

Tabla II
Características de la prescripción de nutrición parenteral otorgada a los pacientes seleccionados

Variable	Más de 1 g por kg de lípidos	1 g por kg o menos de lípidos	P
	N = 42	N = 36	
Días de exposición a nutrición parenteral	18 (12-28)	16,5 (10-22,5)	0,41
Gramos de proteínas/kg	1,41 (1,13-1,7)	1,08 (0,94-1,29)	<0,001
Gramos de carbohidratos/kg	3,96 (3,17-4,66)	2,86 (2,33-3,47)	0,0014
Kcal	1.737,69 ± 329,83	1.550,57 ± 365,81	0,02
Kcal/kg	30,67 (13,65-48,60)	21,85 (13,51-41,81)	<0,001

*Los datos son representados como media ± desviación estándar o mediana (amplitud intercuartílica).

Tabla III
Características de los pacientes de acuerdo a la presencia y ausencia de APFH

Variable	Con APFH	Sin APFH	P
	N = 35	N = 43	
Edad en años	48 ± 17,6	50 ± 16,1	0,69
Talla en m	1,64 (1,6-1,7)	1,6 (1,56-1,65)	0,14
Peso en kg	64,8 ± 14,7	63,5 ± 16	0,71
IMC	24,2 ± 4,8	24,4 ± 5,7	0,90
Prot g/kg	1,26 ± 0,37	1,29 ± 0,40	0,74
Cho g/kg	3,53 ± 1,02	3,34 ± 1,18	0,46
Lip g/kg	1,05(0,92-1,25)	1,06(0,88-1,27)	0,95
Relación de g CHO:LIP	3,36 ± 0,78	3,08 ± 0,94	0,16
Kcal	1.683,54 ± 335,45	1.625,10 ± 375,79	0,47
Kcal/kg peso	26,73 (23,17-30,98)	25,11 (20,86-35,0)	0,78
Dosis total prescrita de proteínas en /kg	24,65 (12,69-38,49)	19,28 (9,44-28,82)	0,06
Dosis total prescrita de carbohidratos en g/kg	63,77 (36,08-112,5)	44,44 (27,78-70,50)	0,02
Dosis total prescrita de lípidos en g/kg	20,14 (12,59-34,5)	14,72 (11-23,06)	0,08
Dosis total prescrita de carbohidratos y lípidos en g/kg	83,91 (48,39-147)	65 (35,56-90,90)	0,03

*Los datos son representados como media (± desviación estándar) o mediana (amplitud intercuartílica).
Fuente: encuesta directa.

APFH con los que no las desarrollaron (tabla III), llama la atención que no hubo una diferencia significativa entre los grupos, excepto en lo que se refiere a la dosis total prescrita de carbohidratos/kg, dosis total prescrita de carbohidratos y lípidos, los cuales fueron significativamente mayores en el grupo que desarrollo APFH. En lo que respecta a los niveles máximos de enzimas hepáticas, es de notar una diferencia significativa entre los grupos con y sin anomalías significativas (tabla

IV), siendo menores en éstos últimos. Los factores de riesgo para el desarrollo de APFH en el presente estudio se enumeran en la tabla V. No hubo diferencia estadísticamente significativa en lo que respecta al sexo, uso de medicamentos hepatotóxicos, sepsis al inicio de la NP, desarrollo de falla orgánica múltiple, el uso de NE, administración de insulina en infusión, ni el desarrollo de infección de catéter central. Al aplicar el análisis multivariado de las variables con $p < 0,10$ en el

Tabla IV
Niveles máximos alcanzados de enzimas hepáticas y de bilirrubina durante la exposición a nutrición parenteral

Variable	Anormalidades significativas	Sin anomalías significativas	P
AST	44,00 (27-70)	23,00 (17-27)	< 0,001
ALT	46,00 (31-145)	23,00 (13-35)	< 0,001
BT	0,60 (0,49-1,1)	0,40 (0,4-0,80)	< 0,001
BD	0,40 (0,2-0,80)	0,20 (0,2-0,40)	0,007
FA	280,00 (226-376)	101,00 (72-156)	< 0,001

*Los datos representan mediana (amplitud intercuartílica) y fueron comparados con U de Mann-Whitney.
Fuente: encuesta directa.

Tabla V
Factores asociados al desarrollo de complicaciones hepáticas

Variable	Con APFH N = 35	Sin APFH N = 43	RR (IC 95%)	P
Sexo: Hombre	21 (60%)	21 (48%)	1,29 (0,77-2,14)	0,32
Diagnóstico médico	3 (8%)	11 (25%)	0,43 (0,15-1,20)	0,05
Medicamentos hepatotóxicos	10 (28%)	16 (37%)	0,80 (0,46-1,40)	0,42
Sepsis previa al inicio de NP	8 (22%)	8 (18%)	1,14 (0,65-2,02)	0,64
Diabetes mellitus	6 (17%)	12 (27%)	0,69 (0,34-1,39)	0,26
Desarrollo falla orgánica múltiple	4 (11%)	3 (6%)	1,31 (0,65-2,62)	0,49
Recibió nutrición enteral	5 (14%)	5 (11%)	1,13 (0,58-2,23)	0,74
Se administro infusión de insulina	3 (8%)	1 (2%)	1,73 (0,93-3,23)	0,2
Desarrollo infección de catéter	8 (22%)	7 (16%)	1,24 (0,71-2,16)	0,46

*Los datos son representados como Frecuencia (porcentaje).
Fuente: encuesta directa.

Tabla VI
Análisis multivariado por medio del modelo de regresión de Cox de las variables significativas en el análisis bivariado

Variable	RR	IC 95% límite inferior	IC 95% límite superior	P
Proteínas prescritas g/kg	7,016	0,535	92,018	0,138
Dosis total prescrita de proteínas g/kg	0,889	0,795	0,994	0,04
Carbohidratos prescritos g/kg	1,776	0,395	7,987	0,454
Lípidos prescritos g/kg	39,389	0,230	6,749,978	0,162
Dosis total prescrita de lípidos en g/kg	0,874	0,695	1,100	0,252
Dosis total prescrita de lípidos y carbohidratos en g/kg	0,957	0,915	1,000	0,05
Relación carbohidratos: lípidos	2,320	0,501	10,748	0,282
Diagnóstico médico	2,288	0,605	8,648	0,222

*La dosis total prescrita de Carbohidratos g/kg, se incluyó en el análisis, pero se eliminó por colinearidad.
Fuente: encuesta directa.

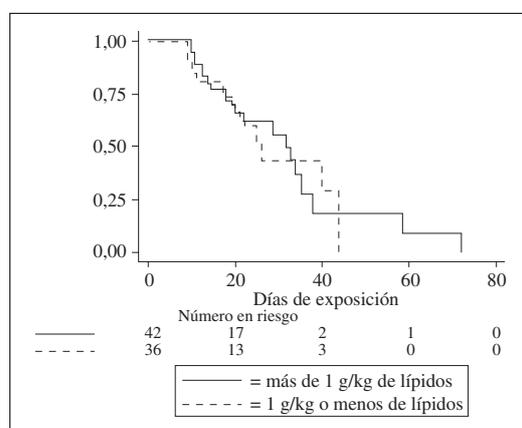


Fig. 1.—Tiempo libre de anomalías en enzimas hepáticas por grupo.

análisis bivariado, sólo una mayor dosis total prescrita de proteínas en g se asoció con disminución de anomalías significativas en enzimas hepáticas (tabla VI). La mediana de tiempo libre de anomalías significativas en enzimas hepáticas global, en los grupos con más 1 g/kg de lípidos y con 1 g/kg de lípidos o menos fue de 32 días IC 95% 23,6 a 40,3, 32 días IC 95% 25,3 a 38,7 y 26 días IC 95% 19,9 a 32 respectivamente, $p = 0,708$ (fig. 1). La frecuencia de los diferentes patrones de APFH, fueron 20%, 18 y 7%, para el colestásico, mixto y hepatocelular respectivamente.

Discusión

El objetivo de nuestro estudio fue determinar si la dosis de lípidos prescrita mayor a 1 g/kg se asocia con APFH de la NP.

El presente estudio muestra que las APFH de la NP son comunes, cuya frecuencia en nuestro estudio es 44%, lo cual se encuentra dentro de lo reportado en la literatura que es de un 25 a 100%^{13,14}. No se presentaron

casos de colecistitis acalculosa, aunque ésta última es más común en pacientes críticamente enfermos, los cuales fueron excluidos de nuestro estudio, siendo una posible explicación a este hallazgo. Nuestros resultados muestran que el patrón colestásico y el mixto fueron los tipos más frecuentes de presentación de las APFH de la NP, siendo estos los cambios más a menudo asociados con ésta^{15,16}. Cabe destacar que en muchos casos, estas elevaciones en las enzimas son transitorias (no indagado en el presente estudio), inclusive sin interrumpir la nutrición parenteral y ocasionalmente conduce a esteatosis, cirrosis y falla hepática^{17,18}.

Al buscar diferencias en la composición de la mezcla con respecto a los que desarrollaron APFH con los que no, no encontramos una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos, excepto en lo que atañe a la dosis total prescrita de carbohidratos/kilogramo y dosis total prescrita de carbohidratos y lípidos. No hubo diferencia estadísticamente significativa en lo que respecta a el sexo, uso de medicamentos hepatotóxicos, sepsis al inicio de la NP, desarrollo de falla orgánica múltiple, el uso de nutrición por vía enteral, administración de insulina en infusión ni el desarrollo de infección de catéter central. Una posible explicación a estos hallazgos es que se excluyeron todos los pacientes que fueron manejados en Terapia intensiva, a que en su gran mayoría eran pacientes postquirúrgicos y a la necesidad de un tamaño de muestra mayor.

La única variable asociada con la incidencia de APFH de la NP fue: una mayor cantidad de proteínas prescritas, lo cual se asoció negativamente. Una explicación a este resultado podría ser el limitado tamaño de muestra y el sesgo que implica excluir pacientes de terapia intensiva y con pruebas de funcionamiento hepático anormales ya que esta variable, en particular los aminoácidos tienen un efecto colestásico. Existen una serie de factores de riesgo ya conocidos para el desarrollo de CH de la NP y son: la administración de más de 1 g/kg/día de lípidos¹⁷, colestasis crónica, factores de riesgo conocidos para Hepatopatía crónica¹⁷, longitud de intestino menor a 90 cm¹⁷, los ligados a el tipo de formulación o a deficiencias nutricionales con el uso

de NP^{14,20,21,22}, tales como: deficiencia de ácidos grasos esenciales^{23,24}, ingesta calórica excesiva²⁵, desbalance en la composición de los aminoácidos²⁶, los sustratos no proteicos²⁷, deposición de grasa en el hígado²⁸, una ingesta calórica exclusiva en grasas²⁹, efecto colestásico de los aminoácidos³⁰, ausencia de colina³¹, producción de endotoxinas y ácido litocólico debido a sobrecrecimiento bacteriano³², deficiencia de carnitina³³, ausencia de alimentación enteral^{34,35}. Recientemente se identificó como factores de riesgo a la sepsis y la hiperalimentación³⁶.

Respecto a la administración de más de 1 g/kg/día de lípidos, se ha asociado con CH pero a nivel domiciliario y a largo plazo¹⁷, a diferencia de nuestro estudio en donde sólo se midieron a corto plazo y a nivel hospitalario, siendo estas las posibles explicaciones a nuestros hallazgos de ausencia de asociación. En nuestro estudio eliminamos aquellos con pruebas hepáticas de laboratorio anormales, que incluye anomalías compatibles con colestasis crónica por lo cual aunque sí es factor de riesgo conocido para CH¹⁷, en nuestro estudio no se incluyeron a estos enfermos siendo este el motivo de su ausencia como factor. Los factores de riesgo conocidos para Hepatopatía crónica¹⁷ no se asociaron con CH muy posiblemente a que se requiere un tamaño de muestra mayor. Sólo hubo 2 participantes con longitud de intestino menor a 90 cm¹⁷, de los cuales uno se encontraba en cada grupo de estudio, lo cual explica la ausencia de asociación con CH. La ingesta calórica excesiva no se asoció con CH hepáticas muy posiblemente a que se requería un tamaño de muestra mayor. La sepsis no se asoció con CH debido a que se requiere un tamaño de muestra mayor o a que se excluyeron los pacientes manejados en la unidad de cuidados intensivos.

Las principales limitaciones de nuestro estudio son: se trabajó sobre la base de datos de la prescripción de nutrición parenteral de nuestro hospital; el estándar de oro para el diagnóstico del daño hepático como colestasis e hígado graso es la biopsia hepática, sin embargo esta última no se realiza de manera rutinaria y genera un riesgo de complicaciones para nuestros pacientes. Debido a que no hubo aleatorización no se puede eliminar el sesgo de selección. No se evaluaron variables confusoras tales como el sobrecrecimiento bacteriano, medición de marcadores de estrés oxidativo, mediciones de colina, niveles de ácidos grasos esenciales y de carnitina. No se midieron depósitos de grasa en el hígado, ni se determinó deficiencia de carnitina. Las principales fortalezas son: su aplicabilidad clínica, ya que se midieron variables que se emplean de manera rutinaria en cualquier hospital del mundo. A pesar de sus limitaciones, el presente estudio, es el primero en realizarse en México y servirá de marco de referencia para investigaciones posteriores en esta línea de investigación. En conclusión podemos decir que la incidencia de complicaciones hepáticas asociadas a la nutrición parenteral en nuestra población de pacientes no es diferente a lo reportado previamente en la literatura. La

dosis de lípidos prescrita de más de 1 g/kg, no es factor asociado a las APFH de la NP en nuestra población y a mayor dosis total prescrita de proteínas menor su frecuencia. Estos hallazgos requieren ser confirmados por ensayos clínicos aleatorizados con un tamaño de muestra mayor.

Referencias

- Rombeau L, Rolandelli R. Clinical Nutrition: Parenteral Nutrition, 3rd ed, 2001, WB Saunders Company, Philadelphia.
- August D, Teitelbaum D, Albina J, Bothe AI, Guenter P, Heitkemper M, Ireton-Jones C, et al. ASPEN Board of Directors and the Clinical Guidelines Task Force: Guidelines for the use of parenteral and enteral nutrition in adult and pediatric patients. *J Parenter Enteral Nutr* 2002; 26: 115A-138SA.
- Ochoa JB, Caba D. Advances in surgical nutrition. *Surg Clin N Am* 2006; 86: 1483-93.
- Pironi L et al. Survival of patients identified as candidates for intestinal transplantation: a 3-year prospective follow-up. *Gastroenterology* 2008; 135 (1): 61-71.
- Salvino R. Liver disease is uncommon in adults receiving long term parenteral nutrition. *J Parenter Enteral Nutr* 2006; 30: 202-8.
- Koretz, RL, Lipman, TO, Klein, S. AGA technical review on parenteral nutrition. *Gastroenterology* 2001; 121: 970.
- Peden VH, Witzleben CL, Skelton MA. Total parenteral nutrition. *J Pediatr* 1971; 78: 180-1.
- Btaiche IF, Khalidi N. Metabolic complications of parenteral nutrition in adults, part 2. *Am J Health Syst Pharm* 2004; 61: 2050-9.
- Fisher RL. Hepatobiliary abnormalities associated with total parenteral nutrition. *Gastroenterol Clin N Am* 1989; 18: 645-66.
- Kwan V, George J. Liver disease due to parenteral and enteral nutrition. *Clin Liver Dis* 2004; 8: 893-913.
- Moreno V. Parenteral nutrition-associated liver disease. *Nutr Hosp* 2008; 23: 25-33.
- Kumpf VJ. Parenteral Nutrition associated liver disease in adults and pediatric patients. *Nutr Clin Pract* 2006; 21: 279-290.
- Quigley EM, Marsh MN, Shaffer JL, Markin RS: Hepatobiliary complications of total parenteral nutrition. *Gastroenterology* 1993; 104: 286-301.
- Briones ER, Iber FL. Liver and biliary tract changes and injury associated with total parenteral nutrition: pathogenesis and prevention. *J Am Coll Nutr* 1995; 14: 219-228.
- Buchman A. Total parenteral nutrition-associated liver disease. *J Parenter Enteral Nutr* 2002; 26: S43-S48.
- Sandhu IS, Jarvis C, Everson GT. Total parenteral nutrition and cholestasis. *Clin Liver Dis* 1999; 3: 489-508.
- Cavichi M, Beau P, Cren P, Degot C, Messing B. Prevalence of liver disease and contributing factors in patients receiving home parenteral Nutrition for permanent intestinal failure. *Ann Intern Med* 2000; 132: 525-537.
- Ukleja A, Romano MM. Complications of parenteral nutrition. *Gastroenterol Clin N Am* 2007; 36: 23-46.
- Tapy L, Minehira K. New data and new concepts on the role of the liver in glucose homeostasis. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2001; 4: 273-277.
- Meadows N. Monitoring and complications of parenteral nutrition. *Nutrition* 1998; 14: 806-808.
- Clarke PJ, Ball MJ, Kettlewell MGW. Liver function tests in patients receiving parenteral nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1991; 15: 54-59.
- Braxton C, Lowry SF. Parenteral nutrition and liver dysfunction – new insight? *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1995; 19: 3-4.
- De Pablo MA, Angeles Puertollano M, Álvarez de Cienfuegos G. Immune cell functions, lipids and host natural resistance. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2000; 29: 323-328.

24. Richardson TR, Sgoutas D. Essential fatty acid deficiency in four adult patients during total parenteral nutrition. *Am J Clin Nutr* 1975; 28: 258-263.
25. Keim NL. Nutritional effectors of hepatic steatosis induced by parenteral nutrition in the rat. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1987; 11: 18-22.
26. Sheldon GF, Petersen SR, Sanders R. Hepatic dysfunction during hyperalimentation. *Arch Surg* 1978; 113: 504-508.
27. Buzby G, Mullen JL, Stein TP, Rosato EF. Manipulation of TPN caloric substrate and fatty infiltration of the liver. *J Surg Res* 1981; 31: 46-54.
28. Burke JF, Wolfe RR, Mullany CJ, Mathews DE, Bier DM. Glucose requirements following burn injury. Parameters of optimal glucose infusion and possible hepatic and respiratory abnormalities following excessive glucose intake. *Ann Surg* 1979; 190: 274-285.
29. Thompson SW: Hepatic toxicity of intravenous fat emulsions. In *Fat Emulsions in parenteral Nutrition*. Edited by: Meng HC, Willmore DW. Chicago: American Medical Association; 1976: 90-95.
30. Preisig R, Rennert O. Biliary transport and cholestatic effects of amino acids. *Gastroenterology* 1977; 73: 1240-1248.
31. Burt ME, Hanin I, Brennan MF. Choline deficiency associated with total parenteral nutrition. *Lancet* 1980; 2: 638-639.
32. Fouin-Fontunet H, Le Quernec L, Erlinger S, Lerebours E, Colin R. Hepatic alterations during total parenteral nutrition in patients with inflammatory bowel disease: a possible consequence of lithocholate toxicity. *Gastroenterology* 1982; 82: 932-937.
33. Penn D, Schmidt-Sommerfeld E, Pascu F. Decreased tissue carnitine concentrations in newborn infants receiving total parenteral nutrition. *J Pediatr* 1981; 98: 976-978.
34. Zamir O, Nussbaum MS, Bhadra S, Subbiah MT, Rafferty JF, Fischer JE. Effect of enteral feeding on hepatic steatosis induced by total parenteral nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1994; 18: 20-25.
35. Pallarés R, Sitges-Serra A, Fuentes J. Cholestasis associated with total parenteral nutrition. *Lancet* 1983; 1: 758-762.
36. Grau T, Bonet A, Rubio M, Mateo D, Farré M, Acosta JA, Blesa A et al. Liver dysfunction associated with artificial nutrition in critically ill patients. *Critical Care* 2007; 11: 1-12.