

Relaciones entre hígado, vías biliares, páncreas y la nutrición clínica

Mercè Planas

Jefe Clínico. Coordinador Unidad de Soporte Nutricional. Hospital Universitario Vall d'Hebrón. Barcelona. España.

El papel que el hígado, las vías biliares y el páncreas desempeñan en la nutrición clínica es fundamental, es por ello que esta monografía pretende contestar muchas preguntas sobre respuesta nutricional y tratamiento nutricional de los pacientes con patologías o procedimientos terapéuticos que afectan a estos órganos.

En esta monografía se intenta poner al día las distintas situaciones patológicas que interrelacionan los citados órganos con la nutrición clínica.

Esquemáticamente, se han establecidos dos grandes apartados: “*Hígado y nutrición*”, y “*Nutrición y patología de vías biliares y páncreas*”.

En el primer apartado, “*Hígado y nutrición*”, trataremos por un lado del papel que desempeña el alcohol sobre el hígado; analizando el valor nutricional de las bebidas alcohólicas; el estado nutricional que presentan estos pacientes y el enfoque terapéutico nutricional de la hepatopatía alcohólica. Por otro analizaremos la cirrosis hepática así como la encefalopatía hepática; la malnutrición en la cirrosis hepática, su prevalencia, causas, evaluación, patogenia y consecuencias metabólicas y nutricionales. Especial mención se hará a la encefalopatía hepática y la subsiguiente malnutrición que comporta, sin que dejemos de valorar el soporte nutricional más adecuado en cada una de estas circunstancias. Enfocaremos también en este capítulo, el problema de la hepatotoxicidad en el paciente crítico, la situación de este órgano bajo agresión aguda grave; los mecanismos de lesión hepática; su fisiopatología, consecuencias metabólicas y papel de las pruebas hepáticas para su interpretación, así como las maniobras terapéuticas nutricionales en esta situación de respuesta de fase aguda. Las complicaciones hepáticas que se presentan en el curso de la nutrición parenteral, son tema obligado al tratar el hígado y la nutrición. Abordaremos en este capítulo no sólo la posible patogenia res-

ponsable de estas alteraciones hepáticas asociadas a la nutrición parenteral, sino también como abordarlas desde el punto de vista terapéutico. Y, finalmente, se analizará el trasplante hepático, con las implicaciones nutricionales que comporta esta situación tanto antes del trasplante en el periodo en que el paciente está en lista de espera, como en el inmediato post-operatorio del trasplante o las complicaciones nutricionales que se observan a largo plazo relacionadas con el tratamiento inmunosupresor que el trasplante conlleva.

El segundo apartado “*Nutrición y patología de las vías biliares y pancreática*”, tratará primero del manejo nutricional de los pacientes que han sido sometidos a cirugía de las vías biliares y/o del páncreas con especial referencia a las distintas técnicas quirúrgicas así como a las derivaciones intestinales llevadas a cabo y que, sin ninguna duda, requieren un especial enfoque terapéutico. En segundo lugar se analizará la pancreatitis aguda con especial énfasis en la necesidad o no de tratamiento nutricional artificial en las distintas situaciones clínicas así como en las técnicas de nutrición artificial más recomendadas a esta situación fisiopatológica. Las repercusiones nutricionales de la pancreatitis crónica será el eje fundamental del siguiente tema, sin que dejemos de analizar las pautas nutricionales recomendadas en su manejo terapéutico. Analizaremos, a continuación, el papel del trasplante de páncreas en los pacientes diabéticos con especial referencia a las situaciones de nefropatía grave como complicación de la evolución de la diabetes. Para finalizar, abordaremos la fibrosis quística, desde el abordaje diagnóstico de la desnutrición en esta situación patológica, a la epidemiología y patogenia de la desnutrición en la fibrosis quística, a las recomendaciones dietéticas, la necesidad o no de suplementación con micronutrientes y las indicaciones de la nutrición artificial.

Correspondencia: Mercè Planas.
Unidad de Soporte Nutricional.
Hospital Universitario Vall d'Hebron.
Barcelona.
E-mail: mplanas@vhebron.net

Recibido: 10-I-2008.
Aceptado: 15-II-2008.

Original

Nutrición y alcoholismo crónico

R. Moreno Otero y J. R. Cortés

Servicio de Digestivo. Hospital Universitario de La Princesa. Universidad Autónoma de Madrid. España.

Resumen

Muchos pacientes con etilismo crónico presentan un cuadro clínico de malnutrición, ya sea porque reducen la ingestión habitual de nutrientes esenciales o porque el alcohol impide la adecuada digestión y absorción de los distintos principios inmediatos, vitaminas y minerales. Un ejemplo común es el déficit de vitamina A en estos enfermos. Además, los propios procesos metabólicos del etanol (vía de la ADH y sistema MEOS) generan productos intermediarios tóxicos (acetaldehído, radicales libres) que interfieren con el metabolismo normal de los principios inmediatos, principalmente lípidos, originando daño celular a través de fenómenos de preoxidación lipídica y alteraciones de la fluidez de membranas, depósitos grasos (esteatosis hepatocelular), inflamación secundaria a estrés oxidativo y síntesis de citoquinas proinflamatorias, activación de células estrelladas y fibrogénesis, etc. Los soportes nutricionales pueden ser eficaces para mejorar la enfermedad hepática alcohólica. Se aconseja el aporte de una dieta equilibrada, suplementos vitamínicos y tratamiento farmacológico con antioxidantes para reponer los depósitos de glutatión reducido exhaustos. Es imprescindible que estos pacientes tengan una aproximación clínica multidisciplinaria para solucionar su problema de dependencia del alcohol.

(*Nutr Hosp.* 2008;23:3-7)

Palabras clave: *Alcoholismo crónico. Dependencia del alcohol. Soportes nutricionales.*

Se ha descrito la existencia de unas relaciones complejas entre la ingestión habitual de alcohol y el estado nutricional. Cuando se consume en exceso, el alcohol puede interferir gravemente con el estado nutricional del bebedor, ya sea alterando la ingestión del alimento, su absorción o la utilización de los nutrientes por el organismo. Además, el alcohol puede ejercer ciertos efectos nocivos en el hígado directamente o través de los compuestos intermedios resultantes de su metabolismo¹.

Los aspectos nutricionales a revisar atañen al valor energético del alcohol, a su relación con la digestión y

NUTRITION AND CHRONIC ALCOHOL ABUSE

Abstract

Many patients with chronic alcohol abuse present a clinical picture of malnourishment either because of reduced usual intake of essential nutrients or because alcohol precludes an appropriate digestion and absorption of the different essential elements, vitamins, and minerals. A usual example is vitamin A deficiency in these patients. Besides, ethanol metabolic pathways themselves (through the ADH and the MEOS system) generate toxic intermediate products (acetaldehyde, free radicals) interfering with normal metabolism of essential elements, mainly lipids, leading to cellular damage through lipid peroxidation mechanisms and impairment of the membrane fluidity, fat deposits (hepatocellular steatosis), inflammation secondary to oxidative stress and proinflammatory cytokines, activation of stellate cells, fibrogenesis, etc. Nutritional supports may be effective to improve alcoholic liver disease. A balanced diet, vitamin supplements, and pharmacological therapy with antioxidants in order to recover depleted glutathione deposits are recommended. It is paramount that these patients have a multidisciplinary clinical approach to resolve the problem of alcohol dependency.

(*Nutr Hosp.* 2008;23:3-7)

Key words: *Chronic alcohol abuse. Alcohol dependency. Nutritional supports.*

absorción de nutrientes, a la correlación entre el estado nutricional del alcoholismo crónico y las funciones hepatocelulares y, finalmente, a las posibles aproximaciones terapéuticas desde el punto de vista de la nutrición del paciente con alcoholismo crónico.

Valor nutricional de las bebidas alcohólicas

Su contenido primario es agua, alcohol puro (etanol) y cantidades variables de azúcares, mientras que las proporciones de proteínas, vitaminas o minerales son irrelevantes o nulas; por tanto, todo el posible aporte calórico proviene de los azúcares y del propio alcohol (la proporción de ambos es variable según cada tipo de bebida). Las calorías derivadas del alcohol poseen menor valor biológico que las procedentes de los hidratos de carbono², sugiriendo que parte de la energía contenida en el alcohol puede perderse o desaprovecharse

Correspondencia: R. Moreno.
Servicio de Digestivo.
Hospital Universitario de La Princesa.
Universidad Autónoma de Madrid.

Recibido: 10-I-2008.
Aceptado: 15-II-2008.

en el sentido de que no es útil para producir o mantener masa corporal³.

Se han invocado varios mecanismos para explicar la aparente pérdida de la energía derivado del alcohol⁴. Así, parte de la energía puede desaprovecharse o malgastarse durante los pasos metabólicos del alcohol en el sistema enzimático microsomal oxidante (MEOS). También el alcohol puede dañar las mitocondrias y este daño se acompaña de desgaste energético durante el proceso metabólico de las grasas.

Estado nutricional de los pacientes alcohólicos

Los alcohólicos normalmente no suelen llevar una dieta equilibrada, además de que pueden sufrir alteraciones en cuanto a la absorción y el aprovechamiento de los nutrientes. Por tanto, no es raro que estos pacientes sufran malnutrición primaria o secundaria.

La malnutrición primaria ocurre cuando el alcohol reemplaza a otros nutrientes de la dieta, con lo que su ingestión total se reduce; la malnutrición secundaria ocurre cuando el aporte de nutrientes es adecuado, pero el alcohol interfiere con su absorción en el intestino delgado (fig. 1).

El estado malnutricional más grave, asociado a una significativa reducción de la masa muscular, se encuentra en los pacientes que ingresan en un hospital debido a que presentan complicaciones clínicas de su alcoholismo como, por ejemplo, hepatopatía crónica o pancreatitis. La persistencia en la ingestión de etanol comporta una pérdida adicional de peso, mientras que la abstinencia se asocia a una mejoría del estado nutricional y ganancia de masa muscular; este patrón es común a todos los pacientes alcohólicos, independientemente de que exista o no

una lesión hepática crónica. Hay que destacar la existencia de pacientes que ingieren cantidades exageradas de alcohol y que, al mismo tiempo, hacen una dieta con alto contenido en grasas y además llevan una vida sedentaria; al contrario que malnutrición, tienden a presentar una obesidad central o troncular y es más común que este patrón se observe en mujeres⁵.

El estado nutricional refleja con cierta aproximación el total de calorías que se ingieren diariamente en forma de alcohol. Si la ingestión de alcohol supera al 30% del aporte calórico total, es habitual que se reduzca significativamente la ingestión de hidratos de carbono, proteínas y grasas; además, el consumo de vitaminas (A, C y B₁ o tiamina) está también por debajo de los límites mínimos recomendados⁵.

Efectos del alcohol sobre la ingestión y absorción de nutrientes esenciales

Los efectos nocivos de la ingestión abundante de alcohol se reflejan principalmente sobre el metabolismo proteico y de diferentes vitaminas.

Aminoácidos y proteínas: Son indispensables para el mantenimiento de la estructura celular, participan en el transporte de distintas sustancias y actúan como enzimas mediadoras en casi todas las reacciones bioquímicas celulares. Los aminoácidos esenciales se adquieren a través de la dieta. Se sabe que el alcohol interfiere con la captación de estos aminoácidos esenciales, de forma que se ha demostrado en animales de experimentación que se reduce significativamente la absorción intestinal de aminoácidos tras recibir una dosis de alcohol⁶.

Cuando se produce una insuficiencia hepatocelular secundaria de alcoholismo crónico, son evidentes las alte-

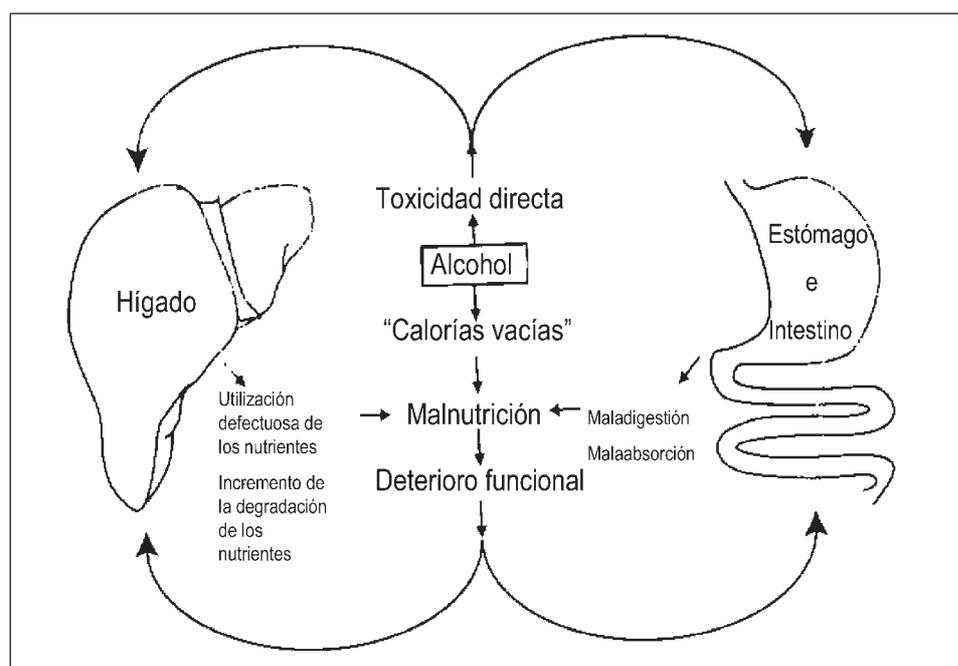


Fig. 1.—

raciones de la síntesis hepática de proteínas (sobre todo albúmina y factores de la coagulación) y de urea, así como un metabolismo defectuoso de los aminoácidos aromáticos. Las consecuencias clínicas, potencialmente graves, son las siguientes: 1) Hipoalbuminemia, con alteraciones del transporte de ciertos minerales y posible acumulación de líquido (retención hidrosalina); 2) Hipoprotrombinaemia y déficit de síntesis de otros factores de la coagulación, con riesgo de hemorragias digestivas o de otros órganos; 3) Reducción de la síntesis de urea, con aumento de la concentración sanguínea de amoníaco y riesgo de desarrollar encefalopatía hepática, y 4) Alteración del balance de aminoácidos, con incremento de los niveles de los aromáticos y riesgo de encefalopatía hepática.

La ingestión proteica de estos pacientes no ha de ser inferior a 30-50 g por día.

Vitaminas: Es habitual que los pacientes alcohólicos, con o sin hepatopatía secundaria, presenten alteraciones clínicas o bioquímicas asociadas al déficit de ciertas vitaminas, principalmente B₁ o tiamina, B₂ o riboflavina y B₆ o piridoxina, además de ácido ascórbico (vitamina C), ácido fólico y retinol (vitamina A). Las carencias son más importantes en los enfermos con cirrosis y se deben tanto a una ingestión reducida con la dieta como al déficit de absorción de vitaminas por el intestino.

Efectos del alcohol sobre los niveles de vitamina A: El consumo excesivo de alcohol conlleva reducción de los depósitos intrahepáticos de vitamina A y beta-carotenos debido al aumento de la actividad de las enzimas que metabolizan estas sustancias⁷. La reducción de vitamina A en el hígado se relaciona con el grado de lesión hepatocelular, de forma que es más grave en los pacientes con cirrosis. A pesar de la existencia de una reducción de vitamina A en el hígado los niveles sanguíneos de caroteno son normales, lo que sugieren que la enfermedad hepática comporta un defecto por captar los beta-carotenos de la sangre o para transformarlos en vitamina A. Esta falta de síntesis explica la carencia intrahepática de vitamina A, aparte de que también se reduce por el efecto que ocasiona el alcohol facilitando la excreción de vitamina A intrahepática⁸. Por el contrario, los niveles de beta-caroteno aumentan en la sangre en relación con la ingestión excesiva de alcohol, tanto en animales de experimentación⁹ como en humanos alcohólicos¹⁰.

Consecuencias de los niveles alterados de vitamina A: La deficiencia comporta dificultad del ojo para acomodarse a los ambientes oscuros (hemeralopía o ceguera nocturna).

El exceso de vitamina A en el hígado puede promover la activación de todos los procesos implicados en la fibrogenesis y síntesis de otras proteínas de matriz extracelular, determinando que la formación de cicatriz difusa conlleve el riesgo de generar una cirrosis hepática¹¹.

Malnutrición y función hepatocelular

La malnutrición, independientemente de su etiología, puede comprometer gravemente las funciones del

hígado. Por ejemplo, en los países subdesarrollados muchos niños que no tienen un aporte proteico suficiente desarrollan una enfermedad llamada kwashiorkor, caracterizada por acúmulo excesivo de grasa en el hígado (esteatosis). También la malnutrición deteriora la función hepática en adultos, según se ha observado en casos de hambrunas por subdesarrollo o por guerras muy prolongadas.

La malnutrición es común en el alcoholismo, por lo que se pensó inicialmente que el déficit nutricional sería responsable del daño hepático. Estudios en humanos, primates y roedores han demostrado que el abuso de alcohol puede ser nocivo para el hígado incluso en casos de nutrición excelente¹².

Los estudios epidemiológicos han puesto en evidencia la correlación entre el consumo *per cápita* de alcohol y la incidencia y prevalencia de cirrosis, indicando que el alcohol *per se* causa enfermedad hepática irreversible.

Relación entre factores nutricionales y metabolismo del alcohol

El alcohol se metaboliza casi exclusivamente en el hígado mediante dos vías enzimáticas: 1) Alcohol deshidrogenasa (ADH), y 2) Sistema microsomal oxidativo del alcohol (MEOS). Se ha demostrado que ambas vías enzimáticas tienen múltiples e importantes consecuencias nutricionales y metabólicas en los pacientes que ingieren cantidades abusivas de alcohol.

Vía ADH: Convierte el alcohol en acetaldehído, una sustancia potencialmente tóxica. La rapidez de este paso metabólico depende en parte de los factores nutricionales; por ejemplo, la dieta baja en proteínas reduce los niveles hepáticos de ADH y, consecuentemente, disminuye la metabolización del alcohol¹³. Este efecto también se ha observado en animales de experimentación sometidos a ayuno prolongado.

Por tanto, se asume que en un paciente alcohólico con malnutrición se ralentiza la degradación del alcohol y, secundariamente, sus niveles en sangre se mantiene elevados durante más tiempo; esta alcoholemia proporciona un mayor oportunidad de lesiones crónicas en el hígado y otros órganos (páncreas, cerebro, riñones...).

El metabolismo de alcohol por la vía de la ADH genera acetaldehído y átomos de hidrógeno. Estos átomos reaccionan con la nicotinamida adenina dinucleótico (NAD) y la convierten en un producto reducido (NADH). Si la degradación enzimática del alcohol generara mucha NADH, el desequilibrio NAD/NADH puede causar graves errores metabólicos¹² como una síntesis anormal de ácido láctico y la consecuente reducción de la capacidad excretora de ácido úrico por el riñón por tanto, la ingestión excesiva de alcohol puede causar gota.

Por otra parte, el aumento de NADH promueve la síntesis de ácidos grasos y reduce su degradación meta-

bólica en el hígado, por lo que contribuye causalmente a la formación de un hígado graso (esteatosis). Otros factores cooperativos son: 1) Excreción disminuida por el hígado de grasas con contenido proteico; 2) Liberación de grasa en otros órganos y transporte al hígado, y 3) Captación aumentada por el hígado de las grasas circulantes en la sangre. El resultado de todos estos procesos es el hígado graso, que constituye la primera forma de lesión hepática causada por el alcohol¹⁴.

En fases avanzadas de la lesión hepatocelular, la NADH induce la síntesis de colágeno y la subsiguiente transformación fibrosa del hígado a través del estímulo de la proliferación, maduración y diferenciación de las células estrelladas hepáticas¹⁵.

Sistema MEOS: Las enzimas en los microsomas hepáticos adquieren relevancia metabólica en los pacientes con ingestión crónica y excesiva de alcohol; este sistema microsomal es asimismo de importancia decisiva en el metabolismo y eliminación de múltiples fármacos¹⁶. Debido a ambas razones expuestas, la activación del sistema MEOS por el alcohol puede acarrear una alteración en el metabolismo de ciertos fármacos y contribuir a que se produzcan interacciones nocivas que acaben provocando un daño hepatocelular grave.

El componente del sistema MEOS decisivo para el metabolismo del alcohol es el citocromo P450 2E1 (CYP2E1), cuyos niveles intrahepáticos aumentan sustancialmente tras la ingestión de etanol¹⁷. La actividad aumentada del CYP2E1 contribuye al desarrollo de hepatopatía crónica, la cual se manifiesta inicialmente en forma de esteatohepatitis (depósito de grasa más inflamación). Adicionalmente, el metabolismo del alcohol a través del sistema MEOS también puede producir daño hepático mediante la generación de sustancias tóxicas, como especies reactivas del oxígeno (ROS), o por reducción de los niveles intrahepáticos de sustancias protectoras como el glutatión reducido (GSH) y la vitamina E (α -tocoferol). Así, los pacientes cirróticos tienen unas concentraciones muy disminuidas de vitamina E en el hígado¹⁸.

Manejo nutricional de la hepatopatía alcohólica

La instauración precoz de un tratamiento mejora notablemente el pronóstico de la enfermedad hepatocelular, incluso en aquellos pacientes en los que ya se ha instaurado una cirrosis¹⁹.

Tratamiento de las deficiencias nutricionales

Los alcohólicos crónicos ingieren habitualmente aportes insuficientes de carbohidratos, proteínas, grasas, vitaminas A, C y B (especialmente tiamina) y minerales como calcio y hierro. A su vez, las deficiencias de estos nutrientes exacerban los efectos nocivos del alcohol.

Por tanto, es decisivo que a estos pacientes se les aporte una dieta completa y equilibrada, suprimiendo como es obvio la ingestión de etanol, y se añadan suplementos dietéticos; por ejemplo, vitamina B₁ o tiamina a la dosis diaria de 50 mg orales o por vía parenteral en pacientes hospitalizados, así como vitamina B₂ (riboflavina) y B₆ (piridoxina) a las dosis habituales. Tanto el ácido fólico como la vitamina A deben suplementarse en el caso de que se demuestren deficiencias.

También se ha propuesto que los pacientes con malnutrición reciban un tratamiento con esteroides anabolizantes, administrados durante periodos cortos para promover los procesos anabólicos responsables de la mejoría del estado nutricional²⁰.

Prevención de la esteatosis

La interferencia del alcohol con el normal metabolismo de los ácidos grasos propicia el no depósito de grasa en el hepatocito. Así, la reducción de la grasa de la dieta puede mejorar la gravedad del hígado graso²¹. También es beneficioso cambiar el tipo de grasas ingeridas; se sabe que el consumo de triglicéridos de cadena larga favorece la esteatosis, mientras los triglicéridos de cadena media (MCT) reducen significativamente el depósito de grasa²². Por tanto, es aconsejable administrar a los pacientes con alcoholismo crónico una dieta rica en MCT.

Tratamiento antioxidante

La ingestión de alcohol induce estrés oxidativo en los hepatocitos, participando en el desarrollo de enfermedad crónica. La producción y acúmulo intrahepático de radicales libres (ROS) depende de: 1) Alteración del equilibrio NAD/NADH; 2) Generación de ROS durante el metabolismo del etanol por el sistema MEOS, y 3) Reducción hepatocelular de los niveles de glutatión producido (GSH) al ser atrapado, junto a la cisteína, por el acetaldehído²³. El incremento de ROS y el déficit de GSH alteran el metabolismo lipídico y causan peroxidación lipídica; además se puede disparar la síntesis de citoquinas implicadas en procesos de inflamación y fibrogenesis.

La alternativa terapéutica de estos pacientes se centra en conseguir altas concentraciones de GSH en el hígado, pero ni el propio GSH ni su precursor el aminoácido cisteína se pueden utilizar como suplementos porque no entran en la célula hepática. Por estas razones se están ensayando dietas ricas en precursores de cisteína, con la N-acetilcisteína o la S-adenosil metamina (SAME). Otra importante sustancia con efecto antioxidante es la vitamina E, cuyos niveles intrahepáticos están reducidos en los pacientes con cirrosis de etiología alcohólica. En una reciente revisión se detallan los mecanismos patogénicos del estrés oxidativo y las alternativas terapéuticas antioxidantes en los

pacientes con hepatopatías crónicas de diferentes etiologías²⁴.

Fármacos antioxidantes en estudio

S-adenosilmetionina (SAME): El aminoácido metionina es un precursor de la cisteína, y su función última es la de repleccionar los depósitos intrahepáticos de GSH. La deficiencia de SAME se puede corregir administrando a los pacientes suplementos de este sistema enzimático decisivo para reponer los niveles de GSH²⁵. En un estudio muticéntrico realizado en España²⁶ se demostraron los efectos beneficiosos del SAME en pacientes con cirrosis alcohólica.

Fosfatidilcolina (PPC): Es un preparado eficaz para prevenir la peroxidación lipídica asociada al estrés oxidativo²⁷. En animales de experimentación se ha observado que es útil para prevenir el desarrollo de hepatopatía avanzada²⁸.

Silimarina: Se han demostrado sus efectos antioxidantes en animales de experimentación²⁹. Los efectos clínicos observados en humanos han sido controvertidos^{30,31}, por lo que se están diseñando estudios clínicos multicéntricos.

En resumen, se puede afirmar que los tres pilares en los que se basa el tratamiento de la hepatopatía crónica de origen alcohólico son: 1) Abstención absoluta de la ingestión de bebidas alcohólicas; 2) Dieta equilibrada, con proporciones óptimas de principios inmediatos, minerales y vitaminas, y 3) Alcanzar un índice de masa corporal adecuado y añadir un soporte terapéutico con fármacos antioxidantes²⁴.

Referencias

- Lieber CS. Alcohol: Its metabolism and interaction with nutrients. *Ann Rev Nutr* 2000; 20:395-430.
- Pirola RC, Lieber CS. The energy cost of the metabolism of drugs including ethanol. *Pharmacology* 1972; 7:185-196.
- Lieber CS. Perspectives: Do alcohol calories count? *Am J Clin Nutr* 1991; 54:976-982.
- Feinman L, Lieber CS. Nutrition and diet in alcoholism. En: Shils ME, Olson JA, Shike M, Ross AC, eds. *Modern Nutrition in Health and Disease 9th ed* Baltimore: Williams & Wilkins, 1998, pp. 1523-1542.
- Gruchow HW, Sobocianski KA, Barboriak JJ. Alcohol nutrient intake and hypertension in U.S. adults. *JAMA: Journal of the American Medical Association* 1985; 253:1567-1570.
- Adibi SA, Baraona E, Lieber CS. Effects of ethanol on amino acids and protein metabolism. New York: Plenum Press. 1992; 127-155.
- Leo MA, Lieber CS. Alcohol, vitamin A, and beta-carotene: Adverse interactions, including hepatotoxicity and carcinogenicity. *Am J Clin Nutr* 1999; 69:1071-1085.
- Leo MA, Kim C, Lieber CS. Increased vitamin A in esophagus and other extrahepatic tissues after chronic ethanol consumption in the rat. *Alcoholism: Clin Exp Res* 1986; 10:487-492.
- Leo MA, Lowe N, Lieber CS. Interaction of ethanol with beta-carotene: Delayed blood clearance and enhanced hepatocytivity. *Hepatology* 1992; 15:883-891.
- Ahmed S, Leo MA, Lieber CS. Interactions between alcohol and beta-carotene in patients with alcoholic liver diseases. *J Clin Nutr* 1995; 60:430-436.
- Leo MA, Lieber CS. Hepatic fibrosis after long-term administration of ethanol and moderate vitamin A supplementation in the rat. *Hepatology* 1983; 3:1-11.
- Lieber CS. Medical and Nutritional complications of alcoholism: Mechanisms and Management. New York: Plenum Press, 1992.
- Bode JL, Cuchwald B, Coebell H: Inhibition of ethanol breakdown due to protein deficiency in man. *German Medical Monthly* 1971; 1:149-151.
- Lieber CS, Schimid R. The effect of ethanol on fatty acid metabolism: Stimulation of hepatic fatty acid synthesis *in vitro*. *J Clin Invest* 1961; 40:394-399.
- Casini A, Cunningham M, Rojkind M, Lieber CS. Acetaldehyde increases procollagen type I and fibronectin gene transcription in cultured rat fat-storing cells through a protein synthesis-dependent mechanism. *Hepatology* 1991; 13:758-765.
- Lieber CS. Cytochrome P-4502E1: Its physiological and pathological role. *Physiol Rev* 1997; 77:517-544.
- Tsutsumi M, Lasker JM, Shimizu M y cols. The intralobular distribution of ethanol inducible P450IIE1 in rat and human liver. *Hepatology* 1989; 10:437-446.
- Leo MA, Rosman A, Lieber CS. Differential depletion of acrotenoids and tocopherol in liver diseases. *Hepatology* 1993; 17:977-986.
- Chedid A, Mendenhall CL, Gartside P y cols. Prognostic factors in alcoholic liver disease. *Am J Gastroenterol* 1991; 82:210-216.
- Mendenhall C, Roselle GA, Gartside P y cols. Relationship of protein calorie malnutrition to alcoholic liver disease: a reexamination of data from two Veterans Administration Cooperative studies. *Alcoholism: Clin Exp Res* 1995; 19:635-641.
- Lieber CS, Decarli LM. Quantitative relationship between the amount of dietary fat and the severity of the alcoholic fatty liver. *Am J Clin Nutr* 1970; 23:474-478.
- Nanji AA, Yang EK, Fogt F y cols. Medium-Chain triglycerides and vitamin E reduce the severity of established experimental alcoholic liver disease. *J Pharmacol Exp Therapeutics* 1996; 277:1694-1700.
- Shaw S, Rubin KP, Lieber CS. Depressed hepatic glutathione and increased diene conjugate in alcoholic liver disease. Evidence of lipid peroxidation. *Digest Dis Sci* 1983; 28:585-589.
- Medina J, Moreno-Otero R. Pathophysiological basis for antioxidant therapy in chronic liver disease. *Drugs* 2005; 65(17): 2445-61.
- Lieber CS. S-adenosylmethionine (SAME): its role in the treatment of liver disorders. *Am J Clin Nutr* 2002; 76:1183S-1187S.
- Mato JM, Cámara J, Fernández de Paz J y cols. S-adenosylmethionine in alcoholic liver cirrhosis: a randomized placebo-controlled double-blind multicenter clinical trial. *J Hepatol* 1999; 30:1081-1089.
- Aleynick DI, Leo MA, Aleynik MK, Lieber CS. Polyenylphosphatidylcholine prevents carbon tetrachloride-induced lipid peroxidation while it attenuates liver injury and fibrosis. *J Hepatol* 1997; 26:554-561.
- Ma X, Zhao J, Lieber CS. Polyenylphosphatidylcholine attenuates non-alcoholic hepatic fibrosis and accelerates in regression. *J Hepatol* 1996; 24:604-613.
- Lieber CS, Leo MA, Aleynik SI y cols. Polyenylphosphatidylcholine decrease alcohol induced oxidative stress in the baboon. *Alcoholism: Clin Exp Res* 1997; 21:375-379.
- Pares A, Planas R, Torres M y cols. Effects of silymarin in alcoholic patients with cirrhosis of the liver. Results of a controlled double-blind randomized and multicenter trial. *J Hepatol* 1998; 28:615-621.
- Ferenci P, D'ragosics B, Dittrich H y cols. Randomized controlled trial of silymarin treatment in patients with cirrhosis of the liver. *J Hepatol* 1989; 9:105-113.

Cirrosis y encefalopatía hepáticas: consecuencias clínico-metabólicas y soporte nutricional

A. Mesejo, M. Juan y A. Serrano

Servicio de Medicina Intensiva. Hospital Clínico Universitario de Valencia. Valencia. España.

Resumen

La cirrosis representa el estadio final de muchas enfermedades crónicas del hígado y se asocia con malnutrición en mayor o menor grado, con independencia de su etiología, sobre todo en los estadios avanzados. Su origen es multifactorial, pudiendo señalarse tres factores que contribuyen a ella: a) la limitación o disminución de la ingesta; b) la alteración de la digestión y absorción de nutrientes; c) la interferencia en el metabolismo de los nutrientes. Un pobre estado nutricional se asocia con un peor pronóstico de supervivencia. Si la malnutrición calórico-proteica (MCP) es un predictor independiente de mortalidad o solo un reflejo de la severidad de la insuficiencia hepática, es algo que está sujeto a controversia.

No hay consenso sobre cuales son los mejores criterios diagnósticos de MCP en la cirrosis. La evaluación de la malnutrición es extremadamente difícil puesto que muchos de los parámetros utilizados se afectan tanto por la enfermedad en sí como por los factores desencadenantes o etiológicos.

Las alteraciones metabólicas remedan un estado hiper-catabólico. Estos pacientes tienen una disminuida utilización y capacidad de almacenamiento de carbohidratos y un aumento del catabolismo proteico y graso, que conduce a la depleción de las reservas proteicas y lipídicas. Estas anormalidades, combinadas con un descenso en la ingesta y en la absorción de nutrientes, constituyen las bases de la MCP. La alteración metabólica más importante de los pacientes con enfermedad hepática avanzada es el cambio en el metabolismo de los aminoácidos. Los niveles plasmáticos de los aminoácidos de cadena ramificada (AARR) están disminuidos y los niveles de aminoácidos aromáticos (AAA) elevados, lo que tiene implicaciones terapéuticas.

Entre las consecuencias de las alteraciones estructurales en la cirrosis, destaca el desarrollo de encefalopatía hepática, definida como una alteración en la función del sistema nervioso central que refleja una serie de manifestaciones neuropsiquiátricas, neuromusculares y de conducta. Se debe a la incapacidad del hígado

LIVER CIRRHOSIS AND ENCEPHALOPATHY: CLINICAL AND METABOLIC CONSEQUENCES AND NUTRITIONAL SUPPORT

Abstract

Cirrhosis represents the final stage of many chronic liver diseases and is associated to more or less pronounced hyponutrition, independently of the etiology, particularly at advanced stages. Its origin is multifactorial, with three factors contributing to it: a) limitation or decrease of intake; b) impairment in nutrients digestion or absorption; and c) the interference with nutrients metabolism. A poor nutritional status is associated with a poor survival prognosis. Whether caloric-protein malnourishment (CPM) is an independent predictor of mortality or only a marker of the severity of liver failure is subject to controversy.

There is no consensus on which are the best diagnostic criteria for CPM in cirrhosis. Assessment of hyponutrition is extremely difficult since both the disease itself and the triggering or etiologic factors affect many of the parameters used.

Metabolic impairments mimic a hypercatabolic state. These patients have decreased carbohydrate utilization and storage capacity and increased protein and fat catabolism leading to depletion of protein and lipid reserves. These abnormalities together with decreased nutrients intake and absorption are the bases for CPM. The most important metabolic impairment in patients with advanced liver disease is the change in amino acids metabolism. The plasma levels of branched amino acids (BAA) are decreased and of aromatic amino acids (AAA) are increased, which has therapeutic implications.

Among the consequences of the structural impairments taking place in cirrhosis, we may highlight hepatic encephalopathy, defined as impaired central nervous system functioning that manifests as a series of neuropsychiatric, neuromuscular, and behavioral symptoms. These are due to the inability of the diseased liver to metabolize neurotoxins that accumulate in the brain affecting neurotransmitters and are attributed to the toxic effect of ammonium on the brain tissue.

Nutritional therapy brings benefits in the different stages of the disease. In the short term, it improves nitrogen balance, decreases the hospital stay, and improves liver function. In the long term, it decreases the incidence and severity of encephalopathy and improves quality of life. Supplementation with enteral nutrition may improve protein intake, decrease the frequency of hospitaliza-

Correspondencia: A. Mesejo.
Servicio de Medicina Intensiva.
Hospital Clínico Universitario.
Avda. Blasco Ibáñez, 17.
46010 Valencia.
E-mail: mesejo_alf@gva.es

Recibido: 10-I-2008.
Aceptado: 15-II-2008.

enfermo para la metabolización de las neurotoxinas que se acumulan en el cerebro y que afectan a los neurotransmisores, atribuido al efecto tóxico del amonio sobre el tejido cerebral.

El tratamiento nutricional reporta beneficios en los diferentes estadios de la enfermedad. A corto plazo, mejoría del balance nitrogenado, descenso en la estancia hospitalaria y mejoría de la función hepática. A largo plazo, disminución de la incidencia y severidad de la encefalopatía y mejoría de la calidad de vida. La suplementación con nutrición enteral puede mejorar el aporte proteico, descender la frecuencia de hospitalización, mejorar el estado nutricional, la función inmune y la severidad de la enfermedad.

La restricción proteica no está indicada en la cirrosis compensada. Se recomienda una dieta conteniendo alrededor de 30 kcal/kg/d y 1,2 g de proteínas/kg/d. En la encefalopatía aguda puede necesitarse una restricción proteica temporal que no debe superar las 48 h y que debe minimizarse ya que, incluso en pacientes con EH, se obtienen mejores resultados sin una restricción proteica severa. La suplementación oral con AARR a largo plazo enlentece la progresión de la enfermedad hepática y prolonga la supervivencia y la calidad de vida. Se recomienda la suplementación con fibra o dietas con proteínas vegetales, que aportan alto contenido en fibra y menos AAA, o bien con proteínas lácteas además de una elevada relación calorías/nitrógeno.

(*Nutr Hosp.* 2008;23:8-18)

Palabras clave: *Cirrosis. Encefalopatía hepática. Nutrición. Malnutrición.*

Malnutrición y cirrosis hepática

La cirrosis hepática es una enfermedad crónica y difusa del hígado que altera su estructura y función. Desde el punto de vista histopatológico se define por la triada necrosis celular, fibrosis y nódulos de regeneración y las manifestaciones clínicas son independientes de su etiología, relacionándose más con el grado de disfunción hepática. Desde el punto de vista morfológico se distinguen tres tipos, micronodular, macronodular y mixta¹.

La cirrosis representa el estadio final de muchas enfermedades crónicas del hígado: hepatitis vírica, alcohol, medicamentos, obesidad mórbida, tóxicos, metales pesados o enfermedades autoinmunes. Aunque en los estadios iniciales el paciente puede estar asintomático, la historia natural muestra un progresivo desarrollo de ictericia, hipoalbuminemia, plaquetopenia, alteración del tiempo de protrombina y ascitis. Muchos pacientes sufren hemorragias gastrointestinales recurrentes por varices esofágicas. En los estadios avanzados, destacan los cambios en el estado mental y, en concreto, la encefalopatía hepática.

Prevalencia y causas de malnutrición en la cirrosis

La malnutrición está presente en pacientes con enfermedad hepática, tanto alcohólica como no alcohólica². Se ha constatado³ que la severidad de la enferme-

tion, and improve the nutritional status, the immune function and the disease severity. Protein restriction is not indicated in compensated cirrhosis. A diet containing about 30 kcal/kg/d and 1.2 g of protein/kg/d is recommended. In acute encephalopathy temporary protein restriction may be needed, which should not last longer than 48 h and be minimized since even in patients with liver disease better outcomes are obtained without obtaining severe protein restriction.

Oral supplementation with BAA slows the progression of liver disease and improves survival and quality of life. Supplementation should be done with fiber or diets with vegetable proteins, which bring high fiber content and less AAA, or either with dairy proteins in addition to a high ratio/nitrogen ratio.

(*Nutr Hosp.* 2008;23:8-18)

Key words: *Cirrhosis. Hepatic Encephalopathy. Nutrition. Malnourishment.*

dad hepática correlaciona con la severidad de la malnutrición y el grado de ésta con el desarrollo de serias complicaciones como encefalopatía, ascitis y síndrome hepatorenal. Estos hallazgos son comunes a pacientes graves con patología aguda y a pacientes con cirrosis más o menos estable, remarcando que el grado de afectación hepática, no la etiología ni la agudeza de proceso, es el factor crítico en el desarrollo de las alteraciones nutricionales en los pacientes con enfermedad hepática.

Así pues, la malnutrición se asocia con la cirrosis con independencia de su etiología, sobre todo en los estadios avanzados. Se establece entre el 25-80% de los pacientes⁴, aunque esta prevalencia se ha calculado básicamente sobre datos antropométricos, debido a las dificultades inherentes a la valoración nutricional del paciente con cirrosis y puede inducir a error.

El origen de esta malnutrición es multifactorial, pudiendo señalarse tres factores que contribuyen a ella: a) la limitación o disminución de la ingesta; b) la alteración de la digestión y absorción de nutrientes; c) la interferencia en el metabolismo de los nutrientes. Es habitual la disgeusia o alteración del gusto, asociada con frecuencia a déficit de zinc y magnesio⁵. Una gran mayoría padecen síntomas gastrointestinales como anorexia (87%), saciedad precoz secundaria a la ascitis, náuseas (55%) y vómitos, que limitan la ingesta de nutrientes y conducen como resultado final a una disminución de peso (60%) y a la referida malnutrición⁴. Las náuseas,

saciedad precoz e incluso vómitos aparecen a menudo en el paciente cirrótico como manifestación de una cierta gastroparesia y dismotilidad intestinal. Además, las dietas para estos pacientes suelen ser deficientes en saborización y palatabilidad como resultado de la restricción de sodio necesarios para el control de ascitis y edema⁶. Durante la hospitalización, no es infrecuente periodos de ayuno prolongado y, cuando se reinicia la nutrición, se hace con importantes restricciones, particularmente proteicas. Asimismo, con la frecuente asociación en estos pacientes de diabetes mellitus e insuficiencia pancreática, pueden ser sometidos a una restricción añadida del aporte de carbohidratos y grasas, que sumado a lo anterior, reducen el aporte calórico-proteico global. Hay que resaltar que la malabsorción grasa con esteatorrea se ha descrito en un 40%, siendo severa (más de 30 g/d) en un 10%, normalmente causada por la ya citada insuficiencia pancreática concomitante. La colostasis asociada también provoca malabsorción grasa y de vitaminas liposolubles, que puede empeorarse con la administración de neomicina y su conocida acción sobre las vellosidades intestinales⁷. Los efectos secundarios de la medicación y dietas con excesiva restricción de proteínas y sodio, parece ser otra causa añadida importante de malnutrición.

El almacenamiento de glicógeno está afectado en la cirrosis avanzada como consecuencia de la hiperglucagonemia. Este descenso del glicógeno hepático estimula la neoglucogénesis que a su vez puede facilitar la pérdida de aminoácidos por el músculo para obtener energía y contribuir a la síntesis de glucosa. La presencia de hipertensión portal también facilita el desarrollo de un estado hipermetabólico con traslocación bacteriana y aumento de las citoquinas proinflamatorias⁸. Desafortunadamente, todos esos factores que conducen a la malnutrición del cirrótico son muy difíciles de controlar. Por ello, como veremos más adelante, cuando el paciente hospitalizado con descompensación aguda de su cirrosis es incapaz de cubrir al menos el 60% de sus necesidades calóricas en las primeras 24-48 horas, debe considerarse la administración de soporte nutricional artificial, enteral, parenteral o mixto.

Un pobre estado nutricional se asocia con un peor pronóstico de supervivencia, lo que se ha demostrado en pacientes con cirrosis descompensada y en aquellos subsidiarios de trasplante⁹. Si la malnutrición calórico-proteica (MCP) es un predictor independiente de mortalidad o solo un reflejo de la severidad de la insuficiencia hepática, es algo que está sujeto a controversia¹⁰.

Evaluación nutricional en la cirrosis

No hay consenso sobre cuales son los mejores criterios diagnósticos de MCP en la cirrosis. La evaluación de la malnutrición es extremadamente difícil en la enfermedad hepática puesto que muchos de los parámetros de laboratorio utilizados se afectan tanto por la enfermedad en sí como por los factores desencadenan-

Tabla I
Técnicas de evaluación nutricional en la cirrosis hepática

Método	Valorable	
	SÍ	NO
Proteínas viscerales plasmáticas		X
Linfocitos totales		X
Reacción de hipersensibilidad retardada		X
Índice creatinina/altura	X (con función renal normal)	
Técnicas de bioimpedancia	X (sin ascitis o edemas)	
Antropometría	X	
Valoración Global Subjetiva (VGS)	X	

tes o etiológicos. Las tradicionales técnicas de evaluación nutricional usadas con muchos pacientes y sujetos normales, no son aplicables a estos pacientes (tabla I).

Los niveles de proteínas viscerales, albúmina, prealbúmina y RBP (proteína unida al retinol), están alterados en el paciente con cirrosis con independencia de su estado nutricional y correlacionan mejor con la severidad de la propia enfermedad hepática que con la malnutrición¹. La evaluación del estado inmune incluye, como sabemos, linfocitos totales y prueba de hipersensibilidad retardada. Pero la linfopenia y la respuesta inmune alterada son comunes en la cirrosis, incluso en el paciente bien nutrido. Las mediciones antropométricas de los compartimentos graso y proteico-muscular de las extremidades superiores (pliegue tricúspital y circunferencia media del brazo) han sido aceptados por muchos investigadores como la prueba más fiable para determinar la prevalencia de MCP en la cirrosis, aunque la valoración global subjetiva se ha utilizado en lugar de la antropometría y ha resultado también útil¹.

La determinación de la masa muscular por la prueba creatinina/altura solo es fiable con buena función renal¹¹. Sin embargo, todos ellos pueden afectarse en mayor o menor grado por la enfermedad en sí, la malnutrición o la retención de fluidos, por lo que son muy inespecíficos. Técnicas de evaluación como la bioimpedancia han demostrado ser más fiables en los pacientes sin ascitis o edema que en aquellos que la presentan y la medición de la masa celular corporal por dilución isotópica es más precisa pero nada útil para la clínica diaria, habiendo demostrado que la masa celular corporal está descendida incluso en los estadios precoces¹². Sin embargo, a pesar de sus limitaciones, todas ellas son pruebas comúnmente utilizados para evaluar la existencia de malnutrición calórico-proteica en estos pacientes.

Patogenia de la malnutrición en la cirrosis

Además de los problemas en la ingesta y en la absorción de nutrientes, el aspecto más interesante e

importante de la malnutrición en la cirrosis es la presencia de serias alteraciones metabólicas que remedian un estado hipercatabólico similar a la sepsis o el trauma⁴. Aunque mediciones del gasto energético basal (GEB) en cirróticos no demuestran diferencias significativas respecto de controles sanos, cuando se expresa en kcal/kg/día¹³, la predicción del gasto energético por la ecuación de Harris-Benedict no es precisa en más del 50% de estos pacientes y la presencia de ascitis puede aumentar el GEB en un 10%¹⁴. Pero dado que la masa celular corporal está disminuida incluso en los estadios precoces de la cirrosis, el gasto energético por unidad de tejido metabólicamente activo es posible que esté aumentado.

Con independencia de las tasas absolutas de GEB, el tipo de combustible energético preferido por estos pacientes está alterado. Presentan un cociente respiratorio (RQ) significativamente más bajo que los controles tras una noche de ayuno, lo que indica que están utilizando un mayor porcentaje graso como energía, similar a lo que ocurre con un individuo normal tras 72 h de ayuno¹⁵. Tras una noche de ayuno, el metabolismo basal del paciente cirrótico es similar al individuo normal pero sin embargo, en estos, el gasto energético inicia a partir de aquí una fase adaptativa que provoca su descenso paulatino a lo largo de los días mientras que en el paciente cirrótico sigue normal o aumentado, lo que conduce a una progresiva y rápida disminución de masa muscular y masa grasa que conduce a malnutrición calórico proteica.

Estudios del metabolismo de los carbohidratos en la cirrosis han demostrado que la prevalencia de intolerancia a la glucosa es elevada¹⁵. Su patogénesis no está bien definida pero parece causada por una alteración a nivel del postreceptor intracelular, tanto en el hígado como en el músculo. Asociada a esta resistencia insulínica, hay un descenso en los niveles de glicógeno hepático y muscular y una precoz utilización de grasa y proteínas como fuente energética, manifestado por un bajo RQ. También se ha descrito una alteración del metabolismo lipídico. Los niveles de ácidos grasos y cuerpos cetónicos están aumentados, así como la producción de estos últimos⁴. Hay evidencia de un defecto en la capacidad de almacenamiento de ácidos grasos en forma de triglicéridos, lo que es probablemente debido a la inhibición de la lipoproteína-lipasa, y un descenso en la disponibilidad de glicerol-fosfato en el adipocito. Este desbalance entre la síntesis y el catabolismo graso provoca la depleción de las reservas en el tejido adiposo. Además, los niveles de leptina en los cirróticos están elevados de forma inapropiada para su masa grasa. Esta excesiva producción de leptina por el tejido adiposo podría ser en parte responsable del descenso del apetito y el aumento del GEB en estos pacientes.

Pero quizá la alteración metabólica más importante de los pacientes con enfermedad hepática avanzada es el cambio en el metabolismo de los aminoácidos. Las pérdidas urinarias de nitrógeno están aumentadas en el paciente cirrótico con función renal normal, lo que

sugiere un estado hipercatabólico, y el catabolismo de las proteínas está aumentado y no disminuye como respuesta a la nutrición.

En la cirrosis, los niveles plasmáticos de los aminoácidos de cadena ramificada (AARR) (leucina, valina e isoleucina) están disminuidos y los niveles de aminoácidos aromáticos (AAA) (fenilalanina, tirosina, triptófano) elevados. Este desbalance sérico de aminoácidos también se ve en sepsis y trauma y está probablemente mediado por una alteración en el balance entre insulina y otras hormonas reguladoras. Recientemente, el papel del músculo esquelético en el metabolismo de los aminoácidos ha ganado importancia. El músculo esquelético constituye el mayor órgano metabólico del cuerpo y consume activamente AARR que son usados para sintetizar glutamina y alanina. Estos aminoácidos son liberados a la sangre y captados por el hígado como sustratos para la neoglucogénesis hepática. La glutamina es un aminoácido transportador de amonio que es convertido a urea por el hígado y excretado por vía renal. En la cirrosis se produce una importante síntesis de glutamina por el músculo esquelético mientras que la síntesis de urea hepática se reduce. Esto conduce a un aumento en el consumo de glutamina renal, lo que puede constituir un mecanismo de ayuda para la eliminación de amonio por los riñones. Diferentes estudios han demostrado que los pacientes cirróticos con masa muscular esquelética disminuida son más propensos a desarrollar encefalopatía hepática¹⁶, lo que subraya la importancia de preservar la masa muscular esquelética en los pacientes cirróticos como medio para prevenir la encefalopatía crónica.

Así pues, las alteraciones metabólicas en la cirrosis se pueden resumir como sigue: los pacientes tienen una disminuida utilización y capacidad de almacenamiento de carbohidratos además de un aumento en el catabolismo de proteínas y grasas, lo que conduce a un estado catabólico crónico cuyo resultado es la depleción de las reservas proteicas y lipídicas. Estas anomalías, combinadas con un descenso en la ingesta y en la absorción de nutrientes, constituyen las bases de la MCP en los estadios avanzados de la enfermedad.

Una cuestión importante y no resuelta es a qué se debe este continuo estado catabólico en los pacientes cirróticos. Hay suficiente información para postular que este estado hipercatabólico está mediado por las citoquinas. Más específicamente, estos pacientes tienen niveles aumentados de TNF y de interleucinas 1 y 6 (IL1, IL6), con efectos catabólicos en músculo, tejido adiposo e hígado¹⁷. Se ha postulado como hipótesis un paso excesivo de endotoxinas producidas por las bacterias gram negativas a la sangre, debido a un aumento de la permeabilidad intestinal que permite el paso de dichas endotoxinas desde el intestino. Las endotoxinas provocarían la liberación de citoquinas y óxido nítrico (NO), que actuarían como mediadores del estado catabólico así como del estado hiperdinámico de los pacientes cirróticos¹⁸.

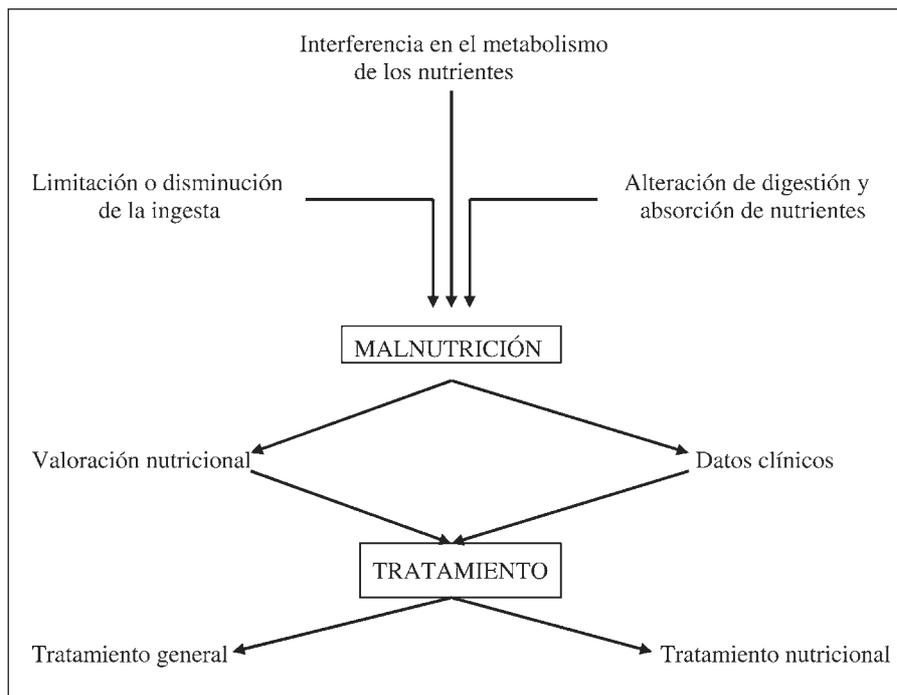


Fig. 1.—Algoritmo de diagnóstico y manejo de la malnutrición en la cirrosis hepática.

Consecuencias metabólicas y nutricionales

Las alteraciones estructurales en la cirrosis tienen dos importantes efectos: la alteración de la función hepatocelular y la hipertensión portal. Ambas son causa de importantes trastornos metabólicos que afectan al metabolismo energético, tanto hidrocarbonado como lipídico, síntesis proteica y trastornos hidroelectrolíticos y vitamínicos, además de otros efectos hormonales y de deficiente eliminación de compuestos de degradación. Entre las consecuencias que nos interesan destaca el desarrollo de encefalopatía hepática, que analizaremos más adelante, y de malnutrición calórico-proteica, que agravan la evolución natural de la enfermedad a corto y medio plazo³.

La desnutrición moderada o grave es común en pacientes con cirrosis y es un factor negativo en el pronóstico. Como hemos visto, su origen es multifactorial (fig. 1) y su manejo complejo, afectando a todos los principios inmediatos, macro y micronutrientes. Muy esquemáticamente sería como sigue¹:

a) Balance energético. La mayor parte de los pacientes cirróticos compensados suelen tener un metabolismo normal, un 15-20% son hipermetabólicos y un 15-20% hipometabólicos. La capacidad de almacenar glucógeno es menor en los cirróticos y la tasa de producción de glucosa y la glucogenolisis tras ayuno nocturno están reducidas. Existe una compensación parcial por el aumento de la gluconeogénesis³, pero este es un proceso que requiere energía que se obtiene, en parte, porque la concentración plasmática de ácidos grasos libres se duplica por el aumento de la lipólisis.

Todo ello contribuye a la depleción de la reserva grasa. Se ha constatado que la ingesta de cuatro a siete comidas poco copiosas diarias mejora el gasto energético, como veremos más adelante.

b) Hidratos de Carbono. La hipoglucemia no es demasiado frecuente en la cirrosis, salvo en estadios muy avanzados de la enfermedad. La mayoría de los pacientes con cirrosis presentan hiperglucemia, casi el 70% intolerancia a la glucosa y entre 15-40% diabetes, hiperinsulinemia y resistencia periférica a la insulina.

c) Grasas. En la cirrosis aumentan los ácidos grasos libres (AGL) en plasma. Junto con el aumento de las concentraciones plasmáticas totales de ácidos grasos, hay un descenso de los ácidos grasos poliinsaturados (AGPI), probablemente por la alteración del metabolismo hepático de los ácidos grasos esenciales. La reducción de AGPI es proporcional a la gravedad del proceso y al grado de desnutrición, por lo que podría justificarse una suplementación dietética con AGPI.

d) Proteínas. El aumento en las necesidades proteicas se puede deber a la ya conocida dificultad para almacenar glucógeno y a la disminución de la glucogenolisis, lo que conlleva mayor neoglucogénesis con la consiguiente utilización energética de aminoácidos musculares y disminución de las reservas proteicas. Así, el catabolismo proteico está aumentado provocándose un balance nitrogenado negativo¹⁹. Está también disminuida la síntesis de proteínas plasmáticas (albúmina) y se constatan cambios en las concentraciones plasmáticas de aminoácidos con aumento de los aromáticos y disminución de los ramificados.

e) Vitaminas y minerales. Los micronutrientes se afectan por defectos en su almacenamiento hepático, en

el transporte y en las pérdidas renales. Hay déficit de vitaminas liposolubles, sobre todo si hay colostasis asociada, por inadecuada absorción y esteatorrea¹⁹. Las vitaminas hidrosolubles no se afectan tanto en la cirrosis, si no coexiste con alcoholismo, en el que habrá déficit de tiamina, piridoxina, folato, niacina y cianocobalamina. El balance mineral también puede estar alterado, con niveles elevados de cobre, sodio y potasio y déficit de zinc.

Encefalopatía hepática y malnutrición

La encefalopatía hepática (EH) puede definirse como una alteración en la función del sistema nervioso central debido a una insuficiencia hepática, reflejando una serie de manifestaciones neuropsiquiátricas, neuromusculares y de conducta que obedecen a múltiples causas y que están relacionadas con diferentes mecanismos fisiopatológicos²⁰. Están presentes tanto en la enfermedad aguda como en la crónica y son potencialmente reversibles.

Desde un punto de vista práctico, cabe indicar que la eficacia de los tratamientos para la EH no han sido bien evaluados por ensayos clínicos randomizados y bien diseñados, en parte por las dificultades para valorar la sintomatología neuropsiquiátrica, con espontáneas y frecuentes fluctuaciones de la conciencia y que pueden influenciarse por numerosos e inespecíficos factores clínicos concurrentes como son infección, hipoxemia, hemorragia gastrointestinal o alteraciones electrolíticas.

Fisiopatología

Se acepta que las sustancias nitrogenadas procedentes del intestino afectan a la función cerebral. Desde el punto de vista fisiopatológico, se produce un edema de los astrocitos que sufren la llamada astrocitosis de Alzheimer tipo II, que provoca un aumento de la presión intracraneal.

Aunque la patogenia de la encefalopatía hepática sigue estando controvertida, probablemente se deba a la incapacidad del hígado enfermo para la metabolización de las neurotoxinas que se acumulan en el cerebro y que afectan a los neurotransmisores¹⁶. Estos cambios se atribuyen al efecto tóxico del amoniaco sobre el tejido cerebral. El amonio es usualmente metabolizado por el hígado en urea a través del ciclo ornitina-citrulina-arginina, se excreta por la orina y en condiciones normales sus niveles plasmáticos son reducidos. En la cirrosis, sin embargo, dichos niveles están elevados ya que accede a la sangre como resultado de la alteración de la función hepática y/o del shunt porto-sistémico y de la inhibición del ciclo de la urea en el hígado. Una vez en el tejido cerebral, la metabolización del amonio por los astrocitos provoca alteraciones de la neurotransmisión que secundariamente afectan a la conciencia^{20,21}. El amoniaco interfiere el metabolismo energético cerebral por estimulación de la glucólisis e

inhibición del ciclo del ácido tricarbóxico, lo que favorece la formación de glutamato.

La evidencia actual confirma que el amonio es factor clave en la patogénesis de la EH^{21,22}, estando su nivel mas elevado en la vena porta. El amonio deriva de la actividad de la ureasa de las bacterias colónicas y de la desaminación de la glutamina en intestino delgado, siendo el sustrato clave para la síntesis de urea y glutamina en el hígado. En la enfermedad hepática aguda, el aumento de los niveles plasmáticos de amonio no se correlaciona directamente con el estado mental. En los pacientes con EH, está aumentada la permeabilidad de la barrera hemato-encefálica para el amonio y los niveles cerebrales si que pueden correlacionarse con los niveles plasmáticos²³. Por eso, como la restricción proteica desciende los niveles de amonio plasmático, se ha usado para el tratamiento de la encefalopatía, aunque como veremos posteriormente, la restricción proteica permanente no está indicada en la mayoría de los casos.

Se ha postulado también que, además del amonio, compuestos naturales similares a las benzodiazepinas son ingeridos con la dieta y afectan al cerebro de los pacientes cirróticos, debido a un aumento en los receptores de benzodiazepinas²². También se han propuesto otras sustancias tóxicas, como los productos del metabolismo colónico bacteriano (ácidos grasos de cadena corta y mercaptanos), así como los fenoles derivados de los aminoácidos aromáticos, que inhibirían la respiración mitocondrial. A este respecto, en los años 70 se desarrolló la hipótesis de los falsos neurotransmisores, que propone que el desbalance de los aminoácidos plasmáticos en el paciente cirrótico causa un aumento de los neurotransmisores anormales cerebrales que conduce a la disfunción neurológica. Este desbalance incluye niveles plasmáticos disminuidos de AARR y elevados de AAA, postulándose que ese descenso de los niveles de AARR facilita el transporte de AAA a través de la barrera hematoencefálica. Basado en esta hipótesis, se desarrollaron fórmulas comerciales enriquecidas con AARR. Sin embargo, no se ha publicado ninguna prueba concluyente de la validez de esta hipótesis.

Es probable que sea la acción combinada de varios factores la responsable de los cambios fisiopatológicos de la EH y que, en conjunto, provocan un predominio de los sistemas inhibitorios que origina la depresión generalizada del sistema nervioso central.

Diagnóstico y manejo general

La existencia de enfermedad hepática aguda o crónica, de algún factor precipitante y/o de historia previa de EH, son elementos clínicos necesarios para el diagnóstico. Sin embargo, debe realizarse un diagnóstico diferencial con otros desórdenes metabólicos, infecciones, patología vascular intracraneal y/o lesión ocupante de espacio intracerebral, ya que todos ellos pueden presentar similar sintomatología neuropsiquiátrica. La detección de asterixis o fetor hepático son útiles pero

no específicos, aunque la ausencia de signos clínicos no excluyen el diagnóstico de EH²⁰.

Los niveles plasmáticos de amonio pueden ser útiles en la evaluación inicial cuando existe duda respecto de la etiología de la disminución de conciencia, pero no debe reemplazar el seguimiento clínico ya que no existe una clara relación entre los niveles de amonio y el riesgo de edema cerebral²⁴. El EEG no es específico para EH y su interpretación es variable.

El manejo general de la EH, con independencia del soporte nutricional, incluye^{20,25}:

- 1) Cuidados de soporte y fluidoterapia.
- 2) Identificación y tratamiento de los factores precipitantes.
 - a. Hemorragia gastrointestinal.
 - b. Infecciones.
 - c. Enfermedad renal y alteraciones electrolíticas.
 - d. Utilización de fármacos psicoactivos.
 - e. Estreñimiento pertinaz.
 - f. Excesiva ingesta proteica.
 - g. Deterioro agudo de la enfermedad de base (cirrosis).
- 3) Reducción de la carga de nitrógeno desde el intestino.
- 4) Evaluación de las necesidades para mantener una terapia a largo plazo.
 - a. Control de los potenciales factores precipitantes.
 - b. Elevada probabilidad de encefalopatía recurrente.
 - c. Necesidad de trasplante hepático.

Subtipos clínicos y clasificación

La principal forma de presentación en la cirrosis es el desarrollo de un estado confusional agudo que puede desembocar en coma (encefalopatía aguda). Frecuentemente se asocia con un factor precipitante, aunque la llamada encefalopatía recurrente puede acontecer sin éste e incluso el déficit neurológico puede no ser completamente reversible (encefalopatía persistente). En ocasiones, los cambios son tan mínimos que pueden pasar inadvertidos (encefalopatía subclínica)²⁰.

Se utilizan mayoritariamente dos clasificaciones para los pacientes con EH:

- 1) Criterios de West Haven²⁵:
 - Estadio 0: Ausencia de cambios detectables en la personalidad o en la conducta. Asterixis ausente.
 - Estadio 1: Discretas ausencias. Disminución de la atención. Hipersomnias, insomnio o inversión del ritmo vigilia-sueño. Euforia o depresión. Puede haber asterixis.
 - Estadio 2: Letargia o apatía. Desorientación. Conducta inapropiada. Lenguaje incoherente. Clara asterixis.

- Estadio 3: Gran desorientación. Comportamiento extraño. Estupor. Asterixis generalmente ausente.
- Estadio 4: Coma.

- 2) Evaluación con la Escala de Glasgow²⁵: aunque dicha escala no se ha evaluado de forma rigurosa para pacientes con EH, su utilización generalizada no solo en procesos estructurales cerebrales sino también en alteraciones metabólicas, justifica su utilización en EH aguda y crónica.

Soporte nutricional

Tratamiento nutricional en la cirrosis compensada

Se define como aquella que no presenta ascitis o encefalopatía. La primera evidencia de que la nutrición adecuada podía mejorar los resultados en pacientes con cirrosis se dio ya a mediados del siglo XX. Son pacientes que tienen un elevado riesgo de presentar desnutrición por lo que es fundamental utilizar técnicas de cribado para identificar a aquellos que se encuentran bajo riesgo nutricional importante. Un resumen del tratamiento nutricional en las diferentes fases de la cirrosis se expone en la tabla II.

El cirrótico compensado puede tener un aceptable estado nutricional, usualmente con niveles séricos de albúmina mayores de 3,5 g/dl y bilirrubina total menor de 1,5 mg/dl, así como suficiente apetito, por lo que con frecuencia puede recibir una dieta prácticamente normal, aunque hay que ser prudentes en la administración de sodio, hasta 2,5 g/día, para minimizar en lo posible la formación de ascitis o edemas.

El tratamiento nutricional reporta beneficios en los estadios avanzados de la enfermedad. Los beneficios a corto plazo están en relación con la mejoría del balance nitrogenado, el descenso en la estancia hospitalaria, y la mejoría de la función hepática^{26,27}. También se ha encontrado beneficios a largo plazo como disminución de la incidencia y severidad de la encefalopatía y mejoría del balance nitrogenado. La suplementación oral con dietas líquidas es a menudo difícil debido a la anorexia y otros síntomas gastrointestinales, aunque la nutrición oral suplementaria ha demostrado ser beneficiosa en pacientes seleccionados. Además, se ha visto en pacientes con cirrosis que la suplementación con nutrición enteral (NE) puede mejorar el aporte proteico, descender la frecuencia de hospitalización, mejorar el estado nutricional y la función inmune y, cuando el paciente precisa hospitalización, en aquellos que no pueden cubrir sus necesidades nutricionales en las primeras 48 h, la administración de NE ha demostrado mejoría en la estancia y en la severidad de la enfermedad²⁶. La NE a largo plazo no se ha estudiado con detalle en la cirrosis avanzada principalmente porque la colocación de gastrostomías está normalmente contraindicada en pacientes con ascitis.

Tabla II
Soporte nutricional en diferentes estadios de cirrosis hepática

- 1) Cirrosis sin encefalopatía:
 - No aplicar restricción proteica (1-1,5 g/kg/d).
 - Administrar carbohidratos complejos.
 - Dietas hipercalóricas (30-35 kcal/kg/d).
 - Comidas frecuentes (5-7/d) y no cuantiosas. Tentempié nocturno.
 - Restricción de agua si hay hiponatremia.
 - Restricción de sodio si hay ascitis o edemas.
 - Suplementación de polivitaminas, calcio, zinc y magnesio.
- 2) Cirrosis con encefalopatía aguda:
 - Restricción transitoria de proteínas (0,8 g/kg/d) el menor tiempo posible (48 h).
 - Pautar AARR con encefalopatía refractaria, intolerancia proteica o balance nitrogenado negativo.
 - Reiniciar aporte proteico normal (1-1,2 g/kg/d) precozmente.
 - Administrar elevada relación calórico/proteica (35 kcal/kg/d), enteral o parenteral.
 - Restricción del aporte hídrico si hay hiponatremia.
 - Restricción de sodio si hay ascitis o edemas.
- 3) Cirrosis con encefalopatía crónica:
 - Restricción proteica moderada (0,8-1 g/kg/d) y aporte proteico estándar.
 - Valorar la suplementación oral de AARR.
 - Favorecer la ingesta de proteínas de origen vegetal o lácteo y de fibra frente a proteínas de origen cárnico.
 - Comidas frecuentes (5-7/d) y poco copiosas. Tentempié nocturno.
 - Administrar elevada relación calórico/proteica.
 - Restricción de sodio si hay ascitis o edemas.
 - Restricción de agua si hay hiponatremia severa.
 - Suplementación de vitaminas y minerales a dosis estándar.

AARR: Aminoácidos de cadena ramificada.

En pacientes con ingesta oral espontánea, sin nutrición artificial, se ha constatado una estrecha correlación entre gravedad del proceso, ingesta calórica y mortalidad a los seis meses²⁸. Con ingestas < 1.000 kcal/d era del 90%; entre 1.000-1.500 kcal/d, del 50%; entre 2.000-3.000 kcal/d 20% y > 3.000 kcal/d próxima a cero. Se consideraba que la ingesta era realmente un marcador de la gravedad de la enfermedad más que un reflejo de la mortalidad. Sin embargo, otros estudios²⁹ contradicen la idea de que la ingesta voluntaria es solo un marcador de la severidad de la enfermedad y, con administración de nutrición enteral, obtienen mejores resultados en cuanto a parámetros nutricionales y mortalidad.

Hay consenso en que la restricción proteica no está indicada en la cirrosis compensada. Se recomienda una dieta conteniendo alrededor de 30 kcal/kg/d y 1,2 g de proteínas/kg/d. El paciente desnutrido, suele tolerar bien dietas incluso con 1,2-1,5 g/kg/d de proteínas sin presentar repercusión del tipo de encefalopatía y con

mejora del balance nitrogenado. Se puede iniciar con 0,7 g/kg/d, con aumentos progresivos. Solo si coexiste un importante shunt porto-sistémico debe procederse con más cautela.

Para pacientes con cirrosis moderada o compensada, una dieta bien balanceada será suficiente. En general, estos pacientes deben ingerir una dieta que proporcione cantidades suficientes de calorías, proteínas, vitaminas y minerales, aunque con estricto control. Deben ofrecerse alimentos frecuentes y en poca cantidad, para solventar los frecuentes problemas de náuseas y sensación de plenitud. Hay que tener en cuenta que la depleción de glicógeno hace recomendable la ingesta de entre 5-7 veces/día, con el menor descanso nocturno posible, para minimizar el catabolismo muscular nocturno³⁰. Los pacientes con cirrosis avanzadas deben recibir los alimentos convenientemente cocinados, dada la frecuencia de complicaciones infecciosas gastrointestinales que aumentan considerablemente la mortalidad³¹. Para los pacientes que desarrollan esteatorrea, debe limitarse la administración de LCT y aumentar la cantidad de SCT o MCT.

Si no se mantiene el peso corporal, pueden asociarse suplementos líquidos entre horas que completen la ingesta. Si a pesar de todo, sigue sin cubrirse las necesidades mínimas, se deberá administrar una NE, lo más precozmente posible, sin dejar que avance el estado de malnutrición. Inicialmente nocturna complementada con aportes dietéticos diurnos y, en último caso, completa. Podría darse en yeyuno si los vómitos y náuseas impiden una adecuada ingesta gástrica y, en casos excepcionales, nutrición parenteral.

Tratamiento nutricional en la cirrosis descompensada

Se define como aquella que presenta ascitis o encefalopatía. La albúmina plasmática usualmente es inferior a 3 g/dl y la bilirrubina total superior a 2-2,5 mg/dl. Los pacientes con encefalopatía pueden manifestar cambios del comportamiento, inversión de los patrones del sueño, incorrecta articulación de las palabras, desorientación o coma. Los episodios agudos de encefalopatía pueden presentarse intermitentemente en pacientes con cirrosis avanzada como resultado de infección, hemorragia gastrointestinal, deshidratación, alteraciones electrolíticas, sedantes, incumplimiento del tratamiento con lactulosa o estreñimiento severo. No es común que ocurra solo por ingesta de proteínas en cantidades superiores a las recomendadas por lo que debe buscarse otra causa. Sin embargo, cuando la causa de la encefalopatía no está clara, debe sospecharse transgresión dietética e incumplimiento terapéutico. Hay que tener en cuenta que además de la ingesta proteica, otra fuente de amonio es el gasto proteico en diferentes órganos.

En la encefalopatía aguda debe corregirse agresivamente el posible factor precipitante. Durante los episo-

dios agudos, puede necesitarse una restricción proteica temporal que usualmente no supera las 48 h y que debe minimizarse lo más posible. Debe administrarse el GEB x 1,2-1,3, con 1-1,3 g/kg/d de proteínas (pasadas las primeras 48 h), 30-40% de energía no proteica en forma de grasa y 60-70% de carbohidratos complejos^{30,32}. Se ha constatado que incluso en pacientes con EH se obtienen mejores resultados sin una restricción proteica severa. También se ha comprobado que la NE para muy corto plazo (3 días) no ha demostrado beneficiar al paciente cirrótico hospitalizado con encefalopatía.

Cuando el estado mental del paciente se normaliza y la causa de la encefalopatía ha sido identificada y tratada, debe restaurarse el tratamiento dietético con aporte suficiente de proteínas (1,2-1,5 g/kg/d). En contraste, en pacientes con encefalopatía crónica (básicamente en cirrosis terminal), el estado mental basal está frecuentemente alterado y debe mantenerse una cierta restricción proteica.

Es evidente que la desnutrición agrava el pronóstico y que las dietas con restricción proteica utilizadas de forma indiscriminada contribuyen a extender la desnutrición entre pacientes de riesgo, que probablemente no la desarrollarían si tuvieran ingestas adecuadas, por lo que es necesario discriminar adecuadamente las indicaciones de dicha restricción. Como norma general, solo debe establecerse en los pacientes con EH aguda hasta su resolución, lo más pronto posible, o en la EH crónica recidivante³³.

Así pues, una de las cuestiones más importantes en la práctica clínica, y objeto de controversia, es la cantidad y calidad de las proteínas requeridas en los pacientes con enfermedad hepática avanzada. Se sabe ahora que los requerimientos proteicos en los pacientes cirróticos son de 1-1,5 g/kg/d. Esta cantidad de proteínas es bien tolerada por muchos pacientes y solo aquellos con encefalopatía crónica intratable podrían necesitar una restricción proteica hasta 0,8 g/kg/d. A este respecto, se ha constatado recientemente³⁴ que el aporte de 1,2 g de proteínas/kg/d es seguro en pacientes con cirrosis y episodios de encefalopatía episódica y que la restricción proteica, incluso transitoria, no confiere ningún beneficio. Las fórmulas enriquecidas con AARR se han estudiado en pacientes cirróticos con encefalopatía y siguen siendo objeto de controversia. En trabajos clínicos randomizados han probado ser mejores que el placebo y similares a la lactulosa o la neomicina en el tratamiento de la encefalopatía, pero no está claro su beneficio frente a soluciones proteicas estándar³⁵. Sin embargo, estudios recientes^{36,37} resaltan que su suplementación oral a largo plazo enlentece la progresión de la enfermedad hepática y prolongan la supervivencia y la calidad de vida.

Los estudios que han preconizado el uso intravenoso de AARR en la EH son pocos, con muestras pequeñas y heterogéneas de pacientes y en diferentes estadios de EH. A pesar de ello, sugieren que su uso podría ser eficaz para tratar la EH aguda persistente y para prevenir los episodios recidivantes en pacientes con hepatopatía crónica avanzada¹⁹. Un meta-análisis de estudios que

comparan aminoácidos estándar frente a AARR en el tratamiento de la encefalopatía hepática, no muestran diferencia en su eficacia³⁸. Las guías de práctica clínica para enfermedades hepáticas de la ASPEN³³, restringen el uso de esas fórmulas a pacientes con encefalopatía refractaria que no responden al tratamiento médico habitual. En este escenario particular, puede alcanzarse un balance positivo de nitrógeno, a pesar de la restricción proteica, con el uso de estas fórmulas. Por todo ello, no se pueden obtener conclusiones definitivas de estos estudios, pero sin embargo en ninguno de ellos se ha demostrado o sugerido que su utilización sea perjudicial para la evolución de la EH, por lo que su administración puede estar indicada en aquellos pacientes cirróticos desnutridos y/o con grados avanzados de la enfermedad y/o con encefalopatía recurrente y/o con intolerancia proteica.

Los pacientes no críticos con encefalopatía crónica o recurrente pueden necesitar períodos prolongados de cierta restricción proteica dietética y recibir alrededor de 0,8-1 g de proteínas/kg/d. Paradójicamente, sin embargo, la restricción del aporte nitrogenado puede contribuir a la malnutrición y agravar el pronóstico¹⁰. Por otra parte, un balance positivo de nitrógeno puede tener efectos positivos en la encefalopatía favoreciendo la regeneración hepática y aumentando la capacidad del músculo para la eliminación del amonio. Por ello, el tratamiento nutricional incluye efectos intrínsecos de los propios componentes dietéticos así como efectos a largo plazo en los órganos cuya disfunción contribuye a la patogénesis de EH. En este sentido, como hemos visto, las formulaciones orales de AARR pueden proporcionar una fuente proteica mejor tolerada en pacientes con EH crónica e intolerancia proteica a la dieta.

El hipercatabolismo de la cirrosis sugiere una recomendación de 1-1,5 g de proteínas/kg/día³⁰, pero la administración de dosis adecuadas de nitrógeno es con frecuencia difícil, por la propia enfermedad y por la posible existencia de un cierto grado de encefalopatía crónica. Teniendo en cuenta que la tolerancia proteica depende también de su origen, siendo alta en la láctea, mediana en la vegetal y más pobre en la cárnica, se ha recomendado el abordaje de otros medios de manipulación dietética, como la suplementación con fibra o dietas con aporte proteico de origen vegetal, que aportan alto contenido en fibra y menos AAA, o bien con proteínas lácteas y/o la administración de una elevada relación calorías/nitrógeno³⁹. La fibra soluble es fermentada por el mismo mecanismo que la lactulosa y el alto contenido en fibra de la dieta vegetal mejora la función del colon, disminuye el tiempo de tránsito, aumenta el pH luminal y la excreción de amonio, aumentando así mismo las concentraciones plasmáticas de arginina y citrulina.

La preservación de la masa muscular esquelética parece ser beneficiosa para la prevención de la encefalopatía recurrente, quizá debido al papel del músculo esquelético en la eliminación de amonio vía síntesis de

glutamina. Dadas las anormalidades metabólicas descritas en la cirrosis, que producen un aumento del catabolismo y un descenso de la disponibilidad de la glucosa durante el ayuno, los alimentos ricos en carbohidratos pueden recomendarse, siempre que no coexista una intolerancia hidrocarbonada o aumento de la resistencia periférica a la acción de la insulina. Un tentempié al acostarse junto a 4-6 comidas diarias ha demostrado que proporciona un balance positivo de nitrógeno en los pacientes cirróticos⁴⁰. Si hay ascitis e hiponatremia, está indicada la restricción hídrica.

La deficiencia de zinc es común en estos pacientes, especialmente cuando se asocia con malnutrición, debido a un descenso en la capacidad de almacenamiento hepático. Debe considerarse su suplementación si los niveles plasmáticos están bajos o en los casos con disgeusia o alteración de la visión⁴¹. Puesto que el zinc es un cofactor en la síntesis hepática de urea desde el amonio, se ha postulado que los suplementos de zinc pueden mejorar la encefalopatía, aunque hay evidencias clínicas conflictivas sobre su eficacia como terapia para la encefalopatía hepática⁴². Parece que su administración mejora la actividad del ciclo de la urea en modelos experimentales de cirrosis y se ha constatado que su deficiencia puede ser un factor precipitante de encefalopatía²⁵, por lo que se recomienda su suplementación oral (220 mg/d).

Por último, respecto de las alteraciones vitamínicas¹, los niveles de vitamina E están bajos en el 47% de los cirróticos y el 59% tiene enfermedad metabólica ósea, principalmente osteoporosis y raramente osteomalacia. Puede coexistir un déficit de vitamina A debido a un descenso en la liberación desde el hígado. Además, los niveles plasmáticos de vitamina B₁₂ están habitualmente altos debido a un aumento en las transcobalaminas I y III pero, sin embargo, los niveles tisulares de Vitamina B₁₂ están depleccionados, con un descenso en la transcobalamina II.

Referencias

- Esteller Pérez A, González Gallego J. Nutrición en las enfermedades hepatobiliares. En: Gil A Ed. Tratado de nutrición. Tomo IV. Acción Médica, Madrid, 2005, pp. 907-57.
- Caregaro L, Alberino F, Samodio P y cols. Malnutrition in alcoholic and virus-related cirrosis. *Am J Clin Nutr* 1996; 63:602-609.
- Marsano L, Martin A, Randall H. Current nutrition in liver disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2002; 18:246-253.
- McCullough AJ, Tavill AS. Disordered energy and protein metabolism in liver disease. *Semin Liver Dis* 1991; 11:265-277.
- Madden AM, Bradbury W, Morgan MY. Taste perception in cirrhosis: its relationship to circulating micronutrients and food preferences. *Hepatology* 1997; 26:40-48.
- Quigley EM. Gastrointestinal dysfunction in liver disease and portal hypertension. Gut-liver interaction revisited. *Dig Dis Sci* 1996; 41:557-561.
- Thompson GR. Actions of neomycin on the intraluminal phase of lipid absorption. *J Clin Invest* 1971; 50:321-323.
- Muller MJ. Energy expenditure and substrate oxidation in patients with cirrhosis: the impact of cause, clinical staging and nutritional state. *Hepatology* 1992; 15:782-794.
- Selberg O, Bottcher J, Tusch G y cols. Identification of high and low risk patients before liver transplantation. A prospective cohort study of nutritional and metabolic parameters in 150 patients. *Hepatology* 1997; 25:652-657.
- Merli M, Riggio O, Dally L. Does malnutrition affect survival in cirrhosis? *Hepatology* 1996; 23:1041-1046.
- Pirlich M, Seiberg O, Boker K y cols. The creatinine approach to estimate skeletal muscle mass in patients with cirrhosis. *Hepatology* 1996; 24:1422-1427.
- Pirlich M, Schutz T, Spachos T y cols. Bioelectrical impedance analysis is a useful bedside technique to assess malnutrition in cirrhotic patients with and without ascites. *Hepatology* 2000; 32:1208-1215.
- Merli M, Riggio O, Romiti A y cols. Basal energy production rate and substrate use in stable cirrhotic patients. *Hepatology* 1990; 12:106-112.
- Campillo B, Bories P, Pornin B y cols. Influence of liver failure, ascites and energy expenditure on the response to oral nutrition in alcoholic liver cirrhosis. *Nutrition* 1997; 13:613-621.
- Petrides AS. Liver disease and diabetes mellitus. *Diabetes Rev* 1994; 2:2-18.
- Mullen KD, Webwe FL. Role of malnutrition in hepatic encephalopathy. *Semin Liver Dis* 1991; 11:292-304.
- Khoruts A, Stahnke L, McClain CJ y cols. Circulating tumor necrosis factor. Interleukin-1 and interleukin-6 concentrations in chronic alcoholic patients. *Hepatology* 1991; 13:267-276.
- Guarner C, Soriano G, Tomas A y cols. Increased serum nitrite and nitrate levels in patients with cirrhosis: relationship to endotoxemia. *Hepatology* 1993; 18:1139-1143.
- Jiménez Jiménez FJ, Montejo González JC, Núñez Ruiz R. Nutrición artificial en la insuficiencia hepática. *Nutr Hosp* 2005; 20(Supl. 2):22-24.
- Wright G, Jalan R. Management of hepatic encephalopathy in patients with cirrosis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2007; 21:95-110.
- Norenberg MD. Astrocytic-ammonia interactions in hepatic encephalopathy. *Semin Liver Dis* 1996; 16:245-253.
- Arias JL, Aller MA, Sánchez F y cols. The inflammatory bases of hepatic encephalopathy. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2006; 18:1297-1310.
- Kramer L, Tribl B, Gebdo A y cols. Partial pressure of ammonia versus ammonia in hepatic encephalopathy. *Hepatology* 2000; 31:30-34.
- Donovan JP, Schafer DF, Shaw BW y cols. Cerebral oedema and increased intracranial pressure in chronic liver disease. *Lancet* 1998; 351:719-721.
- Blei A, Córdoba J. Hepatic encephalopathy. *Am J Gastroenterol* 2001; 96:1968-1976.
- Cabré E, González-Huix F, Abad A y cols. Effect of total enteral nutrition on the short-term outcome of severely malnourished cirrhotics. A randomized trial. *Gastroenterology* 1990; 98:715-720.
- Marchesini G, Dioguardi FS, Bianchi GP. Long-term oral branched chain aminoacid treatment in chronic hepatic encephalopathy. *J Hepatol* 1990; 11:92-101.
- Mendenhall CL, Roselle GA, Gartside P y cols. Relationship of protein calorie malnutrition to alcoholic liver disease: a reexamination of data from two Veterans Administration cooperative studies. *Alcohol Clin Exp Res* 1995; 19:635-641.
- Cabré E, Rodríguez-Iglesias P, Caballería J y cols. Short and long term outcome of severe alcohol-induced hepatitis treated with steroids or enteral nutrition: a multicenter randomized trial. *Hepatology* 2000; 32:36-42.
- Plauth M, Cabré E, Riggio O y cols. ESPEN Guidelines on enteral nutrition: liver disease. *Clin Nutr* 2006; 25:285-294.
- Bran OS. Infectious complications of cirrhosis. *Curr Gastroenterol Rep* 2001; 4:285-292.
- McCullough AJ. Malnutrition in liver disease. *Liver Transplant* 2000; 6(Supl. 1):85-96.
- ASPEN Board of Directors. Guidelines for the use of parenteral and enteral nutrition in adult and pediatric patients. *Liver disease. J Parent Enteral Nutr* 2002; 26(Supl.1):65-67.

34. Córdoba J, López-Hellín J, Planas M y cols. Normal protein for episodic hepatic encephalopathy: results of a randomized trial. *J Hepatol* 2004; 41:38-43.
35. Fabbri A, Magrini N, Bianchi G y cols. Overview of randomized clinical trials of oral branched chain amino acid treatment in chronic hepatic encephalopathy. *J Parent Enteral Nutr* 1996; 20:159-164.
36. Marchesini G, Bianchi G, Merli M y cols. The Italian BCAA Study Group. Nutritional supplementation with branched-chain amino acids in advanced cirrhosis: a double-blind, randomized trial. *Gastroenterology* 2003; 124:1792-1801.
37. Muto Y, Sato S, Watanabe A, for the LOTUS group y cols. Effects of oral branched chain amino acid granules on event-free survival in patients with liver cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3:705-713.
38. Naylor CD, O'Rourke K, Detsky AS y cols. Parenteral nutrition with branched chain amino acids in hepatic encephalopathy. A meta-analysis. *Gastroenterology* 1989; 97:1003-1042.
39. Bianchi GP, Marchesini G, Fabbri A y cols. Vegetable versus animal protein diet in cirrhotic patients with chronic encephalopathy. A randomized cross-over comparison. *J Intern Med* 1993; 233:385-392.
40. Chang WK, Chao YC, Tang HS y cols. Effects of extra carbohydrate supplementation in the late evening on energy expenditure and substrate oxidation in patients with liver cirrhosis. *J Parent Enteral Nutr* 1997; 21:96-99.
41. Rubio C, González D, Martín-Izquierdo RE y cols. El zinc: oligoelemento esencial. *Nutr Hosp* 2007; 101-107.
42. Marchesini G, Fabbri A, Bianchi GP y cols. Zinc supplementation and amino acid nitrogen metabolism in patients with advanced cirrhosis. *Hepatology* 1996; 23:1084-1092.

Hepatotoxicidad en el paciente crítico. El hígado bajo agresión aguda grave

A. García de Lorenzo y Mateos* y J. A. Rodríguez Montes**

*Director de la Cátedra UAM-Abbott de Medicina Crítica. Servicio de Medicina Intensiva. Hospital Universitario La Paz. Madrid. **Catedrático de Cirugía General. Hospital Universitario La Paz. Madrid. España.

Resumen

El hígado desempeña un papel fundamental en el metabolismo de la mayoría de los nutrientes pues es un órgano principalmente metabólico y lleva a cabo una serie de procesos fisiológicos y bioquímicos relacionables con el metabolismo proteico y energético. Consideramos al tracto gastrointestinal como una pieza clave en el desarrollo del Fallo o Disfunción Multiorgánica (DMO) como consecuencia de una pérdida de su función de barrera (alteración de la permeabilidad) secundaria a hipoxia frente a toxinas, bioproductos y ocasionalmente bacterias intraluminales, siendo uno de los principales mecanismos fisiopatogénicos el insuficiente flujo de sangre a los órganos espláncnicos. La disfunción hepática y/o alteración en los test de función hepática es un evento común entre los pacientes críticos. Puede estar originada por una cirrosis previa o por causas más inmediatas de insuficiencia-fallo hepático como la sepsis, drogas, trasplante hepático o alguna de las múltiples etiologías de la hepatitis.

(*Nutr Hosp.* 2008;23:19-24)

Palabras clave: Hígado. Disfunción. Agresión.

Introducción

Uno de los principales objetivos de la terapia del paciente críticamente enfermo es restaurar y mantener una adecuada oxigenación y perfusión de los órganos vitales en la fase de recuperación de una gran variedad de entidades nosológicas graves como son la sepsis y el trauma.

Hoy por hoy consideramos al tracto gastrointestinal como una pieza clave en el desarrollo del Fallo o Disfunción Multiorgánica (DMO) como consecuencia de una pérdida de su función de barrera (alteración de la

HEPATOTOXICITY IN THE CRITICALLY ILL PATIENT. THE LIVER UNDER AN ACUTE SEVERE INSULT

Abstract

The liver plays an essential role in the metabolism of most of the nutrients since it is a mainly metabolic organ carrying out a series of physiological and metabolic processes related with protein and energy metabolism. The intestinal tract is considered a key element in the development of Multiorgan Dysfunction (MOD) or failure by losing its barrier function (impaired permeability) against toxins, bio-products and occasionally intraluminal bacteria secondary to hypoxia, one of the main pathophysiological mechanisms being the insufficient blood flow to splanchnic organs. Liver dysfunction and/or impairment of liver function test are a common event in critically ill patients. They may be due to previous liver cirrhosis or to more immediate causes of liver failure such as sepsis, drugs, liver transplant or any of the multiple etiologies for hepatitis.

(*Nutr Hosp.* 2008;23:19-24)

Key words: Liver. Dysfunction. Injury.

permeabilidad) secundaria a hipoxia frente a toxinas, bioproductos y ocasionalmente bacterias intraluminales, siendo uno de los principales mecanismos fisiopatogénicos el insuficiente flujo de sangre a los órganos espláncnicos. La traslocación de endotoxinas y bacterias a los linfáticos y sistema porta es el primer paso para la producción de fallo orgánico a distancia. Los macrófagos intestinales y hepáticos (células de Kupffer) son claves como primera barrera frente a esta alteración de la permeabilidad^{1,2}.

La disfunción hepática es un evento común entre los pacientes críticos. Puede estar originada por una cirrosis previa o por causas más inmediatas de insuficiencia-fallo hepático como la sepsis, drogas, trasplante hepático o alguna de las múltiples etiologías de la hepatitis.

Tras una agresión grave se objetiva una disfunción hepática de grado variable que está habitualmente relacionada con la severidad y etiología de la agresión³.

Correspondencia: A. García de Lorenzo.
Servicio de Medicina Intensiva.
Hospital Universitario La Paz.
Madrid.
E-mail: agdl@telefonica.net

Recibido: 10-I-2008.
Aceptado: 15-II-2008.

- Los cambios o alteraciones son un hallazgo común en la batería hepática de estos pacientes por lo que *a priori* debemos hablar más de alteraciones de los test de función hepática que de lesión hepática propiamente dicha.
- Las alteraciones morfológicas que solemos encontrar pertenecen al grupo de la degeneración grasa y son *per se* reversibles dependiendo su significado clínico tanto de la causa como de la severidad de la acumulación (hay que destacar que este tema ha sido ampliamente estudiado en el contexto del paciente quemado crítico).
- La hipoperfusión del eje hepatoesplácnico condiciona un mayor incremento en los procesos sépticos y en la aparición de fallo orgánico⁴.

Mecanismos de lesión hepática

Ateración de la microcirculación hepática

La alteración de la microcirculación con alteración de la oxigenación tisular es clave en la situación crítica y la corrección de sus alteraciones se correlaciona con el pronóstico. Al contrario que otros órganos, la microcirculación hepática recibe sangre de dos tipos de vasos aferentes: el sistema portal (sinusoides y hepatocitos) y la arteria hepática. Aproximadamente el 25% del gasto cardiaco se distribuye al hígado con una razón porta:arteria hepática de 3:1 a 4:1 y mecanismos compensatorios entre los dos sistemas. Además, las endotelinas como vasoconstrictores y el óxido nítrico (NO) como vasodilatador son claves para la regulación local de la microcirculación hepática mientras que el papel de del sistema nervioso autónomo no ha sido claramente clarificado.

Proliferación hepatocitaria

La lesión hepática se ha asociado con mortalidad aumentada en las células hepáticas. Habitualmente esta muerte es secundaria a dos mecanismos diferentes: Apoptosis (muerte celular genéticamente programa o suicidio celular no-necrótico) y necrosis:

- La acelerada apoptosis parece deberse a hipoperfusión y a isquemia-reperfusión a nivel hepático. Por otra parte, también funcionan como aceleradores apoptóticos, en este contexto, la IL-1 y el TNF. No sería aventurado pensar que la suma de los dos mecanismos inician los mecanismos de comunicación intracelular. La apoptosis objetivada postagresión conlleva proliferación hepatocitaria, pero el hígado no puede recuperar la masa hepática y la concentración proteica lo que se traduce en una concentración

proteica hepática disminuida. Otra asociación fisiopatológica con la apoptosis es la alteración y disfunción mitocondrial.

- La rotura de membranas y la liberación de contenido celular asociado a la necrosis induce a inflamación con migración de células inflamatorias y liberación de citoquinas pro-inflamatorias y radicales libres que a su vez generan más destrucción tisular. Post-agresión se ha objetivado necrosis hepática en un 5-15% de pacientes, siendo esta necrosis focal o zonal, central o paracentral y algunas veces micro focal.

Formación de la bilis

La secreción biliar es un proceso activo y relativamente independiente del flujo sanguíneo total del hígado, excepto en condiciones de shock. En la situación de trauma y de sepsis se objetiva frecuentemente colostasis intrahepática no obstructiva hasta en un 26% de los pacientes críticos. Este fenómeno es secundario a un sumatorio de procesos del tipo de la sepsis, la nutrición parenteral y la toxicidad de los medicamentos. Su mecanismo de producción se asocia o relaciona con alteración basolateral y canalicular del transporte de ácidos biliares y aniones orgánicos. Ello es posiblemente secundario a una reducida expresión de las proteínas de transporte y del RNA que conlleva a un aumento de la bilis. Por otra parte y debido a que los ácidos biliares contribuyen a la regeneración hepática podemos especular que una disminución en la secreción biliar representa un factor más de lesión del hepatocito post-agresión.

Alteración de los test de función hepática

Los tres enzimas que se alteran más frecuentemente en la enfermedad hepática y en la disfunción hepática en la situación post-agresiva son la fosfatasa alcalina (FA), la transaminasa glutámicooxalacética (GOT), y la transaminasa glutámopirúvica (GPT). La aspartatotransaminasa (AST), la alanintransaminasa (ALT) y la FA se elevan entre el 50 y 200% sobre los valores normales. En los pacientes quemados se elevan la AST, ALT y FA durante la primera semana volviendo a rango de normalidad a las 3-5 semanas. Si el daño hepático persiste y/o se desarrolla sepsis, los enzimas persisten elevados o se vuelven de nuevo a elevar⁵.

Actualmente consideramos que no existe un test ideal que a tiempo real y a pie de cama valore la función hepática en los pacientes críticos. Se considera que los test dinámicos como la velocidad de desaparición plasmática del verde de indocianina o el test de monoetilglicinxilidique (metabolismo de la lidocaína) son superiores a los test estáticos⁶.

Respuesta hepática de fase aguda

Fisiopatología

Entendemos como respuesta hepática de fase aguda a una cascada de eventos que se inician para prevenir el daño tisular y reactivar los procesos de reparación. La respuesta de fase aguda se inicia por las células fagocíticas activadas, los fibroblastos y las células endoteliales que liberan citoquinas proinflamatorias y lideran la fase sistémica de la respuesta (fig. 1).

Como es de antiguo conocido, a nivel hepático esta respuesta induce tanto insulín-resistencia⁷ como la síntesis y secreción de proteínas reactantes de fase aguda, pero quizá lo más importante en el tema que nos atañe es el conocimiento de la interacción entre la lesión en sí misma y el hígado, definido no solo como el principal órgano responsable de la producción de proteínas de fase aguda sino como el modulador de la respuesta inflamatoria sistémica⁸.

Post-agresión aguda y grave la síntesis proteica hepática deriva desde la síntesis de proteínas constituyentes (albúmina, prealbúmina, transferrina y RBP) hacia la síntesis de proteínas de fase aguda. Estas pueden ser divididas en Tipo I como la haptoglobina y la alfa-1 glicoproteína ácida que están mediadas por las citoquinas tipo IL-1 (IL-1 α/β TNF) y las proteínas de fase aguda Tipo II como la α -2 macroglobulina y el fibrinógeno que están mediadas por las citoquinas tipo IL-6 (IL-6 e IL-11) (fig. 2).

La citoquinas se unen a su receptor y:

- En la respuesta de fase aguda Tipo I se activan las señales intracelulares a través de la fosforilización de la tirosina interviniendo el c-Jun/c-fos, el factor kappa-B nuclear hepático o el CCATT/potenciador de la unión a proteínas (C/EBPs).
- En la respuesta de fase aguda Tipo II participa también la fosforilización de la tirosina así como la activación de las tirosin-quinasas intracelulares (JAKs), el factor de transcripción citoplasmático latente, el STAT1, el STAT3 y el STAT5 (activadores de la transcripción) y las proteínas activadas por mitógenos.

Todas estas señales activan la transcripción, traducción y expresión de las proteínas de fase aguda.

En contraste a las proteínas de fase aguda, las proteínas hepáticas constitutivas cursan con una infraregulación. La albúmina y la transferrina pueden caer hasta en el 50-70% por debajo de los valores normales. Ello se debe a dos circunstancias:

- Repriorización hepática de la síntesis proteica.
- Fuga capilar y pérdida al espacio extracelular.

La finalidad última de esta respuesta es proteger al organismo de ulteriores daños, pero ello solo puede ser conseguido si existe un balance exquisito entre todos los elementos constituyentes de la respuesta. Un aumento prolongado de la respuesta proinflamatoria se asocia a catabolismo, riesgo del aumento de sepsis y disfunción orgánica (DMO) con incremento de la morbi-mortalidad.

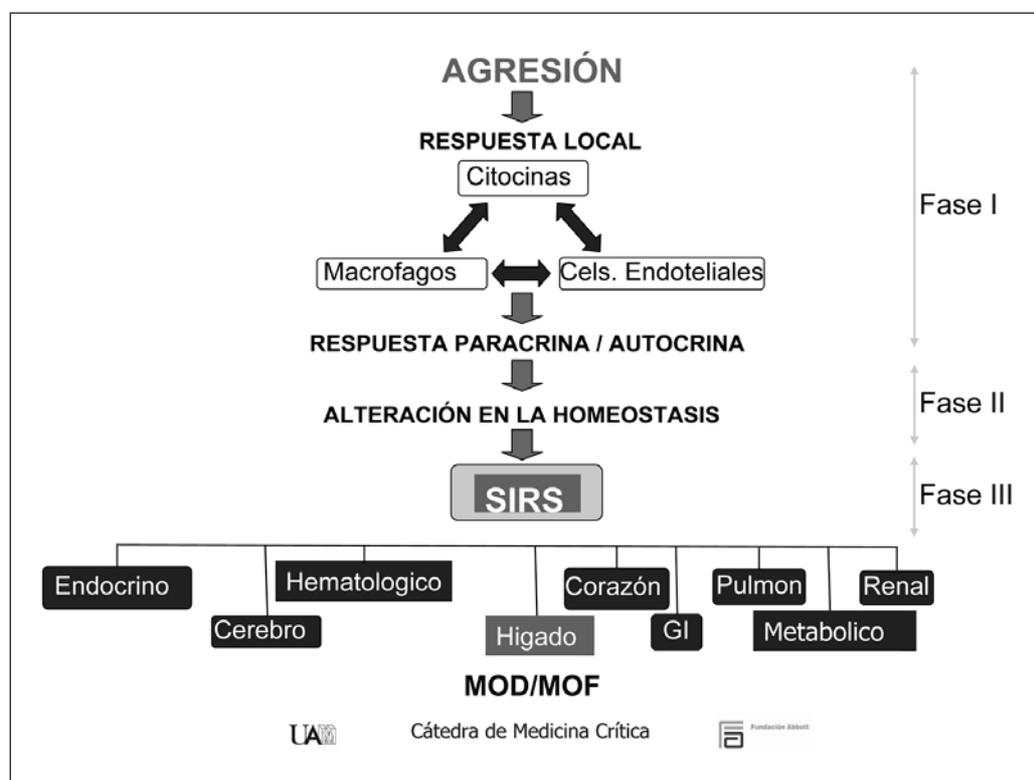


Fig. 1.—Cascada de la agresión.

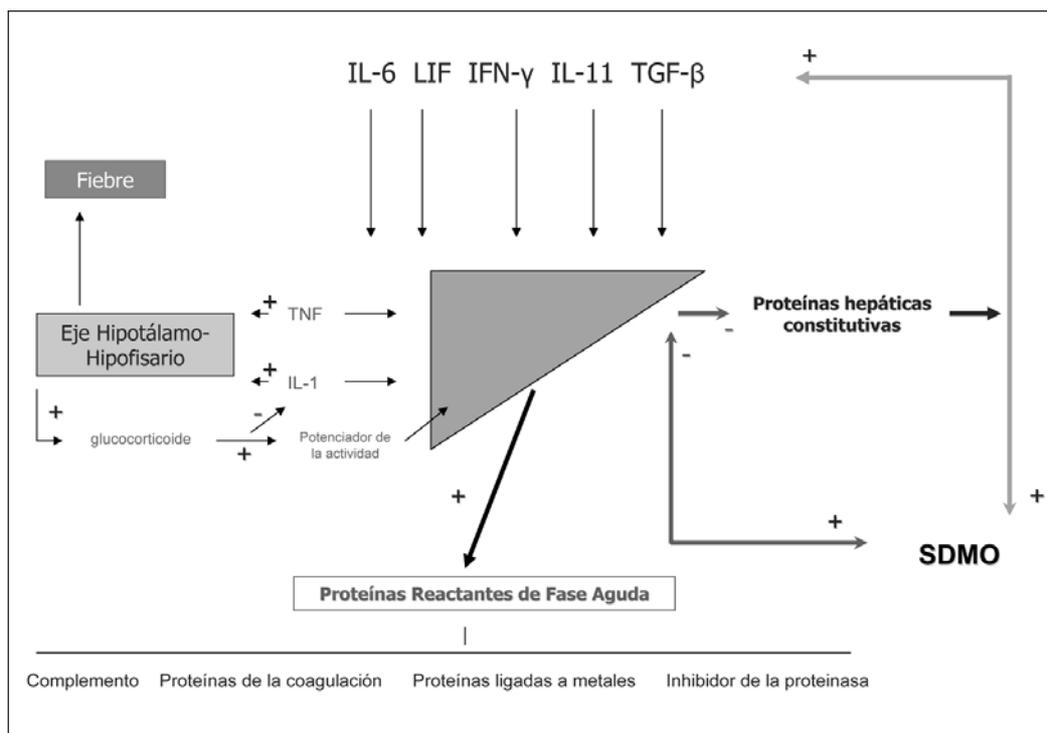


Fig. 2.—Respuesta hepática de fase aguda (modificado de Jeschke).

Maniobras terapéuticas en la respuesta de fase aguda

- **Hormona de crecimiento humana recombinante:** La rhGH modula la respuesta de fase aguda a través de la expresión de la IL-1. De esa forma decrece la respuesta Tipo I e incrementa las proteínas constitutivas hepáticas aunque no se ha demostrado efecto sobre la respuesta Tipo II o la IL-6. Como efecto secundario se ha descrito el incremento de los triglicéridos y el hígado graso⁹.
- **Factor de crecimiento hepatocitario (HGF):** este factor estimula a las proteínas constitutivas tras agresión. Aunque su mecanismo de acción no queda claro parece ser que estimula la síntesis de la C/EBP, que regula a esas proteínas¹⁰.
- **ILGF-I combinado con IGFBP:** El ILGF-I, asociado a su principal proteína transportadora, modula la respuesta de fase aguda y participa en la regeneración hepática post-trauma¹¹.
- **Insulina:** aumenta la síntesis proteica hepática (aumento de la albúmina y disminución de las proteínas c-reactivas) decreciendo la respuesta inflamatoria hepática al disminuir la citoquina hepática proinflamatoria, IL-1β y el TNF a niveles pre-trasacionales. Además afecta a la señal de transcripción hepática y atenúa la transcripción a niveles moleculares¹².
- **Propranolol:** decrece el almacenamiento hepático de grasa al limitar la liberación de ácidos grasos¹³.

Implicaciones metabólicas y nutricionales de la disfunción hepática

El hígado desempeña un papel fundamental en el metabolismo de la mayoría de los nutrientes pues es un órgano principalmente metabólico y lleva a cabo una serie de procesos fisiológicos y bioquímicos relacionables con el metabolismo proteico y energético. En el paciente crítico concurren las siguientes circunstancias:

- **Reducción de la ingesta enteral:** anorexia por supresión central del apetito causada por el incremento de las citoquinas proinflamatorias, fármacos e iatrogenia.
- **Ayuno iatrogénico:** interrupción de la ingesta por pruebas diagnósticas y terapéuticas.
- **Sepsis y poli-intervenciones quirúrgicas.**
- **Anormalidades metabólicas:** intolerancia a la glucosa, gluconeogénesis e incremento del catabolismo lipídico y proteico (oxidación de aminoácidos, pérdida de masa proteica y aceleración de la oxidación grasa).
- **Nutrición artificial¹⁴:** exceso de hidratos de carbono y/o de lípidos. Déficit de micronutrientes (más frecuente en nutrición parenteral). Se produce vacualización de los hepatocitos, proliferación de los ductos biliares y depósitos de grasa.
- **Pérdidas proteicas intestinales:** sangrado y alteración de la motilidad intestinales secundarios a la hipertensión portal, paracentesis evacuadoras de

gran volumen y sobrecrecimiento bacteriano asociado a la cirrosis.

- Alteraciones en los micronutrientes secundarias a problemas con el almacenamiento hepático, la disminución en el transporte de las proteínas hepáticas, y las pérdidas renales.
- *Fármacos*: el tratamiento farmacológico de la disfunción hepática también puede causar malnutrición:
 - *Neomicina y colestiramina*: disminuyen la absorción de las grasas, vitaminas y minerales.
 - *D-penicilamina*: incrementa la eliminación del Zn, Cu y piridoxina.
 - *Diuréticos*: incrementan la eliminación urinaria de los minerales (Zn, Mg, K).

Papel de los nutrientes

- *Aminoácidos ramificados (AARR)*: La alteración del metabolismo de los AA es uno de los marcadores de la enfermedad hepática. Se caracteriza por niveles bajos de AA ramificados y niveles elevados de AA aromáticos y metionina. Estos cambios juegan un papel importante en la patogénesis de muchas de las complicaciones de la cirrosis, como la encefalopatía. Los AA aromáticos se transportan a través de la barrera hematoencefálica, se acumulan y generan falsos neurotransmisores que promueven la encefalopatía. En el fallo hepático fulminante no hay ningún beneficio probado en la administración de AA ramificados (rica en AARR y baja en AAAA) ya sea por vía enteral o parenteral¹⁵.
- *Glutamina*: La adición de glutamina a la nutrición parenteral total puede reducir el efecto de los episodios sépticos. Se ha observado, en estudios experimentales en ratas, que revierte la inhibición del metabolismo mitocondrial del hepatocito durante la endotoxemia. La glutamina también puede proteger de la disfunción hepática secundaria a nutrición parenteral; disminuye la permeabilidad intestinal y reduce la traslocación bacteriana¹⁶. También mejora la inmunidad intestinal. Su empleo en pacientes con enfermedad hepática y ureagénesis alterada se asocia a hiperamonemia de difícil traducción clínica¹⁷.
- *Taurina*: El déficit de taurina puede jugar un papel en la enfermedad hepática asociada a la nutrición parenteral. Es fundamental en la formación de las sales biliares conjugadas (ácido taurocólico).
- *Cisteína*: Precursor del glutatión, que tiene actividad antioxidante. Su biosíntesis está comprometida en la enfermedad hepática. La adición de cisteína a la nutrición parenteral permite la reducción de la cantidad de metionina, limitando la hepatotoxicidad.
- *Tirosina*: Se sintetiza a partir de la fenilalanina en el hígado y su actividad está disminuida en la dis-

función hepática. La ubicuidad en los alimentos previene su déficit.

- *Pre-probióticos*: Pueden ser beneficiosos en pacientes cirróticos potencialmente por mejorar la composición del tracto gastrointestinal y su función barrera; se reduce el riesgo de infección y sepsis¹⁸. En un ensayo clínico realizado en pacientes después de un trasplante hepático, la incidencia postoperatoria de infecciones bacterianas disminuía significativamente en pacientes que recibían pre y probióticos frente a los que recibían prebióticos solos. Además, la duración de la antibioterapia era menor.
- *Simbióticos*: La fibra fermentable y las bacterias vivas pueden tener beneficios en los pacientes sometidos a trasplante hepático o hepatectomías, principalmente secundarias a neoplasia biliar.

Situaciones especiales: trasplante y técnicas depurativas

Tema independiente es el que contempla los efectos que sobre el metabolismo y la cinética de los fármacos tienen algunas opciones terapéuticas específicas como son el trasplante hepático y las técnicas depurativas externas:

- *Trasplante hepático*: Situación que se tratará en otro capítulo de la monografía.
- *Técnicas depurativas hepáticas*: Aunque se empiezan a publicar resultados positivos del MARS sobre los disturbios hemodinámicos, renales y el prurito en los pacientes con hepatopatía severa, poco conocemos de los aspectos metabólicos que induce esta técnica depurativa hepática. Por otra parte, se sabe que incrementa el aclaramiento de la extensa serie de fármacos unidos principalmente a proteínas plasmáticas con lo que estos pueden ver disminuida su concentración sérica con la consiguiente pérdida de eficacia terapéutica en el transcurso del tratamiento. En este caso sería necesario utilizar dosis suplementarias con el fin de mantener la eficacia terapéutica del tratamiento farmacológico².

Referencias

1. Van der Hoven B, Gommers D, Bakker J. Critical illness and the hepatic microcirculation: a review. Vincent JL (ed.). Yearbook of intensive care and emergency medicine. Springer. Berlin. 2007: 643-650.
2. García de Lorenzo A, Acosta J, Rodríguez Montes JA. Importancia clínica de la traslocación bacteriana. *Nutr Hosp* 2007; 22 (S2):50-55.
3. Jeschke MG, Herndon DN. The hepatic response to severe injury. Vincent JL (ed.). Yearbook of intensive care and emergency medicine. Springer. Berlin. 2007: 661-665.
4. Derik JP, Poeze M, Van Bijnen AA y cols. Evidence for intestinal and liver epithelial cell injury in the early phase of sepsis. *Shock* 2007; 28:544-548.

5. Jeschke MG, Micak RP, Finnerty CC, Herndon DN. Changes in liver function and size after severe thermal injury. *Shock* 2007; 28:172-177.
6. Sakka SG. Assessing liver function. *Curr Opin Crit Care* 2007; 13:207-214.
7. Xu J, Kim HT, Ma Y y cols. Trauma and hemorrhage-induced acute hepatic insulin resistance: dominant role of tumor necrosis factor (TNF)-(alpha). *Endocrinology* 2008 [Epub ahead of print].
8. Moshage H. Cytokines and the hepatic acute phase response. *J Pathol* 1997; 181:257-266.
9. Jeschke MG, Barrow RE, Herndon DN. Recombinant human growth hormone treatment in pediatric burn patients and its role during the hepatic acute phase response. *Crit Care Med* 2000; 28:1578-1584.
10. Jeschke MG, Herndon DN, Wolf SE y cols. Hepatocyte growth factor modulates the hepatic acute-phase response in thermally injured rats. *Crit Care Med* 2000; 28:504-510.
11. Jeschke MG, Barrow RE, Suzuki F y cols. IGF-I/IGFBP-3 equilibrates ratios of pro- to anti-inflammatory cytokines, which are predictors for organ function in severely burned pediatric patients. *Mol Med* 2002; 8:238-246.
12. Klein D, Schubert T, Horch RE y cols. Insulin treatment improves hepatic morphology and function through modulation of hepatic signals after severe trauma. *Ann Surg* 2004; 240:340-349.
13. Barrow RE, Wolfe RR, Dasu MR y cols. The use of beta-adrenergic blockade in preventing trauma-induced hepatomegaly. *Ann Surg* 2006; 243:115-120.
14. Grau T, Bonet A, Rubio M y cols. Liver dysfunction associated with artificial nutrition in critically ill patient. *Crit Care* 2007; 11:R10.
15. Charlton M. Branched-Chain amino acid enriched supplements as therapy for liver disease. *J Nutr* 2006; 136:295S-298S.
16. Kelly DA. Intestinal failure-associated liver disease: what do we know today? *Gastroenterology* 2006; 130:S70-S77.
17. Cabré E, Gassull MA. Nutrition in liver disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2005; 8:545-551.
18. Stratton RJ, Smith TR. Role of enteral and parenteral nutrition in the patient with gastrointestinal and liver disease. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology* 2006; 20:441-466.

Complicaciones hepáticas asociadas al uso de nutrición parenteral

J. M. Moreno Villares

Pediatra. Unidad de Nutrición Clínica. Hospital 12 de Octubre. Madrid. España.

Resumen

La afectación hepática relacionada con la nutrición parenteral (PNALD) es un problema importante especialmente en los pacientes que requieren nutrición parenteral durante un tiempo prolongado y en los recién nacidos prematuros. La prevalencia es muy variable según las series y existen diferencias en la presentación entre los niños y los pacientes adultos. A pesar de haberse propuesto diferentes teorías en relación a la patogénesis del cuadro, su etiología no está bien definida. Es probable que intervengan varios factores al mismo tiempo. Podemos dividir los factores de riesgo de PNALD en tres grandes grupos: 1) derivados de la alteración de la función intestinal secundaria a la ausencia de estímulos enterales; 2) componentes de la NP que actúen como tóxicos para el hígado o la ausencia de determinados nutrientes que ocasionen afectación hepática, y 3) la contribución de la enfermedad de base. Cuando la NP es de corta duración y la afectación hepática se limita a una elevación de los enzimas de función hepática, generalmente no precisa ningún tratamiento. Cuando aparece una bilirrubina directa > 2 mg/dl durante un periodo largo y persiste la necesidad de NP es necesario primero descartar otras posibles causas de afectación hepática y luego minimizar los factores de riesgo. Se repasan en este artículo las distintas estrategias de manejo de la PNALD, incluyendo la estimulación enteral, el ajuste en el aporte de nutrientes, la adición de nutrientes específicos —taurina, colina— o el uso de fármacos coleréticos como el ácido ursodeoxicólico. Si la enfermedad hepática progresa puede llevar a una cirrosis y obligar a la realización de un trasplante hepato-intestinal.

(Nutr Hosp. 2008;23:25-33)

Palabras clave: *Nutrición parenteral. Colestasis. Hígado. Lípidos. Recién nacidos.*

A comienzos de los años 1970 ya se aceptaba que la nutrición parenteral (NP) era una opción posible que mantenía la vida en pacientes incapaces de recibir alimentación enteral. Poco tiempo después se describieron los primeros casos de alteración hepática en

PARENTERAL NUTRITION-ASSOCIATED LIVER DISEASE

Abstract

Parenteral nutrition associated liver disease (PNALD) is an important problem in patients who require long-term parenteral nutrition as well as in preterm infants. Prevalence varies according to different series. Clinical presentation is different in adults and infants. Although since its first descriptions several hypothesis have been elucidated, the aetiology is not quite clear. It is possible that different factors could be involved. PNALD risk factors can be classified in three groups: 1) those derived from the lack of enteral nutrition stimulus; 2) parenteral nutrition components acting as toxic or the lack of specific nutrients and 3) those due to the underlying disease. If PNALD appears in short-term PN and it presents only as a mild elevation of liver enzymes, there is no need to treat. On the contrary, when direct bilirubin is > 2 mg/dL and lasts longer, there is a need to consider different causes and to minimize risk factors. We review the different approaches to manage PNALD, including optimizing enteral nutrition, modify parenteral solutions, use of specific nutrients —taurine, choline, etc.— or the use of drugs (mainly ursodeoxicolic acid) If liver disease progresses to a cirrhosis a liver transplant must be considered.

(Nutr Hosp. 2008;23:25-33)

Key words: *Parenteral nutrition. Cholestasis. Liver. Lipids. Newborns.*

pacientes que recibían NP exclusiva. El primer caso publicado fue en 1971, en un prematuro que recibió NP durante 71 días¹. Desde entonces se han descrito distintas complicaciones hepatobiliares asociadas al uso de NP tanto en pacientes adultos como en niños (tabla I)^{2,3}. Aunque tradicionalmente se pensaba que la afectación hepática se debía al efecto o a la ausencia de algún determinado componente de las soluciones de NP hoy se ha abandonado este concepto demasiado simplista y se prefiere el término afectación hepática asociada a NP (PNALD, *Parenteral Nutrition Associated Liver Disease*) al de afectación hepática causada por la NP.

Correspondencia: J. M. Moreno Villares.
Unidad de Nutrición Clínica.
Hospital 12 de Octubre.
28041 Madrid.
E-mail: jmoreno.hdoc@salud.madrid.org

Recibido: 10-I-2008.
Aceptado: 15-II-2008.

Tabla I
Complicaciones hepáticas asociadas al uso de nutrición parenteral

1. <i>Alteración hepática</i>	2. <i>Alteración biliar</i>
a) esteatosis	a) barro biliar o coleditiasis
b) esteatohepatitis	b) colestasis
c) fibrosis	c) colecistitis acalculosa
d) cirrosis	

En los niños la PNALD se manifiesta más comúnmente como colestasis^{4,5} mientras que en el paciente adulto es más frecuente la esteatohepatitis, aunque estas diferencias se hacen menos evidentes en el caso de la NP prolongada⁶⁻⁸.

Se han descrito alteraciones de las pruebas de función hepática entre el 20 y el 90% de lo pacientes que reciben NP^{9,10}. Esta gran variabilidad se explica por varios hechos: la definición de la propia afectación (según se considere sólo la alteración analítica 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). Es indudable, no obstante, que PNALD es más frecuente en niños que en adultos.

Podríamos distinguir, desde un punto de vista de la evolución y del pronóstico, las alteraciones hepáticas que se presentan en el paciente que precisa NP por un periodo corto de tiempo de la que se presenta en el paciente con NP prolongada, aunque puedan compartir muchos rasgos fisiopatológicos¹¹.

Haremos un breve apunte sobre la primera de las situaciones para hacerlo de forma más extendida sobre la segunda.

En estudios experimentales en animales se demuestra una disminución del aclaramiento de ácidos biliares y un aumento del secuestro de bilis en la vesícula en las dos primeras semanas de la administración de NP asociada a dieta absoluta¹².

Es frecuente encontrar un aumento en las enzimas hepáticas en las primeras semanas de uso de la NP: los marcadores de colestasis que se elevan antes son GGT > fosfatasa alcalina > ácidos biliares > bilirrubina, pero la fosfatasa alcalina y la GGT parecen las más específicas en el paciente adulto¹³. La elevación aparece al inicio de la 2ª semana, mientras que las transaminasas lo hacen más tarde. La posibilidad de alteración hepática es mayor si existe sepsis o desnutrición^{14,15}. En determinadas situaciones clínicas p.ej. pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal la alteración en las pruebas de función hepática es considerablemente más frecuente¹⁶.

Pallarés y cols., encontraron alteraciones moderadas de las pruebas analíticas en un 78% de los pacientes que recibieron NP y que no tenían disfunción hepática previa. La GGT fue el parámetro que se alteró con mayor frecuencia y de forma más temprana, seguido de

Tabla II
Disminución del transporte y metabolismo de ácidos biliares en edades tempranas

1. ↑ Concentraciones de ácidos biliares en suero.
2. ↓ Captación de ácidos biliares.
3. Unión o transporte intracelular alterado.
4. ↓ Biotransformación (conjugación y sulfuración) y nivel bajos de actividad enzimática específica (ligasa, N-acetiltransferasa).
5. Síntesis de ácidos biliares alterada (cualitativa y cuantitativa).
6. Flujo biliar disminuido.
7. Tamaño menor de la reserva de ácidos biliares.
8. ↓ Niveles de ácidos biliares intraluminales.
9. ↓ Transporte ileal activo de ácidos biliares.

la fosfatasa alcalina y en menor proporción de las transaminasas y la bilirrubina¹⁷. Grau y cols., encontraron disfunción hepática en el 30% de los pacientes ingresados en una UCI que recibían NP¹⁸. Resultados similares ocurren en el paciente pediátrico, aunque más precozmente^{19,20}. En nuestra propia experiencia algo más del 50% de los niños que recibían NP presentaron disfunción hepática precoz, siendo la GGT el marcador que se afectó antes²¹. En la mayoría de ocasiones estos aumentos de leve a moderada intensidad se resuelven al suspender la NP. Su significado y relevancia clínica se desconocen. Fuera de las medidas de práctica común (ajustar el aporte calórico, uso precoz de la nutrición enteral, empleo de la NP cíclica) no parecen necesarias otras medidas en su manejo.

Tienen mucho mayor interés las complicaciones hepáticas asociadas al uso de NP prolongada o indefinida, algunas de ellas graves y potencialmente letales²².

La prevalencia de PNALD en pacientes con NP prolongada no se conoce bien. Cavicchi y cols., evaluaron la prevalencia en un grupo de 90 pacientes adultos con NP domiciliaria (NPD) por fracaso intestinal. La edad media de los pacientes era 45 años y la duración media de la NPD 45 meses. Se encontró colestasis crónica (> 1,5 veces el límite superior de la normalidad en dos de tres pruebas de función hepática —GGT, FA, bilirrubina conjugada— durante al menos 6 meses, en ausencia de enfermedad hepática previa) en un 55% a los 2 años, 64% a los 4 años y 72% a los 6 años. Dentro de este mismo grupo la prevalencia de enfermedad hepática grave (ascitis, hipertensión portal, encefalopatía o fallo hepático o la presencia de fibrosis portal extensa o cirrosis en la biopsia) fue de 26% a los 2 años y 50% a los 6 años²³.

La prevalencia en niños también se ha valorado en estudios retrospectivos. 28 de 42 neonatos que precisaron NP durante al menos 3 meses desarrollaron colestasis (bilirrubina directa > 2 mg/dL) y 7 (17%) progresaron a fallo hepático²⁴. Otras series muestran resultados similares^{25,26}. Publicaciones más recientes, sin embargo, encuentran una disminución de la incidencia en los últimos años²⁷.

Hallazgos histopatológicos

Existe una correlación pobre entre las alteraciones en las pruebas de función hepática y los hallazgos histológicos de la biopsia hepática. Los hallazgos son poco específicos y muy variables²⁸. Encontramos en el paciente adulto esteatosis macro y microvesicular y, con menos frecuencia, esteatohepatitis, colestasis intrahepática y fosfolipoidosis²⁹. La esteatohepatitis es la progresión inicial de la enfermedad hepática que se caracteriza por una inflamación marcada y que puede progresar³⁰. Si la afectación progresa podemos encontrar esteatonecrosis, fibrosis, y depósitos de lipofuscina en las células de Kupffer. Se ha comunicado la progresión desde una esteatosis leve a una fibrosis y una fibrosis micronodular en un periodo de tiempo de cinco años³¹. La progresión sería: inflamación periportal, proliferación ductal, inicio de puentes en espacios porta, colestasis canalicular e intralobular, células de Kupffer pigmentadas, puentes porto-portales, infiltración grasa, fibrosis pericelular y portal y cirrosis³². Estos cambios histopatológicos no se deben exclusivamente a la NP sino que también se ven influidos por la presencia de fallo de algún otro órgano (hígado, riñón) o de sepsis, especialmente, en las de origen abdominal^{33,34}.

La aparición de colestasis es una complicación grave porque puede evolucionar a cirrosis y fallo hepático. Es más frecuente en recién nacidos y niños pequeños que en pacientes adultos. La colestasis resulta de la alteración en la secreción de bilis y se manifiesta como una elevación de las concentraciones séricas de FA, GGT y bilirrubina conjugada (directa). Si la NP se suspende antes de que se produzca un daño hepático irreversible, la recuperación hepática es esperable con normalización de las pruebas de función hepática en un tiempo variable de semanas a meses.

Factores etiológicos en la afectación hepática asociada al uso de nutrición parenteral

La patogénesis de la PNALD no se conoce a ciencia cierta y es probablemente de origen multifactorial^{35,36}. Entre los factores de riesgo para el desarrollo de la afectación encontramos 1) consecuencias del uso de la NP, 2) factores relacionados con la NP y 3) factores relacionados con el proceso de base (tabla II)^{37,38}.

Factores relacionados con la enfermedad de base

Prematuridad y bajo peso

Se ha identificado una relación entre prematuridad y bajo peso y la aparición de colestasis³⁹. En el estudio de Beale, presentaron colestasis el 50% de los prematuros < 1.000 g, pero sólo en el 7% de los que pesaban > 1.500 g⁴⁰. Pero es difícil distinguir qué factores constituyen un factor de riesgo cuando bajo peso y prematuri-

Tabla III

Factores asociados con la aparición de afectación hepática asociada a la nutrición parenteral

- A. *Factores relacionados con la enfermedad de base*
 - a) Prematuridad y bajo peso.
 - b) Sepsis.
 - c) Síndrome de intestino corto.
 - d) Sobrecrecimiento bacteriano.
 - e) Falta de estímulo enteral.
- B. *Consecuencias del uso de la NP*
 - a) Falta de estímulo enteral.
 - b) Sobrecrecimiento bacteriano.
 - c) Activación del proceso inflamatorio.
- C. *Factores relacionados con la NP*
 - a) Excesivo aporte calórico.
 - b) Lípidos.
 - c) Aminoácidos.
 - d) Carnitina.
 - e) Colina.
 - f) Fitosteroles.

dad son condiciones que se asocian a uso frecuente de NP. La mayor incidencia que aparece en los recién nacidos de peso más bajo podría estar relacionada con una mayor inmadurez hepática, una disminución en la síntesis de ácidos biliares y una menor efectividad de la circulación enterohepática. Es también posible que el hígado neonatal sea más susceptible al daño debido a una capacidad de sulfuración menor (tabla III).

Sepsis

Se conoce desde hace tiempo que las infecciones bacterianas y fúngicas se asocian a colestasis. En una serie de recién nacidos con NP a causa de una intervención quirúrgica abdominal, los episodios de sepsis se asociaron con un aumento en los niveles de bilirrubina en un 30%⁴¹. La sepsis causa una respuesta inflamatoria en el hígado por la liberación de citoquinas proinflamatorias activada por las endotoxinas. La liberación de citoquinas puede alterar la función de la membrana del canalículo biliar y reducir el flujo biliar. Se ha descrito recientemente que las infecciones se asocian con el desarrollo de fibrosis hepática en niños que reciben NP de forma precoz y prolongada, con independencia de la duración de la NP, del modo de administración y de la enfermedad de base^{42,43}.

Síndrome de intestino corto (SIC)

Se encuentra una asociación entre síndrome de intestino corto y la aparición de PNALD. 60% de los lactantes y 40% de los adultos con NPD por un fracaso intestinal desarrollan afectación hepática^{44,45}. Sin embargo, es difícil discernir la contribución específica de la rese-

Tabla IV*Impacto de la NP sobre la función gastrointestinal*

- Atrofia vellositaria.
- Alteración de la motilidad intestinal.
- Sobrecrecimiento bacteriano y producción de toxinas en el intestino.
- Translocación de microorganismo y toxinas.
- Alteración en el metabolismo de las sales biliares y en la recirculación enterohepática.

ción intestinal en ello pues la mayoría dependen de NP por periodos prolongados. Pacientes con síndrome de intestino corto que no son dependientes de NP no desarrollan PNALD. Los avances en el manejo del SIC, tanto en el campo médico como en el quirúrgico, contribuyen a disminuir su prevalencia en la medida en que permiten disminuir la duración o, incluso retirar, la NP.

Medicamentos

Algunos fármacos pueden actuar sobre el citocromo P450 hepático y ser causa de toxicidad. Otros pueden causar toxicidad directa. La lista de posibles fármacos es amplia entre los que destacan: inhibidores de la bomba de protones, antiinflamatorios no-esteroides, antibióticos como la claritromicina o la eritromicina, benzodiacepinas, ondansetron, inmunomoduladores, etcétera. Una lista actualizada de fármacos que interactúan con el citocromo P450 puede encontrarse en <http://medicine.iupui.edu/flockhart/clinlist.html>.

Consecuencias del uso de la NP

Sobrecrecimiento bacteriano

El sobrecrecimiento bacteriano puede contribuir al desarrollo de la afectación hepática⁴⁶. Se postula que las bacterias anaerobias pueden producir hepatotoxinas, sobre todo el ácido litocólico. Además se produce deconjugación de ácidos biliares que contribuye al daño biliar. Sin embargo, Riordan y cols., no encontraron afectación de la función hepática en 40 pacientes adultos con sobrecrecimiento bacteriano demostrado y que no recibían NP⁴⁷. Parecería necesaria la coexistencia de otros factores, además del sobrecrecimiento bacteriano, para que se desarrolle la hepatopatía.

La colonización intestinal con una flora anómala puede contribuir también a aumentar la tasa de septicemia en neonatos postquirúrgicos⁴⁸.

Falta de estímulo enteral

La privación de nutrientes en la luz disminuye la circulación enterohepática de ácidos biliares y dismi-

Tabla V*Mecanismos de colestasis asociada a nutrición parenteral: ausencia de estímulos entéricos*

– Gastrina enteroglucagon	– Proteína YY
– Interleucinas 3, 11 ó 15	– Factor de crecimiento epidérmico
– Hormona de crecimiento	– IGF-1 y 2
– Glutación	– Fibra
– Ácidos grasos de cadena corta	– Glutamina
– Triglicéridos	– Nucleótidos
– Poliaminas	

nuye la producción de hormonas GI (tabla IV) que se estimulan habitualmente con la ingesta oral, como son la colecistoquinina, la secretina, la gastrina y el glucagón, estimulantes del flujo biliar (tabla V)^{49,50}.

Estrés oxidativo

La sobreexpresión de proteínas relacionadas con la regulación oxidativa y la protección celular frente al estrés oxidativo en el hígado de pacientes con PNALD (peroxiredoxina-4, serotransferrina, glutatión S-transferasa P y Mn-superóxido dismutasa) hacen pensar que el daño oxidativo es una de los mecanismos principales que explicarían el daño tisular en PNALD⁵¹. Los cambios mitocondriales y en la apoptosis mediadas por Fas apuntan al daño oxidativo en modelos animales⁵².

Factores relacionados con la NP

Toxicidad causada por los componentes nutrientes

Excesivo aporte calórico

Un excesivo aporte calórico produce aumento en la lipogénesis, una alteración en la movilización y uso de los lípidos, apareciendo como consecuencia esteatosis^{53,54}. La relación entre kcal no proteicas y aporte nitrogenado no se ha demostrado que influya en la aparición de PNALD en neonatos, cuando se utilizan soluciones pediátricas de aminoácidos⁵⁵.

DEXTrosa

El uso de soluciones que contenían exclusivamente glucosa se ha asociado al desarrollo de esteatosis. El mecanismo de aparición era doble: por una parte el exceso de glucosa se deposita en el hígado como grasa y, por otra, se ponía de manifiesto un déficit de ácidos grasos esenciales. En la actualidad se recomienda el empleo de una mezcla de carbohidratos (70-85% de las kcal no proteicas) y grasas (15-30%). Además no se debe sobrepasar los 7 g/kg/d de glucosa intravenosa (adultos).

Tabla VI*Estrategias para manejar las complicaciones hepáticas relacionadas con la NP (modificada de Kumpf)*

<i>Estrategia</i>	<i>Acciones</i>
Descartar otras causas	Medicaciones hepatotóxicas Suplementos de hierbas medicinales Obstrucción de la vía biliar Hepatitis Sepsis
Modificar la NP	Disminuir la glucosa Limitar las grasas a < 1 g/kg/d Equilibrar los aportes glucosa/ lípidos NP cíclica Soluciones de aminoácidos para niños
Maximizar la ingesta enteral	Favorecer la ingesta oral Nutrición enteral trófica
Prevenir o tratar el sobrecrecimiento bacteriano	Antibióticos orales: metronidazol, gentamicina, neomicina, doxiciclina, ciprofloxacino Procinéticos: metoclopramida, eritromicina, tegaserod, octeótrido
Farmacoterapia	Tratamiento agresivo de las infecciones Ácido ursodeoxicólico CCK
Trasplante intestinal	

LÍPIDOS

Tanto el déficit de ácidos grasos esenciales como un aporte de lípidos excesivo pueden causar daño hepático. Se recomienda administrar un mínimo de entre el 2 y el 4% de las calorías como ácido linoleico para evitar el déficit de ácidos grasos esenciales.

Aporte excesivamente rápido

Nutrientes específicos presentes en la mezcla.

AMINOÁCIDOS

También se ha descrito la aparición de colestasis en niños que recibían una cantidad excesivamente elevada de aminoácidos. Estudios experimentales previos habían sugerido que la afectación hepática se debía más al infusado que a la vía de administración⁵⁶. Los aminoácidos pueden tener un efecto directo sobre la membrana canalicular, con tendencia a reducir el flujo biliar y la excreción de sales biliares. Esto lleva a la acumulación de ácidos biliares hepatotóxicos y alteraciones en el transporte de ácidos biliares.

LÍPIDOS

Tres aspectos se han considerado al establecer el papel de los lípidos intravenosos en la aparición de PNALD: la fuente de grasa, el contenido en fitosteroles y la dosis. Las soluciones que contienen exclusivamente LCT causan mayor infiltración grasa en el hígado que las mezclas combinadas. Si las dosis de lípidos administradas son elevadas y se excede la capacidad de aclaramiento lipídico del hígado, se puede producir depósitos en sus células y esteatosis. Además se ha asociado aparición de colestasis a la administración de lípidos por encima de 1 g/kg/día (pacientes adultos).

MANGANESO

El manganeso se excreta por la bilis, por lo que en pacientes con colestasis pudiera contribuir a su acúmulo en hígado y consiguiente toxicidad. En un estudio realizado en Londres en 57 niños con NP prolongada, en el 79% se encontraron niveles elevados de Manganeso y una correlación directa entre estos la GPT y la bilirrubina total en plasma⁵⁷.

Deficiencia en determinados nutrientes^{58,59}

Ácidos grasos esenciales

CARNITINA

Aunque se ha demostrado que los pacientes que reciben NP exclusiva tienen niveles plasmáticos disminuidos de carnitina y que la carnitina está directamente involucrada en el transporte de ácidos grasos de cadena larga en la membrana de la mitocondria para su oxidación, su adición a las soluciones de NP no disminuye el riesgo de colestasis.

COLINA

La colina no es uno de los componentes de las soluciones de NP, ya que se asume que puede producirse a partir de la metionina. Esta conversión es menos eficaz cuando la metionina se administra por vía intravenosa. Los niveles plasmáticos de colina de los pacientes con NPD están disminuidos. La suplementación con colina en forma de lecitina se ha asociado a una mejoría de la esteatosis en pacientes con NPD, tanto niños como adultos^{60,61}. Hasta la fecha no se dispone de soluciones intravenosas de colina. No existen tampoco criterios claros respecto a su empleo en la prevención o en el tratamiento de la PNALD⁶².

Contaminantes no nutrientes

FITOSTEROLES

Los fitosteroles son contaminantes de las emulsiones lipídicas. Alteran la actividad secretoria del canalí-

culo afectando el transporte a través de las membranas, reduciendo la síntesis y el flujo de sales biliares y causando precipitado en la bilis⁶³. Clayton y cols., demostraron en 1993 en cinco niños con PNALD severa niveles elevados de fitosteroles y sitostanol en plasma, pudiendo ser un aclaramiento ineficaz de estos compuestos uno de los factores que influyen en la aparición de colestasis⁶⁴.

POLISORBATOS

(Emulsionantes de las vitaminas liposolubles).

TWEEN 80; DIETILFITATO, etc.

Afectación de la vía biliar

La ectasia biliar puede dar lugar a la aparición de barro biliar o incluso de litiasis, con el riesgo subsiguiente de colecistitis. Se debe más a la falta de estímulo enteral que a la propia NP. La ausencia de estímulo enteral conduce a una inhibición de la secreción de CCK y, por tanto, a una alteración en la producción biliar y en la contractilidad de la vesícula biliar. Estas alteraciones se producen a lo largo del tiempo^{65,66}. Los pacientes con síndrome de intestino corto tienen un riesgo aumentado de barro biliar y colelitiasis.

Puede aparecer colecistitis acalculosa hasta en un 4% de los pacientes que reciben NP más de 3 meses.

Monitorización de la afectación hepática

Las pruebas de función hepática deben formar parte de la monitorización rutinaria de los pacientes que reciben NP. Se recomienda realizarla de forma semanal en el paciente ingresado y con una periodicidad entre cada 1 a 6 meses en el paciente con NPD. Los marcadores más sensibles de colestasis son la GGT y la bilirrubina conjugada, aunque ninguno de ellos es específico. Además de los parámetros analíticos lo ideal es disponer una prueba de imagen ideal. La ecografía permite diagnosticar la esteatosis hepática, sin embargo existe una gran variabilidad interobservador a la hora de valorar su grado. La Resonancia Magnética obviaría alguna de estas limitaciones⁶⁷.

Con el fin de poder descubrir de una forma precoz qué pacientes evolucionarán a una hepatopatía terminal y, por tanto, deberán recibir un trasplante, pero al mismo tiempo evitando que se trasplanten pacientes potencialmente recuperables se han buscado marcadores bioquímicos o pruebas de función hepática que ayuden en la toma de decisiones. Se ha sugerido que una elevación de la bilirrubina total por encima de 3 mg/dl durante más de tres meses indicaría la necesidad de evaluación en un centro de trasplantes⁶⁸. Es de especial interés encontrar marcadores precoces en niños^{69,70}.

Estrategias de manejo de la hepatopatía asociada a NP

La afectación hepática es reversible potencialmente si se puede iniciar una nutrición enteral y se puede suspender la NP antes de que se haya desarrollado una fibrosis importante o una cirrosis⁷¹. Se han empleado muchas estrategias de tratamiento, algunas son de empleo más o menos generalizado mientras que algunas otras no dejan de ser meras observaciones aisladas (tabla VI)⁷². En todo caso, son pocos los estudios clínicos de calidad que avalen las distintas posibilidades de tratamiento.

Prevención de las infecciones asociadas a catéter

La prevención de las infecciones asociadas a catéter requiere un compromiso individual y de equipo, disponer de protocolos claros de manejo de los catéteres venosos y vigilancia. También puede suponer avances importantes la aplicación de nuevos desarrollos tecnológicos: uso de clorhexidina para la limpieza del catéter, catéteres impregnados de antibióticos, etc.⁷³.

Tratamiento del sobrecrecimiento bacteriano

El tratamiento del sobrecrecimiento bacteriano contribuye a prevenir o a mejorar la afectación hepática, en especial en los pacientes afectados de un trastorno de la motilidad. Se pueden usar distintos antibióticos orales, aunque el más habitual es el metronidazol 250 mg, 3 veces al día en ciclos de 10 a 14 días.

Están en fase de investigación clínica otros agentes como el uso de productos enterales con fibra, suplementación con glutamina o el empleo de agentes probióticos.

Tratamiento general^{74,75}

- Evitar la sobrealimentación.
- Proporcionar un aporte equilibrado de nutrientes.
- Disminuir los aporte de cobre y manganeso en caso de colestasis.
- NP cíclica (generalmente en 8-12 horas)⁷⁶.
- Uso precoz de la nutrición enteral⁷⁷.

Ácido ursodeoxicólico

Se han usado distintas medicaciones para estimular el flujo biliar y mantener la contractilidad de la vesícula biliar. Sólo del ácido ursodeoxicólico se han publicado resultados favorables en distintas series de casos⁷⁸⁻⁸². A dosis de 10 a 45 mg/kg/día se piensa que desplaza las sales biliares potencialmente tóxicas además de actuar como estabilizante de membrana del hepatocito y como inmunomodulador^{83,84}.

Octapéptido de colecistoquinina

Aunque los estudios iniciales mostraron un posible efecto beneficioso de la administración IM o endovenosa de este análogo de CCK⁸⁵⁻⁸⁹ en la prevención de PNALD, un estudio más reciente en 243 neonatos con riesgo de desarrollar PNALD no consiguió demostrar una disminución de su incidencia. Podría tener su papel en la prevención de la formación de barro biliar y colelitiasis^{90,91}.

Empleo de soluciones de aminoácidos enriquecidas en taurina

Se ha demostrado que existe una depleción de taurina en pacientes críticos⁹² así como en pacientes con NPD⁹³, reversible cuando se suplementa con 10 mg/kg/día de forma intravenosa. Por otra parte, la administración de bajas concentraciones de taurina se ha asociado a cambios en la composición de la bilis y en la histología hepática^{94,95}. En animales de experimentación, la taurina previene la colestasis inducida por sales biliares⁹⁶. Estos trabajos iniciales llevaron a aumentar el contenido en taurina de las soluciones de aminoácidos para recién nacidos y lactantes⁹⁷ y de su precursor cisteína⁹⁸. En algunos subgrupos de neonatos (gran prematuridad o enterocolitis necrotizante) la administración de soluciones de aminoácidos con taurina puede ofrecer una protección frente al desarrollo de PNALD⁹⁹. Sin embargo, no se ha evidenciado una mejoría de la PNALD en pacientes adultos cuando se emplean soluciones de aminoácidos de mayor contenido en taurina¹⁰⁰.

Consideraciones sobre el uso de lípidos intravenosos

Se recomienda no sobrepasar los 2,5 g/kg/d de lípidos IV en pacientes adultos y en niños, ni los 3 g/kg/día en prematuros. No obstante, puede ser conveniente disminuir los lípidos a < 1 g/kg/día o incluso suspenderlos temporalmente en caso de PNALD.

En los últimos años algunos grupos han sustituido de forma empírica en los pacientes con PNALD las emulsiones de lípidos basados en soja por aceites de pescado con resultados espectaculares¹⁰¹.

Nuevos tratamientos en el síndrome de intestino corto

Nuevas técnicas quirúrgicas como la enteroplastia transversa en serie (STEP) o el uso de agentes que favorecen la adaptación intestinal, como el análogo de GLP-2 abren nuevas perspectivas en el manejo del síndrome de intestino corto, acortando la duración de la NP y disminuyendo el riesgo de complicaciones.

Otros tratamientos empleados ocasionalmente, pero sin ser de uso generalizado o sólo utilizados en animales de experimentación

- a) Empleo de ácido acetilsalicílico, vitamina E e interferón- α (estudio en ratas)¹⁰².
- b) Anticuerpos frente a factor de necrosis tumoral α (1 caso en humanos)¹⁰³.
- c) Descontinuación de los aminoácidos de la NP (4 niños)¹⁰⁴.
- d) Eritromicina IV (neonatos)¹⁰⁵.

Trasplante hepático o hepático-intestinal

El grupo de pacientes con fracaso intestinal y PNALD que no responde a los tratamientos mencionados puede abocar a una hepatopatía terminal y requerir un trasplante hepático, o hepato-intestinal o multivisceral^{106,107}. Como los resultados del trasplante combinado (hepato-intestinal) son inferiores a los de trasplante intestinal aislado, algunos grupos proponen que los pacientes candidatos a trasplante intestinal sean referidos a los equipos de trasplante antes, con el fin de que no progrese la enfermedad hepática asociada a NP¹⁰⁸.

Referencias

1. Peden VH, Witzleben CL, Skelton MA. Total parenteral nutrition. *J Pediatr* 1971; 78:180-1.
2. Btaiche IF, Khalidi N. Metabolic complications of parenteral nutrition in adults, part 2. *Am J Health Syst Pharm* 2004; 61: 2050-9.
3. Fisher RL. Hepatobiliary abnormalities associated with total parenteral nutrition. *Gastroenterol Clin N Am* 1989; 18:645-66.
4. Merritt RJ. Cholestasis associated with total parenteral nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1986; 5:9-22.
5. Teitelbaum DH. Parenteral nutrition-associated cholestasis. *Curr Opin Pediatr* 1997; 9:170-5.
6. Ukleja A, Romano MM. Complications of parenteral nutrition. *Gastroenterol Clin N Am* 2007; 36:23-46.
7. Colomb V, Goulet O, De Potter D, Ricour C. Liver disease associated with long-term parenteral nutrition in children. *Transpl Proc* 1994; 26:1467.
8. Quigley EMM, Marsh MN, Shaffer JL, Markin RS. Hepatobiliary complications of total parenteral nutrition. *Gastroenterology* 1993; 104:286-301.
9. Kelly DA. Liver complications of pediatric parenteral nutrition: epidemiology. *Nutrition* 1998; 14:153-7.
10. 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.
11. Baker AL, Rosenberg IH. Hepatic complications of total parenteral nutrition. *Am J Med* 1987; 82:489-97.
12. Das JB, Cosentino CM, Levy MF, Ansari GG, Raffensperger JG. Early hepatobiliary dysfunction during total parenteral nutrition: an experimental study. *J Pediatr Surg* 1993; 28:14-8.
13. Nanji AA, Anderson FH. Sensitivity and specificity of liver function tests in the detection of parenteral nutrition-associated cholestasis. *J Parent Enteral Nutr* 1985; 9:307-8.
14. Roberston JFR, Garden OJ, Shenkin A. Intravenous nutrition and hepatic dysfunction. *J Parent Enteral Nutr* 1986; 10:172-6.
15. Clarke PJ, Ball MJ, Kettlewell MG. Liver function tests in patients receiving parenteral nutrition. *J Parent Enteral Nutr* 1991; 15:54-9.
16. Abad-Lacruz A, González-Huix F, Esteve M, Fernández-Bañares F, Cabré E, Boix J y cols. Liver function test abnormalities in patients with inflammatory bowel disease receiving artificial

- nutrition: a prospective randomized study of total enteral nutrition vs total parenteral nutrition. *J Parent Enteral Nutr* 1990; 14:618-21.
17. Pallarés R, Sitges-Serra A, Fuentes J, Jaurrieta E, Guardia J, Fernández-Nogués F, Sitges-Creus A. Factores etiopatogénicos posiblemente implicados en la disfunción hepática asociada a la nutrición parenteral: estudio prospectivo en 104 pacientes adultos. *Med Clin (Barc)* 1984; 83:832-6.
 18. Grau T, Bonet A, Rubio M y cols. Liver dysfunction associated with artificial nutrition in critically ill patients. *Crit Care* 2007; 11: R10 (doi:10.1186/cc5670)
 19. Black DD, Suttle EA, Whittington DF, Whittington GL, Korones SD. The effect of short-term total parenteral nutrition in hepatic function in the human neonate: a prospective randomized study demonstrating alteration of hepatic canalicular function. *J Pediatr* 1981; 99:445-9.
 20. Bell RL, Ferry GD, Smith EO, Shulman RJ, Christensen BL, Labarthe DR, Wills CA. Total parenteral nutrition-related cholestasis in infants. *J Parent Enteral Nutr* 1986; 10:356-9.
 21. Moreno Villares JM, Gomis Muñoz P, Galiano Segovia MJ, Valero Zanuy MA, Serrano Garrote O, León Sanz M. Complicaciones hepáticas asociadas a nutrición parenteral de corta duración en niños. *An Esp Pediatr* 1999; 51:22-6.
 22. Kumpf VJ. Parenteral nutrition-associated liver disease in adult and pediatric patients. *NCP* 2006; 21:279-90.
 23. Cavicchi M, Beau P, Crenn P, Degott C, Messing B. Prevalence of liver disease and contributing factors in patients receiving home parenteral nutrition for permanent intestinal failure. *Ann Intern Med* 2000; 132:525-32.
 24. Sondheimer JM, Asturias E, Cadnapaphornchai M. Infection and cholestasis in neonates with intestinal resection and long-term parenteral nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1988; 27:131-7.
 25. Suita S, Masumoto K, Yamanouchi T, Nagano M, Nakamura M. Complications in neonates with short bowel syndrome and long-term parenteral nutrition. *J Parent Enteral Nutr* 1999; 23(Supl. 5):S106-9.
 26. Misra S, Ament ME, Vargas JH, Skoff C, Reyen L, Herzog F. Chronic liver disease in children on long-term parenteral nutrition. *J Gastroenterol Hepatol* 1996; 11:S4-S6.
 27. Kubota A, Yonekura T, Hoki M y cols. Total parenteral nutrition-associated intrahepatic cholestasis in infants: 25 years' experience. *J Pediatr Surg* 2000; 35:1049-51.
 28. Zambrano E, El-Hennawy M, Ehrekrantz RA, Zelterman D, Reyes-Múgica M. Total parenteral nutrition induced liver pathology: an autopsy series of 24 newborn cases. *Pediatr Dev Pathol* 2004; 7:425-32.
 29. Degott C, Messing B, Moreau D y cols. Liver phospholipidosis induced by parenteral nutrition: histologic, histochemical, and ultrastructural investigations. *Gastroenterology* 1988; 95: 183-91.
 30. Fong DG, Nehra V, Lindor K y cols. Metabolic and nutritional considerations in nonalcoholic fatty liver. *Hepatology* 2000; 32:3-10.
 31. Craig RM, Neumann T, Jeejeebhoy KN y cols. Severe hepatocellular reaction resembling alcoholic hepatitis with cirrhosis after massive small bowel resection and prolonged total parenteral nutrition. *Gastroenterology* 1980; 79:131-7.
 32. Baker AL, Rosenberg IH. Hepatic complications of total parenteral nutrition. *Am J Med* 1987; 82:489-97.
 33. Wolfe BM, Walter BK, Shaul DB, Wong L, Ruebner BH. Effect of total parenteral nutrition on hepatic histology. *Arch Surg* 1988; 123:1084-90.
 34. Balistreri WF, Bove KE. Hepatobiliary consequences of parenteral alimentation. *Progress in Liver Disease* 1990; 9:567-601.
 35. Kelly DA. Intestinal failure-associated liver disease: what do we know today. *Gastroenterology* 2006; 130:S70-S77.
 36. Btaiche IF, Khalidi N. Parenteral Nutrition-associated liver complications in children. *Pharmacotheorapy* 2002; 22:188-211.
 37. Forchielli ML, Walker WA. Nutritional factors contributing to the development of cholestasis during total parenteral nutrition. *Adv Pediatr* 2003; 50:245-67.
 38. Shaffer JL. Hepatic complications of parenteral nutrition. *Clin Nutr* 1995; 14:S59-S64.
 39. Rovira Guasch R, Raventós Estellè A, Martí-Henneberg R, Closa Monasterolo R. Afectación hepática por nutrición parenteral en recién nacidos prematuros. *An Esp Pediatr* 1997; 47: 528-30.
 40. Beale EF, Nelson RM, Bucciarelli RL, Donnelly WH, Eitzman DV. Intrahepatic cholestasis associated with parenteral nutrition in premature infants. *Pediatrics* 1979; 64:342-7.
 41. Beath SV, Papadopoulo DA, Khan AR, Buick RG, Corkery JJ, Gornall P, Booth IW. Parenteral nutrition-related cholestasis in post surgical neonates: multivariate analysis of risk factors. *J Pediatr Surg* 1996; 31:604-6.
 42. Hermans D, Talbotec C, Lacaille F, Goulet O, Ricour C, Colomb V. Early central catheter infections may contribute to hepatic fibrosis in children receiving long-term parenteral nutrition. *JPGN* 2007; 44:459-63.
 43. Wu PA, Kerner JA, Berquist WE. Parenteral nutrition-associated cholestasis related to parental care. *NCP* 2006; 21:291-5.
 44. Ito Y, Shiels M. Liver dysfunction associated with long-term total parenteral nutrition in patients with massive bowel resection. *J Parent Enteral Nutr* 1991; 15:271-6.
 45. Meehan JJ, Georgeson KE. Prevention of liver failure in parenteral nutrition-dependent children with short bowel syndrome. *J Pediatr Surg* 1997; 32:473-5.
 46. Beau P, Barrioz T, Ingrand P. L'hépatopathie cholestatique de la nutrition parentérale totale est-elle une maladie infectieuse? *Gastroenterol Clin Biol* 1994; 18:63-7.
 47. Riordan SM, McIver CJ, Williams R. Liver damage in human small intestinal bacterial overgrowth. *Am J Gastroenterol* 1998; 93:234-7.
 48. Van Saene HFK, Taylor N, Donnell SC y cols. Gut overgrowth with abnormal flora: the missing link in parenteral nutrition-related sepsis in surgical neonates. *Eur J Clin Nutr* 2003; 57: 548-53.
 49. Zamir O, Nussbaum MS, Bhadra S, Subbiah MTR, Rafferty JF, Fischer JE. Effect of enteral feeding on hepatic steatosis induced by total parenteral nutrition. *J Parent Enteral Nutr* 1994; 18:20-5.
 50. Hofmann AF. Defective biliary secretion during total parenteral nutrition: probable mechanisms and possible solutions. *JPGN* 1995; 20:376-90.
 51. Sokol RJ, Murria K, Boyd J y cols. Comparative proteomic analysis of parenteral nutrition-associated liver disease (PNALD) in infants with intestinal failure. *Hepatology* 2007; 46(4 Supl. 1):278A.
 52. Wang H, Khaoustov VI, Krishnan B, Cai W, Stoll B, Burrin DG, Yoffe B. Total parenteral nutrition induces liver steatosis and apoptosis in neonatal piglets. *J Nutr* 2006; 136:2547-52.
 53. Messing B, Colombel JF, Herebach D, Chazouillères O, Galian A. Chronic cholestasis and macronutrient excess in patients treated with prolonged parenteral nutrition. *Nutrition* 1992; 8:30-6.
 54. Buchmiller CE, Kleiman-Wexler RL, Ephgrave KS, Booth B, Hensley CE. Liver dysfunction and energy source: results of a randomized clinical trial. *J Parent Enteral Nutr* 1993; 17:301-6.
 55. Blau J, Sridhar S, Mathieson S, Chawla A. Effects of protein/nonprotein caloric intake on parenteral nutrition-associated cholestasis in premature infants weighing 600-1,000 grams. *J Parent Enteral Nutr* 2007; 31:487-90.
 56. Moss RL, Das JB, Ansari G, Raffensperger JG. Hepatobiliary dysfunction during total parenteral nutrition is caused by infusate, not the route of administration. *J Pediatr Surg* 1993; 28: 391-7.
 57. Fell JME, Reynolds AP, Meadows N y cols. Manganese toxicity in children receiving long-term parenteral nutrition. *Lancet* 1996; 347:1218-21.
 58. Whalen GF, Shamberger RC, Pérez-Atayde A, Folkman J. A proposed cause for the hepatic dysfunction associated with parenteral nutrition. *J Pediatr Surg* 1990; 25:622-6.
 59. Rudman D, Williams PJ. Nutrient deficiencies during total parenteral nutrition. *Nutr Reviews* 1985; 43:1-13.
 60. Buchman AL, Dubin MD, Moukarchel AA y cols. Choline deficiency: a cause of hepatic sterosis during parenteral nutrition that can be reversed with intravenous choline supplementation. *Hepatology* 1995; 22:1399-403.
 61. Misra S, Ahn C, Ament ME y cols. Plasma choline concentrations in children requiring long-term home parenteral nutrition: a case control study. *J Parent Enteral Nutr* 1999; 23:305-8.
 62. Buchman A. Choline deficiency during parenteral nutrition in human. *NCP* 2003; 18:353-8.
 63. 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.

64. Clayton PT, Bowron A, Mills KA, Massoud A, Casteels M, Milla J. Phytosterolemia in children with parenteral nutrition-associated cholestatic liver disease. *Gastroenterology* 1993; 105:186-13.
65. Messing B, Bories C, Klunzling F, Bernier JJ. Does total parenteral nutrition induce gallbladder sludge formation and lithiasis? *Gastroenterology* 1983; 84:1012-19.
66. Klein S, Nealon WH. Hepatobiliary abnormalities associated with total parenteral nutrition. *Sem Liver Dis* 1988; 8:237-46.
67. Pacífico L, Celestre Mi, Ananay C, Palantonio P, Chiesa C, Laghi A. MRI and ultrasound for hepatic fat quantification: relationships to clinical and metabolic characteristics of pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *Acta Paediatr* 2007; 96:542-7.
68. Bueno J, Ohwada S, Kocoshis S y cols. Factors impacting the survival of children with intestinal failure referred for intestinal transplantation. *J Pediatr Surg* 1999; 34:27-33.
69. Nasr A, Avitzur Y, Ng VL, De Silva N, Wales PW. The use of conjugated hiperbilirubinemia greater than 100 μ mol/L as an indicator of irreversible liver disease in infants with short bowel syndrome. *J Pediatr Surg* 2007; 42:359-62.
70. Christensen RD, Henry E, Wiedmeier SE, Burnett J, Lambert DK. Identifying patients, on the first day of life, at high risk of developing parenteral nutrition-associated liver disease. *J Perinatol* 2007; 1-7.
71. Dahms BB, Halpin TC. Serial liver biopsies in parenteral nutrition associated cholestasis in early infancy. *Gastroenterology* 1981; 81:136-44.
72. Howard L, Ashley C. Management of complications in patients receiving home parenteral nutrition. *Gastroenterology* 2003; 124:1651-61.
73. Carter BA, Karpen SJ. Intestinal failure-associated liver disease: management and treatment strategies past, present, and future. *Sem Liver Dis* 2007; 27:251-7.
74. Messing B, Zarka Y, Lémman M, Iglicki F, Coffin B, Rambaud J. Chronic cholestasis associated with long-term parenteral nutrition. *Transplant Proc* 1994; 26:148-9.
75. Burstyne M, Jensen G. Abnormal liver functions as a result of total parenteral nutrition in a patient with short-bowel syndrome. *Nutrition* 2000; 16:1090-2.
76. Hwang T. Easy use of cyclic TPN prevents further deterioration of liver functions for the TPN patients with impaired liver function. The 11th PENSA Congress, 97-102.
77. Shin J, Namgung R, Park MS, Lee C. Could lipid infusion be a risk for parenteral nutrition-associated cholestasis in low birth weight neonates? *Eur J Pediatr* 2008; 167:197-202.
78. Beau P, Labat-Labourdette J, Ingrand P, Beauchant M. Is Ursodeoxycholic acid an effective therapy for total parenteral nutrition related liver disease? *J Hepatol* 1994; 20:240-4.
79. Arslanoglu S, Moro GE, Tauschel HD, Boehm G. Ursodeoxycholic acid treatment in preterm infants: a pilot study for the prevention of cholestasis associated with total parenteral nutrition. *JPGN* 2008; 46:228-31.
80. Lindor KD, Burnes J. Ursodeoxycholic acid for the treatment of home parenteral nutrition-associated cholestasis. *Gastroenterology* 1991; 101:250-3.
81. Spagnoulo MI, Iorio R, Vegnente A, Guarino A. Ursodeoxycholic acid for treatment of cholestasis in children on long-term total parenteral nutrition: a pilot study. *Gastroenterology* 1996; 111:716-9.
82. Chen CY, Tsao PN, Chen HL, Chou HC, Hsieh WS, Chang MH. Ursodeoxycholic acid (UDCA) therapy in very low birth weight infants with parenteral nutrition-associated cholestasis. *J Pediatr* 2004; 145:317-21.
83. Balistreri W. Bile acid therapy in pediatric hepatobiliary disease: the role of Ursodeoxycholic acid. *JPGN* 1997; 24:573-89.
84. Rubin RA, Kowalski TE, Khandelwal M, Malet PF. Ursodiol for hepatobiliary disorders. *Ann Intern Med* 1994; 121:207-18.
85. Schwartz JB, Merritt RJ, Rosenthal P, Diamant M, Sinatra FR, Ramos A. Ceruletide to treat neonatal cholestasis. *Lancet* 1988; 1219.
86. Teitelbaum DH, Han-Markey T, Dronowski RA y cols. Use of cholecystokinin to prevent the development of parenteral nutrition-associated cholestasis. *J Parent Enteral Nutr* 1997; 21:100-3.
87. Rintala RJ, Pohjavouri M. Total parenteral nutrition-associated cholestasis in surgical neonates may be reversed by intravenous cholecystokinin: a preliminary report. *J Pediatr Surg* 1995; 30:827-30.
88. Curran TJ, Uzoaru I, Das JB, Ansari G, Raffensperger JG. The effect of cholecystokinin-octapeptide on the hepatobiliary dysfunction caused by total parenteral nutrition. *J Pediatr Surg* 1995; 30:242-5.
89. Teitelbaum DH, Han-Markey T, Schumacher RE. Treatment of parenteral nutrition-associated cholestasis with cholecystokinin-octapeptide. *J Pediatr Surg* 1995; 30:1082-5.
90. Doty JE, Pitt HA, Porter-Fink V, Denuesten L. Cholecystokinin prophylaxis of parenteral nutrition-induced gallbladder disease. *Ann Surg* 1985; 201:76-80.
91. Sitzmann JV, Pitt HA, Steinborn PA, Pasha ZR, Sanders RC. Cholecystokinin prevents parenteral nutrition induced biliary sludge in humans. *Surg Gyn Obsr* 1990; 170:25-31.
92. Paauw JD, Davis AT. Taurine concentrations in serum of critically injured patients and age- and sex-matched healthy control subjects. *Am J Clin Nutr* 1990; 52:657-60.
93. Kopple JD, Vinton NE, Laidlaw SA, Ament ME. Effect of intravenous taurine supplementation on plasma blood cell, and urine taurine concentrations in adults undergoing long-term parenteral nutrition. *Am J Clin Nutr* 1990; 52:846-53.
94. Salas Martínez J, Morán Penco JM, Maciá Botejara E, Vinagre Velasco LM. Colestasis asociada a nutrición parenteral: influencia de las dietas exentas de taurina y de sus precursores metabólicos sobre la composición biliar y la estructura hepática. *Nutr Hosp* 1994; 9:44-53.
95. Guertin F, Roy CC, Lepage G y cols. Effect of taurine on total parenteral nutrition-associated cholestasis. *JPEN* 1991; 15: 247-51.
96. Dorvil NP, Yousef IM, Tuchweber B, Roy CC. Taurine prevents cholestasis induced by lithocholic acid sulphate in guinea pigs. *Am J Clin Nutr* 1983; 37:221-32-.
97. Geggel HS, Ament ME, Heckenlively JR, Martin DA, Koppl JD. Nutritional requirement for taurine in patients receiving long-term parenteral nutrition. *N Engl J Med* 1985; 312:142-6.
98. Helms RA, Storm MC, Christensen ML, Hak EB, Chesney RW. Cysteine supplementation results in normalization of plasma taurine concentrations in children receiving home parenteral nutrition. *J Pediatr* 1999; 134:358-61.
99. Spencer AU, Yu S, Tracy TF y cols. Parenteral nutrition-associated cholestasis in neonates: multivariate analysis of the potential protective effect of taurine. *J Parent Enteral Nutr* 2005; 29:337-44.
100. Schneider SM, Joly F, Gehrardst MF y cols. Taurine status and response to intravenous taurine supplementation in adults with short-bowel syndrome undergoing long-term parenteral nutrition: a pilot study. *Br J Nutr* 2006; 96:365-70.
101. Gura KM, Duggan CP, Collier SB y cols. Reversal of parenteral nutrition-associated liver disease in two infants with short bowel syndrome using parenteral fish oil: implications for future management. *Pediatrics* 2006; 118:e197-e201.
102. Demircan M, Uguralp S, Mutus M y cols. The effects of acetylsalicylic acid, Interferon- α , and vitamin E on prevention of parenteral nutrition-associated cholestasis: an experimental study. *JPGN* 1999; 28:291-5.
103. Forrest EH, Oien KA, Dickson S, Galloway D, Mills PR. Improvement in cholestasis associated with total parenteral nutrition after treatment with an antibody against tumour necrosis factor alpha. *Liver* 2002; 22:317-20.
104. Abi-Hanna A, Mattis LE, Chao C, Conner K, Saavedra JJ. Resolution of TPN associated cholestasis following discontinuation of parenteral protein. *JPGN* 1996; 23:352.
105. NG PC, Lee CH, Wong SPS y cols. High-dose oral erythromycin decreased the incidence of parenteral nutrition-associated cholestasis in preterm infants. *Gastroenterology* 2007; 132: 1726-39.
106. Muiesan P, Dhawan A, Novelli M, Mieli-Vergani G, Rel M, Heaton ND. Isolated liver transplant and sequential small bowel transplantation for intestinal failure and related liver disease in children. *Transplantation* 2000; 11:2323-6.
107. Barshes NR, Carter BA, Karpen SJ, O'Mahony CA, Goss JA. Isolated orthotopic liver transplantation for parenteral nutrition-associated liver injury. *J Parent Enteral Nutr* 2006; 30:526-9.
108. Chungfat N, Dixler I, Cohran V y cols. Impact of parenteral nutrition-associated liver disease on intestinal transplant waitlist dynamics. *J Am Coll Surg* 2007; 205:755-61.

Trasplante hepático. Implicaciones nutricionales

J. C. Montejo González* y M.^a V. Calvo Hernández**

*Servicio de Medicina Intensiva. Hospital Universitario Doce de Octubre. Madrid. **Servicio de Farmacia. Hospital Universitario de Salamanca. España.

Resumen

La mayoría de los pacientes candidatos a trasplante hepático presentan malnutrición de diversa magnitud. Debido a ello, pueden ser subsidiarios de un tratamiento nutricional con vistas a mejorar el estado nutricional y los resultados del trasplante. No obstante, el soporte preoperatorio es de difícil realización en muchos casos debido a múltiples factores entre los que se encuentran la situación clínica de los pacientes, los requerimientos diagnósticos, las pautas de tratamiento y la atención extrahospitalaria de los candidatos "estables".

En la fase postoperatoria, los pacientes deben recibir soporte nutricional del mismo modo que otros pacientes sometidos a cirugía mayor. La nutrición enteral precoz es el método más adecuado en la mayoría de los casos, para lo que es recomendable la colocación intraoperatoria de una vía de acceso transpilórico al tracto digestivo, habitualmente una sonda naso-yeyunal. La nutrición enteral debe mantenerse hasta que los requerimientos nutricionales puedan ser adecuadamente cubiertos mediante la ingesta oral.

El tratamiento inmunosupresor, a través de sus efectos secundarios con incidencia metabólico-nutricional, contribuye de manera importante al desarrollo de problemas de esta índole tras el trasplante. Los pacientes precisan seguimiento nutricional no sólo para valorar la evolución de su estado de nutrición sino también para detectar, prevenir y tratar las alteraciones tardías que, como la obesidad, la hiperlipemia o la osteoporosis, aparecen con frecuencia en estos pacientes.

(*Nutr Hosp.* 2008;23:34-40)

Palabras clave: *Trasplante hepático. Malnutrición. Implicaciones nutricionales.*

Introducción

El trasplante hepático constituye una alternativa válida de tratamiento para los pacientes con hepatopatía en fase terminal, tanto por los resultados alcanzados con la técnica como por el mejor conocimiento de sus

Correspondencia: Juan Carlos Montejo González.
Medicina Intensiva. Unidad Polivalente.
Hospital Universitario Doce de Octubre.
Avda. de Córdoba, s/n.
28041 Madrid.
E-mail: jmontejo.hdoc@salud.madrid.org

Recibido: 10-I-2008.
Aceptado: 15-II-2008.

LIVER TRANSPLANT. NUTRITIONAL IMPLICATIONS

Abstract

Most of the patients who are candidate to liver transplant have varying degrees of hyponutrition. That is why they may be subsidiary to receive nutritional therapy so as to improve their nutritional status and the transplant outcomes. However, preoperative support is difficult to perform in many cases due to multiple factors among which the patients clinical situation, the diagnostic requirements, the therapeutic regimens, and extra-hospital care of the "stable" candidates may be listed.

In the post-surgical phase, the patients must receive nutritional support in the same way other patients submitted to major surgery do. Early enteral nutrition is the most appropriate method in most of the cases, for which intraoperative placement of a transpyloric access to the digestive tract is recommended, usually through a naso-jejunal tube. Enteral nutrition should be maintained until nutritional requirements may appropriately be covered by oral feeding.

Immunosuppressive therapy importantly contributes to the development of such problems after transplantation through its secondary metabolic-nutritional effects. The patients require nutritional follow-up not only to assess the evolution of their nutritional status but also to detect, prevent, and treat late-onset impairments such as obesity, hyperlipidemia, or osteoporosis, which commonly occur in these patients.

(*Nutr Hosp.* 2008;23:34-40)

Key words: *Liver transplant. Malnourishment. Nutritional implications.*

indicaciones, contraindicaciones y problemas asociados. El trasplante hepático se considera en algunos pacientes con hepatopatía crónica avanzada de diferente etiología y en pacientes con insuficiencia hepática aguda grave no reversible con las medidas de tratamiento convencional. Las principales patologías que son motivo de trasplante hepático son: cirrosis hepática de diversa etiología (59% de los pacientes trasplantados), tumores hepáticos (21%), cuadros colestásicos (5%) e insuficiencia hepática aguda grave (3%). En la página web de la Organización Nacional de Trasplantes (ONT)¹ puede encontrarse información amplia y actualizada sobre las indicaciones y resultados del trasplante hepático en España.

Las alteraciones metabólicas y nutricionales que tienen lugar en los pacientes trasplantados no se limitan a la fase del periodo post-trasplante inmediato, durante la estancia de los pacientes en el hospital. Por el contrario, se inician en el momento en que la enfermedad basal comienza a afectar al estado nutricional y se desarrollan posteriormente durante el ciclo del trasplante, como consecuencia de diversos mecanismos. El manejo nutricional de los pacientes sometidos a un trasplante hepático ha de estar, por lo tanto, basado en varias consideraciones. En la fase preoperatoria, la situación nutricional de los candidatos se encuentra, en la mayoría de los casos, dentro del rango de desnutrición propio de la hepatopatía avanzada. En la fase postoperatoria, la respuesta metabólica al estrés puede estar condicionada por la eficacia de la función del injerto hepático o por la presencia de complicaciones de diversa índole. Por otro lado, ha de considerarse la posibilidad de modulación de la sobrecarga funcional del injerto y de la influencia sobre la regeneración mediante el empleo de sustratos nutricionales específicos.

De acuerdo con lo señalado, el tratamiento nutricional de los pacientes con trasplante hepático debería dirigirse a los siguientes objetivos:

- 1) Realizar una valoración nutricional preoperatoria y, de acuerdo con ella, una intervención nutricional destinada a mejorar la situación de los pacientes antes de la cirugía.
- 2) Establecer una pauta de soporte nutricional postoperatorio adaptada a las características de la evolución del paciente y a las particularidades del tratamiento inmunosupresor.
- 3) Analizar el papel de sustratos específicos sobre la evolución del paciente y la del injerto hepático.
- 4) Prevenir las complicaciones metabólicas y nutricionales que pueden aparecer de manera tardía.

Valoración e intervención nutricional preoperatorias

Son varios los factores que pueden ser causa de desnutrición en los pacientes con hepatopatía avanzada candidatos a trasplante hepático² (tabla I). De acuerdo con ello, la elevada prevalencia de malnutrición en estos pacientes ha sido constatada por varios autores³. La alteración nutricional está relacionada tanto con la etiología del fracaso hepático como con el grado de insuficiencia hepática, presentando criterios de desnutrición avanzada los pacientes con mayor nivel de disfunción hepato-celular.

La frecuencia de desnutrición en los pacientes candidatos a trasplante ha sido estudiada de manera desigual en los diferentes tipos de trasplante. Los pacientes con enfermedad hepática crónica presentan de manera casi universal algún tipo de alteración del estado nutricional. Los pacientes en lista de espera de trasplante hepático tienen una frecuencia de desnutrición leve com-

Tabla I

Causas de desnutrición en la fase pre-trasplante

Descenso en la ingesta de nutrientes

- Anorexia, náuseas.
- Dietas restrictivas.
- Restricción dietética impuesta por medidas diagnósticas.
- Hemorragia digestiva.
- Alteraciones neurológicas.
- Disnea, hipoxia.

Malabsorción

- Descenso en la secreción biliar.
- Disfunción pancreática.
- Enteropatía por hipertensión portal.

Tratamientos farmacológicos

- Corticoides.
- Colestiramina.
- Neomicina, Lactulosa.

Alteraciones metabólicas relacionadas con la enfermedad de base

- Hipermetabolismo.
- Cambios en el metabolismo de principios inmediatos.
- Disminución de la síntesis proteica.

Descenso en el almacenamiento hepático

- Glucógeno, vitaminas.

Descenso de actividad física

- Disminuye síntesis de masa muscular.

Infecciones de repetición

- Aumentan el catabolismo.
- Disminuyen la ingesta de nutrientes.

prendida entre el 20% y el 50% de los casos, en tanto que la desnutrición avanzada se aprecia con una frecuencia del 3% al 25%, según las series publicadas. La diferente frecuencia está en relación con la selección de candidatos a trasplante^{4,5}.

La malnutrición incide de manera importante sobre la mortalidad, tanto en la lista de espera al trasplante como en el periodo postoperatorio: los pacientes con mayor desnutrición presentan también un incremento en las complicaciones postoperatorias y en la mortalidad^{6,7}. Algunos autores han referido resultados contrarios, en el sentido de indicar que la situación nutricional previa al trasplante no se encuentra afectada de manera importante y que tampoco es un factor predictivo de la presencia de complicaciones tras el trasplante⁸⁻¹⁰. Las diferencias en la patología del fallo hepático, así como el tiempo de evolución y la situación clínica, parecen ser la causa de las discrepancias en los resultados publicados.

No obstante, la valoración nutricional mediante los parámetros habituales presenta muchos problemas en estos pacientes, debido a la interferencia de las alteraciones propias del fallo hepático. La valoración nutricional subjetiva, realizada por un experto en problemas

nutricionales, ha sido aplicada a estos pacientes, con buenos resultados¹¹. Otros autores han indicado también la superioridad de otras pruebas de valoración nutricional, como la determinación de la “fuerza del puño” (*handgrip strength*)¹² en el seguimiento de la desnutrición y la estimación de riesgo quirúrgico en estos pacientes.

Los estudios de composición corporal realizados a pacientes cirróticos candidatos a trasplante¹³ han mostrado un patrón de descenso predominante en la masa muscular y la masa celular corporal, con preservación de la masa grasa en el 50% de los casos. Los pacientes con perfil hipermetabólico presentaban un mayor grado de desnutrición, sugiriendo la pérdida de los mecanismos de regulación necesarios para adaptar el gasto energético a los cambios en la composición corporal en estos casos.

A pesar de las dificultades de la valoración nutricional en los pacientes candidatos a trasplante hepático, ésta debe formar parte del protocolo de estudio de los pacientes que se encuentran en lista de espera al trasplante¹⁴.

La valoración del grado de desnutrición y su control mediante soporte nutricional debe ser un objetivo prioritario en los candidatos a trasplante hepático¹⁵. La restricción proteica, frecuentemente aconsejada con vistas a la prevención de la encefalopatía, parece inapropiada teniendo en cuenta que la degradación de las proteínas endógenas contribuye en mayor medida que el aporte dietético a la sobrecarga nitrogenada. Parece más adecuado, por tanto, intentar revertir el hipercatabolismo mediante un aporte calórico correcto, en lugar de basar el tratamiento nutricional en la restricción proteica. La utilización de soluciones enriquecidas en aminoácidos ramificados (AARR) puede representar ventajas terapéuticas al conseguir mayor aporte proteico limitando el riesgo de encefalopatía, aunque su papel en los pacientes con insuficiencia hepática sigue siendo motivo de discusión¹⁶.

Si bien la efectividad del soporte nutricional se encuentra actualmente bien establecida en pacientes cirróticos con desnutrición avanzada^{17,18}, la incidencia del soporte nutricional preoperatorio sobre la evolución de los pacientes trasplantados ha sido estudiada en limitadas ocasiones. LeCornu y cols.¹⁹, en el único estudio prospectivo y randomizado publicado hasta la fecha sobre este tema, no consiguen aportar datos concluyentes; los suplementos nutricionales en el preoperatorio no se acompañaron de un aumento en el aporte nutricional ni modificaron la evolución postoperatoria, lo que fue interpretado como indicativo de la necesidad de llevar a cabo un seguimiento dietético de manera simultánea antes de sugerir la ineficacia del soporte nutricional preoperatorio en estos pacientes. En espera de datos concluyentes, parece lógico mantener la idea de que el soporte nutricional preoperatorio habrá de acompañarse del descenso en la morbi-mortalidad de los pacientes trasplantados. En la tabla II se recogen las recomendaciones nutricionales aplicables en la fase previa al trasplante²⁰.

Tabla II

Recomendaciones para el soporte nutricional en la fase previa al trasplante hepático

<i>Nutriente</i>	<i>Recomendaciones y consideraciones</i>
Calorías	<ul style="list-style-type: none"> • Según situación clínica y actividad. • 1,0-1,5 x GEB. • 15-25 kcal/kg de peso/día.
Proteínas	<ul style="list-style-type: none"> • 0,8-1,2 g/kg/día. • En caso de encefalopatía, valorar empleo de AACR.
Electrolitos	<ul style="list-style-type: none"> • Administrar según ionograma, fármacos y patología asociada.
Vitaminas	<ul style="list-style-type: none"> • Valorar presencia de alcoholismo, esteatorrea o fármacos que causan depleción.
Minerales	
Cobre y Manganeseo	<ul style="list-style-type: none"> • Acumulación en obstrucción biliar.
Hierro	<ul style="list-style-type: none"> • Valorar el riesgo de hemocromatosis.

AARR: aminoácidos de cadena ramificada, GEB: gasto energético basal.

Tratamiento nutricional en el postoperatorio precoz

Repercusiones metabólicas postquirúrgicas

Todos los injertos hepáticos sufren algún grado de lesión morfológica y alteración funcional desde el momento del diagnóstico de muerte cerebral en el donante hasta su implantación en el receptor. Las características de esta “lesión de preservación-reperusión”, cuya expresión clínica más grave es el “fallo primario del injerto”, han sido revisadas por varios autores²¹, destacando el hecho de que la situación nutricional del donante es uno de los factores que contribuyen a esta lesión del injerto.

Existen datos experimentales que indican que el soporte nutricional en el donante hepático puede disminuir la lesión de preservación e incrementar la recuperación metabólica del injerto²²⁻²⁴. No obstante, los criterios de “nutrición óptima” en el donante hepático humano no han sido establecidos.

La respuesta metabólica ante el estrés quirúrgico de los pacientes trasplantados es, desde el punto de vista cualitativo, similar a la que presentan otro tipo de pacientes, si bien se encuentra íntimamente relacionada con la función del injerto. El nuevo hígado deberá manejar el incremento del “pool” de aminoácidos circulantes que se le presenta, tanto para la vía neogluco-génica como para la síntesis de proteínas de fase aguda. Por lo tanto, la función hepática es crítica en esta fase de estrés metabólico; si ésta es inadecuada se produce un déficit energético que debe ser suplido con el incremento de la oxidación de los aminoácidos ramificados en la periferia. Por otro lado, la ineficacia de la función

hepática dará lugar a un incremento de los niveles plasmáticos de aminoácidos no metabolizados, como los aminoácidos aromáticos (AAA) y la metionina, los cuales intervendrán en el desarrollo de la encefalopatía.

El manejo de los sustratos exógenos por el injerto hepático está relacionado con la función del mismo. Por ello, se han propuesto diferentes métodos de valoración que indicarán no solo la eficacia metabólica del injerto sino también, desde un punto de vista teórico, las características del soporte metabólico-nutricional en el postoperatorio inmediato. Entre los métodos de valoración metabólica del injerto hepático se encuentran el índice de aminoácidos ramificados/ aromáticos²⁵, los niveles totales de aminoácidos en plasma²⁶, el aclaramiento central de aminoácidos²⁷, los niveles de nucleótidos de adenina en la biopsia intraoperatoria del injerto²⁸, la calorimetría indirecta intraoperatoria²⁹ o el índice plasmático de cuerpos cetónicos³⁰. No obstante, en la práctica rutinaria, donde es difícil disponer de los parámetros anteriores, la valoración de la función del injerto debe realizarse mediante la evolución clínica, las habituales determinaciones enzimáticas que informan del grado de colestasis y citólisis y la evolución de los datos de coagulación sanguínea.

Soporte nutricional postoperatorio

Gran parte de los pacientes sometidos a trasplante hepático pueden recibir alimentación oral al 5º día postoperatorio. No obstante, los pacientes que no son tratados con soporte nutricional precoz muestran un incremento en la eliminación urinaria de nitrógeno que puede originar una pérdida acumulada próxima a los 200 g durante la primera semana³¹. Este grado de hipercatabolismo, junto con la desnutrición previa, indicarían la necesidad de iniciar un soporte nutricional precoz.

Clásicamente, la Nutrición Parenteral (NP) ha sido utilizada de forma restringida en estos pacientes a causa del elevado riesgo de infección derivado de la inmunosupresión, siendo aplicada sólo tras comprobar la imposibilidad de Nutrición Enteral³². Por el contrario, otros autores han sido partidarios del soporte nutricional parenteral en las primeras 24-48 horas postquirúrgicas³³.

Reilly y cols.³⁴ publicaron un estudio prospectivo y randomizado en el que, en comparación con la fluidoterapia convencional, apreciaban una mejoría del balance nitrogenado en los pacientes trasplantados sometidos a NP, junto a un descenso en el tiempo de ventilación mecánica y una disminución significativa del tiempo de estancia en UCI. Estos resultados justificaron, durante un tiempo, la instauración de NP en las primeras 24-48 horas (una vez conseguida la estabilidad hemodinámica) y su mantenimiento durante la primera semana post-trasplante.

El papel de la Nutrición Enteral precoz en los pacientes trasplantados fue motivo de estudios posteriores. Wicks y cols.³⁵ realizaron un estudio para comparar la eficacia y la tolerancia de la NP frente a la NE

precoz (mediante sonda naso-gastro-yeyunal de doble luz) en estos pacientes. En 24 casos estudiados no apreciaron diferencias en la eficacia nutricional de ambas técnicas, concluyendo que ambas eran similares y que los problemas teóricos planteados acerca de las dificultades para la inserción intraoperatoria de la sonda no estaban justificados. Los autores indicaban que la NE podría representar ventajas en términos de aparición de complicaciones y coste asociado al tratamiento.

Hasse y cols.³⁶, en un estudio prospectivo y randomizado, compararon los resultados de la NE precoz (con sonda yeyunal) frente a la fluidoterapia convencional hasta la tolerancia a la alimentación oral. Apreciaron diferencia significativa en el aporte calórico en el grupo de NE y un efecto beneficioso sobre la disminución de las complicaciones infecciosas (significativo para las infecciones víricas) en este grupo de pacientes.

Weimann y cols.³⁷ llevaron a cabo una encuesta para conocer el estado del soporte nutricional en centros de trasplante europeos. Los datos indicaron que la mayoría de los centros aplicaba soporte nutricional postoperatorio precoz a los pacientes sometidos a trasplante hepático, de manera similar al tipo de soporte realizado tras otros tipos de cirugía digestiva. La colocación de sonda naso-yeyunal durante la intervención se realizaba en la mayoría de los centros que respondieron al cuestionario aunque la utilización de un tratamiento combinado NE + NP era la práctica habitual. Cabe destacar que el tipo de anastomosis biliar era determinante para el empleo postoperatorio de la NE; en los casos de anastomosis sobre "asa en Y de Roux" se retrasaba la NE o la alimentación oral hasta el final de la primera semana postoperatoria.

De acuerdo con los resultados indicados, la nutrición enteral precoz debe ser recomendada en los pacientes con trasplante hepático³⁸. La rutina aconsejable sería la inserción de una sonda naso-yeyunal durante el acto operatorio, con el fin de aplicar NE precoz en el postoperatorio, aunque ésta sea de corta duración (2-3 días) en los pacientes con buena evolución (que recuperarán la nutrición oral en ese periodo)³⁹. Una ventaja añadida es el poder disponer de una vía de acceso al tubo digestivo en los casos que presenten una evolución desfavorable; de otro modo, este grupo de pacientes se vería obligado a NP o requeriría una inserción de sonda digestiva en el postoperatorio.

El papel de algunos sustratos en la pauta nutricional ha sido investigado por otros autores. Plank y cols.⁴⁰ han realizado un estudio para valorar el efecto del aporte de una dieta enriquecida en fármacos nutrientes tanto en el preoperatorio como en la fase postoperatoria; sus resultados indican que, en comparación con una dieta estándar, los pacientes que recibieron la mezcla de fármacos nutrientes presentaron mejor estado nutricional en el preoperatorio y una mejor evolución postoperatoria, con descenso significativo en la frecuencia de complicaciones infecciosas. En otro estudio dirigido a investigar el efecto del aporte de una mezcla de prebióticos y probióticos, Rayes y cols.⁴¹ apreciaron también un descenso en las complicaciones infecciosas en pacientes con tras-

plante hepático. Ambos estudios coinciden en el efecto favorable de la utilización de fármacos nutrientes o simbióticos durante el trasplante hepático, por lo que, a pesar de que los resultados son preliminares, podría considerarse su utilización en la clínica.

Además de lo indicado, hay que considerar que la pauta nutricional debe estar adaptada a la función del injerto hepático y a la presencia de otras complicaciones que pueden surgir en esta fase, como la infección o la disfunción orgánica en los casos de mala evolución. Los pacientes con mala evolución pueden requerir, por tanto, modificaciones en la vía de aporte de nutrientes y/o cambios en la composición de la dieta con el fin de adaptar el tratamiento nutricional a las características del proceso patológico.

En la tabla III se indican las recomendaciones generales para el soporte nutricional en la fase postoperatoria del trasplante hepático.

Alteraciones nutricionales tardías tras el trasplante hepático

Una vez realizado el trasplante hepático y tras ser dados de alta del hospital, los pacientes no quedan libres de riesgo nutricional. Ello es debido a la interferencia de varios factores, como los efectos secundarios del tratamiento inmunosupresor, y a la posibilidad de desarrollar alteraciones metabólicas con influencia sobre el estado nutricional.

Efectos secundarios de los fármacos inmunosupresores

A pesar de los avances en el desarrollo de los inmunosupresores, este grupo de fármacos es capaz de pro-

Tabla III <i>Recomendaciones para el soporte nutricional en el postoperatorio del trasplante hepático</i>	
<i>Nutriente</i>	<i>Recomendaciones y consideraciones</i>
Calorías	<ul style="list-style-type: none"> • 1,3-1,5 x GEB. • 20-25 kcal/kg de peso/día. • Individualizar según el estado nutricional y el factor de estrés metabólico.
Proteínas	<ul style="list-style-type: none"> • 1,5-1,8 g/kg/día.
Carbohidratos	<ul style="list-style-type: none"> • 50%-70% de las calorías no proteicas. • Evitar hiperglucemia.
Lípidos	<ul style="list-style-type: none"> • 30%-50% de las calorías totales.
Electrolitos	<ul style="list-style-type: none"> • Aporte estándar. • Seguimiento con controles analíticos.
Vitaminas Oligoelementos	<ul style="list-style-type: none"> • Aporte estándar para pacientes en estrés metabólico.

ducir varios efectos secundarios. Aunque el incremento del riesgo de complicaciones infecciosas es la principal complicación asociada a la inmunosupresión, los efectos nutricionales pueden ser también de importancia debido a diferentes mecanismos (tabla IV).

Alteraciones del metabolismo lipídico

La hiperlipemia, y el consiguiente desarrollo de una forma acelerada de arteriosclerosis, ha sido descrita en receptores de diversos trasplantes, entre los que se encuentran los hepáticos. Muñoz y cols.⁴², describieron la presencia de hipercolesterolemia en el 43% de un grupo de pacientes trasplantados estudiados a los 18 meses del trasplante, hipertrigliceridemia en el 38%, aumento de LDL en el 33% y descenso de HDL en el 52%. La aplicación del índice de riesgo coronario mostraba valores significativamente superiores a los obtenidos preoperatoriamente.

La causa de hipercolesterolemia parece estar relacionada con la medicación inmunosupresora, probablemente a través de un descenso en la degradación del colesterol o el incremento de su síntesis.

Además del seguimiento y el tratamiento dietético, la hiperlipemia puede requerir tratamiento farmacológico, lo que puede introducir un nuevo factor de alteración nutricional debido a los efectos adversos de los fármacos hipolipemiantes (alteraciones intestinales, deficiencia de vitaminas liposolubles y de ácido fólico, hiperglucemia o alteraciones hepáticas, entre otros).

Obesidad

Aparece en un elevado porcentaje de pacientes trasplantados (entre el 60% y el 70%)⁴³ a partir del segundo mes postrasplante. En su desarrollo, se discute la incidencia de factores dietéticos y se especula sobre su relación con los fármacos inmunosupresores aunque en la mayoría de los casos puede detectarse una historia familiar de diabetes, hiperlipemia, hipertensión o cardiopatía arteriosclerótica. Junto con el resto de alteraciones metabólicas tardías en los pacientes trasplantados, la obesidad incrementa de manera importante el riesgo cardiovascular⁴⁴.

Osteoporosis

Se ha referido la presencia de osteoporosis en pacientes con trasplante hepático, al igual que en otros tipos de trasplante⁴⁵. La patogénesis es compleja y no completamente conocida. Algunos factores de riesgo ya están presentes en la fase pre-trasplante, tales como la inactividad física, pérdida de masa muscular, o la propia enfermedad hepática que origina con frecuencia una situación de osteopenia/osteoporosis. La pérdida de masa ósea es más acusada en los primeros 6 meses

Tabla IV*Implicaciones nutricionales de los medicamentos inmunosupresores*

<i>Medicamento</i>	<i>Mecanismo de acción</i>	<i>Efecto adverso</i>
Azatioprina	Inhibe la síntesis de purinas	<ul style="list-style-type: none"> • Náuseas • Vómitos • Diarrea • Alteración del gusto • Pancreatitis
Ciclosporina	Inhibe la inmunidad y proliferación de células T Suprime la producción de IL-2	<ul style="list-style-type: none"> • Hiperglucemia • Hiperlipidemia • Nefrotoxicidad • Neurotoxicidad • Hipomagnesemia • Hepatotoxicidad • Deficiencia vitamina D
Corticosteroides	Antiinflamatorio, inhibe la proliferación de linfocitos y la producción de linfocinas	<ul style="list-style-type: none"> • Hiperglucemia • Hiperfagia • Hipermetabolismo • Osteoporosis • Pancreatitis • Hiperlipidemia • Ganancia de peso
Daclizumab	Inhibe la activación de los linfocitos T dependiente de IL-2	<ul style="list-style-type: none"> • Náuseas • Vómitos
Micofenolato de mofetilo	Inhibe la síntesis de purinas y producción de linfocitos T y B. Suprime la formación de anticuerpos	<ul style="list-style-type: none"> • Náuseas • Vómitos • Diarrea • Hemorragia digestiva
Sirolimus	Inhibe la proliferación de las células T y B	<ul style="list-style-type: none"> • Hiperlipidemia • Náuseas • Vómitos • Diarrea
Suero antilinfocítico	Disminuye los linfocitos circulantes	<ul style="list-style-type: none"> • Náuseas • Vómitos • Diarrea • Dolor abdominal
Tacrolimus	Inhibe proliferación de células T y la síntesis de IL-2	<ul style="list-style-type: none"> • Náuseas • Vómitos • Diarrea • Hiperglucemia • Hipomagnesemia • Neurotoxicidad

después del trasplante, coincidiendo con la fase de mayor intensidad del tratamiento inmunosupresor. Además de los inmunosupresores, otros medicamentos, a través de un efecto nefrotóxico que reduce la síntesis de 1,25-dihidroxicolecalciferol, pueden contribuir a la aparición de osteoporosis tras el trasplante.

Referencias

1. Página Web de la Organización Nacional de Trasplantes. <http://www.ont.es>
2. Plauth M, Cabre E, Riggio O y cols. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Liver disease. *Clin Nutr* 2006; 25:285-94.
3. Cabre E, Gassull MA. Nutritional and metabolic issues in cirrhosis and liver transplantation. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2000; 3:345-54.
4. Sánchez AJ, Aranda-Michel J. Nutrition for the liver transplant patient. *Liver Transpl* 2006; 12:1310-6.
5. Selberg O, Böttcher J, Tusch G y cols. Identification of high- and low-risk patients before liver transplantation: a prospective cohort study of nutritional and metabolic parameters in 150 patients. *Hepatology* 1997; 25:652-657.
6. Pikul J, Sharpe MD, Lowndes R, Ghent CN. Degree of preoperative malnutrition is predictive of postoperative morbidity and

- mortality in liver transplant recipients. *Transplantation* 1994; 57:469-72.
7. Harrison J, McKiernan J, Neuberger JM. A prospective study on the effect of recipient nutritional status on outcome in liver transplantation. *Transpl Int* 1997; 10:369-74.
 8. Figueiredo F, Dickson ER, Pasha T y cols. Impact of nutritional status on outcomes after liver transplantation. *Transplantation* 2000; 70:1347-52.
 9. Shahid M, Johnson J, Nightingale P, Neuberger J. Nutritional markers in liver allograft recipients. *Transplantation* 2005; 79:359-62.
 10. De Luis DA, Izaola O, Velicia MC y cols. Impact of dietary intake and nutritional status on outcomes after liver transplantation. *Rev Esp Enferm Dig* 2006; 98:6-13.
 11. Stephenson GR, Moretti EW, El-Moalem H, Clavien PA, Tuttle-Newhall JE. Malnutrition in liver transplant patients: preoperative subjective global assessment is predictive of outcome after liver transplantation. *Transplantation* 2001; 72:666-70.
 12. Alvares-da-Silva MR, Reverbel da Silveira T. Comparison between handgrip strength, subjective global assessment, and prognostic nutritional index in assessing malnutrition and predicting clinical outcome in cirrhotic outpatients. *Nutrition* 2005; 21:113-7.
 13. Müller MJ, Lautz HU, Plogmann B, Bürger M, Körber J, Schmidt FW. Energy expenditure and substrate oxidation in patients with cirrhosis: the impact of cause, clinical staging and nutritional state. *Hepatology* 1992; 15:782-794.
 14. León Sanz M, Valero Zanuy MA. Nutritional assessment and management in liver transplantation. *Rev Esp Enferm Dig* 2006; 98:1-5.
 15. Stickel F, Inderbitzin D, Candinas D. Role of nutrition in liver transplantation for end-stage chronic liver disease. *Nutr Rev* 2008; 66:47-54.
 16. Als-Nielsen B, Koretz RL, Kjaergard LL, Gluud C. Branched-chain amino acids for hepatic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; (2):CD001939.
 17. Cabré E, González-Huix F, Abad-Lacruz A y cols. Effect of Total Enteral Nutrition on the short-term outcome of severely malnourished cirrhotics. A randomized controlled trial. *Gastroenterology* 1990; 98:715-720.
 18. Kearns PJ, Young H, García G y cols. Accelerated improvement of alcoholic liver disease with enteral nutrition. *Gastroenterology* 1992; 102:200-205.
 19. Le Cornu KA, McKiernan FJ, Kapadia SA, Neuberger JM. A prospective randomized study of preoperative nutritional supplementation in patients awaiting elective orthotopic liver transplantation. *Transplantation* 2000; 69:1364-9.
 20. Hasse JM. Nutrition assessment and support of organ transplant recipients. *J Parent Enteral Nutr* 2001; 25:120-31.
 21. Clavien PA, Harvey PRC, Strasberg SM. Preservation and reperfusion injuries in liver allografts. *Transplantation* 1992; 53:957-978.
 22. Morgan GR, Sanabria JR, Clavien PA y cols. Correlation of donor nutritional status with sinusoidal lining cell viability and liver function in the rat. *Transplantation* 1991; 51:1176-1181.
 23. Boudjema KS, Lindell SL, Southard JH, Belzer FO. The effects of fasting on the quality of liver preservation by simple cold storage. *Transplantation* 1990; 50:943-947.
 24. Fath J, Parkes B, Sorensen V y cols. Fasted state impedes recovery of porcine hepatic oxygen consumption after warm hepatic ischemia. *Surgery* 1991; 110:742-752.
 25. Reilly JJ, Hallow GM, Gerhardt AL, Ritter PS, Gavaler JS, Vanthiel D. Plasma aminoacids in liver transplantation. Correlation with clinical outcome. *Surgery* 1985; 97:263-269.
 26. Fath JJ, Ascher NL, Konstantinides FN y cols. Metabolism during hepatic transplantation: indicators of allograft function. *Surgery* 1984; 96:664-673.
 27. Clowes GHA, Pearl RH, Bosari S, Jenkins RL, Khettry U. Correlation of aminoacid metabolism and liver biopsies in preoperative and postoperative patients receiving hepatic transplants. *Transplant Proc* 1987; 19:2462-2463.
 28. Kamiike W, Burdelski M, Steinhoff G, Ringe B, Lauchart W, Pichlmayr R. Adenine nucleotide metabolism and its relation to organ viability in human liver transplantation. *Transplantation* 1988; 45:138-143.
 29. Svensson KL, Persson H, Henriksson BA y cols. Whole body gas exchange: amino acid and lactate clearance as indicators of initial and early allograft viability in liver transplantation. *Surgery* 1989; 105:472-480.
 30. Asonuma K, Takaya S, Selby R y cols. The clinical significance of the arterial ketone body ratio as an early indicator of graft viability in human liver transplantation. *Transplantation* 1991; 51:164-171.
 31. Hehir DJ, Jenkins RL, Bistran BR, Blackburn GL. Nutrition in patients undergoing orthotopic liver transplant. *J Parent Enteral Nutr* 1985; 9:695-700.
 32. Shronts EP, Teasley KM, Tholele SL, Cerra FB. Nutritional support of the adult liver transplant candidate. *J Am Diet Assoc* 1987; 87:441-451.
 33. Jenkins RL, Benotti PN, Bothe AA, Rossi R. Liver Transplantation. *Surg Clin North Am* 1985; 65:103-122.
 34. Reilly J, Mehta R, Teperman L y cols. Nutritional support after liver transplantation: a randomized prospective study. *J Parent Enteral Nutr* 1990; 14:386-391.
 35. Wicks C, Somasundaram S, Bjarnason I y cols. Comparison of enteral feeding and total parenteral nutrition after liver transplantation. *Lancet* 1994; 344:837-840.
 36. Hasse JM, Blue LS, Liepa GU y cols. Early enteral nutrition support in patients undergoing liver transplantation. *J Parent Enteral Nutr* 1995; 19:437-443.
 37. Weimann A, Kuse ER, Bechstein WO, Neuberger JM, Plauth M, Pichlmayr R. Perioperative parenteral and enteral nutrition for patients undergoing orthotopic liver transplantation. Results of a questionnaire from 16 European transplant units. *Transpl Int* 1998; 11(Supl. 1):S289-91.
 38. Weimann A, Braga M, Harsanyi L y cols. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: surgery including organ transplantation. *Clin Nutr* 2006; 25:224-44.
 39. Hasse JM. Examining the role of tube feeding after liver transplantation. *Nutr Clin Pract* 2006; 21:299-311.
 40. Plank LD, McCall JL, Gane EJ y cols. Pre- and postoperative immunonutrition in patients undergoing liver transplantation: a pilot study of safety and efficacy. *Clin Nutr* 2005; 24:288-96.
 41. Rayes N, Seehofer D, Theruvath T y cols. Supply of pre- and probiotics reduces bacterial infection rates after liver transplantation — a randomized, double-blind trial. *Am J Transplant* 2005; 5:125-30.
 42. Muñoz SJ, Deems RO, Moritz MJ, Martin P, Jarrell BE, Maddrey WC. Hyperlipidemia and obesity after orthotopic liver transplantation. *Transplant Proc* 1991; 23:1480-1483.
 43. Palmer M, Schaffner F, Thung SN. Excessive weight gain after liver transplantation. *Transplantation* 1991; 51:797-800.
 44. Baum CL. Weight gain and cardiovascular risk after organ transplantation. *J Parent Enteral Nutr* 2001; 25:114-9.
 45. Sánchez AJ, Aranda-Michel J. Liver disease and osteoporosis. *Nutr Clin Pract* 2006; 21:273-278.

Manejo nutricional del paciente postcirugía de vías biliares y páncreas

C. Loinaz Seguro^{1,2} y F. Ochando Cerdán¹

¹Fundación Hospital Alcorcón. ²Hospital Madrid Norte Sanchinarro. España.

Resumen

Gran parte de los pacientes con cirugía biliopancreática mayor sufren desnutrición preoperatoria, agravada por el ayuno perioperatorio y los tratamientos posteriores.

La cirugía de páncreas y vías biliares puede ocasionar trastornos digestivos, fundamentalmente absorbivos, sobre todo con malabsorción grasa.

El soporte nutricional se ha demostrado útil en cirugía gastrointestinal en múltiples trabajos. En los últimos años ha habido un importante esfuerzo para comprobar cuáles son las mejores pautas en la nutrición perioperatoria en cirugía pancreatobiliar, sobre todo en el contexto de la duodenopancreatectomía. En líneas generales, la nutrición parenteral (NPT) rutinaria parece desaconsejada, salvo en pacientes con desnutrición moderada-grave, siendo de elección la nutrición enteral. La inmunonutrición parece mejorar los resultados, y la infusión óptima podría ser la cíclica.

De acuerdo con una encuesta enviada a Unidades de Cirugía Hepatopancreatobiliar de España, la pauta mayoritariamente utilizada de soporte en cirugía pancreatobiliar mayor es en la actualidad la NPT, con inicio de dieta oral a los 4-6 días. El uso de nutrición enteral es minoritario, y la alimentación oral precoz es excepcional.

(*Nutr Hosp.* 2008;23:41-51)

Palabras clave: *Cirugía biliopancreática. Manejo nutricional. Nutrición enteral.*

Introducción

Una importante proporción de los pacientes con patología quirúrgica de las vías biliares y páncreas sufren desnutrición. Esta se produce en muchos casos desde antes de la intervención, por la propia enfermedad. Además, en muchos casos la cirugía comporta la imposibilidad de utilización de la vía oral durante días. Y en ocasiones, la necesidad de un tratamiento adyuvante postoperatorio hace que los pacientes no sean capaces de mantener una ingesta adecuada.

Correspondencia: C. Loinaz Seguro.
Fundación Hospital Alcorcón.
Madrid. España.

Recibido: 10-I-2008.
Aceptado: 15-II-2008.

NUTRITIONAL MANAGEMENT OF THE PATIENT AFTER SURGERY OF THE BILIARY TRACT AND PANCREAS

Abstract

A big proportion of patients with biliary and pancreatic surgery present preoperative malnourishment aggravated by perioperative fasting and additional therapies. Surgery of the pancreas and the biliary tract may cause digestive impairments, mainly absorptive, especially with fat malabsorption.

Many studies have shown the usefulness of nutritional support in gastrointestinal surgery. In the last years, there has been a remarkable effort in order to determine which are the best perioperative nutrition regimens in biliary and pancreatic surgery, particularly in the setting of duodenopancreatectomy. Generally, routine parenteral nutrition (PNT) is not recommended, excepting in moderate-severe hyponutrition, the first choice therapy being enteral nutrition. Immunonutrition seems to improve the outcomes, and the best infusion might be cyclic.

According to a survey carried out among the Hepatopancreatobiliary Surgery units in Spain, nowadays the most frequently used support regimen in biliary and pancreatic surgery is PNT, switching to oral feeding within 4-6 days. Enteral nutrition is seldom used.

(*Nutr Hosp.* 2008;23:41-51)

Key words: *Biliary and pancreatic surgery. Nutritional management. Enteral nutrition.*

A lo largo del siglo XX se ha ido demostrando la importancia del soporte nutricional perioperatorio y la influencia de la desnutrición en el desarrollo de complicaciones. Ya en los años 30 se comprobó la importancia de la hipoproteïnemia como factor de riesgo¹ de pobres resultados, y en los 40 la obtención de un balance nitrogenado positivo y ganancia ponderal con la nutrición enteral postoperatoria².

La mayoría de los estudios se han efectuado en grupos de pacientes con cirugía gastrointestinal de diversos tipos. Sin embargo, a partir de los años 80 se han especializado los trabajos, de manera que se ha podido comprobar ya la importancia de la evaluación nutricional preoperatoria y del manejo nutricional en el tratamiento del carcinoma de páncreas³, y los factores de riesgo nutricionales en la cirugía hepatobiliar mayor⁴. La malnutrición y el riesgo operatorio pueden

identificarse en el preoperatorio de pacientes con enfermedad pancreática y hepatobiliar maligna⁴. En este contexto, una situación nutricional preoperatoria mejor posibilitaría una cirugía de mayor envergadura y la nutrición postoperatoria produce mejores resultados con reducción de complicaciones³. Por otro lado, el soporte nutricional óptimo tras una hepatectomía no está establecido. En un estudio japonés reciente, aunque con pocos pacientes, la utilización o no de nutrición parenteral postoperatoria no varió significativamente la incidencia de complicaciones postoperatorias, los datos de función hepática ni los parámetros nutricionales⁵.

En los próximos apartados veremos qué influencia tienen en la situación nutricional la patología pancreatobiliar más frecuente, las técnicas quirúrgicas empleadas y la situación anatómica resultante, los cambios fisiopatológicos que acontecen a corto y largo plazo, y las posibilidades de actuación desde el punto de vista nutricional.

Comprobaremos también cuál es el manejo nutricional actual de estos pacientes en nuestro país, a través de una pequeña encuesta que ha sido remitida a Servicios de Cirugía con experiencia en patología hepatobiliopancreática.

Trastornos nutricionales preoperatorios en patología biliopancreática

En este apartado nos referiremos fundamentalmente a la patología tumoral y las consecuencias de la obstrucción biliar, ya que la pancreatitis aguda y crónica y sus repercusiones nutricionales se van a revisar en los dos capítulos siguientes.

Una importante proporción de los pacientes quirúrgicos biliopancreáticos presentan un tumor maligno. Aún hoy en día, muchos de ellos llegan al quirófano afectados por anorexia, pérdida de peso, y caquexia tumoral. Esta caquexia parece estar producida por un exceso de citoquinas⁶, con aumento del factor liberador de corticotropina, un potente anorexígeno, que junto con las prostaglandinas suprime la producción del neuropéptido Y, agente orexígeno. Periféricamente hay proteólisis, retraso del vaciamiento gástrico, aumento de lipólisis⁷, y excesiva producción de lactato con pérdida de energía por inducción del ciclo de Cori hepático y periférico⁸.

La obstrucción biliar se asocia con importante reducción de la ingesta calórica, tanto en patología benigna como en tumoral⁹. Esto se comprobó tanto mediante evaluación subjetiva (test de Welch, alterado en 96% de los pacientes) como por cuantificación de la ingesta calórica (por debajo de las necesidades estimadas en 72%), y ambos se correlacionaron inversamente con la bilirrubina sérica. Los mismos autores demostraron un aumento de la ingesta espontánea tras drenaje biliar interno¹⁰. La bilirrubina, fosfatasa alcalina y colesteroquinina séricas fueron factores predictivos independien-

tes de ingesta calórica, con disminución significativa de sus cifras tras el drenaje. Las alteraciones nutricionales en estos pacientes estaban determinadas por la intensidad de la obstrucción, correlacionándose con elevación de CCK plasmática, disfunción hepática y edad¹¹. También otros autores han usado el índice de riesgo nutricional (NRI), fácil de utilizar, en pacientes con ictericia obstructiva¹². Un NRI < 83,5 se asoció significativamente con una mayor mortalidad y duración de hospitalización, aunque no con la tasa de complicaciones.

Cirugía y cambios anatómicos

Comentaremos en este apartado tan solo aquellos procedimientos que por su complejidad ocasionan cambios reseñables en la anatomía intraabdominal, y que son precisamente los utilizados en la patología más grave. Obviaremos por tanto los procedimientos más sencillos, como la colecistectomía, cirugía sobre la vía biliar sin derivación o derivaciones biliares sin utilización de yeyuno (ej. colédoco-duodenostomía), que no suelen precisar además, habitualmente, de ayunas prolongadas y soporte nutricional.

Entre las técnicas utilizadas en el páncreas las hay que comportan una resección total o parcial de la glándula, otras derivativas, y finalmente, algunas combinan resección y derivación.

La cirugía extensa de las vías biliares, en su porción distal es similar a la afectación de la cabeza del páncreas, es decir, duodenopancreatectomía (DP), y en su porción media y proximal comporta derivación bilioyeyunal (asociada o no a hepatectomía en vía biliar proximal).

Técnicas de cirugía pancreática

– *Pancreatectomía distal (caudal o corporocaudal)*. La pancreatectomía de la cola o cuerpo-cola de páncreas se utiliza en patología tumoral. La mayoría de los tumores malignos, adenocarcinomas ductales, están muy evolucionados cuando se diagnostican por dolor, siendo hasta ese momento silentes o dando muy pocos síntomas. Por tanto, la resección con intención curativa no es frecuente en ellos. Más frecuente es la pancreatectomía en tumores de dudosa estirpe o en neuroendocrinos. Cada vez es más frecuente el abordaje laparoscópico en estos tumores.

– *Pancreatectomía cefálica (con o sin duodenectomía) y total*. La pancreatectomía cefálica se describió en 1912 y 1935 por Kausch¹³ y Whipple¹⁴, inicialmente como un procedimiento en dos etapas. La duodenopancreatectomía cefálica comporta la exéresis de la cabeza pancreática junto con el duodeno y primeros centímetros de yeyuno, incluyendo el antro gástrico y la vesícula biliar con la vía biliar principal por encima de la desembocadura del cístico (fig. 1). Habitualmente, la reconstrucción se realiza con una sutura del remanente

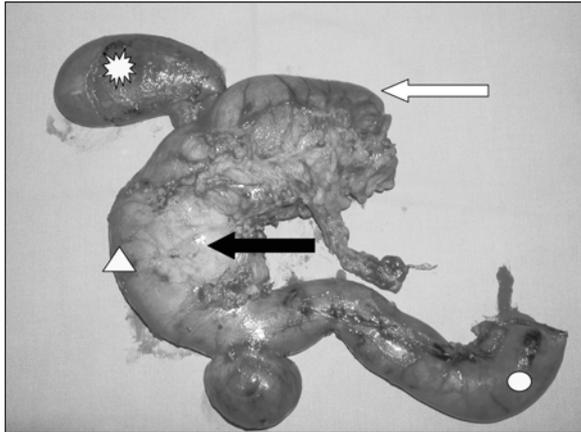


Fig. 1.—Pieza de duodenopancreatectomía cefálica. Nótase un divertículo en la rodilla inferior del duodeno. La flecha blanca apunta al antro gástrico. La flecha negra está sobre la cabeza pancreática. * Vesícula biliar. Δ Marco duodenal. ○ Primera asa de yeyuno.

pancreático a un asa de yeyuno, y en la misma asa se suturan también la vía biliar y el estómago. Se pueden utilizar dos asas de yeyuno para la reconstrucción. Existe también la opción de la pancreatogastrostomía, donde el páncreas se sutura al estómago. La modificación publicada por Traverso y Longmire en 1978¹⁵ consiste en la preservación pilórica, con anastomosis duodeno-yeyunal.

En la pancreatectomía total, toda la glándula se extirpa, generalmente con el duodeno y también el antro gástrico y la vía biliar con la vesícula (fig. 2).

— *Derivaciones pancreáticas y técnicas mixtas.* Se utilizan fundamentalmente en pancreatitis crónica (PC), para tratar el dolor. Cada vez es mayor la evidencia de neuropatía pancreática como origen del dolor en la PC y cáncer pancreático¹⁶. Un conjunto de factores bioquímicos, inflamatorios, neurales y genéticos permiten el desarrollo de la enfermedad¹⁷. La teoría alter-

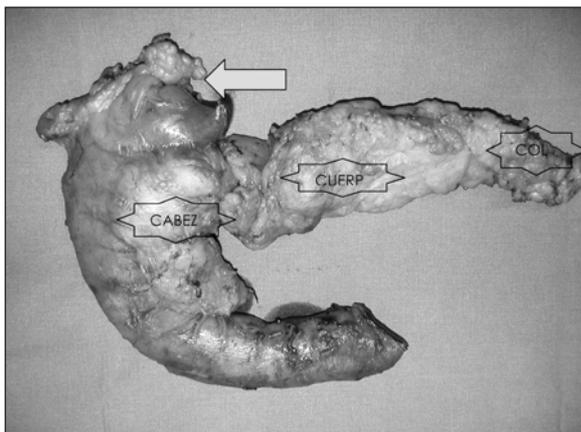


Fig. 2.—Pieza de duodenopancreatectomía total, con preservación pilórica. La flecha indica la línea de grapas de la sección duodenal postpilórica. Se observa la glándula pancreática en su totalidad, con la cabeza rodeada por el marco duodenal, el cuerpo y la cola. En este caso no se ha incluido el bazo en la resección.

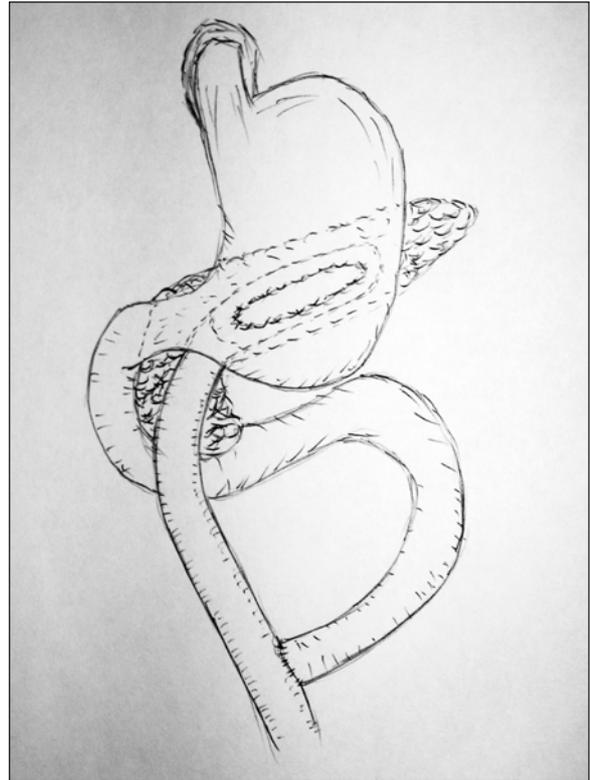


Fig. 3.—Wirsung-yeyunostomía de Partington-Rochelle.

nativa de hipertensión intraductal/intraparenquimatosa sugiere que el dolor se genera como resultado de presiones aumentadas en el sistema ductal y/o en el parénquima, y está fuertemente apoyada en los buenos resultados de los procedimientos de drenaje o derivaciones en el tratamiento quirúrgico de la PC¹⁸.

Están derivaciones pancreáticas sólo se pueden realizar cuando el sistema excretor principal (conducto de Wirsung) está suficientemente dilatado. Se desarrollaron fundamentalmente a partir de los años 50 del siglo pasado. Hay muy diversas técnicas, con pancreatectomía caudal (Puestow¹⁹, Lagrot²⁰), o sin ella (Partington-Rochelle²¹, Thal²²) (fig. 3).

También se han desarrollado técnicas cuya primera intención es la resección cefalopancreática en procesos inflamatorios y/o dolor por afectación de esta zona en PC, con derivación del resto de la glándula, y conservando el marco duodenal. Las más conocidas son las técnicas de Frey²³ y Beger²⁴.

Técnicas en cirugía biliar

— *Duodenopancreatectomía cefálica (DPC).* El procedimiento es el mismo que el descrito en patología pancreática maligna. Se utiliza en patología tumoral con afectación de tercio distal de vía biliar. En ocasiones puede haber afectación tumoral difusa del árbol biliar que obliga a hepatectomía, resección de vía biliar y DPC, pero esta indicación es excepcional (fig. 4).

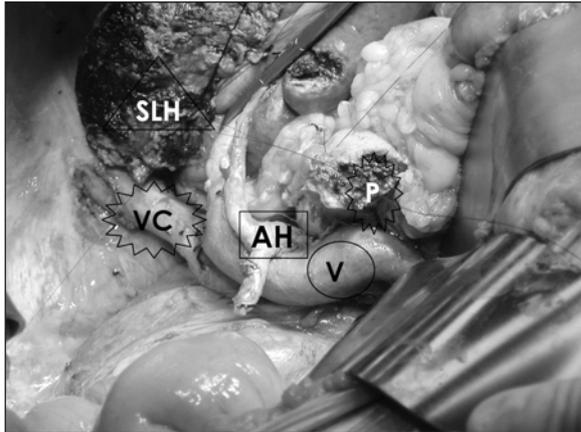


Fig. 4.—Colangiocarcinoma con afectación de vía biliar principal (VBP) desde el interior del páncreas hasta la confluencia de los hepáticos, y de las ramas segmentarias de segmentos IV-VIII. Se incluye resección de segmentos hepáticos I-IV-V-VI-VII-VIII, VBP y duodenopancreatectomía. SLH: sector lateral hepático. P: páncreas (cuerpo-cola). VCI: vena cava inferior. AH: arteria hepática, con el muñón de la arteria gastro-duodenal. VP: tronco de la vena porta, continuándose con su rama izquierda hacia el sector lateral hepático (segmentos II-III).

– *Hepático-yeyunostomía*. Consiste en la derivación de la confluencia biliar o de radicales biliares intrahepáticos (colangio-yeyunostomía) para drenar la bilis al intestino tras una cirugía resectiva de la vía biliar principal. Determina la desfuncionalización de 50-70 cm de yeyuno para la creación de un segmento de derivación generalmente en Y (“Y de Roux”) (fig. 5).

Cambios fisiopatológicos a corto y largo plazo

Las implicaciones de las pequeñas resecciones intestinales acompañantes en las técnicas descritas son despreciables en la inmensa mayoría de pacientes. En resecciones intestinales masivas, un remanente de un metro de intestino delgado no suele necesitar habitualmente soporte nutricional, y longitudes mucho menores pueden tener un proceso de adaptación hasta la autosuficiencia sin precisar nutrición parenteral con un protocolo de soporte adecuado²⁵. Asimismo, la desfuncionalización de asas de yeyuno de la longitud utilizada (50-70 cm) no comporta alteraciones absortivas en pacientes sin insuficiencia intestinal previa.

Sin embargo, las resecciones pancreáticas pueden ocasionar trastornos tanto por su componente exocrino como por el endocrino. Y estas alteraciones se hacen, lógicamente más evidentes, si hay predisposición previa como ocurre en la pancreatitis crónica, predisposición a la diabetes o enfermedad celíaca²⁶⁻²⁹. La insuficiencia exocrina podría estar influida en algunos casos por una pancreatoyeyunostomía obstruida, como se ha publicado recientemente³⁰. Algunos autores han realizado reanastomosis en este contexto, con buenos resultados funcionales, sin necesidad de enzimas sustitutivas y con frecuencia deposicional de 1-2/día³¹.

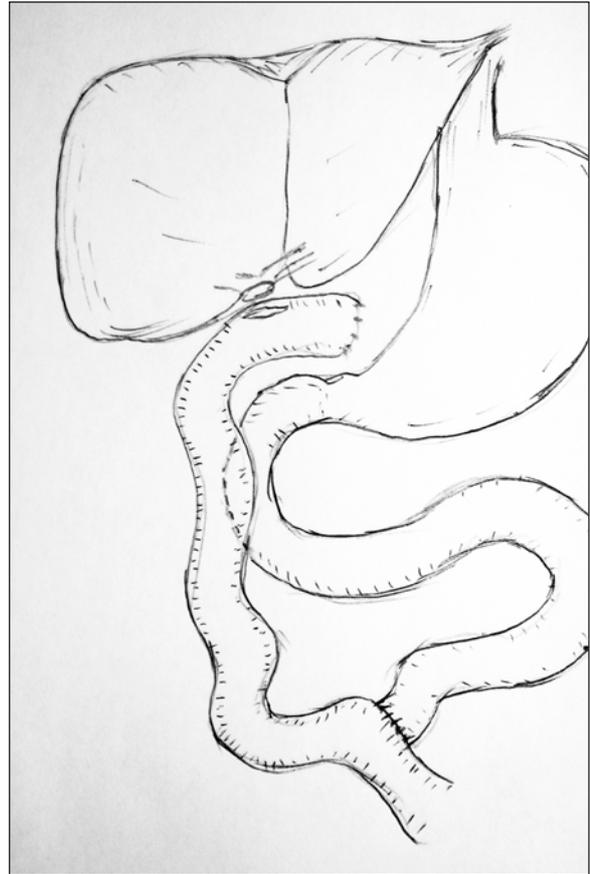


Fig. 5.—Hepático-yeyunostomía en “Y de Roux”. El asa de yeyuno ascendida se anastomosa con la vía biliar (en este caso en la confluencia de los hepáticos), y la anastomosis yeyuno-yeyunal se sitúa a 50-70 cm.

En un estudio francés reciente³² sobre 52 pacientes con DP, con un seguimiento medio de 75 meses se observa esteatorrea en 42% de ellos, con un 14,6% de diabetes. La asociación de esteatorrea fue mucho mayor con pancreatogastrostomía que con pancreatoyeyunostomía. En otro estudio más reciente aún³³, de Taiwan, no se observaron estas diferencias. Un total de 52,4% de los pacientes (sobre 42) desarrollaron insuficiencia exocrina, and 11,9% diabetes, sin diferencias entre ambos tipos de montaje. Tampoco hubo diferencias en tiempo de vaciamiento gástrico, hallazgos endoscópicos y cambios de diámetro del conducto pancreático. La reconstrucción pancreatoyeyunal se asoció a un mayor número de reintervenciones postoperatorias (17,4% vs 0%).

La preservación pilórica teóricamente es más fisiológica. Aunque la propia resección plantea alteraciones digestivas, podría mantener mejor la situación nutricional. En un estudio italiano³⁴, con un número bajo de pacientes, 13 con resección clásica (grupo A) y 13 con preservación (grupo B), se observó una frecuencia de trastornos subclínicos y alteración de la absorción en 61,5% y 69,2% de los pacientes respectivamente. Pero en cuatro pacientes del grupo A había un estado nutricional pobre, contra un estado satisfactorio en todos los del grupo B.

La pancreatitis crónica supone un escenario especial. Gran parte del resultado en estos pacientes depende de la afectación parenquimatosa previa a la cirugía y de si el origen es enólico y vuelven a beber. Así, el grupo de la Universidad de Ginebra³⁵ comprueba que la supervivencia de pacientes alcohólicos es de 51% a 10 años, contra 82% en no alcohólicos. La resección se acompañó de un 56% de diabetes, pero el estado nutricional a largo plazo fue similar en derivación y resección. Se observó ganancia ponderal en 47% de pacientes y la calidad de vida era de buena a excelente en 74%. Conclusiones similares extraen en la Clínica Mayo, con 484 pacientes tratados de 1976 a 1997³⁶. La supervivencia mayor se observó en derivación y la menor en pancreatectomía total. Los procedimientos de resección se acompañaron de mayor morbilidad temprana y tardía, más mortalidad preoperatoria y menor supervivencia. El alcohol supuso menor supervivencia.

Pero la resección cefalopancreática no necesariamente supone un deterioro de la situación clínica. Así en una publicación reciente de Taiwan³⁷, con 15 pacientes con resección de Whipple y montaje clásico de Child (un asa) por masa cefalopancreática, la función pancreática no se afectó, con una mejoría significativa de la calidad de vida.

Izbicki³⁸ compara las técnicas de Frey y Beger, ambas con preservación duodenal, con 22 pacientes en el primer grupo y 20 en el segundo. La mortalidad fue 0 y la morbilidad del 9 y 20% respectivamente. Hubo una disminución del dolor del 94% y del 95% respectivamente, y un incremento global del índice de calidad de vida global en ambos grupos. Las conclusiones en 1995 eran que ambos procedimientos eran igualmente seguros, y efectivos en relación con el dolor, mejoría de calidad de vida y control de complicaciones que afectan a órganos vecinos. No se vio deterioro de las funciones exo- y endocrinas. En un análisis posterior con 74 pacientes³⁹, y 104 meses de seguimiento medio, no se vieron diferencias en mortalidad tardía (32 vs 31%), calidad de vida global, dolor o insuficiencia exo- (78 vs 88%) o endocrina (60 vs 56%). La decisión de elegir una u otra técnica debería basarse en la experiencia del cirujano. Como el propio Frey⁴⁰ dice: el procedimiento ideal debería ser fácil de realizar, con baja morbi-mortalidad, liberación del dolor duradera y sin aumentar la insuficiencia endo- y exocrina. Y reconoce que tal intervención no existe.

También se ha comparado a largo plazo la intervención de Beger con la pancreatoduodenectomía con preservación pilórica⁴¹. No se encontraron diferencias en cuanto al control del dolor ni la función exocrina. Hubo más pérdida de apetito en los pacientes con preservación pilórica, pero no otras diferencias en calidad de vida. Hubo diabetes en 7/15 pacientes con intervención de Beger y 11/14 del grupo de PD. La conclusión era que tras 14 años, las ventajas iniciales de la intervención de Beger no eran ya evidentes.

La mayoría de los pacientes presentan pérdida de peso y trastornos digestivos, fundamentalmente dia-

rea, tras una DPC. Pero gran parte de estos síntomas van mejorando hasta desaparecer en unos meses. McLeod y cols., compararon 25 pacientes con PD con 25 pacientes con colecistectomía utilizando 6 instrumentos de medida de calidad de vida (CV)⁴². No hubo diferencias significativas, con un estado de bienestar cercano a la normalidad. Melvin y cols.⁴³ estudiaron la CV con el SF-36 en 45 pacientes con PD con preservación pilórica o gastrectomía, sin encontrar diferencias en el área mental, pero sí en las demás en beneficio de la preservación. Wenger y cols.⁴⁴ utilizaron el EORTC QLQ-30 para estudiar 48 pacientes con preservación²⁴ o gastrectomía²⁴. No hubo diferencias significativas globales, pero sí se vio una CV gastrointestinal mejor en las primeras semanas (6 a 36) en los pacientes con preservación. Huang y cols.⁴⁵, utilizaron una modificación del City of Hope Medical Center QOL Survey en 192 supervivientes de PD. La puntuación global en los 3 dominios (físico, psicológico y social) fue equivalente a pacientes con colecistectomía laparoscópica y controles. Pero fue menor en los dominios físico y psicológico en pacientes con PD (77% y 78%) comparados con pacientes colecistectomizados (83% y 82%; $p < 0,05$). Nguyen y cols.⁴⁶ utilizan el Functional Assessment of Cancer Therapy-Hepatobiliary QOL survey (FACT-Hep) en 105 pacientes de PD estándar y radical, sin encontrar diferencias significativas globales. Dada la mayor frecuencia de complicaciones en la cirugía radical y similar supervivencia en su experiencia, abogan por la PD con preservación pilórica y linfoadenectomía estándar.

La ingesta puede verse afectada tras una pancreatectomía. En un estudio inglés⁴⁷ sobre 15 pacientes tras 1 a 30 meses (mediana de 4) tras la intervención, se comprobó que la ingesta calórica mediana (estudiada durante una semana) era de 1.914 kcal/día (rango 1.154-2.804), un 88% (rango 56-154) de los requerimientos medios estimados (RME). La ingesta de grasa era baja (72 (60-123) g/día), la de proteínas adecuada [139% (99-219) RME]. Se observaron deficiencias de ingesta de vitamina D [17% (6-56) RME] y, en algunos pacientes de selenio [107% (19-203) RME]. Concluyen los autores que podría mejorarse la situación incrementando la ingesta de grasa, con suplementos enzimáticos si son necesarios. Podrían además necesitar vitamina D, y algunos, selenio.

La malabsorción produce dolor abdominal, esteatorrea y pérdida de peso que puede ser muy debilitante. El uso de dosis efectivas de suplementos de enzimas pancreáticas es esencial en pacientes sintomáticos. Sin embargo, aún así un 30% de pacientes tienen evidencia de esteatorrea⁴⁸. La completa erradicación de la misma no es posible actualmente, incluso con los mejores agentes⁴⁸. Sin embargo, en la mayoría de los casos no es necesario limitar la ingesta de grasas⁴⁹. La liberación de 20.000-30.000 U de lipasas en el duodeno parece una dosis óptima para corregir la esteatorrea. La acidez es un factor importante, por lo que se utilizan preparaciones ácido-resistentes e inhibidores de la bomba de pro-

tones o anti-H2. Se ha comprobado en estudios aleatorizados la utilidad de los preparados enzimáticos para mejorar la malabsorción^{50,51}. No obstante, es importante descartar sobrecrecimiento bacteriano en no respondedores al tratamiento enzimático^{52,53}.

Se ha comprobado una reducción significativa de la capacidad secretora de colecistoquinina (CCK) y secreción postprandial de CCK tras intervención de Whipple⁵⁴. En el mismo estudio, se vio que tras DP con preservación pilórica esta capacidad secretora no estaba afectada, aunque la respuesta postprandial estaba significativamente reducida. En estos pacientes, los niveles plasmáticos de CCK en ayunas estaban significativamente elevados, apuntando a la ausencia de inhibición de la secreción de CCK por enzimas intraluminales. Sin embargo, tras pancreatometomía distal la capacidad secretora de CCK no se vio afectada.

También se ha estudiado el polipéptido pancreático (PP) en la pancreatitis crónica (PC) y tras cirugía pancreática⁵⁵. En la PC los niveles basales y tras estimulación con bombesina estaban reducidos si había insuficiencia exocrina. La secreción de PP estimulada por ingesta estaba significativamente reducida en presencia o no de insuficiencia exocrina. En los pacientes con resección cefalopancreática los niveles de PP basales y estimulados estaban significativamente reducidos.

Complicaciones en cirugía biliopancreática y estado nutricional

Las dos complicaciones más temidas tras cirugía pancreática son la hemorragia y la fístula pancreática⁵⁶. La mayoría de pacientes con hemorragia tienen complicaciones sépticas. Infección y fistulización tienen relación con el estado nutricional. En un análisis multivariante reciente sobre factores de riesgo de fístula pancreática tras pancreatometomía distal en 132 pacientes, el único factor significativo fue la malnutrición caracterizada como un IRN (índice de riesgo nutricional) ≤ 100 ⁵⁷. En otro estudio con un número parecido de pacientes (175), los dos factores predictivos en el análisis multivariante fueron la no ligadura electiva del conducto pancreático y la sección en el cuerpo del páncreas⁵⁸. El tratamiento fue conservador en 95% (38/40), reinterviniéndose sólo 2 pacientes. Este estudio, retrospectivo, no tuvo en cuenta la situación nutricional ni el IMC, que en un estudio previo sí tuvo relación con la incidencia de fístula pancreática (IMC > 25 kg/m² como factor de riesgo de complicación intraabdominal en análisis univariante)⁵⁹.

En una publicación reciente se analizan los factores de riesgo de fístula pancreática postoperatoria en pancreatometomía distal en pancreatitis crónica, en 91 pacientes intervenidos entre 1995 y 2003⁶⁰. El volumen de drenado se asoció en análisis multivariante a la creatinina sérica, historia de intervención intraabdominal, dilatación del conducto pancreático en el lado derecho, colecistectomía sincrónica y albúmina sérica. La con-

centración de amilasa del drenaje se relacionó con la creatinina, nitrógeno ureico sanguíneo, nutrición parenteral preoperatoria y fosfatasa alcalina sérica.

El mismo grupo de trabajo tiene una publicación específicamente sobre el efecto de la malnutrición en la mortalidad tras cirugía por pancreatitis crónica⁶¹. Para ello estudiaron 313 pacientes con pancreatoyeyunostomía (PY) (152), duodenopancreatometomía (78) o pancreatometomía distal (PD) (83). Se utilizaron el Subjective Global Assessment, Nutritional Risk Index e Instant Nutritional Assessment para evaluar el estado nutricional. Estableciendo una media de los 3 índices clasificaron los pacientes en bien nutridos (101), leve (91), moderada (94) y gravemente desnutridos (27). La desnutrición se acompañó de un aumento de frecuencia de las complicaciones postoperatorias: PY (bien nutridos 14%, leve 25%, moderada 31%*, grave 50%*), DP (bien nutridos 44%, leve 44%, moderada 60%, grave 88%*), PD (bien nutridos 17%, leve 13%, moderada 30%, grave 55%*) (*p < 0,045 vs bien nutridos). Una albúmina sérica baja también aumentó la morbilidad operatoria, y ésta se manifestó por una mayor frecuencia de infecciones y estancia en UCI. El índice de masa corporal y la pérdida de peso no contribuyeron al resultado.

Un trabajo californiano estudia específicamente la influencia de la edad ≥ 75 años en relación con pancreatometomía⁶². Los pacientes mayores requirieron con mayor probabilidad ingreso en UCI, tuvieron más complicaciones cardíacas y mayor compromiso nutricional y funcional. En un 48% fueron dados de alta con yeyunostomía y reingresaron malnutridos en un 17% de casos.

Manejo nutricional perioperatorio en cirugía de vía biliar y páncreas

En líneas generales, de la experiencia acumulada en los últimos decenios en el manejo perioperatorio de los pacientes con cirugía gastrointestinal extensa se desprende la conveniencia del soporte nutricional en cirugía pancreatobiliar. Trataremos de ver sin embargo en qué pacientes está indicado, en relación con su situación nutricional previa y cuál puede ser el tipo de nutrición más aconsejable.

Se han llevado a cabo pocos estudios metabólicos en pacientes con trastornos pancreáticos, y se utiliza poco tiempo en corregir la malnutrición preoperatoria⁶³. No hay gran cantidad de publicaciones sobre el soporte nutricional en el tratamiento de las neoplasias pancreatobiliares, y las conclusiones que se extraen pueden resultar conflictivas. El campo de la pancreatitis aguda, más específico, se ve en otro capítulo de este mismo número.

Se ha comprobado que el gasto energético basal en pacientes con cáncer pancreático es un 33% mayor del normal⁶⁴. En el cáncer hay trastornos del metabolismo graso y de carbohidratos, difíciles de corregir a menos que se controle el tumor⁶⁵. La administración de calorías por sí sola no corrige la situación⁶⁵. Sin embargo, la

nutrición perioperatoria parece recomendable para prevenir complicaciones⁶⁶, como la translocación bacteriana⁶⁷ y las infecciones⁶⁸, y existe cierto consenso sobre su conveniencia⁶⁹.

En nuestro país, ya en 1990 encontramos un estudio retrospectivo sobre 33 pacientes⁷⁰ en relación con el uso de nutrición parenteral tras DP, comparando su uso rutinario con el de necesidad. Hubo menor morbilidad (38 vs 75%), mortalidad (0 vs 7) y estancia hospitalaria en el grupo de uso rutinario. Los autores concluían que el uso de NPT es necesario para mejorar la morbi-mortalidad y disminuir la estancia. Un trabajo posterior retrospectivo de Crucitti y cols., en Italia⁷¹ sobre 101 pacientes con resección pancreática en los que se estudiaron factores pronósticos, no pudo demostrar relación entre estado nutricional preoperatorio y resultados. Por la misma época, Di Carlo y cols.⁷² publican un trabajo en el que comparan 3 pautas de nutrición postoperatoria en 100 pacientes: enteral estándar, inmunonutrición enteral (enriquecida con arginina, ácidos grasos omega-3 y RNA) y parenteral. Hubo complicaciones en 40%, 33% y 59% de pacientes respectivamente. La gravedad de las complicaciones infecciosas fue significativamente mayor en el grupo de parenteral. La estancia hospitalaria fue de 17,8/16,3/19,3 días, también con diferencia estadísticamente significativa. Los autores concluían que con nutrición enteral se podía conseguir el objetivo nutricional en pacientes con duodenopancreatectomía, y que la inmunonutrición parecía mejorar los resultados.

De un modo similar, Shirabe y cols.⁷³, en 1997, compararon tras aleatorización NE y NP en pacientes con resección hepática, sin encontrar diferencias en parámetros nutricionales (RBP, transferrina, prealbúmina, 3-metilhistidina). Pero sí las hubo en parámetros inmunológicos como el recuento linfocitario, respuesta a PHA y actividad "natural-killer". Y la incidencia de complicaciones infecciosas fue del 3% en el grupo de NE y 31% en el de NP.

Un estudio canadiense⁷⁴ posterior compara mediante un modelo de pancreatometría parcial los efectos de la nutrición yeyunal con una fórmula elemental y otra polimérica inmuno-mejorada sobre la función pancreática exocrina. Para ello se utilizó un catéter de nutrición yeyunal y un stent pancreático exteriorizado para extraer las secreciones pancreáticas en los pacientes pancreatometrizados, que fueron aleatorizados. El test de estimulación con secretina demostró reserva pancreática significativa en todos los pacientes. Hubo un ligero aumento de la secreción con ambos tipos de nutrición en comparación con el estado basal e infusión de dextrosa. Pero no hubo diferencias significativas en la secreción con ambos tipos de nutrición.

En los últimos años también se está estudiando el papel de los probióticos y simbióticos en la nutrición perioperatoria. Asumiendo que la fibra y los probióticos son efectivos en prevenir la translocación bacteriana^{66,75}, se espera un efecto protector contra las infecciones bacterianas postoperatorias. En un ensayo

prospectivo aleatorizado sobre 172 pacientes con cirugía abdominal mayor o trasplante hepático⁷⁵, se estudió la incidencia de infecciones bacterianas según recibieran nutrición enteral o parenteral convencional, enteral con fibra y *Lactobacillus plantarum* 299 y enteral con fibra y lactobacilos inactivados por calor (placebo). La incidencia de infección bacteriana fue de 31%, 4% y 13% respectivamente, en pacientes con cirugía hepática, gástrica o pancreática. La diferencia entre el primer y segundo grupo fue significativa, como también lo fue el tiempo de tratamiento antibiótico. Un estudio japonés posterior compara la nutrición enteral estándar con la enriquecida con simbióticos en pacientes con cáncer biliar sometidos a hepatectomía⁷⁶. La incidencia de complicaciones infecciosas fue de 19% (4/21) en el grupo de simbióticos y de 52% (12/23) en el control ($p < 0,05$).

En opinión de S. Bengmark⁶⁶, hay 5 principios que se deben respetar si se quiere que la NE sea inmunoestimuladora: institución inmediata (si es posible preoperatoria), inclusión de fibra, evitar grasas saturadas, preservación de flora comensal y considerar los antioxidantes (vitamina C, glutatión...).

Las guías clínicas de la ESPEN (European Society of Parenteral and Enteral Nutrition) sobre NE en Cirugía incluyendo Trasplante de Organos⁷⁷ intentan dar recomendaciones basadas en evidencia y están desarrolladas por un grupo de expertos interdisciplinario sobre estándares oficiales aceptados y se basan en las publicaciones relevantes desde 1980. Se discutieron y aceptaron en una conferencia de consenso, y se basan en la "recuperación facilitada postoperatoria" o ERAS (enhanced recovery of patients after surgery): evitar períodos prolongados de ayunas preoperatorios, reinstauración de alimentación oral temprana, integración de la nutrición en el manejo general del paciente, control metabólico, corrección de factores que exacerban el catabolismo relacionado con el estrés o que afectan a la función gastrointestinal y movilización precoz. La NE estaría indicada incluso en pacientes sin evidente desnutrición, si se prevé que no podrá comer durante más de 7 días, también si no pueden mantener una ingesta por encima del 60% de la ingesta recomendada durante más de 10 días. En estas circunstancias el soporte nutricional debería empezar sin retraso. El retraso de la cirugía por NE preoperatoria es recomendable en pacientes con riesgo nutricional grave, definido como al menos uno de los siguientes criterios: pérdida de peso > 10-15% en 6 meses, IMC < 18,5 kg/m², grado C de evaluación global subjetiva, albúmina sérica < 30 g/l (sin evidencia de disfunción hepática o renal).

La variabilidad de protocolos nutricionales, objetivos y resultados, y el escaso número de estudios hacen inviable un meta-análisis formal sobre la nutrición perioperatoria en cirugía pancreatobiliar. Sin embargo, tomando como paradigma de intervención mayor en este campo la DP sí se puede efectuar una revisión sistemática como recientemente han hecho Goonetilleke y Siriwardena⁷⁸. Para ello revisaron las bases de datos

de MEDLINE y EMBASE, obteniendo 10 publicaciones que estudiaban el soporte nutricional en pacientes con PD. Obtuvieron 4 estudios sobre soporte nutricional en pacientes con DP y neoplasia, dos de ellos controlados-aleatorizados^{79,80}, uno prospectivo observacional⁸¹ y otro retrospectivo⁸². En total agrupaban 571 pacientes, 22,4% con NPT, 35,2% con NE, 12,4% con inmuno NE, y 29,9% controles. La pérdida de peso previa a la cirugía fue de 3,9-7,1%, y casi dos tercios de los pacientes presentaron ictericia preoperatoria. La duración del soporte nutricional fue de 10,5-12,7 días. No había uniformidad en la descripción de morbilidad pero la NPT se asoció a una mayor mortalidad y estancia hospitalaria. En un estudio⁸¹, la NE postoperatoria retrasó significativamente el vaciamiento gástrico en comparación con los controles.

Se estudiaron también 5 publicaciones sobre soporte nutricional en pacientes con resección de tumores gastrointestinales que incluían neoplasias pancreáticas, todas ellas estudios controlados aleatorizados⁸³⁻⁸⁷, 3 de ellos procedentes del mismo centro⁸⁵⁻⁸⁷. Incluían 671 pacientes, 217 (32,3%) con resección pancreática. El estudio de Heslin y cols.⁸³, que incluía 86 pacientes con neoplasias pancreáticas y 11 de vía biliar, no encontró diferencias en morbilidad o estancia hospitalaria entre el grupo control y el tratado con inmunoEN. Daly y cols.⁸⁴ comprobaron una disminución de las complicaciones infecciosas con inmunoNE en relación con NE estándar. El primer estudio de Braga y cols.⁸⁵, de 1996, con 28 pancreatectomías de 60 pacientes tumorales, encontró mejoría de parámetros inmunológicos sin diferencias en complicaciones infecciosas, utilizando 3 brazos de estudio (NPT, NE, inmunoNE). En el segundo estudio⁸⁶, 1999, con 22 neoplasias pancreáticas de 171 casos, hubo una reducción del 16% de complicaciones infecciosas, con menor estancia hospitalaria (inmunoNE pre- y postoperatoria, NE pre- y postoperatoria). Por último, en el estudio de 2002⁸⁷, con 3 brazos de estudio (pre- y post inmunoNE, pre- inmuno NE y postNE, y postop NE), hubo reducción de complicaciones infecciosas y estancia en el primer brazo del estudio. Un último estudio controlado⁸⁸ comparaba la NE postoperatoria con NE cíclica, con parada de infusión de medianoche a las 6 de la mañana. El número de días hasta una dieta normal fue significativamente menor en la NE cíclica, demostrándose que ésta interfiere menos con el vaciamiento gástrico.

Los resultados generales obtenidos fueron que el porcentaje de pérdida de peso preoperatorio fue similar en todos los estudios, que la NPT postoperatoria rutinaria se asoció a mayor incidencia de complicaciones, mientras que la NE redujo las infecciosas, y que la NE cíclica se asoció a menor incidencia de retraso de vaciamiento gástrico. Las conclusiones de los autores eran que los pacientes sometidos a DP están desnutridos al intervenir, por lo que presentan una ventana terapéutica preoperatoria, que la NPT rutinaria no es beneficiosa y que la NE postope-

rioria, de administración cíclica parece ser la pauta óptima.

Un trabajo posterior no recogido en esta revisión es un ensayo aleatorizado sobre el uso de sonda de doble luz de gastroeyunostomía en pacientes con PD⁸⁹. En él se comprobó su seguridad, disminución de la estancia media y también de los gastos de hospitalización. Sobre 36 pacientes, 12 de ellos controles, hubo gastroparesia en 25% de los controles y ninguno de los pacientes con sonda de doble luz.

Encuesta sobre nutrición postoperatoria en cirugía pancreatobiliar

Se envió una sencilla encuesta con 18 preguntas en relación con hábitos en el soporte nutricional perioperatorio en cirugía pancreatobiliar y casuística, a 33 unidades en España. Contestaron 25 de ellas (ver lista en agradecimientos), siendo los resultados más apreciables los siguientes:

La mediana de cirugías pancreáticas realizadas en un año por los diferentes servicios de cirugía encuestados fue de 20 (IC 95%: 19,2-30,7), de cirugías biliares malignas fue de 12 (IC 95%: 10,28-15,99) y de cirugías biliares benignas fue 30,64 (IC 95%: 6,3-54,9).

En un 69,6% no utilizaban ningún soporte nutricional previo a la cirugía. Un 26,1% sí lo utilizaban a veces (pacientes muy desnutridos,...) y sólo un 4,3% utilizaban la nutrición preoperatoria de forma habitual.

El tiempo medio de ayuno preoperatorio era de 8,35 horas (DE: 3,89) con un rango entre 6 y 24 horas.

Respecto a la nutrición postoperatoria tras cirugía pancreática el 78,3% de los encuestados utilizaban algún tipo de soporte nutricional postoperatorio, siendo la NPT la más empleada (82,6%). Por el contrario, la nutrición enteral postoperatoria, bien mediante sonda nasoyeyunal o yeyunostomía, fue utilizada tan sólo por el 21,7% de los servicios quirúrgicos.

Similar situación encontramos en relación con el uso de soporte nutricional postoperatorio tras cirugía biliar maligna (el 52,2% de los encuestados utilizaban algún tipo de soporte nutricional postoperatorio, siendo la NPT la más empleada (81%). Por el contrario, la nutrición enteral postoperatoria, bien mediante sonda nasoyeyunal o yeyunostomía, fue utilizada tan sólo por el 20% de los servicios quirúrgicos).

Por el contrario, tras la cirugía biliar benigna sólo el 18,2% de los encuestados utilizaban algún tipo de soporte nutricional postoperatorio siendo la NPT la más empleada (50%). La nutrición enteral postoperatoria, bien mediante sonda nasoyeyunal o yeyunostomía, fue utilizada tan sólo por el 5,4% de los servicios quirúrgicos.

En la tabla I se recoge el tiempo de administración de NE y NPT en las distintas indicaciones. En la tabla II se expresa el tiempo de inicio de la tolerancia a líquidos y sólidos tras las cirugías.

Tabla I*Soporte nutricional postoperatorio (días de administración)*

	<i>N enteral</i>			<i>NPT</i>		
	<i>Media</i>	<i>DE</i>	<i>rango</i>	<i>Media</i>	<i>DE</i>	<i>rango</i>
Cirugía páncreas	5,9	0,876	5-7	6,68	2,102	2-12
Cx biliar maligna	5,4	1,236	3-7	6,47	2,71	3-15
Cx biliar benigna	3,5	2,258	0-6	4,83	1,472	3-6

Tabla II*Inicio tolerancia oral tras cirugía biliopancreática (días)*

	<i>Líquidos</i>			<i>Sólidos</i>		
	<i>Media</i>	<i>IC 95%</i>	<i>Mediana</i>	<i>Media</i>	<i>IC 95%</i>	<i>Mediana</i>
Cirugía páncreas	4,14	3,3-4,9	4	6,05	5,2-6,8	6
Cx biliar maligna	3,6	2,8-4,4	3,5	5,09	4,1-6,0	5
Cx biliar benigna	2,8	2,2-3,4	3	4,09	3,4-4,7	4

Conclusiones

- Un alto porcentaje de pacientes con cirugía pancreatobiliar grave están desnutridos, por lo que se beneficiarán de soporte nutricional.
- Las alteraciones anatómo-fisiológicas derivadas de la cirugía pueden ocasionar una malabsorción, fundamentalmente de grasas. En estos casos, habrá que utilizar enzimas pancreáticas para mejorar la situación.
- Los trabajos publicados muestran un mayor número de complicaciones con el uso de NPT rutinaria en duodenopancreatectomía.
- La experiencia reciente con NE apunta a una reducción de las complicaciones infecciosas. La NE cíclica parece asociarse a menor incidencia de retraso de vaciamiento gástrico.
- En España, en este momento, la NPT es el soporte más utilizado en cirugía pancreatobiliar. La nutrición enteral sólo se utiliza en la cuarta parte de los centros.

Agradecimientos

Queremos agradecer su colaboración a los siguientes cirujanos y centros que han contestado a la encuesta sobre nutrición perioperatoria en cirugía pancreatobiliar: A. Barrera (Hospital del Río Hortega, Valladolid), D. Casanova (Hospital Marqués de Valdecilla, Santander), E. Cugat (Hospital Mutua de Terrassa), J. Fabregat (Hospital de Bellvitge, Barcelona), D. Garrote (Hospital Virgen de las Nieves, Granada), M. A. Gómez (Hospital Virgen del Rocío, Sevilla), I. González-Pinto (Hospital Central de Asturias, Oviedo), L. Grande (Hospital del Mar, Barcelona), J. Herrera (Hos-

pital de Navarra, Pamplona), S. López Ben (Hospital Trueta, Gerona), P. López Cillero (Hospital Reina Sofía, Córdoba), J. L. García Sabrido (Hospital Gregorio Marañón, Madrid), E. Marqués (Hospital Virgen de la Luz, Cuenca), E. Martín (Hospital de La Princesa, Madrid), J. C. Meneu (Hospital Doce de Octubre, Madrid), J. Ortiz de Urbina (Hospital de Cruces, Bilbao), F. Pardo (Clínica Universitaria de Navarra, Pamplona), F. Pereira (Hospital de Fuenlabrada, Madrid), V. Sánchez Turrión (Hospital Puerta de Hierro, Madrid), J. Santoyo (Hospital Carlos Haya, Málaga), A. Soriano (Hospital Virgen de la Candelaria, Sta. Cruz de Tenerife), E. Tejero (Hospital Clínico, Zaragoza), E. Varo (Hospital de Santiago, Santiago de Compostela), E. Vicente (Hospital Madrid Norte Sancharro).

Referencias

1. Thompson W, Ravdin IS, Frank IL. Effect of hypoproteinemia on wound disruption. *Arch Surg* 1938; 36:500-8.
2. Mulholland JH, Tui C, Wright AM, Vinci VJ. Nitrogen metabolism, caloric intake and weight loss in postoperative convalescence. *Ann Surg* 1943; 117:512-34.
3. Higashiguchi T, Kita T, Noguchi T, Kawarada Y, Mizumoto R. Importance of nutritional management for the treatment of carcinoma of the pancreas. *Gan To Kagaku Ryoho* 1988; 15:847-53.
4. Halliday AW, Benjamin IS, Blumgart LH. Nutritional risk factors in major hepatobiliary surgery. *J Parent Enteral Nutr.* 1988; 12:43-8.
5. Hotta T, Kobayashi Y, Taniguchi K y cols. Evaluation of postoperative nutritional state after hepatectomy for hepatocellular carcinoma. *Hepatogastroenterol* 2003; 50:1511-6.
6. Morley JE, Thomas DR, Wilson M-M G. Cachexia: pathophysiology and clinical relevance. *Am J Clin Nutr* 2006; 83:735-43.
7. Ramos EJ, Suzuki S, Marks D, Inui A, Asakawa A, Meguid MM. Cancer anorexia-cachexia syndrome: cytokine and neuropeptides. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2004; 7:427-34.

8. Inui A. Cancer anorexia-cachexia syndrome: current issues in research management. *CA Cancer J Clin* 2002; 52:72-91.
9. Andicoberry B, Padillo FJ, Gómez-Álvarez M y cols. Evaluación de la anorexia en enfermos con obstrucción de la vía biliar. *Nutr Hosp* 1999; 14:38-43.
10. Padillo FJ, Andicoberry B, Naranjo A, Miño G, Pera C, Sitges-Serra A. Anorexia and the effect of internal biliary drainage on food intake in patients with obstructive jaundice. *J Am Coll Surg* 2001; 192:584-90.
11. Padillo FJ, Andicoberry B, Muntane J y cols. Factors predicting nutritional derangements in patients with obstructive jaundice: multivariate analysis. *World J Surg* 2001; 25:413-8.
12. Clugston A, Paterson HM, Yuill K, Garden OJ, Parks RW. Nutritional risk index predicts a high-risk population in patients with obstructive jaundice. *Clin Nutr* 2006; 25:949-54.
13. Kausch W. Das Carcinom der papilla duodeni und seine radikale Entfernung. *Beitr Z Clin Chir* 1912; 78:439-486.
14. Whipple AO y cols. Treatment of carcinoma of the ampulla of Vater. *Ann Surg* 1935; 102:763-779.
15. Traverso LW, Longmire WP Jr. Preservation of the pylorus in pancreaticoduodenectomy. *Surg Gynecol Obstet* 1978; 146:959-62.
16. Ceyhan GO, Michalski CW, Demir IE, Müller MW, Friess H. Pancreatic pain. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2008; 22: 31-44.
17. Behrman SW, Fowler ES. Pathophysiology of chronic pancreatitis. *Surg Clin North Am* 2007; 87:1309-24.
18. Sakorafas GH, Tsiotou AG, Peros G. Mechanisms and natural history of pain in chronic pancreatitis: a surgical perspective. *J Clin Gastroenterol* 2007; 41:689-99.
19. Puestow CB, Gillesby WJ. Retrograde surgical drainage of pancreas for chronic relapsing pancreatitis. *Arch Surg* 1958; 76:898-907.
20. Lagrot M. Pancreatico-jejunostomie après pancreatectomie distal pour lithiase du canal de Wirsung. *Arch F Mal App Dig* 1957; 46:487-9.
21. Partington PF, Rochelle REL. Modified Puestow procedure for retrograde drainage of the pancreatic duct. *Ann Surg* 1960; 152: 1037-43.
22. Thal AP. A technique for drainage of the obstructed pancreatic duct. *Surgery* 1962; 51:313-6.
23. Beger H, Krautzberger W, Gogler H. Resection de la tête du pancréas (pancréatectomie céphalique) avec conservation du duodénum dans les pancréatites chroniques, tumeurs de la tête du pancréas et décompression de la voie biliaire. *Chirurgie* 1981; 107:597-604.
24. Frey CF, Smith GJ. Description and rationale of a new operation for chronic pancreatitis. *Pancreas* 1987; 2:701-7.
25. Leyva-Martínez S, Fernández-Lloret S, Martín-Ruiz JL. Massive intestinal resection. Nutritional adaptation process. *Nutr Hosp* 2007; 22:616-20.
26. MacGowan DJL, Hourihane DO, Tanner WA, O'Morain C. Duodeno-jejunal adenocarcinoma as a first presentation of celiac disease. *J Clin Pathol* 1996; 49:602-604.
27. Gebrayel N, Conlon K, Shike M. Coeliac disease diagnosed after pancreaticoduodenectomy. *Eur J Surg* 2000; 166:742-3.
28. Stone CD, Klein S, McDoniel K, Davidson NO, Prakash C, Strasberg SM. Celiac disease unmasked after pancreaticoduodenectomy. *J Parent Enteral Nutr.* 2005; 29:270-1.
29. Maple JT, Pearson RK, Murray JA, Kelly DG, Lara F, Fan AC. Silent celiac disease activated by pancreaticoduodenectomy. *Dig Dis Sci* 2007; 52:2140-4.
30. Nordback I, Parviainen M, Piironen A, Rätty S, Sand J. Obstructed pancreaticojejunostomy partly explains exocrine insufficiency after pancreatic head resections. *Scand J Gastroenterol* 2007; 42:263-70.
31. Miura F, Takada T, Amano H y cols. Repeated pancreatectomy after pancreaticoduodenectomy. *J Gastrointest Surg* 2007; 11: 179-86.
32. Rault A, SaCunha A, Klopfenstein D y cols. Pancreaticojejunal anastomosis is preferable to pancreaticogastrostomy after pancreaticoduodenectomy for longterm outcomes of pancreatic exocrine function. *J Am Coll Surg* 2005; 201:239-44.
33. Fang WL, Su CH, Shyr YM y cols. functional and morphological changes in pancreatic remnant after pancreaticoduodenectomy. *Pancreas* 2007; 35:361-5.
34. Crucitti F, Doglietto G, Bellantone R y cols. Digestive and nutritional consequences of pancreatic resections. The classical vs the pylorus-sparing procedure. *Int J Pancreatol* 1995; 17:37-45.
35. Bühler L, Schmidlin F, De Perrot M, Borst F, Mentha G, Morel P. Long-term results after surgical management of chronic pancreatitis. *Hepatogastroenterol* 1999; 46:1986-9.
36. Sakorafas GH, Farnell MB, Farley DR, Rowland CM, Sarr MG. Long-term results after surgery for chronic pancreatitis. *Int J Pancreatol* 2000; 27:131-42.
37. Chen HM, Jan YY, Chao TC, Hwang TL, Chen MF. Pancreatoduodenectomy for chronic pancreatitis with an inflammatory mass of pancreatic head: preoperative and postoperative functional assessment. *Hepatogastroenterol* 2003; 50:2213-7.
38. Izbicki JR, Bloechle C, Knoefel WT, Kuechler T, Binmoeller KF, Broelsch CE. Duodenum-preserving resection of the head of the pancreas in chronic pancreatitis. A prospective, randomized trial. *Ann Surg* 1995; 221:350-8.
39. Strate T, Taherpour Z, Bloechle C y cols. Long-term follow-up of a randomized trial comparing the Beger and Frey procedures for patients suffering from chronic pancreatitis. *Ann Surg* 2005; 241:591-8.
40. Frey CF, Mayer KL. Comparison of local resection of the head of the pancreas combined with longitudinal pancreaticojejunostomy (Frey procedure) and duodenum-preserving resection of the pancreatic head (Beger procedure). *World J Surg* 2003; 27:1217-30.
41. Müller MW, Friess H, Martin DJ, Hinz U, Dahmen R, Büchler MW. Long-term follow-up of a randomized clinical trial comparing Beger with pylorus-preserving Whipple procedure for chronic pancreatitis. *Br J Surg* 2007; Oct 12.
42. McLeod RS, Taylor BR, O'Connor BI y cols. Quality of life, nutritional status, and gastrointestinal hormone profile following the Whipple procedure. *Am J Surg* 1995; 169:179-85.
43. Melvin WS, Buckers KS, Muscarella P y cols. Outcome analysis of long-term survivors following pancreaticoduodenectomy. *J Gastrointest Surg* 1998; 2:72-8.
44. Wenger FA, Jacobi CA, Haubold K y cols. Gastrointestinal quality of life after duodenopancreatectomy in pancreatic cancer. Preliminary results of a prospective-randomized trial: PD vs PPPD. *Chirurg* 1999; 70:1454-9.
45. Huang JJ, Yeo CJ, Sohn TA y cols. Quality of life and outcomes after pancreaticoduodenectomy. *Ann Surg* 2000; 231:890-8.
46. Nguyen TC, Sohn TA, Cameron JL y cols. Standard vs radical pancreaticoduodenectomy for periampullary adenocarcinoma: a prospective, randomized trial evaluating quality of life in pancreaticoduodenectomy survivors. *J Gastrointest Surg* 2003; 7:1-11.
47. Maskell C, Daniels P, Johnson CD. Dietary intake after pancreatectomy. *Br J Surg* 1999; 86:323-6.
48. Ghaneh P, Neoptolemos JP. Pancreatic exocrine insufficiency following pancreatic resection. *Digestion* 1999; 60(Supl. 1): 104-10.
49. Bini L, Fantini L, Pezzilli R y cols. Medical therapy of malabsorption in patients with head pancreatic resection. *JOP* 2007; 8:151-5.
50. Van Hoozen CM, Peeke PG, Taubeneck M, Frey CF, Halsted CH. Efficacy of enzyme supplementation after surgery for chronic pancreatitis. *Pancreas* 1997; 14:174-80.
51. Neoptolemos JP, Ghaneh P, Andren-Sandberg A y cols. Treatment of pancreatic exocrine insufficiency after pancreatic resection. Results of a randomized, doubleblind, placebo-controlled, crossover study of high vs standard dose pancreatin. *Int J Pancreatol* 1999; 25:171-80.
52. Casellas F, Guarner L, Vaquero E, Antolín M, De Gracia X, Malagelada JR. Hydrogen breath test with glucose in exocrine pancreatic insufficiency. *Pancreas* 1998; 16:481-6.
53. Trespi E, Ferrieri A. Intestinal bacterial overgrowth during chronic pancreatitis. *Curr Med Res Opin* 1999; 15:47-52.
54. Eddes EH, Masclee AA, Gielkens HA y cols. Cholecystokinin secretion in patients with chronic pancreatitis and after different types of pancreatic surgery. *Pancreas* 1999; 19:119-25.

55. Eddes EH, Verkijk M, Gielkens HA y cols. Pancreatic polypeptide secretion in patients with chronic pancreatitis and after pancreatic surgery. *Int J Pancreatol* 2001; 29:173-80.
56. De Castro SM, Busch OR, Gouma DJ. Management of bleeding and leakage after pancreatic surgery. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2004; 18:847-64.
57. Sierzega M, Niekowal B, Kulig J, Popiela T. Nutritional status affects the rate of pancreatic fistula after distal pancreatectomy: a multivariate analysis of 132 patients. *J Am Coll Surg* 2007; 205:52-9.
58. Pannegeon V, Pessaux P, Sauvanet A, Vullierme MP, Kianmamesh R, Belghiti J. Pancreatic fistula after distal pancreatectomy: predictive risk factors and value of conservative treatment. *Arch Surg* 2006; 141:1071-6.
59. Sledzianowski JF, Duffas JP, Muscari F, Suc B, Fourtanier F. Risk factors for mortality and intra-abdominal morbidity after distal pancreatectomy. *Surgery* 2005; 137:180-5.
60. Schnelldorfer T, Mauldin PD, Lewin DN, Adams DB. Distal pancreatectomy for chronic pancreatitis: risk factors for postoperative pancreatic fistula. *J Gastrointest Surg* 2007; 11:991-7.
61. Schnelldorfer T, Adams DB. The effect of malnutrition on morbidity after surgery for chronic pancreatitis. *Am Surg* 2005; 71:466-72.
62. Lightner AM, Glasgow RE, Jordan TH y cols. Pancreatic resection in the elderly. *J Am Coll Surg* 2004; 198:697-706.
63. Cooperman AM, Chivati J, Chamberlain RS. Nutritional and metabolic aspects of pancreatic cancer. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2000; 3:17-21.
64. Falconer JS, Fearon KCH, Plester CE, Ross JA, Carter DC. Cytokines, the acute-phase response, and resting energy expenditure in cachectic patients with pancreatic cancer. *Ann Surg* 1994; 219:325-31.
65. Herber D, Byerly LO, Chi J y cols. Pathophysiology of malnutrition in the adult cancer patient. *Cancer* 1986; 55:1867-73.
66. Bengmark S. Enteral nutrition in HPB surgery: past and future. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2002; 9:448-58.
67. Carr CS, Ling KD, Boulos P, Singer M. Randomised trial of safety and efficacy of immediate postoperative enteral feeding in patients undergoing gastrointestinal resection. *BMJ* 1996; 312:869-71.
68. Beier-Holgersen R, Boesby S. Influence of postoperative enteral nutrition on postsurgical infections. *Gut* 1996; 39:833-5.
69. Windsor A, Braga M, Martindale R y cols. Fit for surgery: an expert panel review on optimising patients prior to surgery, with a particular focus on nutrition. *Surgeon* 2004; 2:315-9.
70. Capellá G, Hidalgo LA, Cardona D, Ruiz JM, Garriga J. Nutritional status and cephalic duodenopancreatectomy in neoplasm treatment. *Rev Esp Enferm Dig* 1990; 77:341-4.
71. Crucitti F, Doglietto GB, Viola G y cols. Assessment of risk factors for pancreatic resection in cancer. *World J Surg* 1998; 22:241-7.
72. DiCarlo V, Gianotti L, Balzano G, Zerbi A, Braga M. Complications of pancreatic surgery and the role of perioperative nutrition. *Dig Surg* 1999; 16:320-6.
73. Shirabe K, Matsumata T, Shimada M y cols. A comparison of parenteral hyperalimentation and early enteral feeding regarding systemic immunity after major hepatic resection- the result of a randomized prospective study. *Hepato-gastroenterol* 1997; 44:205-9.
74. Duerksen DR, Bector S, Paarry D, Yaffe C, Vajcner A, Lipschitz J. A comparison of the effect of elemental and immune-enhancing polymeric jejuna feeding on exocrine pancreatic function. *J Parent Enteral Nutr.* 2002; 26:205-8.
75. Reyes N, Seehofer D, Müller AR, Hansen S, Bengmark S, Neuhaus P. Influence of probiotics and fibre on the incidence of bacterial infections following major abdominal surgery- results of a prospective trial. *Z Gastroenterol* 2002; 40:869-76.
76. Kanazawa H, Nagino M, Kamiya S y cols. Synbiotics reduce postoperative infectious complications: a randomized controlled trial in biliary cancer patients undergoing hepatectomy. *Langenbecks Arch Surg* 2005; 390:104-13.
77. Weimann A, Braga M, Harsanyi L y cols. ESPEN guidelines on enteral nutrition: surgery including organ transplantation. *Clinical Nutrition* 2006; 25:224-44.
78. Goonetilleke KS, Siriwardena AK. Systematic review of perioperative nutritional supplementation in patients undergoing pancreaticoduodenectomy. *JOP J Pancreas* 2006; 7:5-13.
79. Brennan MF, Pisters PW, Posner M, Quesada O, Shike M. A prospective randomized trial of total parenteral nutrition after major pancreatic resection for malignancy. *Ann Surg* 1994; 220:436-44.
80. Gianotti L, Braga M, Gentilini O, Balzano G, Zerbi A, Di Carlo V. Artificial nutrition after pancreaticoduodenectomy. *Pancreas* 2000; 21:344-51.
81. Martignoni ME, Friess H, Sell F y cols. Enteral nutrition prolongs delayed gastric emptying in patients after Whipple resection. *Am J Surg* 2000; 180:18-23.
82. Baradi H, Walsh RM, Henderson JM, Vogt D, Popovich M. Postoperative jejunal feeding and outcome of pancreaticoduodenectomy. *J Gastrointest Surg* 2004; 8:428-33.
83. Heslin MJ, Latkany L, Leung D y cols. A prospective randomized trial of early enteral feeding after resection of upper gastrointestinal malignancy. *Ann Surg* 1997; 226:567-80.
84. Daly JM, Weintraub FN, Shou J, Rosato EF, Lucia M. Enteral nutrition during multimodality therapy in upper gastrointestinal cancer patients. *Ann Surg* 1995; 221:327-38.
85. Braga M, Vignali A, Gianotti L, Cestari A, Profili M, Di Carlo V. Immune and nutritional effects of early enteral nutrition after major abdominal operations. *Eur J Surg* 1996; 162:105-12.
86. Braga M, Gianotti L, Radaelli G y cols. Perioperative immunonutrition in patients undergoing cancer surgery. *Arch Surg* 1999; 134:428-33.
87. Braga M, Gianotti L, Nespoli L, Radaelli G, Di Carlo V. Nutritional approach in malnourished surgical patients. *Arch Surg* 2002; 137:174-80.
88. Van Berge Henegouwen MI, Akkermans LM, Van Gulik TM y cols. Prospective randomized trial on the effect of cyclic versus continuous enteral nutrition on postoperative gastric function after pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy. *Ann Surg* 1997; 226:677-87.
89. Mack LA, Kaklamanos IG, Livingstone AS y cols. Gastric decompression and enteral feeding through a double-lumen gastrojejunostomy tube improves outcomes after pancreaticoduodenectomy. *Ann Surg* 2004; 240:845-51.

Tratamiento nutricional de los enfermos con pancreatitis aguda: cuando el pasado es presente

A. García Almansa[†] y P. García Peris

Unidad de Nutrición Clínica y Dietética. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid. España.

Resumen

Los pacientes con pancreatitis aguda sufren con frecuencia un acusado deterioro de su estado nutricional. En algunos éste es ya anterior a su ingreso hospitalario, como ocurre en muchos casos de etiología alcohólica. En otras ocasiones la desnutrición se manifiesta posteriormente en el seno de una pancreatitis de larga evolución o complicada, que impide una correcta alimentación por un tiempo prolongado. A todo ello hay que sumar el hipermetabolismo proteico y el estrés que presentan estos enfermos.

Es norma habitual en el tratamiento de la pancreatitis aguda mantener al enfermo en ayuno absoluto. En las pancreatitis leves este estado solo es necesario durante muy pocos días, iniciándose la realimentación por vía oral progresivamente, y no se requieren especiales cuidados nutricionales, salvo que presenten una desnutrición previa. Ahora bien, en los pacientes con pancreatitis moderada y/o grave en los que se prevé un ayuno prolongado por más de una semana, debemos siempre recurrir a un soporte nutricional artificial, que preserve el estado nutricional de estos enfermos, ya que no es suficiente la habitual reposición hidroelectrolítica.

En este capítulo realizaremos una revisión actualizada del tratamiento nutricional en estas situaciones, intentando responder a diferentes preguntas entre las que se incluyen el tipo de soporte nutricional indicado, cuándo hay que instaurarlo y hasta qué momento.

(Nutr Hosp. 2008;23:52-58)

Palabras clave: *Pancreatitis aguda grave. Nutrición enteral. Nutrición parenteral.*

Introducción

El páncreas es una víscera retroperitoneal situada en la parte superior de la cavidad abdominal, entre el marco duodenal y el bazo. En esta glándula distinguimos tres zonas: la cabeza, el cuerpo y la cola.

Correspondencia: P. García Peris.
Unidad de Nutrición Clínica y Dietética.
Hospital General Universitario Gregorio Marañón.
Madrid. España.

Recibido: 10-I-2008.
Aceptado: 15-II-2008.

NUTRITIONAL MANAGEMENT OF PATIENTS WITH ACUTE PANCREATITIS: WHEN THE PAST IS PRESENT

Abstract

Patients with acute pancreatitis usually present nutritional status impairment. In alcoholic pancreatitis this impairment is usually presented before hospital admission. In patients with long-term complicated pancreatitis, malnutrition develops during the course of the disease. Besides, these patients present an increased stress and protein hypercatabolism.

Treatment of acute pancreatitis usually maintains patients in a short period of starvation. In mild pancreatitis, starvation is needed for a few days, beginning progressively oral feeding. These patients don't need special nutritional support, unless they were previously malnourished. Patients with severe acute pancreatitis should always receive artificial nutritional support in order to preserve the nutritional status as starvation will be maintained for more than one week.

In this paper, we review the nutritional treatment in these situations, trying to answer some different questions: type of nutritional support, when it should be started and when it is indicated to withdraw.

(Nutr Hosp. 2008;23:52-58)

Key words: *Severe acute pancreatitis. Enteral nutrition. Parenteral nutrition.*

El páncreas exocrino está constituido por los acinos y los canalículos. Cada acino, con su correspondiente canalículo, forma una unidad funcional. Las células acinarias constituyen el 80% del páncreas exocrino adulto. Estas células acinarias segregan las distintas enzimas del jugo pancreático: lipolíticas, glucolíticas, proteolíticas, nucleasas...

Los canalículos producen el agua y los electrolitos, sobre todo bicarbonato, sodio, potasio y cloro, necesarios todos para movilizar los enzimas hasta la luz intestinal.

Diariamente el páncreas produce entre 1 y 2,5 litros de jugo pancreático (tabla I)¹. La secreción de los distintos componentes del jugo pancreático está regulada

por un doble control, neuronal y hormonal, sometidos ambos a muy variadas y complejas interrelaciones (fig. 1). Gracias a ello la composición de la secreción pancreática no es uniforme, sino que se adapta a la dieta consumida, y son las grasas y algunos aminoácidos como la fenilalanina, el triptófano y la valina los que más estimulan la secreción, mientras que los hidratos de carbono tienen una acción menos potente. También influye el lugar de infusión de los nutrientes: cuanto más lejos se realice en el intestino delgado, menor es el efecto estimulador.

La pancreatitis aguda (PA) es un proceso inflamatorio del páncreas que cursa con distinto grado de afectación, tanto en la glándula como en los tejidos vecinos o en otros órganos distantes, y que en los casos más graves puede condicionar un fallo multiorgánico. La prevalencia es de 5,4-78,8 casos por 100.000 habitantes y la edad más frecuente se concentra entre los cincuenta y los setenta años.

La gravedad es muy variable: según los criterios de Atlanta², el 75% de los episodios son formas leves, con una mortalidad entre el 1%-2%. Sin embargo, en las presentaciones graves-necrotizantes la mortalidad puede alcanzar entre el 20%-40%, generalmente por un fallo multiorgánico³.

Las etiologías más frecuentes de las pancreatitis agudas son la litiasis biliar y el consumo de etanol, que representan en conjunto entre el 60% y el 85% de los casos. Otras causas pueden ser la hiperlipidemia, los diuréticos tiazídicos el hiperparatiroidismo, etc. Un 10% son idiopáticas.

El diagnóstico se basa en la clínica que presenta el enfermo (dolor abdominal, náuseas, vómitos...), en datos analíticos (elevación de los enzimas pancreáticos) y en técnicas de imagen, de las que la TAC es la prueba de elección, ya que, como indicara Balthazar⁴, la existencia de necrosis pancreática y de colecciones líquidas mediante este procedimiento indica en sí mismo un criterio de gravedad.

El tratamiento general de la pancreatitis aguda incluye sueroterapia, analgesia, y con frecuencia, antibióticos o tratamiento insulínico. Con respecto al tratamiento nutricional, en este capítulo vamos a plantear varias cuestiones. En primer lugar, ¿es necesario?; en caso afirmativo, ¿qué tipo de soporte nutricional está indicado?, ¿cuándo debemos comenzar?, y ¿hasta cuándo lo mantendremos?

Tratamiento nutricional

Indicaciones del soporte nutricional

Con el fin de conseguir el reposo pancreático, es norma habitual mantener al enfermo en ayuno. En la mayor parte de los casos de pancreatitis edematosa este ayuno solo es necesario durante muy pocos días, iniciándose pronto una alimentación oral progresiva. Por tanto, en estos casos no está indicado de forma rutinaria

instaurar un soporte nutricional, salvo que el paciente esté previamente desnutrido o que, por alguna complicación añadida, el ayuno se deba mantener por más tiempo del previsto.

De hecho, la Sociedad Americana de Nutrición Parenteral y Enteral⁵ (ASPEN), en las guías del año 2002, señalaba con un grado de recomendación B que el soporte nutricional no debe emplearse de rutina en enfermos con pancreatitis aguda leve-moderada. Sin embargo insiste con un grado de recomendación también B, que los enfermos con pancreatitis están en riesgo nutricional y se les debe realizar siempre un cribado para detectar quiénes necesitan una valoración posterior y un soporte nutricional.

La Sociedad Europea de Nutrición Enteral y Parenteral^{6,7} (ESPEN) también está de acuerdo en que las pancreatitis leves tienen poco impacto sobre el estado nutricional, aunque no está claro si esto es cierto en pacientes con desnutrición previa.

En la pancreatitis necrotizante grave el gasto energético basal⁸ y el catabolismo proteico están claramente aumentados, de hecho las pérdidas de nitrógeno pueden alcanzar más de 30 g/día⁹. Por todo ello es recomendable instaurar un soporte nutricional, dado que será necesario mantener un ayuno superior a una semana en estos enfermos^{6,7}.

Con el tratamiento nutricional podemos conseguir tres objetivos. En primer lugar, mejorar la evolución de la enfermedad. Recordemos que el ayuno prolongado y la desnutrición incrementan la morbi-mortalidad en cualquier patología y la pancreatitis no escapa a esta premisa. De hecho en distintos trabajos se demuestra una clara disminución de la mortalidad en pancreatitis severas atribuible fundamentalmente al soporte nutricional¹⁰. En segundo lugar hacemos un tratamiento etiológico. Sabemos que en la etiopatogenia de la pancreatitis aguda juega un papel muy importante el incremento de la permeabilidad vascular. El mejor medio de que disponemos para mejorarla es mantener la albúmina sérica en un nivel adecuado, por encima de 3,4 g/dl, y con ello la presión oncótica. Un adecuado estado nutricional del enfermo también nos asegura esta opción. En tercer lugar, en los pacientes que necesiten posteriormente una intervención quirúrgica evitamos el elevado riesgo de complicaciones que supondría la desnutrición¹¹.

No debemos olvidar, sin embargo, que el soporte nutricional no está exento de complicaciones, y además en los pacientes con pancreatitis aguda corremos el riesgo de estimular la secreción pancreática, si aquél no es el adecuado. Con el fin de evitar algunos de estos efectos deletéreos es fundamental un cálculo correcto de los requerimientos nutricionales de estos enfermos.

La calorimetría indirecta es el método de elección, pero cuando no se dispone de ella se debe tener en cuenta que los requerimientos que estima la ecuación de Harris-Benedict deben incrementarse alrededor de un 130-150%^{6,7,12}. En cuanto a las proteínas, un aporte entre el 1,0-1,5 g/kg/día^{6,7,12} suele ser suficiente. En cuanto a la

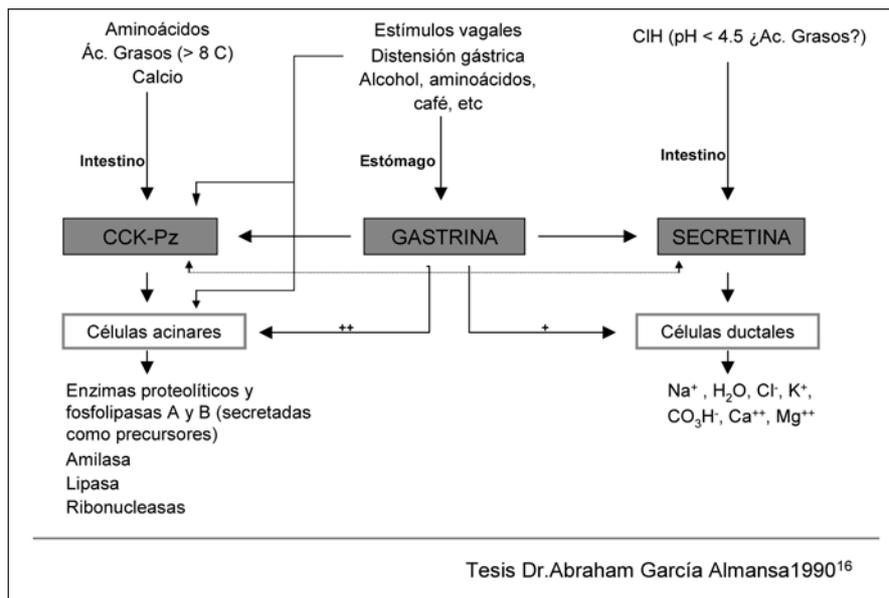


Fig. 1.—Control de la sección pancreática.

distribución de los otros macronutrientes, los hidratos de carbono deben representar el 50% del valor calórico total (VCT) de la dieta y su aporte nunca debe ser superior a 4 mg/kg/min. Los lípidos deben corresponder al 30% del VCT y se debe vigilar estrechamente que los triglicéridos plasmáticos no sobrepasen nunca los 400 mg/dl^{6,7,12}. Especial cuidado hay que tener en aportar cantidades suficientes de algunos micronutrientes como calcio, tiamina y folato, dadas las deficiencias que de ellos pueden presentar estos enfermos^{6,7,12}.

Tipo de soporte nutricional: nutrición parenteral vs nutrición enteral

Conviene comenzar diciendo que ambas opciones no son excluyentes y que muchas veces es necesario comenzar con nutrición parenteral total (NPT) y después se puede instaurar paulatinamente una nutrición enteral (NE). A veces, incluso si la tolerancia a la NE no es del todo satisfactoria, el enfermo puede estar con los dos tipos de soporte nutricional.

Hay que decir sin embargo que durante años la NPT fue considerada como una indicación única y absoluta en los enfermos con pancreatitis aguda de larga evolución. Por el contrario, la NE estaba formalmente contraindicada en estas situaciones. El motivo era que con la NPT se consigue un reposo pancreático similar o mayor que con el ayuno, manteniéndose por tanto una estimulación pancreática inhibida. Pero no debemos olvidar que la NPT conlleva una serie de riesgos, a veces muy graves, derivados la mayoría de las veces de la falta de utilización del aparato digestivo y de las complicaciones inherentes a la utilización de accesos venosos de corta o de larga duración. Se ha descrito incluso que la incidencia de sepsis en enfermos con NPT es mayor en aquellos que presentan una pancreatitis aguda¹³.

Además, hay datos experimentales y clínicos que revelan que la NPT conlleva una hipoatrofia y disfunción en la morfología y fisiología del páncreas¹⁴. Uno de los factores implicados sería la inhibición de la colecistoquinina (CCK), debido a la falta de estimulación de los nutrientes en el tracto digestivo. Recientes estudios¹⁵ apuntan a que otras hormonas gastrointestinales, además de la CCK, estarían también directamente involucradas en el mantenimiento de la estructura pancreática y que todo ello estaría mediado por la presencia de nutrientes en la luz intestinal. Por todo ello, y con el fin de obviar estos riesgos, en los años 80 se comenzó a utilizar la NE, más fisiológica y con menos complicaciones que la NPT, pero los resultados fueron muy dispares.

Creo que debemos mencionar al *Dr. Abraham García Almansa* como uno de los pioneros en este campo. En 1990 realizó su tesis doctoral, titulada "Nuevas indicaciones de la nutrición enteral en patología digestiva"¹⁶. La segunda parte de la misma se dedica íntegramente al tratamiento de treinta y cinco enfermos con pancreatitis aguda grave o de larga evolución con nutrición enteral, con dietas oligomonómicas, mediante sonda nasoyeyunal en treinta y tres pacientes y con yeyunostomía en dos de ellos, que tuvieron que ser sometidos a cirugía. Los resultados con respecto a la tolerancia a la nutrición enteral y con respecto a la evolución de la pancreatitis aguda fueron excelentes. Este estudio no figura en las revisiones sistemáticas que se realizan en este campo, dado que nunca pudieron ser publicados en ninguna revista científica debido al fallecimiento del autor inmediatamente después de acabar dicha tesis.

Desde entonces, numerosos trabajos han corroborado estos resultados. De hecho, en 2002 la ASPEN⁵ ya recomendaba con un grado A que la NE es la vía preferente de soporte nutricional en los pacientes con

pancreatitis aguda. También señalaba que la NPT se debe en enfermos con PA, si el soporte nutricional está indicado y no toleran la NE, con un grado de recomendación B. No cabe duda de que en la evolución del tratamiento de las PA el meta-análisis publicado por Marik y Zaloga¹⁷ en 2004 ha marcado un antes y un después en este terreno. Estos autores demuestran que la NE se asocia a una menor incidencia de infecciones, a un menor número de intervenciones quirúrgicas y a una menor estancia media frente a la NPT. No se demostraron diferencias significativas en cuanto a mortalidad u otras complicaciones no infecciosas. Otras revisiones han ratificado estas conclusiones¹⁸.

Todo ello ha llevado a que en 2006 la ESPEN⁷ haya recomendado con un grado de recomendación A que en la PA grave necrotizante la NE debe indicarse si es posible; con un grado B, que en las PA leves la NE es innecesaria si el paciente es capaz de consumir alimentación oral tras 5-7 días de ayuno; con un grado A, que la NE puede ser suplementada con una NPT si fuese necesario; y, por último, con un grado C, que en las PA complicadas con fístulas, ascitis, pseudoquistes, etc., se puede utilizar la NE con éxito.

Más recientemente, en una revisión sistemática de la literatura¹⁹, en los enfermos con PA se demuestra que la NE, cuando se compara con la NPT, está asociada a un mejor control de la glucosa.

También es importante desde el punto de vista clínico definir cuándo se debe comenzar con la NE, en el caso de que esté indicado. A este respecto, las guías de la ESPEN⁷ especifican con un grado de recomendación C que en las PA graves la NE precoz mejora el curso de la enfermedad. En una revisión posterior, McClave²⁰ demuestra que el inicio de la NE dentro de las cuarenta y ocho horas siguientes al ingreso en el hospital, dismi-

nuye las infecciones y la estancia media de estos pacientes, así como los días de terapia nutricional.

Nutrición enteral: tipo de acceso

Una vez que existe consenso en que la NE puede ser eficaz en la PA frente a la NPT, el intento de elegir la vía de administración óptima de esta NE ha dado lugar a multitud de trabajos publicados. Ello es debido a que dependiendo del lugar de infusión de los nutrientes en el tracto digestivo y de la calidad de los mismos, la estimulación pancreática va a ser muy diferente. Continúa todavía en discusión cuál de las dos vías de administración —gástrica o yeyunal— puede ser más eficaz a la hora de disminuir la secreción pancreática. No hay uniformidad de criterios porque los estudios no son homogéneos en cuanto a situación clínica de los pacientes, es decir, en cuanto al grado de gravedad de la PA. Tampoco son comparables en cuanto a las dietas empleadas, ya que son diferentes la osmolaridad de las mismas, el pH, etc.

No obstante, parece que la vía yeyunal es la que menos estimula la secreción enzimática al eliminarse las fases cefálica y gástrica de la misma. De hecho, en 2006 la ESPEN⁷ recomienda con un grado C que la NE se debe infundir en yeyuno, con bomba de perfusión continua durante veinticuatro horas. Igualmente y con el mismo grado de recomendación, insiste en que en caso de cirugía se debe realizar una yeyunostomía intraoperatoria a estos enfermos.

Sin embargo, la controversia continúa y varios autores^{21,22} recomiendan los accesos nasogástricos frente a los nasoyeyunales. No cabe duda de que en la práctica clínica los accesos nasogástricos son más fáciles de colocar. En general, en la literatura más reciente, estos accesos se consideran como seguros en los pacientes

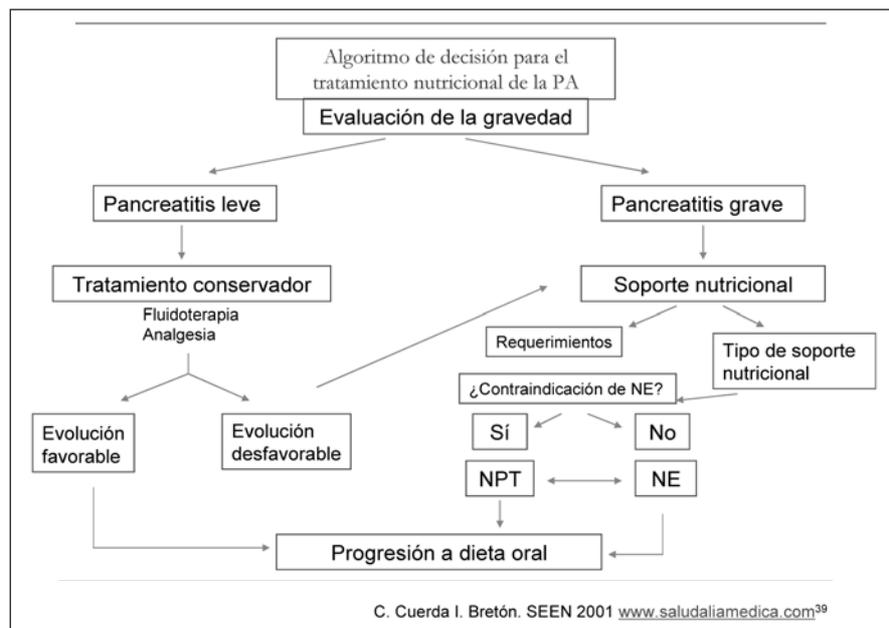


Fig. 2.

con PA, si no es posible el acceso yeyunal y siempre y cuando no existan problemas de residuo gástrico.

Como en otras muchas situaciones, se necesitan más estudios al respecto y siempre hay que individualizar. La situación clínica del paciente y el grado de gravedad de la pancreatitis han de ser determinantes a la hora de elegir uno u otro acceso.

Nutrición enteral: nutrientes

La mayoría de los estudios realizados con NE en pacientes con PA están basados en dietas oligomonómicas. La razón es que, por su composición y osmolaridad, la estimulación de la secreción pancreática es menor que con dietas poliméricas. De hecho, la ESPEN⁷ indica, con un grado de recomendación A, que las dietas peptídicas pueden ser utilizadas con seguridad en los enfermos con PA. Esta misma sociedad solo reconoce con un grado de recomendación C la utilización de fórmulas poliméricas.

Sin embargo, hay algún trabajo²³ en el que han sido utilizadas, con buenos resultados, las dietas poliméricas frente a las oligoméricas, aunque algunos de estos resultados han sido criticados²⁴ por el escaso número de pacientes incluidos en el estudio. No obstante, y aunque se necesitan más investigaciones, es probable que en algunas circunstancias las dietas poliméricas puedan ser utilizadas si son bien toleradas^{7,25}.

Con respecto a la utilización de dietas inmunomoduladoras, existen varios trabajos^{26,27} en enfermos con PA. Sin embargo, y a la luz de los conocimientos actuales, no se debe recomendar su utilización rutinaria en dicha patología, dado que algunos de estos inmunonutrientes como la arginina pueden incluso tener efectos deletéreos sobre el páncreas²⁸. En otros estudios estas dietas no han demostrado efectos beneficiosos frente a dietas isocalóricas e isonitrogenadas²⁹.

Con respecto a la glutamina, varios trabajos³⁰⁻³² han evaluado los beneficios que tiene añadir este aminoácido en NPT. Aunque en todos ellos se encuentra que la glutamina puede tener efectos en la prevención de complicaciones en los enfermos con PA, en la actualidad no existe una evidencia científica clara para recomendar la utilización sistemática de glutamina en estos enfermos^{18,33}. Sería interesante comprobar la eficacia de la glutamina por vía enteral.

En pacientes con PA grave también se han realizado estudios con probióticos y simbióticos^{34,35}, y los primeros resultados fueron alentadores en tanto en cuanto demostraban menos infecciones en el grupo control. Sin embargo, en febrero de 2008 se han publicado en la revista *Lancet*³⁶ los resultados del estudio PROPATRIA, demostrando que en el grupo de pacientes con probióticos no solo no se disminuía el riesgo de infección sino que también había un incremento en la mortalidad.

De todo lo descrito se deduce que en la actualidad, y siempre y cuando la situación clínica del paciente y su

tracto digestivo no lo contraindique, se puede instaurar una NE en yeyuno o en estómago si se reúnen las condiciones antes mencionadas. En ambos casos la administración de la nutrición debe ser continua —durante veinticuatro horas, mediante una bomba de infusión y comenzando a ritmo muy lento (20 ml/h)— e ir aumentando progresivamente según la tolerancia del paciente^{12,16}. Si no se lograra alcanzar el total de los requerimientos del paciente con la NE, se suplementaría ésta con una NPT. En cuanto a la dieta enteral, no hay ningún problema en cuanto a la utilización de dietas oligomonómicas y se precisan más estudios para la recomendación de dietas poliméricas y sobre todo para la suplementación rutinaria con nutrientes como la glutamina, arginina, omega-3 y probióticos entre otros.

La pregunta que surge en la práctica clínica es hasta cuándo se mantiene la NE y cómo y cuándo se reanuda la dieta oral en estos enfermos.

Dieta oral

Hay muy pocos estudios^{7,37} que hagan referencia a este apartado, sin embargo en general se acepta que la vía oral se puede reanudar cuando la motilidad intestinal sea normal, exista ausencia de dolor abdominal durante al menos cuarenta y ocho horas, los niveles de amilasa y lipasa se encuentren dentro de su rango normal, y no existan complicaciones añadidas. El mantenimiento de las alteraciones morfológicas en la TAC no impide la reanudación de la vía oral, ya que pueden permanecer por bastante tiempo, sin que ello signifique una reagudización del cuadro.

No hay consenso en la forma de iniciar la dieta oral, como normal general se comenzará muy lentamente, incrementando progresivamente la cantidad y calidad de los nutrientes, a la vez que se va disminuyendo el aporte de la NE según la tolerancia^{1,12,16}. Teniendo en cuenta la fisiología de la secreción pancreática, parece lógico empezar primero con hidratos de carbono para posteriormente añadir proteínas y mantener una dieta baja en grasas. Por supuesto se recomienda la abstinencia absoluta de alcohol.

Se debe vigilar en cada momento la aparición de dolor o el aumento de las enzimas pancreáticas. En muchos casos es necesario completar la dieta con suplementos nutricionales orales^{7,38}.

Como guía práctica de actuación ante un enfermo con PA, adjuntamos un algoritmo de decisión³⁹ (fig. 2).

Conclusiones

1. Todos los enfermos con pancreatitis aguda precisan una valoración de su estado nutricional.
2. El soporte nutricional es imprescindible en todos los pacientes con pancreatitis aguda de larga evolución o complicada.

3. La nutrición enteral se tolera de forma adecuada en estos enfermos, en ausencia de íleo paralítico u otra complicación que la contraindique. Con ella se consigue un "reposo pancreático" igual que con la nutrición parenteral, pero evitando los riesgos de la misma.

4. Es conveniente que la dieta se infunda en yeyuno para evitar el estímulo de la secreción biliar y pancreática.

5. Las fórmulas peptídicas pueden utilizarse con seguridad en estos enfermos.

6. La nutrición enteral debe ser precoz, en las 48 h siguientes al evento. Durante este periodo puede ser útil comenzar con nutrición parenteral total.

7. Se necesitan más estudios para recomendar con seguridad la utilización de nutrientes inmunomoduladores.

"In memoriam"

Con este artículo hemos querido rendir un pequeño homenaje al *Dr. Abraham García Almansa*, teniendo en cuenta que fue un científico que ya a finales de los años 80 comenzó a tratar a los enfermos con pancreatitis aguda grave con nutrición enteral. En aquella época, esta patología era una indicación absoluta de nutrición parenteral y él demostró que la nutrición enteral infundida a yeyuno y con dietas oligomonómicas eran una alternativa eficaz y segura. Su trabajo quedó únicamente plasmado en su tesis doctoral del año 1990 y nunca en ninguna publicación científica, ya que su prematuro fallecimiento así lo impidió.

No obstante, dicha visión del tratamiento nutricional de estos enfermos creó escuela, tanto, en los profesionales que tuvimos la oportunidad de conocerlo como en generaciones posteriores. Todo ello mucho antes de que las actuales guías de actuación en este campo hayan venido a ratificar lo que el *Dr. Abraham García Almansa* promulgaba ya en los años 80. Fue por tanto una persona claramente adelantada a su tiempo.

Por este motivo, ha sido para nosotros un honor haber podido colaborar con este artículo, en la divulgación de sus investigaciones en el tratamiento nutricional de los enfermos con pancreatitis aguda grave. Ya que como dijo el dramaturgo Bertolt Brecht, "hay hombres que luchan un día y son buenos; hay otros que luchan un año y son mejores; hay quienes luchan muchos años y son muy buenos, pero hay los que luchan toda la vida: esos son los imprescindibles."

Agradecimientos

Esta revisión no hubiese sido posible, sin la inestimable ayuda científica y personal de todos mis compañeros de la Unidad de Nutrición Clínica y Dietética del Hospital General Universitario de Madrid. Gracias por ser como sois.

Gracias también a mí querido hijo Eduardo, que con su habitual paciencia y cariño, ha corregido, como experto lingüista que es, todo el texto para que también en este aspecto estuviese a la altura de nuestro maestro y amigo *Abraham*.

Referencias

1. Martínez Faedo C, Gómez Enterría P, Laborda González L. Nutrición en las enfermedades del páncreas exocrino. En: Tratado de nutrición. Ed. Ángel Gil Hernández. Ed. Acción Médica 2005: 978-981.
2. Bradley EL. Members of the Atlanta Internacional Symposium. A clinically based classification system for acute pancreatitis: summary of the internacional Symposium on Acute Pancreatitis. Atlanta. Ga. September 11 through 13, 1992. *Arch Surg* 1993; 128(5):586-590.
3. Merlich DS, Lee TK, Meihem ME y cols. Pathogenesis of pancreatitis sepsis. *Am J Surg* 1993; 165:46-50.
4. Balthazar EJ, Ranson JH, Naidich DP y cols. Acute pancreatitis prognostic value of CT. *Radiology* 1985; 156(3):767-772.
5. Guidelines for the use of parenteral and enteral nutrition in adult and pediatric patients. ASPEN. Board of Directors and the Clinical Guidelines Task Force. *J Parent Enteral Nutr.* 2002; 26(1):68 SA-70 SA.
6. Meier R, Beglinger C, Laver P y cols. ESPEN guidelines on nutrition in acute pancreatitis. *Clin Nutr* 2002; 21(2):173-183.
7. Meier R, Ockenga J, Pertkiewitz M y cols. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Páncreas. *Clin Nutr* 2006; 25(2):275-284.
8. Dickerson RN, Vehe KL, Mullen JL y cols. Resting energy expenditure in patients with pancreatitis. *Crit Care Med* 1991; 19:484-490.
9. Blackburn LF, Williams LF, Bristian BR y cols. New approaches to the management of severe pancreatitis. *Am J Surg* 1976; 131:114-124.
10. Feller JH, Brown RA, Toussaint GP y cols. Changing methods in the treatment of severe pancreatitis. *Am J Surg* 1974; 127: 196-201.
11. Bradley EL. Indications for surgery in necrotizing pancreatitis: a millennium review. *J Páncreas* 2000; 1:1-3.
12. Gento E, Martín de la Torre E, Miján de la Torre A. Nutrición artificial y pancreatitis aguda: revisión y actualización. *Nutr Hosp* 2007; 22(1):25-37.
13. Goodgame JT, Fisher JE. Parenteral nutrition in the treatment of acute pancreatitis. *Ann Surg* 1977; 186:651-658.
14. Ekelund M, Ekelund M, Qader SS y cols. Effects of total parenteral nutrition on rat enteric nervous system, intestinal morphology, and motility. *J Surg Res* 2005; 124:187-193.
15. Bo-Guang F. Effects of parenteral nutrition on exocrine pancreas in response to cholecystokinin. *J Parent Enteral Nutr.* 2008; 33(1):57-62.
16. García Almansa A. Tesis Doctoral "Nuevas indicaciones de la nutrición enteral en patología digestiva". 1990.
17. Marik P, Zaloga G. Meta-análisis de parenteral nutrition versus enteral nutrition in patients with acute pancreatitis. *BMJ* 2004; 328:1407-1412.
18. McClave S, Chang W-K, Dhaliwal R y cols. Nutrition support in acute pancreatitis: a systematic review of the literatura. *J Parent Enteral Nutr.* 2006; 20(2):143-156.
19. Petrov M, Zagainov V. Influence of enteral versus parenteral nutrition on blood glucose control in acute pancreatitis: a systematic review. *Clin Nutr* 2007; 26:514-523.
20. McClave S. Nutritional support in acute pancreatitis. *Gastroenterol Clin N Am* 2007; 3665-74.
21. Eatock FC, Chong P, Menezas N y cols. A randomized study of early nasogastric versus nasoyeyunal feeding in severe acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2005; 100(2):432-439.
22. Kumar A, Singh N, Prokast S y cols. Early enteral nutrition in severe acute pancreatitis: a prospective randomized controlled trial comparing nasoyeyunal and nasogastric routes. *J Clin Gastroenterol* 2006; 40(5):431-434.

23. Tiengou L-E, Gloro R, Pouzoulet K y cols. Semi-elemental formula or polymeric formula: is there a better choice for enteral nutrition in acute pancreatitis? Randomized comparative study. *J Parent Enteral Nutr* 2006; 30(1):1-5.
24. Lipman T. Beware of big gifts in small studies. *J Parent Enteral Nutr*. 2006; 30(1):66-68.
25. Garnacho J, García de Lorenzo A, Ordóñez J. Soporte nutricional en la pancreatitis aguda. *Nutr Hosp* 2005; 20(Supl. 2):25-27.
26. Dejong CH, Grevee JW, Soeters PB. Nutrition in patients with acute pancreatitis. *Curr Opin Crit Care* 2001; 7:251-256.
27. Hegazi RA, O'Keefe SJ. Nutritional immunomodulation of acute pancreatitis. *Curr Gastroenterol Rep* 2007; 9:99-106.
28. Hegyi P, Rakoncay Jr Z, Sári R y cols. L-arginine- induced experimental pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2004; 10: 2003-2009.
29. Pearce C, Sadek S, Walters A y cols. A double-blind, randomized, controlled trial to study the effect of an enteral feed supplemented with glutamine, arginine, and omega-3 fatty acid in predicted acute severe pancreatitis. *J Páncreas* 2006; 7:361-371.
30. Ockenga J, Borchert K, Rifai K y cols. Effect of glutamine-enriched total parenteral nutrition in patients with acute pancreatitis. *Clin Nutr* 2002; 21(5):409-416.
31. Xian-LI H, Qing-Jiu M, Jian-Guo L y cols. Effect of total parenteral nutrition (TPN) with and without glutamine dipeptide supplementation on outcome in severe pancreatitis (SAP). *Clin Nutr (Supl)* 2004; 1:43-47.
32. Şahin H, Mercanligil SM, Inanç y cols. Effects of glutamine-enriched total parenteral nutrition on acute pancreatitis. *Eur J Clin Nutr* 2007; 1-6.
33. Alpers D. Glutamine: do the data support the cause for glutamine supplementation in humans? *Gastroenterology* 2006; 130:S106-S116.
34. Olah A, Belagyi T, Issekutz A y cols. Randomized clinical trial of specific lactobacillus and fibre supplement to early enteral nutrition in patients with acute pancreatitis. *Br J Surg* 2002; 89:1103-1107.
35. Olah A, Belagyi T, Poto L y cols. Synbiotic control of inflammation and infeccion in severe acute pancreatitis: a prospective, randomized, double blind study. *Hepatogastroenterology* 2007; 54:590-594.
36. Besselink M, C Van Santvoort H, Buskens E y cols. Probiotic prophylaxis in predicted severe pancreatitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008; 371:651-659.
37. Levy P, Heresbach D, Pariente EA y cols. Frequency and risk factors of recurrent pain during refeeding in patients with acute pancreatitis: a multivariate multicentre prospective study of 116 patients. *Gut* 1997; 40:262-266.
38. Bretón I, Martín I, Cambor M y cols. Evolution of peripancreatic fluid collections in patients with acute pancreatitis on different diet programs at discharge. *Nutr Clin Pract* 2004; 19(1): 87-88.
39. Cuerda C, Bretón I. SEEN 2001; www.saludaliamedica.com

Repercusiones nutricionales y manejo de la pancreatitis crónica

F. Botella Romero y J. J. Alfaro Martínez

Sección de Endocrinología y Nutrición. Complejo Hospitalario Universitario de Albacete. Universidad de Castilla-La Mancha. España.

Resumen

El páncreas es un órgano retroperitoneal que segrega agua, bicarbonato y enzimas digestivos a través del conducto pancreático principal (CPP) al duodeno. La pancreatitis crónica (PC) está causada típicamente en el adulto por abuso crónico de alcohol, y, con menor frecuencia, hipertrigliceridemia, hiperparatiroidismo primario o fibrosis quística. La disfunción exocrina ocasiona malabsorción grasa y la consiguiente esteatorrea. El daño en la función endocrina es un hallazgo tardío que se presenta como hiperglucemia o diabetes mellitus franca. El cuidado de pacientes con PC conlleva, de forma primordial, el tratamiento del dolor. Un cambio significativo en su patrón o la aparición súbita y persistente de otros síntomas obligan a descartar otras entidades, incluyendo úlcera péptica, obstrucción biliar, pseudoquistes, cáncer de páncreas, estenosis de conductos pancreáticos o litiasis. Por tanto es importante asegurar el diagnóstico. El manejo del dolor debe realizarse de forma escalonada y prudente tratando de evitar la dependencia de opiáceos. Debe advertirse a los pacientes que interrumpen la ingesta de alcohol. El tratamiento de la malabsorción grasa comienza con pequeñas tomas de alimento y restricción grasa. El uso de suplementos de enzimas pancreáticas puede mejorar los síntomas y reducir la malabsorción en pacientes que no respondan al tratamiento dietético. Deben usarse dosis elevadas de enzimas con cada comida. Se recomienda tratamiento supresor de la acidez gástrica para evitar la inactivación de los enzimas. Puede ser necesaria la suplementación con triglicéridos de cadena media (MCT) y vitaminas liposolubles. El manejo de otras complicaciones (como pseudoquistes, obstrucción biliar o duodenal, ascitis pancreática, trombosis de la vena esplénica y pseudoaneurismas) con frecuencia requiere maniobras agresivas manteniendo al paciente bajo nutrición parenteral para minimizar la estimulación pancreática.

(*Nutr Hosp.* 2008;23:59-63)

Palabras clave: *Páncreas. Pancreatitis crónica. Malabsorción grasa.*

Correspondencia: F. Botella Romero.
Sección de Endocrinología y Nutrición.
Hospital General de Albacete.
c/ Hnos. Falcó, 37.
02006 Albacete
E-mail: fbotellar@sescam.jccm.es

Recibido: 10-I-2008.
Aceptado: 15-II-2008.

NUTRITIONAL REPERCUSSIONS AND MANAGEMENT OF CHRONIC PANCREATITIS

Abstract

The pancreas is a retroperitoneal organ that releases water, bicarbonate and digestive enzymes by the main pancreatic duct (MPD) into the duodenum. Chronic pancreatitis (CP) is typically caused, in adults, by chronic alcohol abuse and, less frequently hypertriglyceridemia, primary hyperparathyroidism or chystic fibrosis. Exocrine dysfunction results in malabsorption of fat and subsequent steatorrhea. Damage to pancreatic endocrine function is a late finding in CP and results in hyperglycaemia or overt diabetes mellitus. Care of patients with CP principally involves management of pain. A significant change in the pain pattern or the sudden onset of persistent symptoms suggests the need to rule out other potential etiologies, including peptic ulcer disease, biliary obstruction, pseudocysts, pancreatic carcinoma, and pancreatic duct stricture or stones, then is important to establish a secure diagnosis. Management of pain should then proceed in a judicious stepwise approach avoiding opioids dependence. Patients should be advised to stop alcohol intake. Fat malabsorption and other complications may also arise. Management of steatorrhea should begin with small meals and restriction in fat intake. Pancreatic enzyme supplements can relieve symptoms and reduce malabsorption in patients who do not respond to dietary restriction. Enzymes at high doses should be used with meals. Treatment with acid suppression to reduce inactivation of the enzymes from gastric acid are recommended. Supplementation with medium chain triglycerides and fat soluble vitamin replacement may be required. Management of other complications (such as pseudocysts, bile duct or duodenal obstruction, pancreatic ascites, splenic vein thrombosis and pseudoaneurysms) often requires aggressive approach with the patient kept on total parenteral nutrition to minimize pancreatic stimulation.

(*Nutr Hosp.* 2008;23:59-63)

Key words: *Pancreas. Chronic pancreatitis. Fat malabsorption.*

Objetivos de aprendizaje

- Revisar la función pancreática normal y el papel que juega la disfunción exocrina y endocrina en la pancreatitis crónica.
- Describir las etiologías más comunes, las complicaciones, las manifestaciones clínicas principales y la metodología diagnóstica en la pancreatitis crónica.
- Exponer los principios del tratamiento en el paciente con pancreatitis crónica, con especial énfasis en los aspectos nutricionales.

Introducción

Anatomía y fisiología pancreática

El páncreas es un órgano retroperitoneal de difícil acceso, situado detrás del estómago. El lado derecho del páncreas o cabeza se encuentra íntimamente en relación con la primera y segunda porciones del duodeno (fig. 1). Esta localización es óptima para liberar enzimas digestivos desde su conducto principal o de Wirsung, a través de la papila de Vater a la luz duodenal. A la porción izquierda del páncreas la conocemos como cola pancreática. Numerosos conductillos intrapancreáticos conectan todo el órgano pancreático con el conducto principal y, típicamente, están dañados en la pancreatitis crónica (PC). El plexo celíaco es el responsable de la transmisión del dolor abdominal.

El páncreas exocrino, conectado a los conductillos pancreáticos, segrega 1-2 litros de agua, bicarbonato y enzimas digestivos al día. Los enzimas digestivos como tripsina, quimotripsina y carboxipeptidasas son responsables de la degradación de las proteínas y permanecen inactivos hasta que alcanzan el duodeno. La amilasa es un enzima que actúa sobre los carbohidratos complejos. La lipasa, las esterasa y las fosfolipasas ayudan en la digestión de las grasas. Los enzimas digestivos que se encargan de la degradación de carbohidratos y grasas son activados por la tripsina al llegar al duodeno. La disfunción pancreática exocrina ocasiona malabsorción de nutrientes.

El páncreas endocrino forma islotes de células no conectadas a los conductillos pancreáticos (islotes de Langherhans). Estas células están encargadas de la producción de hormonas que vierten directamente a la sangre y controlan el metabolismo de la glucosa, proteínas y lípidos. La insulina favorece el almacenamiento de energía en forma de glucógeno y grasa y juega un papel clave en la síntesis proteica. El glucagón inhibe la secreción de insulina, facilita la producción de glucosa mediante la gluconeogénesis y la glucogenólisis y activa la lipasa de los adipositos. La somatostatina, una hormona menos abundante en los islotes, inhibe la secreción de insulina y de glucagón. La disfunción pancreática endocrina puede ocasionar diabetes mellitus¹.

Pancreatitis crónica

La pancreatitis crónica (PC) es una enfermedad inflamatoria crónica que causa de forma progresiva un daño estructural y funcional en el páncreas. El dolor crónico, los déficit nutricionales ocasionados por la

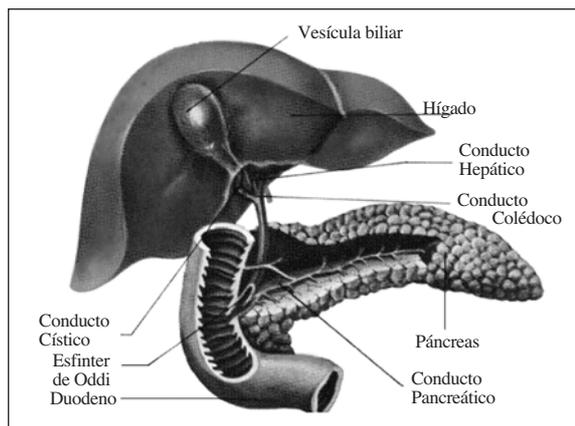


Fig. 1.—Relaciones anatómicas del páncreas.

mala digestión de los nutrientes y, con frecuencia, la hiperglucemia, ocasionan un gran número de consultas e ingresos hospitalarios, constituyendo una carga importante para el sistema sanitario. A pesar de los avances en el conocimiento de la PC, una buena parte del proceso patológico permanece oscuro. La pancreatitis crónica sigue siendo una enfermedad que, progresivamente, debilita al paciente y frustra al médico².

El abuso crónico del alcohol es responsable del 80% de los casos de PC³, otras causas mucho menos frecuentes incluyen anomalías genéticas, pancreatitis tropical, hipertrigliceridemia severa, hiperparatiroidismo, obstrucción de los conductos pancreáticos y fibrosis quística^{4,7}. En todas ellas, el resultado final es fibrosis, infiltrados inflamatorios y pérdida de células pancreáticas⁴.

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones más comunes de la PC son el dolor abdominal, la esteatorrea y la diabetes^{8,9} en grado variable, a veces con presentación poco expresiva durante largos períodos. El paciente típico es un varón, entre 40 y 70 años, con historia de ingesta excesiva de alcohol de larga evolución^{5,7,8,10}. El consumo excesivo de cigarrillos y una alimentación deficitaria suelen ser factores presentes en el paciente con PC¹⁰.

En todo paciente en el que sospechamos PC debemos investigar en profundidad su hábito enólico, el uso de analgésicos y otros fármacos, las características del dolor abdominal, la pérdida de peso, las características de las deposiciones y la presencia de síntomas de diabetes. El dolor abdominal es la manifestación más común y precoz referida por más del 80% de los pacientes y, normalmente, aparece tras un prolongado período subclínico o paucisintomático^{7,8,10}. El dolor se describe típicamente localizado, de forma más o menos difusa, en el área epigástrica con irradiación a la espalda y empeora con la flexión. Puede aparecer después de una comida o en relación con la ingesta de alcohol⁷ y durar horas o días con períodos de remisión. En ocasiones, disminuye a medida que avanza la disfunción exocrina^{5,10}.

Las pacientes con disfunción pancreática severa no pueden digerir adecuadamente los alimentos, lo que pro-

voca malabsorción de nutrientes. Más del 30% de los pacientes con PC presentan esteatorrea, lo que suele indicar la destrucción irreversible del 90% de la glándula. La esteatorrea suele preceder al déficit proteico dado que la actividad lipolítica disminuye más rápidamente que la proteólisis¹¹. El fallo en la capacidad digestiva ocasiona diarrea con heces voluminosas y grasientas y pérdida de peso^{7,9}. La malabsorción de vitaminas liposolubles no es infrecuente y, aunque rara vez ocasiona manifestaciones clínicas relevantes¹², se ha descrito un notable aumento de enfermedad metabólica ósea y de alteración en la visión nocturna en pacientes con PC¹³. Por otra parte, la alteración en el pH duodenal puede causar déficit de vitamina B₁₂ por dificultades en la transferencia desde la proteína R al factor intrínseco¹⁴.

La destrucción progresiva del páncreas afecta también a su parte endocrina, particularmente cuando existen calcificaciones extensas (fig. 2)¹⁵. La diabetes es más probable en pacientes con antecedentes familiares de diabetes tipo 2 o en pacientes sometidos a cirugía pancreática, dando lugar a síntomas cardinales — poliuria con nicturia, polidipsia y polifagia — en la cuarta parte de los pacientes, normalmente en estadios avanzados de la enfermedad^{7,16}.

Complicaciones

Las complicaciones más frecuentes de la PC son los pseudoquistes, la ascitis pancreática, el derrame pleural, la estenosis de los conductos, el cáncer de páncreas y la hipertensión portal con varices esofágicas. Muchas complicaciones se manifiestan con un cambio en las características del dolor⁵. La complicación más grave de la PC es el cáncer de páncreas, que afecta al 5% de los pacientes con PC de más de 20 años de evolución y es, prácticamente siempre, fatal a corto plazo^{5,8-10,17}. Más de la cuarta parte de los pacientes desarrollan pseudoquistes, que pueden romperse, dando lugar a infecciones o comprimir estructuras vecinas^{7,9,18}. La obstrucción de la vena esplénica puede causar hipertensión portal y varices esofágicas¹⁹. La ascitis pancreática o el derrame pleural pueden desarrollarse por rotura de los conductos o de un pseudoquiste a la cavidad correspondiente, en algunas ocasiones, con características quílosas¹⁹.

Diagnóstico

Suele ser claro en las fases avanzadas y difícil en estadios precoces. El diagnóstico de PC se basa en los datos clínicos, pruebas de laboratorio y estudios de imagen. Cuando se presenta el cuadro completo de dolor epigástrico, esteatorrea y diabetes; el diagnóstico no suele presentar dificultades, pero la mayoría de las veces la única queja del paciente es el dolor. El diagnóstico diferencial incluye al cáncer de páncreas, la pancreatitis aguda, la colecistitis, la obstrucción intestinal y el infarto de miocardio.

En el estudio inicial del paciente con sospecha de PC deben emplearse pruebas poco invasivas y baratas como la demostración de maldigestión en el análisis de heces y la ecografía abdominal². Una radiografía simple de abdomen puede demostrar calcificaciones en el



Fig. 2.—Rx. simple del abdomen. Calcificaciones en el área pancreática.

área pancreática en el 30% de los pacientes. La práctica de un TAC abdominal puede ser útil para descartar pancreatitis aguda y otras anomalías intestinales. Cuando el TAC no es concluyente, debe considerarse la realización de una ecoendoscopia y/o la colangio-pancreatografía endoscópica (CPRE), esta última con más complicaciones^{16,20}. En casos aislados, una prueba de estímulo con secretina, puede emplearse para objetivar la disminución de la función pancreática exocrina, aunque su uso en la práctica diaria es cada vez menor²¹.

Tratamiento

Los objetivos del tratamiento en la PC son el alivio del dolor, la corrección de la insuficiencia pancreática y el manejo de las complicaciones. La prioridad debe ser el tratamiento del dolor. Aunque debe probarse inicialmente con AINES, la mayoría de los pacientes con PC precisan analgésicos más potentes, generalmente opiáceos de liberación prolongada o transdérmicos⁷. El control de la dispensación y el uso concomitante de moduladores como la gabapentina o los inhibidores de la recaptación de serotonina son importantes para evitar el abuso y la adicción⁵. Con frecuencia, hemos de valorar remitir al paciente a una clínica especializada en el tratamiento del dolor⁷.

Tratamiento nutricional

Alcohol

Una vez controlado el dolor que, acompañado de náuseas y vómitos, puede limitar la ingesta de alimentos y contribuir a la pérdida de peso, la primera medida debe ir encaminada a suprimir el consumo de alcohol. En un estudio realizado en la Clínica Mayo se siguió a largo plazo a 372 pacientes con PC clasificando a los pacientes en función de su hábito enólico. Tanto los antecedentes de consumo de alcohol previo al diagnóstico, como la persistencia en dicho consumo durante el curso de la enfermedad acelera el curso de la misma y se asociaron de forma independiente con mayor severidad del dolor, más esteatorrea, mayor porcentaje de diabetes, incremento en el número de complicaciones y de mortalidad, incluso con ingestas de alcohol inferiores a 50 g/d²². La deshabituación del alcohol es un problema

complejo, que suele requerir un abordaje multidisciplinar, en ocasiones con técnicas poco convencionales²³.

Dietoterapia

El tratamiento dietético de la esteatorrea puede intentarse con comidas de poco volumen, frecuentes y con bajo contenido en grasa (unos 25 g/d) pero su eficacia es variable^{5,7,8}. El tratamiento con antioxidantes, incluyendo vitamina C, metionina, selenio o alopurinol ha demostrado beneficios en un estudio con un número limitado de pacientes, pero los resultados no han podido reproducirse en otros^{24,25}.

Enzimas pancreáticas

Además de su efecto directo sobre los alimentos, el uso de enzimas pancreáticas, permite regular la liberación duodenal de colecistoquinina (CCK), hormona que estimula la secreción de enzimas digestivos pancreáticos, al favorecer la proteólisis de sus factores de liberación en el duodeno, permite el reposo pancreático y puede reducir el dolor asociado a la estimulación pancreática²⁶. Algunos ensayos clínicos controlados que estudian el uso de enzimas pancreáticas han presentado resultados variables que pueden ser debidos al uso de diferentes preparados de enzimas pancreáticas (de liberación retardada, con recubrimiento entérico o sin el, etc.) que alcanzan concentraciones duodenales muy variables y al planteamiento de "end-points" dispares^{27,28}.

El tratamiento inicial puede hacerse con formulaciones conteniendo dosis altas de enzimas (16.000 UI de lipasa, 30.000 UI de proteasa y 30.000 UI de amilasa) sin recubrimiento entérico. Existen varios preparados con formulaciones distintas, en ocasiones expresadas en unidades de medidas diferentes (una UI equivale a 2-3 USP), que aseguren, al menos, 30.000 UI de lipasa con cada toma de alimento. Existen formulaciones microcapsuladas con mayor contenido en lipasa, pero pueden ser menos eficaces en casos con alteraciones en el vaciamiento gástrico²⁹ (Ej.: Billroth II) (tabla I).

El objetivo se dirige a intentar controlar los síntomas (esteatorrea, dolor), con cantidades de lipasa que se acercan al 10% de la producción pancreática normal, más que a conseguir la normalización de la digestión de

grasas. La dosis dependerá del grado de déficit pancreático y de las características de la comida consumida (10-30 caps/d). Debe añadirse siempre al tratamiento un anti H₂ o un inhibidor de la bomba de protones para evitar la degradación gástrica de los enzimas.

Vitaminas

La suplementación de vitaminas liposolubles (A, D, E, K) y, en ocasiones, B₁₂ debe ser tenida en cuenta en la esteatorrea refractaria y sus niveles monitorizados en pacientes en los que no se consigue recuperación del peso. El uso de calcifediol (25-OH-vit D), más polar que los preparados de vitamina D estándar, es preferible en pacientes con malabsorción grasa²⁶.

Triglicéridos de cadena media (MCT)

Los MCT pueden aportar calorías "extra" en pacientes con pérdida de peso y mala respuesta a la dieta y los enzimas pancreáticos. A diferencia de los triglicéridos de cadena larga, que requieren sales biliares y lipasa, los MCT se absorben directamente por la mucosa intestinal, son poco estimulantes de la secreción pancreática y transportados como los ácidos grasos libres al hígado por la vena porta. Por tanto, una dieta pobre en grasa suplementada con MCT reduce la producción y el flujo del quilo²⁶. Los MCT se comercializan en envases de 200 y 20 ml. La dosis inicial para un adulto es de 30-40 ml al día repartida en tres o cuatro tomas. Como efectos adversos, cabe destacar náuseas y vómitos ocasionales, molestias abdominales y diarrea. El aceite MCT puede mezclarse con zumo, añadirse a ensaladas, verduras, sopas o salsas (puede cocinarse sin sobrepasar la temperatura de 160°) y no debe usarse en cirrosis avanzadas.

Suplementos nutricionales

La suplementación con fórmulas enterales enriquecidas en MCT y péptidos parcialmente hidrolizados puede ser beneficiosa. En un estudio piloto con 8 pacientes con PC y dolor postprandial, la administración de dichos suplementos durante 10 semanas mejoró los síntomas. El mecanismo de acción parece relacionarse con el mínimo estímulo de CCK³⁰.

Tabla I

Preparados de enzimas pancreáticos en el mercado español

Nombre	<i>Kreon 10.000</i>	<i>Pankreoklaft</i>	<i>Pankreoklaft granulado</i>
Composición	8.000 UPS de Amilasa 10.000 UPS de Lipasa 600 UPS de Proteasas Pancreatina 150 mg	Amilasa 6.000 UF Lipasa 6.000 UF Proteasa 400 UF Pancreatina 172 mg Dimeticona 80 mg	Amilasa 6.000 UF Lipasa 6.000 UF Proteasa 400 UF Pancreatina 180 mg Dimeticona 80 mg
Forma farmacéutica	Cápsulas de gelatina con microesferas gastrorresistentes	Grageas	Sobres
Presentación (envases)	100 y 250 cápsulas	20 y 50 grageas	20 sobres
Laboratorio	Solvay Pharma S. A	Solvay Pharma S. A	Solvay Pharma S. A

Hiperglucemia

El manejo de la diabetes en las fases avanzadas de la PC puede ser problemático, particularmente si el paciente continúa con el hábito enólico y, generalmente requiere insulina^{3,8}; sin embargo, el tratamiento difiere del de la diabetes tipo 1 típica por el hecho de que las células alfa, productoras de glucagón, también están afectadas, lo que resulta en una mayor probabilidad de hipoglucemias y en menores necesidades de insulina. La cetoacidosis franca y la neuropatía diabética son raras, no así la nefropatía y la retinopatía³².

Nutrición parenteral

En algunos casos, el dolor no controlado y la presencia de complicaciones (ej.: ascitis o derrame pleural por rotura de conductos pancreáticos o de un pseudoquistes), no responde al tratamiento médico y son necesarias maniobras invasivas (CPRE, drenajes guiados por ecografía o TAC, uso de prótesis intraductales³¹ —stents—, bloqueos del plexo celíaco³) o cirugía^{18,33}. En estos casos, la nutrición parenteral dejando al paciente a dieta absoluta, minimiza la estimulación pancreática, produce alivio del dolor y ayuda a corregir la desnutrición previa²⁶. Especial atención habrá que prestar a la suplementación vitamínica por vía parenteral en los pacientes con historia de abuso crónico de alcohol, y a la aparición de síndrome de realimentación en pacientes con desnutrición severa.

Ascitis quilosa/quilotórax

Aunque se trata de una complicación rara, la disrupción en la circulación linfática ocasiona graves problemas nutricionales. En estos casos, parece razonable recomendar al paciente una dieta rica en proteínas y pobre en grasa, enriquecida con MCT. Una dieta baja en triglicéridos de cadena larga (LCT) disminuye la formación de quilomicrones desde el epitelio intestinal hacia los conductos linfáticos. Cuando el paciente no responde a las medidas anteriores, puede intentarse nutrición enteral modular casi exenta de grasa o nutrición parenteral¹⁹.

Otros tratamientos

El uso experimental de octeótrido²⁶ en algunos ensayos ha mostrado resultados inconsistentes o negativos en el paciente con PC, aunque se han publicado algunos casos con buena respuesta en el manejo de la ascitis quilosa¹⁹.

Referencias

1. Carballo F, Domínguez E, Navarro S, Fernández-Cruz A, Farré A, De las Heras G. Enfermedades del páncreas. En: Farreras-Rozman (Eds). Medicina Interna. XV Ed. Elsevier España S.A. 2004; 265-8.
2. Connelly, E. Chronic pancreatitis: debilitating for the patient, frustrating to manage. *JAAPA* December 2004; 17:14-18.
3. Cooperman AM. Surgery and chronic pancreatitis. *Surg Clin North Am* 2001; 81:431-455.
4. Remer EM, Baker ME. Imaging of chronic pancreatitis. *Radiol Clin North Am* 2002; 40:1229-42.
5. Mitchell RM, Byrne MF, Baillie J. Pancreatitis. *Lancet* 2003; 361:1447-1455.
6. Okazaki K, Chiba T. Autoimmune related pancreatitis. *Gut* July 2002; 51:1-4.
7. Vlodov J, Tenner SM. Acute and chronic pancreatitis. *Prim Care* 2001; 28:607-628.
8. Banks PA. Epidemiology, natural history, and predictors of disease outcome in acute and chronic pancreatitis. *Gastrointest Endosc* 2002; 56(6 Supl.):S226-S230.
9. Witt H, Becker M. Genetics of chronic pancreatitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* February 2002; 34:125-136.
10. Strate T, Knoefel WT, Yekebas E, Izbicki JR. Chronic pancreatitis: etiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Int J Colorectal Dis* March 2003; 18:97-106.
11. Mergener K, Baillie J. Chronic pancreatitis. *Lancet* 1997; 350:1379-85.
12. Dutta SK, Bustin MP, Russell RM, Costa BS. Deficiency of fat-soluble vitamins in treated patients with pancreatic insufficiency. *Ann Intern Med* 1982; 97:549-52.
13. Morán CE, Sosa EG, Martínez SM y cols. Bone mineral density in patients with pancreatic insufficiency and steatorrhea. *Am J Gastroenterol* 1997; 92:867-71.
14. Toskes PP, Hansell J, Cerda J, Deren JJ. Vitamin B₁₂ malabsorption in chronic pancreatic insufficiency. *N Engl J Med* 1971; 284:627-32.
15. Malka D, Hammel P, Sauvanet A y cols. Risk factors for diabetes mellitus in chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 2000; 119:1324-32.
16. Chowdhury RS, Forsmark CE. Review article: pancreatic function testing. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17:733-750.
17. Whitcomb DC, Pogue-Geile K. Pancreatitis as a risk for pancreatic cancer. *Gastroenterol Clin North Am* 2002; 31:663-678.
18. Lehman GA. Role of ERCP and other endoscopic modalities in chronic pancreatitis. *Gastrointest Endosc* 2002; 56(6 Supl.): S237-S240.
19. Gómez-Cerezo J, Barbado Cano A, Suárez I y cols. Pancreatic ascites: study of therapeutic options by analysis of case reports and case series between the years 1975 and 2000. *Am J Gastroenterol* 2003; 98:568-77.
20. Sahai AV. EUS and chronic pancreatitis. *Gastrointest Endosc* 2002; 56(4 Supl.):S76-S81.
21. Bozkurt T, Braun U, Leferink S y cols. Comparison of pancreatic morphology and exocrine functional impairment in patients with chronic pancreatitis. *Gut* 1994; 35:1132-6.
22. Lankish MR, Imoto M, Layer P, Dimagno EP. The Effect of Small Amounts of Alcohol on the Clinical Course of Chronic Pancreatitis. *Mayo Clin Proc* 2001; 76:242-251.
23. Sareen S, Kumari V. Yoga for rehabilitation in chronic pancreatitis. *Gut* 2006; 55:1051.
24. Uden S, Bilton D, Nathan L y cols. Antioxidant therapy for recurrent pancreatitis: placebo-controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther* 1990; 4:357-71.
25. Banks PA, Hughes M, Ferrante FM y cols. Does allopurinol reduce pain in chronic pancreatitis? *Int J Pancreatol* 1997; 22:171-6.
26. Freedman S. Treatment of chronic pancreatitis. UpToDate. Version 15.3. August 2007.
27. Mossner J, Secknus R, Meyer J y cols. Treatment of pain with pancreatic extracts in chronic pancreatitis: results of a prospective placebo-controlled multicenter trial. *Digestion* 1992; 53:54-66.
28. Malesci A, Gaia E, Fioretta A y cols. No effect of long-term treatment with pancreatic extract on recurrent abdominal pain in patients with chronic pancreatitis. *Scand J Gastroenterol* 1995; 30:392-8.
29. Larvin M, McMahon MJ, Thomas WEG y cols. Creon (enteric coated pancreatin microspheres) for the treatment of pain in chronic pancreatitis: a double-blind randomized placebo-controlled crossover trial (abstract). *Gastroenterology* 1991; 100:A283.
30. Shea JC, Bishop MD, Parker EM y cols. An enteral therapy containing medium-chain triglycerides and hydrolyzed peptides reduces postprandial pain associated with chronic pancreatitis. *Pancreatol* 2003; 3:36-40.
31. Wallace MB, Hawes RH. Endoscopic ultrasound in the evaluation and treatment of chronic pancreatitis. *Pancreas* July 2001; 23:26-35.
32. Mergener K, Baillie J. Chronic pancreatitis. *Lancet* 1997; 350:1379-85.
33. Venu RP, Brown RD, Halline AG. The role of endoscopic retrograde cholangiopancreatography in acute and chronic pancreatitis. *J Clin Gastroenterol* 2002; 34:560-568.

Diabetes y trasplante de páncreas

E. Esmatjes Mompó^{1,3}, M. ^a J. Ricart Brulles²

¹Servicio de Endocrinología y Nutrición. ²Unidad de Trasplante Renal. ³IDIBAPS (Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer). Hospital Clínic i Universitari. Barcelona. España.

Resumen

La nefropatía es una grave y frecuente complicación de la diabetes, cuyo tratamiento, en una fase terminal, implica la necesidad de efectuar diálisis, y de ser posible, un trasplante renal. El trasplante simultáneo de riñón y páncreas se considera en la actualidad como el tratamiento de elección en los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 e insuficiencia renal terminal si no existe una contraindicación. El trasplante de páncreas es un procedimiento complejo, inicialmente asociado a una mayor morbilidad que el trasplante de riñón aislado, pero con el que hoy en día se obtiene una buena supervivencia del paciente y de los injertos. Esto implica una total normalización del control metabólico, permitiendo que el paciente desarrolle una vida normal sin necesidad de administrarse insulina, con los consiguientes beneficios que todo ello tiene para su calidad de vida y para la evolución de las complicaciones de la enfermedad.

El trasplante de páncreas aislado, ofrece unos resultados algo peores a los del trasplante combinado de páncreas y riñón. No obstante, son lo suficientemente satisfactorios como para que se considere como una buena opción de tratamiento en pacientes portadores de un trasplante de riñón previo. Otra cuestión, es el trasplante de páncreas aislado en pacientes diabéticos sin insuficiencia renal y no trasplantados de riñón previamente. A pesar que sería el trasplante ideal, hoy en día, quedaría restringido a pacientes con una diabetes lábil, que precisan de repetidos ingresos hospitalarios por descompensación metabólica y/o episodios hipoglucémicos severos que se acompañan de pérdida de conciencia.

(*Nutr Hosp.* 2008;23:64-70)

Palabras clave: *Diabetes. Páncreas. Trasplante.*

Introducción

Dentro de las complicaciones crónicas de la diabetes, la nefropatía es una de las que tiene una de las que tiene una mayor repercusión crónica y social. La

Correspondencia: Enric Esmatjes.
Sección de Endocrinología y Nutrición.
Hospital Clínic.
c/ Villarroel, 170.
08036 Barcelona
E-mail: esmatjes@clinic.ub.es

Recibido: 10-I-2008.
Aceptado: 15-II-2008.

DIABETES AND PANCREAS TRANSPLANTATION

Abstract

Kidney disease is a severe and frequent complication in diabetes. In the terminal phase, treatment requires dialysis and, if possible, kidney transplantation. Provided that there are no contraindications, simultaneous kidney/pancreas transplantation is currently considered the treatment of choice in patients with type 1 diabetes mellitus and terminal kidney disease. Pancreas transplantation is a complex process initially associated with a greater morbidity than kidney transplant alone. At present, however, patient and graft survival is good thereby leading to total normalization of metabolic control and allowing the patient to carry out a normal life without the need to administer insulin and with the consequent benefits in quality of life and the evolution of the complications of the disease.

The results of pancreas transplant alone are somewhat worse than those with combined kidney/pancreas transplantation. They are, however, sufficiently satisfactory to be considered a good therapeutic option in patients who have previously received a kidney. Nonetheless, the transplantation of the pancreas alone in diabetic patients without renal insufficiency or previous kidney transplant is another question. Although this type of transplantation would be ideal, it currently remains restricted to patients with a labile diabetes who require repeated hospital admission due to metabolic decompensation and/or severe hypoglycemic episodes accompanied by loss of consciousness.

(*Nutr Hosp.* 2008;23:64-70)

Key words: *Diabetis. Pancreas. Transplantation.*

nefropatía diabética (ND) terminará afectando, en mayor o menor grado, a una tercera parte de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2)¹ y al 20% de las personas con diabetes mellitus tipo 1 (DM1)². Dado el incremento en la incidencia y prevalencia de la DM2 la cifra de pacientes con ND está adquiriendo proporciones dramáticas, de tal manera, que se considera que en el año 2025 habrá 48 millones de personas con ND en el mundo, de los cuales una cuarta parte tendrán insuficiencia renal terminal (IRT)³. De hecho, a pesar de disponer hoy en día de un mejor arsenal terapéutico no hemos conseguido disminuir la incidencia de nuevos casos de IRT que en Europa ha pasado de 79,4 personas por millón de

habitantes en el periodo 1990-1991 a una cifra de 117,1 en 1998-1999.

La historia natural de la ND se entiende como la progresión desde etapas iniciales, donde solo existen alteraciones funcionales, hasta etapas avanzadas donde existe insuficiencia renal, pasando por una situación intermedia en la que se detecta microalbuminuria o proteinuria. La llegada a la IRT plantea la necesidad de iniciar un tratamiento renal substitutivo. Generalmente en un principio es la diálisis, aunque lo ideal sería ya realizar un trasplante, dado el mal pronóstico que el tratamiento dialítico tiene en las personas con diabetes. Sin embargo, la evolución a medio y largo plazo del trasplante renal en el paciente con diabetes mellitus tipo 1 (DM1), y por tanto relativamente joven, es desfavorable, tanto por lo que respecta a la mortalidad como a la progresión del resto de las complicaciones crónicas de la diabetes. Esto hizo que se plantease la asociación de un trasplante de páncreas (TP) a uno de riñón.

El TP es un tratamiento muy complejo, desde el punto de vista quirúrgico y de la inmunosupresión utilizada, que se aplica en general, como hemos dicho, asociado al trasplante de riñón, es decir, en pacientes que se encuentran en una situación clínica muy delicada. Por tanto, no es de extrañar que los resultados iniciales no fueran muy buenos, llegando incluso a generarse una viva polémica sobre la propia eficacia de este tipo de trasplante. Han pasado ya 42 años desde que Lillehei realizó el primer TP en la Universidad de Minnesota⁴ y desde entonces se han efectuado más de 23.000 de estos trasplantes. La evolución de los resultados ha sido espectacularmente positiva, alcanzándose en 3.842 trasplantes simultáneos de riñón y páncreas practicados entre el año 2000 y el 2004, según datos del último Registro Internacional de TP (IPTR), unas superviven-

cias al año del paciente, del injerto renal y del injerto pancreático del 95%, 93% y 87%, respectivamente⁵. En nuestro hospital la actividad en TP se inició en 1983. Desde entonces se han realizado un total de 341 trasplantes simultáneos de riñón y de páncreas, con unos resultados que mimetizan los del IPRT, ya que de los 136 trasplantes llevados a cabo entre el año 2000 y el 2006 la supervivencia actuarial del paciente, del riñón y del páncreas al año ha sido del 97,8%, 95,6% y 89,7%, respectivamente (fig. 1).

Tipo de trasplante de páncreas y su indicación

Al igual que ocurre con el trasplante de cualquier otro órgano sólido, el TP implica la realización de una cirugía, no exenta de riesgo, así como la administración de un tratamiento inmunosupresor de forma mantenida, por tanto su indicación y la valoración del posible receptor deberán ser cuidadosas.

Trasplante simultáneo de riñón y páncreas (SPK)

Se plantea en pacientes menores de 50 años, a partir de injertos procedentes de donantes jóvenes. Inicialmente solo se aceptaban órganos procedentes de donantes de menos de 45 años, pero actualmente es habitual aceptar donantes de hasta los 50 años (especialmente cuando la causa de la muerte no ha sido de origen vascular).

Este tipo trasplante está indicado fundamentalmente en los pacientes con diabetes DM tipo 1, aunque recientemente, se ha sugerido que algunos pacientes con una DM tipo 2, funcionalmente similar a la de los

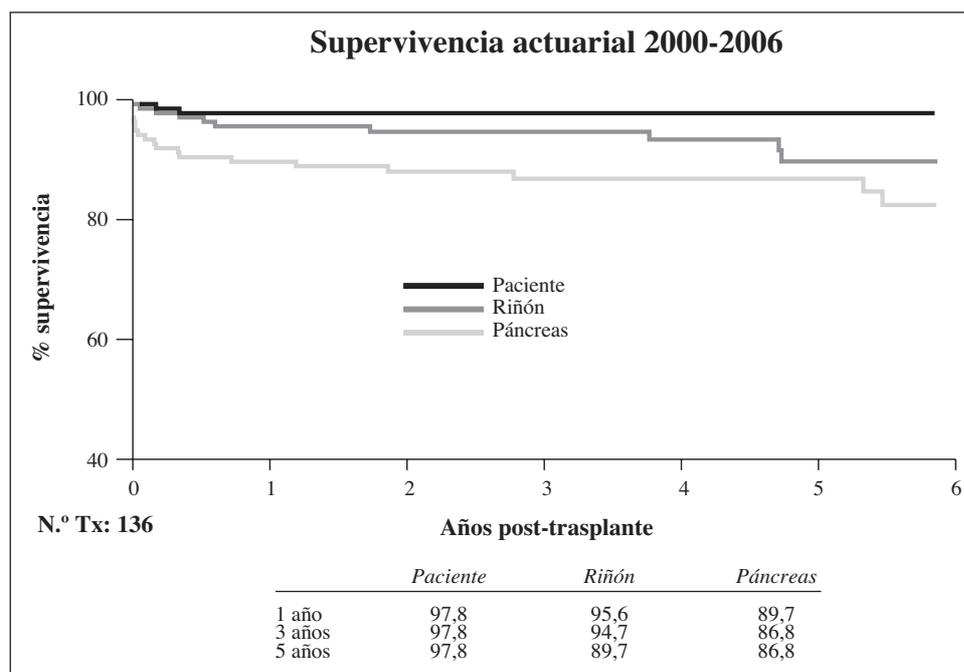


Fig. 1.—Trasplante de riñón y páncreas. Supervivencia del paciente y de los injertos a 1, 3 y 5 años del trasplante. (Hospital Clínic. Barcelona. Periodo 2000-2006.)

pacientes con DM1 (edad < 50 años, IMC < 30, necesidad de tratamiento con insulina, y niveles bajos de péptido C), podrían también beneficiarse del mismo. Este tipo de trasplantes solo representan el 6% del total de los trasplantes realizados en los últimos años⁵ y, aunque los resultados a corto plazo parecen satisfactorios y superponibles a los obtenidos en la DM tipo 1, se hace imprescindible una mayor experiencia para valorar en un futuro los beneficios que el trasplante puede aportar a este colectivo.

Entre las posibles complicaciones asociadas a la diabetes la presencia de vasculopatía severa puede condicionar la decisión de practicar el trasplante. A pesar de que en ocasiones las contraindicaciones para SPK o trasplante de riñón aislado pueden ser las mismas desde el punto de vista de la enfermedad cardiovascular, la implantación de dos órganos requiere de una cirugía mayor; un tiempo de anestesia más prolongado; y una mayor probabilidad de presentar algún tipo de complicación o reintervención quirúrgica. Por otra parte, la presencia de severas calcificaciones en los vasos ilíacos, donde habitualmente se realizan las anastomosis vasculares de los órganos, así como la existencia de una vasculopatía periférica severa, puede permitir desde el punto de vista técnico la implantación de un injerto, pero puede hacer desaconsejable la implantación de los dos. En estos casos, siempre se da prioridad al trasplante renal.

TP en pacientes con un trasplante de riñón previo (PAK)

Se considera fundamentalmente indicado en pacientes con DM1 que por algún motivo, en su momento, fueron trasplantados solo de riñón, en pacientes con un SPK previo en el que fracasó el injerto pancreático, o bien en pacientes que tienen la oportunidad de trasplantarse de un riñón procedente de donante vivo emparentado. El número de pacientes que escogen esta opción tiende a incrementarse.

La supervivencia del injerto pancreático con esta modalidad de trasplante, que ha ido aumentando en los últimos años, es solo algo inferior a la que se obtiene con el SPK. Además, en estos pacientes no se plantea el dilema de decidir entre el riesgo-beneficio del tratamiento con insulina o del tratamiento inmunosupresor, ya que por su condición de trasplantados, todos lo reciben.

TP aislado (PTA)

Este tipo de trasplante en pacientes no urémicos se ha planteado cuando la labilidad de la diabetes comporta una muy mala calidad de vida con frecuentes ingresos hospitalarios por cetoacidosis y/o hipoglucemias. Los resultados del TP aislado siempre han sido peores que los del trasplante doble, pero últimamente

Tabla I
Supervivencia del paciente y del injerto en las diversas modalidades de trasplante de páncreas.
(2006 OPTN/SRTR Annual Report)

	1 año	3 años	5 años
SPK			
Paciente	95%	91%	86%
Páncreas	85%	79%	71%
Riñón	92%	85%	76%
PAK			
Paciente	96%	90%	84%
Páncreas	79%	68%	56%
PTA			
Paciente	95%	92%	90%
Páncreas	73%	58%	53%

SPK: trasplante simultáneo de riñón y páncreas.
PAK: TP en pacientes con un trasplante de riñón previo.
PTA: TP aislado.

determinados grupos con una elevada actividad transplantadora, están consiguiendo unos resultados lo suficientemente buenos como para que pueda plantearse el riesgo-beneficio de esta técnica. En la indicación de este tipo de trasplante debe ponderarse adecuadamente el riesgo de la intervención, así como el de la inmunosupresión a la que el paciente deberá ser sometido de por vida, frente a las hipotéticas ventajas de conseguir la completa normalización del control metabólico.

En la tabla I se muestran las supervivencias del paciente y de los injertos según datos del *OPTN/SRTR Annual Report* de 2006 para cada modalidad de trasplante⁶.

Técnica quirúrgica e inmunosupresión

Para realizar el trasplante páncreas existen diferentes opciones técnicas, cuya elección dependerá de cada equipo quirúrgico.

Órgano completo o segmentario

Actualmente existe un acuerdo unánime en que el TP de cadáver debe hacerse con el páncreas completo, incluida la segunda porción duodenal. El páncreas completo aporta un mayor número de islotes y disminuye la incidencia de trombosis. Sin embargo, cuando se extrae el páncreas junto con el hígado, que es lo habitual, ya que el tronco celíaco permanece generalmente con el injerto hepático, deberá reconstruirse la circulación arterial pancreática. Esto puede realizarse mediante un injerto de la bifurcación ilíaca del donante, o mediante una anastomosis esplenomesentérica término-terminal. El injerto pancreático segmenta-

rio se utiliza en algún centro cuando excepcionalmente se efectúa un TP de donante vivo, o ante la existencia de una anomalía vascular que hiciera inviable mantener bien vascularizada la cabeza pancreática.

Drenaje urinario o intestinal de la secreción exocrina

El drenaje urinario de la secreción exocrina pancreática contribuyó extraordinariamente a consolidar el TP. La anastomosis duodenovesical es una técnica segura, y permite monitorizar el rechazo mediante la detección de enzimas pancreáticos en orina. Sin embargo, la elevada incidencia de complicaciones urológicas (cistitis, uretritis, hematuria), metabólicas (deshidratación y acidosis), así como pancreatitis del injerto por reflujo, obligan a la reconversión a drenaje entérico en el 15-30% de los casos⁷. Por ello, hoy en día, el drenaje entérico, con la realización de una duodenoyeyunostomía, con o sin "Y de Roux", es la técnica más utilizada para el trasplante de riñón-páncreas. En el SPK la supervivencia del páncreas, es similar con ambas técnicas. No obstante, y según datos del registro internacional cuando se analizan los resultados del PAK o del PTA, la supervivencia del injerto es algo superior con el drenaje vesical. Esta última opción, sigue pues siendo válida para estas modalidades de trasplante.

Drenaje venoso portal o sistémico

El drenaje venoso portal sería el más fisiológico, sin embargo, el más utilizado es el drenaje venoso sistémico, que técnicamente es más sencillo⁸. La supervivencia de los injertos y el control metabólico son similares con ambos métodos. Las ventajas teóricas del drenaje portal serían la ausencia de hiperinsulinemia, por mantener el paso hepático de la sangre, y un mejor perfil lipídico. Con todo, la hiperinsulinemia post-trasplante es multifactorial y en ella tiene un papel determinante la inmunosupresión con corticoides. De hecho en estudios prospectivos valorando el drenaje sistémico frente al drenaje porta no se han observado diferencias⁹.

Inmunosupresión

Un elemento básico en la mejoría de los resultados es el cambio que ha experimentado la inmunosupresión, que al igual que todo tipo de trasplante es ahora más efectiva y con menor morbilidad. El tratamiento inmunosupresor de inducción se efectúa con anticuerpos monoclonales (OKT3) o policlonales (ATG, ALG), prednisona, tacrólimus y micofenolato-mofetil, dejándose estos tres últimos fármacos como terapia de mantenimiento¹⁰.

En relación a los corticoides, para evitar su efecto diabético, en algunos estudios se ha planteado su supresión, observándose que esto no induce una mayor

tasa de rechazos¹¹. Los fármacos inhibidores de la calcineurina, han representado el pilar fundamental, en la inmunosupresión en el TP. El tacrólimus es el más utilizado en la actualidad, ya que diferentes estudios han observado una menor incidencia de rechazo agudo y de rechazos corticorresistentes, al compararlo con la ciclosporina, siendo estas diferencias más evidentes, en el TP aislado que en el trasplante combinado de riñón y páncreas. El efecto diabético del tacrólimus, podría tener una mayor relevancia en estos trasplantes pero, por lo general, se trata de un efecto reversible con la reducción de las dosis.

Al tratamiento con tacrólimus y corticoides, se asocia generalmente el micofenolato-mofetil. La incidencia de rechazo agudo, así como de rechazos refractarios a los corticoides, es inferior en los pacientes que reciben además este fármaco, por lo que forma parte de la mayoría de los protocolos de inmunosupresión en el TP. Recientemente, ha sido también utilizada la rapamicina, en lugar del micofenolato-mofetil. La experiencia es todavía limitada, aunque algunos estudios clínicos han demostrado su efectividad en el TP. La administración de rapamicina, puede también ser contemplada en situaciones clínicas que aconsejen suprimir o evitar el tacrólimus o el micofenolato-mofetil. No existe experiencia, al día de hoy, en la combinación de rapamicina y micofenolato-mofetil, sin un fármaco inhibidor de la calcineurina, como tratamiento de base y de mantenimiento en estos receptores, pero probablemente, y al igual que ha ocurrido con el trasplante renal, esta combinación podrá tener en un futuro sus indicaciones.

Complicaciones del TP

Las principales complicaciones del TP son la trombosis del injerto, las fístulas, las pancreatitis, las infecciones y el rechazo.

La trombosis representa una de las causas más frecuentes de pérdida precoz del páncreas (5-6%). Acostumbra a ser una trombosis venosa y a presentarse en los primeros días de evolución del trasplante. Las causas que la producen no son bien conocidas, pero se han relacionado con problemas técnicos en la realización de las anastomosis vasculares, lesiones microvasculares producidas durante el periodo de extracción y preservación del injerto, así como a alteraciones hemodinámicas que reduzcan el flujo intrínseco del órgano, ya de por sí bajo. También se ha asociado a factores relacionados con el donante, como la edad y la causa del fallecimiento, o un periodo de isquemia prolongado. Para prevenir su aparición, es habitual instaurar una profilaxis con heparina y/o antiagregantes plaquetarios a partir del momento de la intervención.

Las fístulas se presentan habitualmente a nivel de la línea anastomótica o del segmento duodenal. Su incidencia ha disminuido de forma considerable en los últimos años, y actualmente menos del 1% de los injertos,

se pierden por esta causa. Las fístulas precoces, se atribuyen generalmente a isquemia o fallos técnicos, mientras que las fístulas más tardías acostumbran a estar causadas por infecciones (citomegalovirus) o rechazo agudo. Habitualmente requieren reparación quirúrgica, además del tratamiento médico, si es el caso, de la posible etiología.

La pancreatitis del injerto puede ocurrir en el postoperatorio inmediato, ya sea como resultado del daño sufrido por el páncreas durante el periodo de preservación o isquemia fría, o por la manipulación del órgano durante la cirugía. No obstante, son generalmente auto-limitadas y no acostumbran a tener una repercusión sobre el funcionalismo del órgano. Las pancreatitis que aparecen en las primeras semanas del trasplante, suelen ser secundarias a un rechazo agudo, o bien a infecciones. Pueden también atribuirse a reflujo de la orina a través del conducto pancreático, en el caso de utilizar el drenaje urinario de la secreción exocrina.

La diabetes, junto a la cirugía y la inmunosupresión que reciben son factores que claramente predisponen a la infección¹². Para su prevención, es habitual instaurar una amplia profilaxis (frente a infecciones bacterianas, víricas y fúngicas) a partir del momento de la intervención. A pesar de ello se hace imprescindible una estrecha monitorización del paciente con la realización de cultivos y serologías de forma seriada, así como pruebas de imagen ante cualquier episodio febril en las primeras semanas del trasplante.

El rechazo agudo del injerto se presenta en el 15-25% de los trasplantados. Acostumbra a responder de forma satisfactoria al tratamiento, si éste se instaura en una fase precoz (valores de glicemia normales). En el SPK, menos del 2% de las pérdidas de injerto, a lo largo del primer año del trasplante, son por esta causa. En el PAK y PTA, el representa el 5 % y 6% respectivamente, de las pérdidas del injerto durante este periodo.

En el curso de un TP un problema que puede presentarse es la recidiva de la diabetes. A pesar del intenso tratamiento inmunosupresor que reciben estos enfermos se ha podido demostrar la reaparición de la enfermedad. Esto puede estar precedido por la recidiva de marcadores de inmunológicos de diabetes tipo 1 y por tanto su determinación es recomendable en el seguimiento de estos pacientes¹³.

Efecto del TP sobre la evolución del paciente con diabetes

Control metabólico

Para evitar la aparición y progresión de las complicaciones microangiopáticas de la diabetes es fundamental que las personas con diabetes mantengan unos niveles glicémicos similares a los de las personas que no padecen esta enfermedad. Desgraciadamente esto no puede obtenerse con la administración de insulina subcutánea, ya sea en inyección o con infusor y solo el TP permite alcanzar este objetivo. Tras la práctica del TP se obtienen niveles plasmáticos, tanto basales como postprandiales, normales y adecuados para que el paciente abandone el tratamiento con insulina, siendo a las pocas semanas los valores de hemoglobina glicosilada comparables a los de los sujetos no diabéticos. En la figura 2 se representan los valores de hemoglobina glicosilada, en un grupo de 80 pacientes trasplantados en el Hospital Clínic de Barcelona durante un periodo de tiempo superior a 1 año (media de seguimiento de 58 ± 29 meses). Cuando a estos enfermos se les practica una prueba de tolerancia oral a la glucosa en un 80% de los casos es normal¹⁴. Cabe resaltar que la mayoría de los trasplantados presentan un hiperinsulinismo así como un cierto grado de insulín-resistencia, mantenido de forma estable

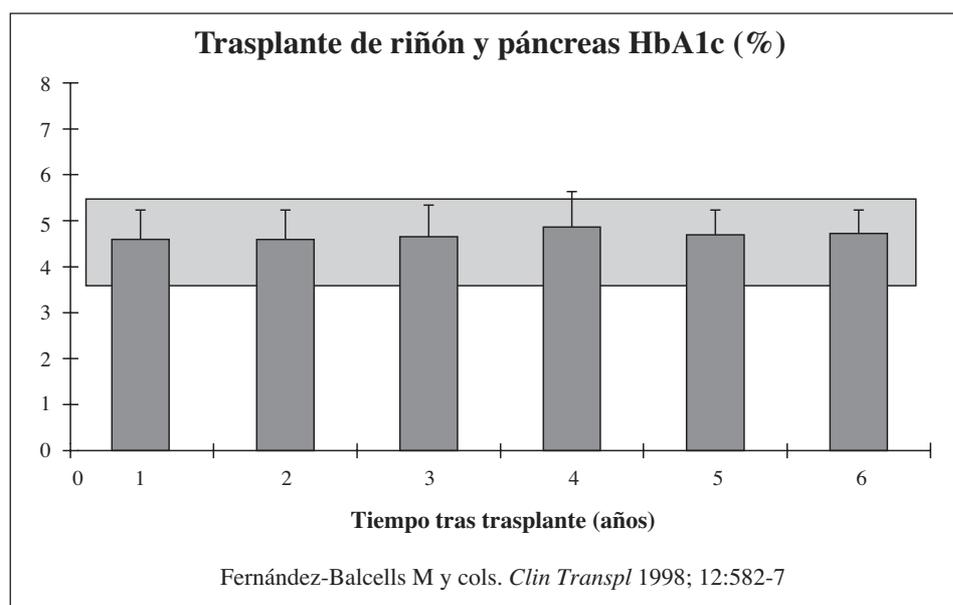


Fig. 2.—Valores de hemoglobina glicosilada tras el trasplante de riñón y páncreas. (Hospital Clínic. Barcelona.)

a lo largo de los años de evolución del trasplante. Esta secreción de insulina más elevada puede atribuirse, tal y como ya se ha comentado previamente, al drenaje venoso sistémico de la secreción exocrina pancreática, pero también al tratamiento con corticoides, así como a la obesidad desarrollada con los años de trasplante en algunos pacientes.

Complicaciones crónicas de la diabetes y calidad de vida

A pesar de que los resultados obtenidos en los estudios iniciales fueron muy cuestionados, hoy en día podemos afirmar que la situación metabólica de normalidad obtenida con un injerto pancreático funcional, tiene un impacto claramente positivo sobre alguna de estas complicaciones. No obstante, al enjuiciar el efecto que el trasplante de páncreas tiene sobre las complicaciones diabéticas, es importante considerar la magnitud que éstas tienen cuando el enfermo llega al trasplante, con evoluciones muy largas de la diabetes y frecuentemente también, con prolongados periodos de uremia. En algunos casos estas complicaciones habrán llegado a un estadio demasiado avanzado como para que el trasplante de páncreas pueda influir en su regresión o frenar su progresión.

Retinopatía. La hiperglicemia crónica es el factor de riesgo más importante para el desarrollo y progresión de la retinopatía. El primer estudio valorando el efecto del TP sobre la retinopatía fue realizado por Ramsay y cols. en la Universidad de Minnesota (1998)¹⁵, poniéndose de manifiesto que, a los 3 años del trasplante, la progresión de la retinopatía era similar en pacientes con o sin un páncreas funcional. Sin embargo, después de los 3 años, los receptores con un injerto funcional tenían una tendencia a la estabilización, y a los 5 años del trasplante, el 70% con fallo del injerto progresó notablemente. Otros estudios posteriores, realizados con un menor número de pacientes y con un tiempo de seguimiento más corto, han observado una tendencia a la estabilización, e incluso a la mejoría^{16,17}. Hoy en día, por tanto la información existente a este respecto no es concluyente. Probablemente, la existencia de una retinopatía proliferativa avanzada y panfotocoagulada hace que sean necesarios estudios con más enfermos y seguimientos más prolongados si queremos obtener resultados estadísticamente significativos.

Nefropatía. La evidencia inicial de que un trasplante de páncreas puede influenciar el curso de la nefropatía diabética viene de los estudios realizados por Bilious y cols.¹⁸, a través de biopsias de injertos renales en pacientes que reciben un PAK. En éstos, en el momento del trasplante de páncreas (1 a 7 años después del trasplante de riñón), el volumen mesangial se encontraba moderadamente incrementado, y la membrana basal moderadamente engrosada. Estos mismos enfermos fueron rebiopsiados más tarde (2-10 años), observándose una regresión de estas lesiones glomeru-

lares. No obstante, los hallazgos más sorprendentes provienen del estudio realizado por Fioretto y cols.¹⁹. Este grupo realizó biopsias de riñones nativos en pacientes que iban a recibir un PTA, y se repitieron a los 5 y 10 años de presentar un injerto funcional. Se trataba de 8 pacientes no urémicos, pero con lesiones de nefropatía diabética en la biopsia antes del trasplante. A los 5 años observa una leve mejoría, pero 10 años después del trasplante, el engrosamiento de la membrana basal glomerular y tubular, así como el volumen mesangial del glomérulo, no solo habían disminuido, sino que habían regresado a la normalidad. Este estudio pone de manifiesto que, aunque son necesarios más de 5 años de normoglicemia mantenida, el páncreas trasplantado puede revertir las lesiones establecidas. Más recientemente, Coppelli y cols.²⁰ observan que, pacientes ya afectados de una nefropatía diabética manifiesta, un año después de un trasplante de páncreas exitoso, presentan una reducción de la proteinuria y estabilización de la función renal.

Neuropatía. La mayoría de los estudios coinciden en observar una mejoría lenta pero progresiva de la neuropatía periférica, con una significativa mejoría en los índices de velocidad de conducción nerviosa sensitiva y motora²¹. En relación a la neuropatía autonómica, ha existido una mayor controversia, ya que la mejoría no parece tan evidente. No obstante, en pacientes con un trasplante de páncreas funcional se ha descrito que una reducción de la mortalidad, relacionada con mejoría de la neuropatía autonómica, aunque esta sea mínima²².

Macroangiopatía. Es bien conocida la elevada incidencia de eventos cerebrovasculares e infartos de miocardio, así como de complicaciones tromboembólicas, que presentan los pacientes diabéticos después del trasplante renal, lo cual puede atribuirse al importante grado de aterosclerosis ya existente antes del trasplante, así como a la persistencia de determinados factores de riesgo cardiovascular después del mismo. En los receptores de un trasplante de páncreas, se ha demostrado el impacto favorable que, el correcto control glicémico, tiene sobre determinados factores de riesgo, como la hipertensión arterial o el perfil lipídico. También se ha observado una mejoría de la función endotelial, función ventricular, así como una menor progresión del engrosamiento de la íntima-media carotídea medida por ultrasonografía. Todo ello no impide, sin embargo, que el paciente portador de un TP pueda presentar problemas cardiovasculares²³. La mejoría de estos factores puede traducirse en una menor mortalidad, tal y como ya ha sido observado en algunos estudios, comparando la supervivencia de pacientes portadores de un trasplante renal aislado o de un doble trasplante^{24,25}.

Calidad de vida

El TP claramente condiciona una mejoría de la calidad de vida y está fundamentada en la libertad de no

depender de la administración de la insulina, con lo que ello comporta en cuanto a rigidez de horarios y dieta. Cuando el TP se acompaña de un trasplante renal la mejoría de la calidad de vida es aún mayor dada la no dependencia de la diálisis²⁶.

Conclusiones

El trasplante simultáneo de riñón y páncreas se considera en la actualidad como el tratamiento de elección en los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 e insuficiencia renal terminal si no existe una contraindicación. Es un procedimiento complejo, inicialmente asociado a una mayor morbilidad que el trasplante de riñón aislado, pero con el que se obtiene una buena supervivencia del paciente y de los injertos. El correcto control metabólico permite al paciente la independencia del tratamiento con insulina, pero además le evita la recidiva de la nefropatía diabética sobre el riñón trasplantado, mejora la polineuropatía diabética y permite un mejor control de los factores de riesgo cardiovascular, con la consiguiente disminución de la mortalidad a largo plazo. Todo ello acompañado de una evidente mejoría de la calidad de vida.

El trasplante de páncreas aislado, ofrece unos resultados algo peores a los del trasplante combinado de páncreas y riñón. No obstante, son lo suficientemente satisfactorios como para que se considere como una buena opción de tratamiento en pacientes portadores de un trasplante de riñón previo. Otra cuestión, es el trasplante de páncreas aislado en pacientes diabéticos sin insuficiencia renal y no trasplantados de riñón previamente. A pesar que sería el trasplante ideal, hoy en día, quedaría restringido a pacientes con una diabetes lábil, que precisan de repetidos ingresos hospitalarios por descompensación metabólica y/o episodios hipoglicémicos severos que se acompañan de pérdida de conciencia.

Referencias

1. Esmatjes E, Castell C, González T, Tresserras R, Llovetas G. The Catalan Nephropathy Study Group. Epidemiology of renal involvement in type II diabetics (NIDDM) in Catalonia. *Diab Res Clin Pract* 1996; 32:157-163.
2. Esmatjes E en representación ESTUDIO DIAMANTE. Renal involvement in type I (IDDM) diabetes in Spain. *Diabetes Research and Clinical Practice* 1997; 38:129-137.
3. Parving HH, Mauer M, Ritz E. Diabetic nephropathy. En: Brenner BM (ed.). *The Kidney 7th edn*, Saunders, Philadelphia, PA, 2004, pp. 1177-11818.
4. Kelly WD, Lillehei RC, Merkel FK, Idezuki Y, Goetz FC. Allo-transplantation of the pancreas and duodenum along with the kidney in diabetic nephropathy. *Surgery* 1967; 61:827-837.
5. International Pancreas Transplant Registry. 2004 Annual Report. <http://www.iptr.edu>
6. OPNT/SRTR Annual Report 2006. http://www.ustransplant.org/annual_reports
7. Blanchet P, Droupy S, Eschwege P, Hammoudi Y, Durrbach A, Charpentier R y cols. Urodynamic testing predicts long-term urological complications following simultaneous pancreas-kidney transplantation. *Clin Transplant* 2003; 17:26-31.
8. Boggi U, Vistoli F, Signori S, Del Chiaro M, Campatelli ADi Candio G y cols. Surveillance and rescue of pancreas grafts. *Transpl Proc* 2005; 37:2644-47.
9. Petruzzo P, Konan PG, Feitosa LC, Da Silva M, Touiti D, Lefrancois N y cols. A randomized trial in simultaneous pancreas-kidney transplantation: portal versus systemic venous drainage of the pancreas allograft. *Transpl Proc* 2000; 32:2776-7.
10. Ming ChS, Klaus ZH. Progress in pancreas transplantation and combined pancreas-kidney transplantation. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2007; 6:17-23.
11. Kaufman DR, Leventhatl JR, Koffron AJ, Gallon LG, Parker MA, Fryer JP y cols. Pancreas allograft biopsy: safety of percutaneous biopsy. Results of large experience. *Transplantation* 2002; 73:553-5.
12. Cervera C, Moreno A. Infecciones en el enfermo con trasplante renal y pancreático. *Enferm Infecc Microbiol* 2007; 25:345-55.
13. Esmatjes E, Rodríguez-Villar C, Ricart MJ, Casamitjana R, Martorell J, Sabatrer L, Astudillo E, Fernández-Cruz L. Recurrence of immunological markers for type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus in immunosuppressed patients after pancreas transplantation. *Transplantation* 1998; 66:128-131.
14. Fernández-Balcells M, Esmatjes E, Ricart MJ, Casmitjana R, Astudillo E, Fernández-Cruz L. Successful pancreas and kidney transplantation: a view of metabolic control. *Clinical Transplantation* 1998; 12:582-7.
15. Ramsay RC, Goetz FC, Sutherland DER, Mauer M, Robison LL, Cantrill HL y cols. Progression of diabetic retinopathy after pancreas transplantation for insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1990; 322:1031-1037.
16. Wang Z, Klein R, Moss S, Klein BE, Hoyer C, Burke K, Sollinger HW. The influence of combined kidney-pancreas transplantation on the progression of diabetic retinopathy, a case series. *Ophthalmology* 1994; 101:1071-6.
17. Pearce IA, Ilango B, Sells RA, Wong D. Stabilization of diabetic retinopathy following simultaneous pancreas and kidney transplant. *Br J Ophthalmol* 2000; 84:736-40.
18. Bilous RW, Mauer SM, Sutherland DER, Najarian JS, Goetz FC, Steffes MW. The effects of pancreas transplantation on the glomerular structure of renal allografts in patients with insulin-dependent diabetes. *N Engl J Med* 1989; 321:80-85.
19. Fioretto P, Steffes MW, Sutherland DER, Goetz FC, Mauer M. Reversal of lesions of diabetic nephropathy after pancreas transplantation. *N Engl J Med* 1998; 339:69-75.
20. Coppelli A, Ginnardelli R, Boggi U, Del Prato S, Amorese G, Vistoli F, Mosca F, Marchetti P. Disappearance of nephrotic syndrome in type 1 diabetic patients following pancreas transplant alone. *Transplantation* 2006; 81:1067-8.
21. Agudo R, Valls-Solé J, Recasens M, Fábregat N, Ricart MJ, Esmatjes E. Efectos del trasplante de riñón y páncreas en los índices neurofisiológicos de polineuropatía y función autónoma cardiorreguladora en pacientes diabéticos con insuficiencia renal terminal. *Med Clin* 2002; 118:534-538.
22. Navarro X, Kennedy WR, Aeppli D, Sutherland DR. Neuropathy and mortality in diabetes: influence of pancreas transplantation. *Muscle Nerve* 1996; 19:1009-16.
23. Naf S, Ricary M^J, Recasens M, Astudillo E, Fernández-Cruz L, Esmatjes E. Macrovascular events after kidney-pancreas transplantation in type 1 diabetic patients. *Transplantation Proc* 2003; 35:2019-20.
24. Smets YFC, Westendorp RGJ, Van Der Pijl JW, De Charro FT, Ringers J, Fijter JW y cols. Effect of simultaneous pancreas-kidney transplantation on mortality of patients with type-1 diabetes mellitus and end-stage renal failure. *Lancet* 1999; 353:1915-1919.
25. Tyden G, Bolinder J, Solders G, Brattström C, Tibell A, Groth CG. Improved survival in patients with insulin-dependent diabetes mellitus and end-stage diabetic nephropathy 10 years after combined pancreas and kidney transplantation. *Transplantation* 1999; 67:645-648.
26. Esmatjes E, Ricart MJ, Fernández-Cruz L, González-Clemente JM, Sáenz A, Astudillo E. Quality of life after successful pancreas-kidney transplantation. *Clin Transplantation* 1994; 8:75-78.

Nutrición, fibrosis quística y aparato digestivo

Gabriel Oliveira^{1,3,4} y Casilda Oliveira^{2,3}

¹Unidad de Nutrición Clínica y Dietética. Servicio de Endocrinología y Nutrición. ²Servicio de Neumología. ³Unidad de Fibrosis Quística de adultos. Hospital Regional Universitario Carlos Haya. Málaga. ⁴CIBER de Diabetes y Metabolismo (CB07/08) Instituto Carlos III. España.

Resumen

La prevalencia de desnutrición en fibrosis quística es elevada aunque variable según los estudios. La detección de la misma debe realizarse mediante la combinación de diferentes métodos, en función de la disponibilidad de los mismos. No obstante, el criterio más sencillo y validado es medir en cada visita el peso (y la talla en niños) para calcular el índice de masa corporal y clasificar la desnutrición en criterios absolutos; en adultos, con valores menores a 18,5 kg/m² y en niños, con percentiles del índice de masa corporal menores a 10. El empeoramiento del estado de nutrición guarda una relación directa con el descenso de los parámetros de función pulmonar y se ha propuesto como un factor predictor de morbilidad e incluso de mortalidad en personas con fibrosis quística, independientemente del grado de disfunción pulmonar. La insuficiencia pancreática exocrina está presente en aproximadamente el 70 al 90% de los pacientes con fibrosis quística y la correlación entre genotipo y fenotipo es alta. La mayoría de los pacientes con insuficiencia pancreática exocrina toleran una dieta alta en grasa si son tratados con enzimas pancreáticas a las dosis adecuadas. La prevalencia de diabetes aumenta con la edad alcanzando hasta el 40% de los casos en pacientes mayores de 30 años. La afectación hepática clínica es menos prevalente (aproximadamente afecta a 1/3 de los pacientes). Otras complicaciones intestinales como el íleo meconial, el reflujo gastroesofágico, la obstrucción del intestino distal o la colopatía fibrosante pueden condicionar también malnutrición.

En los pacientes con fibrosis quística se recomienda que la ingesta habitual aporte entre el 120 y 150% de las calorías recomendadas y que contenga alto contenido en grasas. Si no consiguen alcanzar o mantener los objetivos nutricionales previstos con las modificaciones de la dieta, se pueden adicionar suplementos artificiales, si bien la recomendación de su empleo no está avalado en evidencias científicas sólidas. Los preparados más empleados suelen ser poliméricos e hipercalóricos. Las indicaciones de soporte nutricional enteral por sonda (especialmente

NUTRITION, CYSTIC FIBROSIS AND THE DIGESTIVE TRACT

Abstract

The prevalence of hyponutrition in cystic fibrosis is high although it may vary according to the different studies. Detection of hyponutrition should be done by combining different methods, depending on their availability. However, the simplest and most validated criterion is to measure at each visit the weight (and height in children) in order to calculate the body mass index and categorizing hyponutrition according to absolute criteria: in adults < 18.5 kg/m², and in children as percentiles of the body mass index. Worsening of the nutritional status is directly related with the decrease in lung function parameters and it has been proposed as a morbidity (and even mortality) predictive factor in people with cystic fibrosis, independently of the level of pulmonary dysfunction. Exocrine pancreatic insufficiency is present in approximately 70-90% of the patients with cystic fibrosis and the genotype-phenotype correlation is high. Most of the patients with exocrine pancreatic insufficiency tolerate a high-fat diet provided that they are treated with pancreatic enzymes at appropriate doses. The prevalence of diabetes increases with age, reaching up 40% of the cases in patients older than 30 years. Clinical liver involvement is less prevalent (it approximately affects 1/3 of the patients). Other intestinal complications such as meconial ileus, gastroesophageal reflux, obstruction of the distal intestine, or fibrosing colon disease may also condition malnourishment.

In patients with cystic fibrosis, a usual high-fat diet providing 120%-150% of the recommended calories is advised. If the nutritional goals are not achieved or maintained with diet modifications, artificial supplements may be added, although the recommendation for their use has not been endorsed by solid scientific evidences. The most frequently used preparations usually are polymeric or hypercaloric. The indications for enteral (through a tube, especially gastrostomy) or parenteral nutritional support are similar to those used in other pathologies.

Dietary and nutritional control should be included in a multidisciplinary program allowing the improvement of the functional capacity and the quality of life and reducing, at least from a theoretical viewpoint, the mor-

Correspondencia: Gabriel Oliveira Fuster.
Unidad de Nutrición y Dietética. 4ª Planta. Pabellón A.
Hospital Regional Universitario Carlos Haya.
Avda. Carlos Haya, s/n.
29010 Málaga.
E-mail: gabrielm.oliveira.sspa@juntadeandalucia.es

Recibido: 10-I-2008.
Aceptado: 15-II-2008.

gastrostomía) o parenteral son similares a las empleadas en otras patologías.

El control dietético y nutricional debe incluirse en un programa multidisciplinar que permita mejorar la capacidad funcional, la calidad de vida y reducir, al menos teóricamente, la morbi-mortalidad asociada a la malnutrición en estos pacientes.

(*Nutr Hosp.* 2008;23:71-86)

Palabras clave: *Nutrición. Fibrosis quística. Nutrición enteral. Suplementos. Dieta.*

Introducción

La fibrosis quística (FQ) es una enfermedad genética causada por la alteración de un único gen localizado en el brazo largo del cromosoma 7 (gen RTFQ, regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística). Es la enfermedad potencialmente letal, de herencia mendeliana recesiva, más frecuente en la población caucásica. Se estima una prevalencia en esta población de 1 cada 2.500 individuos, siendo la frecuencia de portadores de 1 cada 25. En España, se ha estimado una frecuencia que oscila entre uno de cada 2.810 y uno de cada 3.743 recién nacidos¹. La frecuencia de las distintas mutaciones es muy diferente en función del área geográfica analizada, siendo la población española una de las más heterogéneas en cuanto a la frecuencia de aparición de las distintas mutaciones, con claras diferencias entre el Sur, Norte y el área mediterránea² (tabla I). La proteína que codifica el gen RTFQ se comporta como un canal de cloro regulado por AMPc y las mutaciones de este gen dan lugar a un defecto en el transporte del cloro en las células epiteliales del aparato respiratorio, hepatobiliar, gastrointestinal, reproductor, páncreas y de las glándulas sudoríparas. Aunque al nacer los pacientes con FQ tienen los pulmones normales, la afectación progresiva de las vías respiratorias es la causa de muerte en más del 90% de los casos. Sin embargo, por la multiplicidad de órganos y sistemas a los que afecta, la FQ es una enfermedad muy compleja que requiere ser abordada de forma integral en su tratamiento y seguimiento^{3,4}. Por ello, es necesario que los pacientes sean atendidos en centros de referencia y por unidades multidisciplinarias⁴.

Durante muchos años se ha considerado a la FQ como una enfermedad exclusiva de la edad pediátrica. Sin embargo, a lo largo de las últimas décadas se ha incrementado notablemente la supervivencia de las personas con fibrosis quística^{5,6}, pasando de ser una enfermedad propia “de niños y mortal” a convertirse en una enfermedad “crónica multisistémica” de personas que, en la mayoría de los casos, alcanzan la edad adulta. Estas personas desean, no sólo alargar la vida, sino vivirla con suficiente calidad. Este cambio tan radical se debe a múltiples factores, entre los que destacan: 1) la mejora del diagnóstico tanto en población pediátrica (por la mayor sensibilización y el despistaje neonatal implementado en algunos países⁷ y comunidades autónomas en España)¹, como adulta (con un

bimortality associated to malnourishment in these patients.

(*Nutr Hosp.* 2008;23:71-86)

Key words: *Nutrition. Cystic fibrosis. Enteral nutrition. Supplements. Diet.*

mayor diagnóstico de formas leves con menor afectación digestiva)⁸; 2) el tratamiento integral en Unidades de FQ⁴; 3) los avances recientes en la terapia antibiótica (oral, inhalada e intravenosa) y en otros tratamientos crónicos para mantener la función pulmonar⁹; 4) la incorporación de las enzimas pancreáticas “ácidorresistentes” en los años 80, y 5) un correcto seguimiento nutricional¹⁰⁻¹³.

Hasta hace pocos años se consideraba que “la FQ se asocia a malnutrición” debido a que prácticamente siempre estaba presente en el momento del diagnóstico y a que la gran mayoría de los pacientes sufría un deterioro de su estado nutricional en el curso de la enfermedad y fallecían muy desnutridos.

Tabla I
Prevalencia de las mutaciones del gen RTFQ más frecuentes en España

Mutación	Exon/Intron	N.º Chr	(%)
p.F508del	E.10	1.009	(51,74)
p.G542X	E.11	159	(7,69)
p.N1303K	E.21	57	(2,92)
c.1811 + 1,6kbA > G	I.11	36	(1,84)
p.R334W	E.7	35	(1,79)
p.L206W	E.6 a	32	(1,64)
c.711 + 1G > T	I.5	31	(1,58)
p.Q890X	E.15	28	(1,43)
p.R1162X	E.19	25	(1,28)
c.2789 + 5G > A	I.14b	24	(1,23)
p.R1066C	E.17b	23	(1,18)
p.I507del	E.10	21	(1,07)
c.1609delCA	E.10	18	(0,92)
c.712-1 G > T	I.5	18	(0,92)
c.3272-26 ^a > G	I.17 b	18	(0,92)
c.2183AA > G	E.13	16	(0,82)
p.G85E	E.3	15	(0,77)
c.2869insG	E.15	15	(0,77)
p.W1282X	E.20	15	(0,77)
p.V232D	E.6 a	14	(0,71)
p.A1006E	E.17 a	12	(0,61)
c.2184insA	E.13	11	(0,56)
p.K710X	E.13	11	(0,56)
TOTAL (n = 23)		1,634	(83,72)

Gen RTFQ: regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística.

Modificada de: Alonso M, Heine D, Calvo M. Spectrum of mutations in the CFTR gene in cystic fibrosis patients of spanish ancestry. *Annals of human genetics* 2006; 7:194-201.

La desnutrición en adultos se comporta como un factor de riesgo predictor de morbi-mortalidad, si bien es difícil separar sus efectos de la gravedad de la afectación pulmonar¹⁴. Sin embargo, en trabajos recientes¹⁵ en adultos, la desnutrición (expresada como porcentaje del peso ideal) se comportó como predictor de mortalidad de forma independiente de la función pulmonar. En niños, la estatura baja (equivalente de desnutrición) se comporta también como un buen predictor de la mortalidad a largo plazo¹⁶. Asimismo, la desnutrición (índice de masa corporal menor a 18,5 kg/m²) también es un factor que incrementa el riesgo de mortalidad en pacientes con FQ en lista de espera de trasplante pulmonar¹⁷. La interacción entre estos dos factores, nutrición y función pulmonar posee, por tanto, gran relevancia porque al descender de forma paralela influirían sobre la calidad de vida y el pronóstico de supervivencia del paciente. La intervención nutricional podría, además de mejorar los parámetros nutricionales, enlentecer el descenso progresivo en la función pulmonar^{10,18,19}.

La sociedad Sociedad Europea de FQ indica expresamente en su documento de consenso acerca de los estándares asistenciales para las personas con FQ⁴ que el equipo multidisciplinar debe contar con un Dietista o especialista en Nutrición que debe ser el responsable de la educación y de la asistencia nutricional. Esta función debe incluir una valoración nutricional completa incluyendo la estimación de la ingesta, mediciones antropométricas y de la composición corporal, la educación y el tratamiento nutricional, la valoración del estado de la función pancreática y de la absorción intestinal, del desarrollo puberal y la evaluación y tratamiento de las alteraciones de la densidad mineral ósea. La alta prevalencia de alteraciones del metabolismo de los hidratos de carbono aconseja, también, que los profesionales estén adecuadamente formados en el campo de la diabetología^{20,21}.

Diagnóstico de la malnutrición en FQ

Al igual que en otras enfermedades crónicas, la detección de la desnutrición en los pacientes con FQ debe realizarse mediante la combinación de diferentes métodos (en función de la disponibilidad de los mismos)²². Como mínimo la historia clínica debe recoger, en adultos, el peso, el índice de masa corporal (IMC) y la pérdida de peso en el tiempo. Aunque el consenso americano sobre el seguimiento de personas adultas con FQ¹³ incluye como método de clasificación del estado nutricional el porcentaje de peso ideal (junto con el IMC), parece claro que es mejor emplear el criterio del índice de masa corporal²³ como recomienda el consenso europeo¹⁰ (tabla II). Esto es así porque, en hombres, el porcentaje del peso ideal (% PI) sobreestimaría la severidad de la malnutrición sobre todo en pacientes de talla baja. Además, no está claro qué valor debe considerarse para el peso ideal (a partir de las tablas de referencia poblacionales o del IMC ideal)²³. De hecho, en la Conferencia del año 2005 sobre Fibrosis Quística de Norteamérica se recomendó abandonar el % PI para evaluar la desnutrición en adultos. Así, es mejor utilizar como criterio absoluto de desnutrición valores de IMC menores a 18,5 kg/m². Un IMC menor de 18,5 equivaldría a un porcentaje de grasa menor al 10% en varones y menor al 20% en mujeres²⁴. Valores de IMC de 22 kg/m² en mujeres y de 23 kg/m² en hombres se asocian a una función pulmonar con afectación sólo moderada (FEV₁ mayor al 60%) lo que implica que, alcanzar y mantener este peso sería razonable y nuestro objetivo terapéutico como nutricionistas^{23,25}. En niños también se ha empleado, clásicamente, el porcentaje del peso en relación a la talla, peso en relación a la edad y la altura en relación a la edad, para la evaluación nutricional, junto con los percentiles de IMC^{10,11} (tabla II). Sin embargo, los criterios para clasificar la

Tabla II
Clasificación de la desnutrición en pacientes con fibrosis quística en los consensos europeo y americano

Consenso	Niños con FQ		Adultos con FQ
	Crecimiento lineal	Peso para la talla	Peso para la talla
AMERICANO			
En riesgo	No alcanzar talla diana	IMC percentil 10-25	% PI < 90% o
Desnutrición	Longitud/Talla < percentil 5	% PI < 90% o IMC < p 10 (2-20 años)	IMC < 19 kg/m ²
EUROPEO			
Desnutrición	Longitud/Talla < percentil 4 o Talla para la edad < 90%	% PI < 90%	IMC < 18,5 kg/m ²

IMC: Índice de masa corporal %PI: Porcentaje del peso ideal (en niños peso para la talla en %).

Adaptada de:

- Sinaasappel M, Stern M, Littlewood J y cols. Nutrition in patients with cystic fibrosis: a European Consensus. *Journal of Cystic Fibrosis* 2002; 1: 51-75.
- Borowitz D, Baker RD, Stallings V. Consensus Report on nutrition for pediatric patients with cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002; 35:246-259.
- Yankaskas J, Marshall BC, Sufian B y cols. Cystic fibrosis adult care. Consensus conference report. *Chest* 2004; 125:1s-39s.
- Lai HJ. Classification of nutritional status in cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med* 2006; 12(6):422-7.

desnutrición más empleados: % PI < 90% y un percentil del IMC menor a 10, no son equivalentes entre sí. Así, el % PI infraestima la severidad de la desnutrición en niños de baja estatura (talla para la edad menor del percentil²⁵) y sobreestima la severidad de la misma en niños de talla elevada (talla para edad mayor al percentil 75). Además, el método de estimación del peso ideal en niños (basado en la edad y la estatura) tampoco es un método válido, siendo mucho más fiable emplear los datos de los percentiles de IMC obtenidos de los estudios poblacionales^{23,26}. En este sentido, en España y concretamente en Andalucía, disponemos de unas tablas completamente actualizadas que son representativas de nuestra población (andaluza y española)²⁷. Por ello, en la actualidad, se recomienda clasificar la desnutrición en función de los percentiles (pc) del IMC (menor al pc 10) para niños de entre 2 y 19 años. Sin embargo, en niños no existen puntos de corte tan claros como en adultos que predicen valores de FEV₁ en la espirometría, variando en relación a la edad²³. Por ello, a efectos prácticos, se recomienda intentar alcanzar y mantener pesos que correspondan a valores de percentiles de IMC iguales o superiores al 50, que se asociarían también a menor grado de afectación pulmonar.

En los pacientes con FQ está indicado realizar una valoración detallada de la dieta habitual (encuesta dietética de, al menos, tres días) al diagnóstico de la enfermedad, de forma anual en el paciente estable y siempre que se produzca pérdida de peso, fracaso del crecimiento o empeoramiento clínico^{3,10-13}. Esta información nos resulta muy útil a la hora de modificar posibles hábitos para mejorar el estado de nutrición. En el caso de pérdidas de peso en adultos o si el crecimiento se estanca en niños (en ausencia de reagudizaciones) se debería incrementar la ingesta habitual en un 20-30% aumentando el aporte de grasas (sobre todo) y azúcares, de manera flexible.

Respecto a la antropometría, la medición de pliegues y circunferencias (como mínimo el pliegue tricípital y circunferencia braquial) nos servirán para estimar la composición corporal (masa grasa y masa magra). Es interesante también estimar el índice de desnutrición según masa magra^{3,28,29}.

En el laboratorio de pruebas funcionales respiratorias se emplean procedimientos que valoran la fuerza muscular. Así, la fuerza de los músculos ventilatorios se mide mediante la Presión Inspiratoria Máxima (PIM) y la Presión Espiratoria Máxima (PEM). En los pacientes con desnutrición crónica pueden encontrarse disminuidas y mejorar tras intervención nutricional o de rehabilitación³⁰. El test de la marcha de 6 ó 12 minutos también es un método indirecto de funcionalismo muscular que está al alcance de la mayoría de los servicios de Neumología.

También se han empleado pruebas de fuerza muscular de grupos musculares (como el cuádriceps) o estimulación de músculos concretos (por ejemplo el abductor del pulgar o la fuerza diafragmática)³¹. Por su simplicidad y bajo coste, podemos emplear la dinamometría de mano que es un marcador funcional de fuerza muscular que correlaciona bien con otros parámetros que estiman masa magra y es un buen marcador de renutrición. Nos-

otros hemos empleado este parámetro en la práctica clínica diaria observando buenas correlaciones con la masa magra medida por impedanciometría o por pliegues³² y también como marcador de renutrición al elevarse (al igual que la masa magra) tras suplementar la dieta habitual con ácidos grasos omega 3³³. Por su bajo coste, la impedanciometría bioeléctrica es, también, un buen método para estimar la masa magra corporal, y ha sido empleado satisfactoriamente en FQ^{24,28}.

Otros métodos útiles para medir los compartimentos corporales (pero menos empleados en la práctica clínica diaria por su mayor complejidad), son la DEXA, que podría considerarse el "gold-estándar" para la medición de la masa magra, y otras mucho más complejas, únicamente empleadas en investigación, como la tomografía computerizada, la ecografía o la resonancia magnética para la valoración de la masa grasa; los métodos de dilución isotópica para valorar el agua corporal total; las densitometrías para analizar la masa grasa y libre de grasa; la medición del potasio corporal total para valorar la masa libre de grasa o la activación neutrónica para valoración del contenido total de nitrógeno²⁷.

En pacientes con FQ se recomienda una monitorización analítica una vez al año en el paciente estable y siempre que la situación clínica lo indique. Aunque muy inespecíficas, la determinación de proteínas viscerales puede ayudar, especialmente en situaciones de reagudización, a ampliar el diagnóstico nutricional. Así, la albúmina es un buen predictor de morbi-mortalidad en los pacientes con FQ^{27,34} aunque es poco sensible a modificaciones recientes del estado nutricional. La prealbúmina y la transferrina son mejores marcadores de cambios nutricionales agudos y han sido empleados en pacientes con FQ²⁷. En sujetos con FQ se considera a la somatomedina C un buen marcador del estado de nutrición (de la masa magra) y de renutrición³⁵. En FQ se han descrito niveles bajos de diversos oligoelementos (zinc, selenio y cobre). No obstante, sólo está indicada la determinación del Zinc, especialmente en pacientes con malabsorción clara, siendo mejor marcador el zinc contenido en los hematíes¹⁰.

En pacientes con FQ, es importante obtener una evidencia objetiva de la malabsorción intestinal y de la insuficiencia pancreática exocrina (IPE) en todos los pacientes, para identificar a aquéllos que requieren tratamiento enzimático y para monitorizar los efectos de dicho tratamiento. Para diagnosticar la IPE, lo más útil es la determinación de grasas y nitrógeno en heces (de tres días) junto con la estimación concomitante de la ingesta. Un coeficiente de absorción < 93% se puede utilizar para definir esteatorrea. Otras técnicas que estudian de forma indirecta la función pancreática son las determinaciones en heces de enzimas pancreáticas no biodegradables, tales como la quimiotripsina y la elastasa pancreática fecal-1. De estos dos marcadores es la elastasa 1 la que tiene mayor sensibilidad y especificidad para el diagnóstico, especialmente si se emplea la técnica de ELISA (enzyme-linked immunosorbent assays) que utiliza anticuerpos monoclonales (ya que no presenta reacciones cruzadas con la elastasa de origen porcino y, por tanto, solo mide la producción endógena). Un nivel menor de 100 microgramos/gramo de

Tabla III
Suplementación de vitaminas en fibrosis quística

Vitamina	Pacientes candidatos	Dosis inicial	Control
A	IPE	4.000-10.000 UI/día	Niveles séricos (Retinol)
D	IPE y En baja exposición solar	400-800 UI/día	Niveles séricos (25-OH-D)
E	Todos los pacientes	100-400 UI/día	Niveles séricos (Alfa-tocoferol)
K	IPE no controlada, Hepatopatía, Resección colónica, Antibioterapia prolongada	1 mg día a 10 mg/semana	Clínica**, Tiempo de Protrombina ** PIVKA-II***
B ₁₂	Resección ileal	100 µg IM/mes	Niveles séricos
Otras	Según ingesta *		

Factores de conversión: UI a mg: Vitamina A: UI x 0,3 = µg; Vitamina D: UI / 40 = µg; Vitamina E: acetato de all-rac-alfa-tocoferol: UI = mg; Vitamina E:RRR-alfa-tocoferol: UI/1,49 = mg.

IPE: pacientes con insuficiencia pancreática exocrina.

* El resto de vitaminas no son necesarias si la ingesta del paciente es normal.

** Marcadores muy poco sensibles en cuanto al déficit.

*** "Protrombina inducida por la ausencia de vitamina K" o "protrombina Infra-carboxilada", es un marcador mucho más sensible pero más caro. *Modificada de: Sinaasappel M, Stern M, Littlewood J y cols. Nutrition in patients with cystic fibrosis: a European Consensus. Journal of Cystic Fibrosis 2002; 1:51-75.*

grasa se ha propuesto como punto de corte para definir la IPE³⁶. Se debe tener en cuenta, también, que la quimotripsina puede servir como marcador de cumplimiento terapéutico en pacientes que toman enzimas pancreáticas ya que se detecta en heces³⁷.

El Consenso Europeo de Nutrición para pacientes con FQ propone medir los niveles plasmáticos de las vitaminas liposolubles al menos una vez al año y siempre que se produzcan cambios en el tratamiento de suplementación vitamínica o en el de la malabsorción, especialmente en pacientes con insuficiencia pancreática exocrina 10 (tabla III).

En FQ es frecuente encontrar niveles anormales de ácidos grasos esenciales en suero, plasma y en las membranas celulares de células sanguíneas y en biopsias de tejidos por lo que puede ser útil su medición, especialmente en estudios de intervención con suplementación^{10,38-40}. Los hallazgos más frecuentes (respecto a las personas sanas) son el descenso en los niveles de ácido linoleico y de docosahexaenoico (DHA)⁴¹. Estas alteraciones podrían estar implicadas en la fisiopatología de la enfermedad^{3,40,42,43} ya que son más pronunciadas en los pacientes con fenotipos más graves. Por ello, algunos autores proponen, incluso, su determinación como método de diagnóstico de la enfermedad en casos dudosos⁴⁴.

Epidemiología de la desnutrición en la FQ

La prevalencia de desnutrición en la FQ es elevada, si bien presenta unos rangos muy variables de entre el

10 y el 50% (o incluso mayores) dependiendo de numerosos factores:

- Del grupo estudiado: pediátrico, de adultos o mixto^{8,29,45}.
- De la edad al diagnóstico: la prevalencia es claramente mayor si la FQ se diagnostica en la infancia ya que condiciona fenotipos más severos de la enfermedad^{8,29,46,47}.
- Del año de estudio (menor a partir de la década de los 90 con la implementación universal de dietas altas en grasas y con tratamiento enzimático adecuado)^{3,48}.
- De la implementación del cribado neonatal en algunos grupos, ya que se ha demostrado que los pacientes diagnosticados de esta manera frente al diagnóstico convencional presentan mejor estado nutricional durante la infancia y adolescencia y, lo que es aún más importante, mejoría de la función pulmonar, de las complicaciones, de los costes y, en algunos casos, de la mortalidad⁷.
- Del grado de afectación de los diversos órganos y del genotipo. Así, a mayor gravedad, mayor deterioro pulmonar y mayores tasas de insuficiencia pancreática exocrina, afectación intestinal, hepatobiliar, alteraciones del metabolismo hidrocarbonato, etc.
- Del criterio empleado para su definición, variando notablemente en función de si se emplean sólo criterios antropométricos (y del tipo empleado: IMC, peso para la talla, talla en niños, índices de desnu-

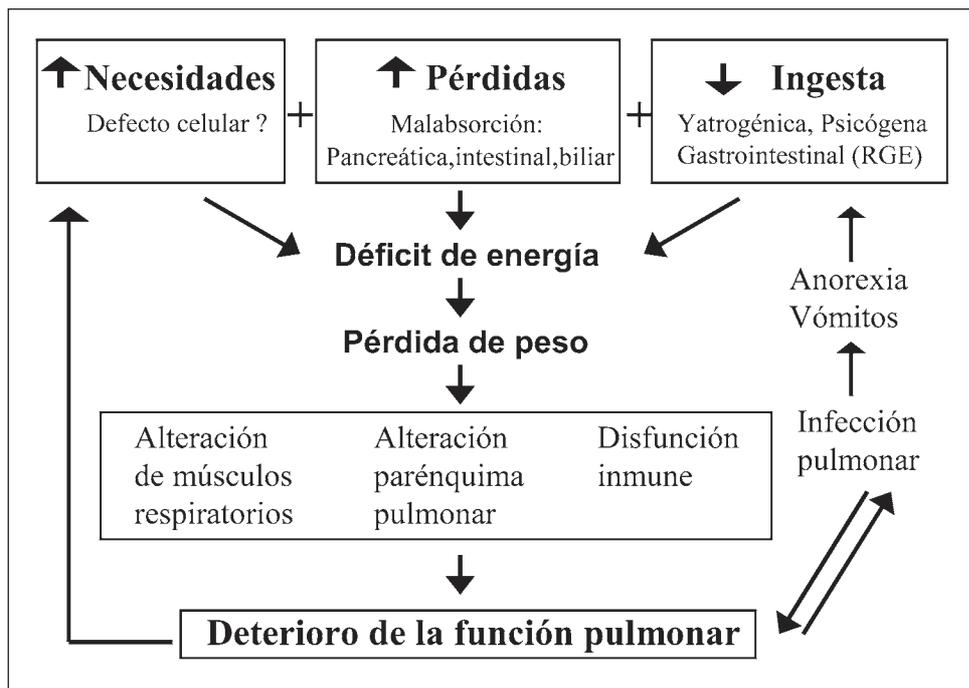


Fig. 1.— Patogénesis de la malnutrición en la fibrosis quística. RGE: reflujo gastroesofágico. Modificada de: Pencharz PB, Durie PR. Pathogenesis of malnutrition in cystic fibrosis, and its treatment. Clin Nutr 2000; 19:387-394.

trición de masa magra...) o bioquímicos, de comparación con la ingesta teórica, etc.^{6,22,23,47,48}.

Patogenia de la desnutrición en la FQ

La génesis de la malnutrición está motivada por un desbalance entre el consumo energético y el gasto calórico, determinado por tres factores: el aumento de los requerimientos, el descenso en la ingesta y el aumento de las pérdidas^{10,18,40} (fig. 1).

1. *Pérdidas energéticas*: como se comentará con detalle posteriormente, la pérdida de nutrientes en heces debida a la maldigestión/malabsorción es una causa conocida de desbalance energético. A pesar de la mejoría en la potencia de las enzimas, muchos pacientes persisten con esteatorrea incluso aunque reciban las cantidades que se consideran adecuadas de suplementos enzimáticos. Alteraciones en el pH intestinal, en la secreción de sales biliares, cumplimiento inadecuado o incluso interferencias con el moco intestinal, con propiedades físicas alteradas, pueden favorecer la malabsorción. Además, la diabetes relacionada con la FQ, si no se controla adecuadamente, puede aumentar las pérdidas calóricas por la glucosuria acompañante.

2. *Ingesta*: Los pacientes con FQ son especialmente propensos a complicaciones que limitan el consumo oral. La esofagitis por reflujo, el síndrome de obstrucción intestinal distal, las alteraciones de la vía biliar extrahepática o la enfermedad hepática avanzada, están relacionados también con el bajo consumo calórico. Además, las reagudizaciones respiratorias normalmente producen restricción dietética por la anorexia,

causando pérdida de peso aguda y, en estadios finales de la enfermedad pulmonar la anorexia crónica es una característica constante. Además, los pacientes con enfermedad crónica severa presentan con más frecuencia trastornos psiquiátricos como depresión clínica, los cuales en adolescentes y adultos, pueden producir anorexia severa.

3. *Gasto energético y metabolismo*: el gasto energético basal (GEB) de los pacientes con FQ está aumentado⁴⁹. Existe mucha controversia sobre las causas de este aumento. Diversos estudios experimentales y algunos clínicos, han sugerido que el genotipo influiría directamente aumentando el GEB, mayor en homocigotos DF508. Sin embargo, otros autores no encuentran esta relación cuando se corrige por el grado de función pulmonar. La enfermedad pulmonar junto con las sobreinfecciones (la inflamación crónica asociada con liberación de citoquinas) y el aumento del trabajo respiratorio, aumentan el GEB. Coincidiendo con otros autores⁵⁰, nuestro grupo ha descrito mayor GEB en pacientes con fenotipo más severo (pacientes con IPE, desnutridos, con alguna alteración del metabolismo hidrogenocarbonado y colonizados por *Pseudomonas*) y en las mujeres⁴⁹. Por otro lado, parece que en reposo, los pacientes con afectación pulmonar moderada pueden experimentar aumentos muy discretos del GEB, mientras que, durante el ejercicio, se incrementa drásticamente el gasto energético total. Sin embargo, en los pacientes con enfermedad pulmonar severa, el GEB estaría aumentado también en reposo, debido a la falta de reserva respiratoria. Posiblemente, los pacientes con enfermedad pulmonar moderada se adaptan al aumento del GEB reduciendo el nivel de actividad, y así mantienen el gasto energético total diario en niveles similares a los controles⁵¹.

Afectación del aparato digestivo en la FQ

La FQ afecta potencialmente todos los órganos abdominales con función secretora. La función exocrina del páncreas y del intestino están frecuentemente comprometidas, mientras que el hígado suele estarlo con menor frecuencia.

Afectación pancreática

Insuficiencia pancreática exocrina

La insuficiencia pancreática está presente en aproximadamente el 85 al 90% de los pacientes con FQ en las poblaciones de raza blanca¹⁰⁻¹². No obstante, esta afectación puede descender hasta el 14% aproximadamente en los sujetos diagnosticados en la edad adulta (mayores de 16 años)⁸. Por ello en series de adultos, como la nuestra, donde entre el 20 y el 30% de los mismos han sido diagnosticados en edad adulta, la prevalencia de IPE es menor que la descrita previamente y se encuentra alrededor del 70 al 80%^{29,32,47}. La presencia de IPE condiciona, en niños, fallo de medro especialmente en los pacientes sin diagnosticar donde prácticamente el 80% de la grasa de la dieta se excretaría por las heces. Si el tratamiento con enzimas pancreáticas es inadecuado también contribuye a la malnutrición en los adultos con FQ. Como se comentó previamente, la determinación de elastasa I debe realizarse de manera periódica en personas con FQ (y con más motivo si existe sospecha clínica de IPE), aunque inicialmente estuvieran catalogados de suficientes, ya que el daño pancreático es progresivo. La IPE se suele manifestar con deposiciones abundantes, fétidas, con características grasas —esteatorreicas— (hipocoloreadas, brillantes y aceitosas). Además suelen aparecer deficiencias de vitaminas liposolubles y otras manifestaciones como prolapso rectal (en cerca del 20% de

los pacientes con FQ menores de 5 años de vida no tratados, siendo un signo de enfermedad severa)¹⁰⁻¹².

Correlación genotipo-fenotipo

Se han clasificado las mutaciones de FQ en diferentes grupos (tabla IV)^{52,53}.

1. Las que bloquean o reducen la síntesis de la proteína RTFQ.
2. Las que alteran su maduración y ubicación correcta.
3. Las que afectan su regulación.
4. Las que modifican la conducción y la especificidad del canal.
5. Las que presentan una producción o procesado parcialmente defectuoso.

Otros autores proponen una nueva clasificación en la que se incluye el grupo VI, donde existe una ausencia de la porción C-terminal de la proteína RTFQ, haciéndola inestable⁵⁴.

Los grupos I, II, III y VI incluyen mutaciones que, generalmente, se asocian con formas clínicas más severas. El grupo IV y V incluiría mutaciones moderadas con un efecto menor sobre la función RTFQ y por ello asociadas con unas formas clínicas más leves^{52,53,55}.

La correlación entre genotipo y fenotipo es muy clara para la presencia de insuficiencia pancreática exocrina (IPE)⁵⁶ y con menos fuerza, pero también evidente, para el grado de severidad de la enfermedad pulmonar⁵³ en adultos con FQ. Así, la mutación F508 del (la más frecuente en población caucásica) está claramente relacionada con la IPE. Kerem y cols.¹⁴, tras revisar a 293 pacientes con FQ, objetivaron la mutación F508 del en el 71% de los casos. Del 52% de homocigotos para esta mutación, el 99% tenían IPE, mientras que del 40% de heterocigotos, el 72% también la desarrolló. Las muta-

Tabla IV
Ejemplos de mutaciones más frecuentes en España y sus clases

Clase	Disfunción molecular a nivel de la proteína RTFQ	Mutación			
I	Defecto en la producción	G542X	711+1G->T	1609delCA	R1162X
		1717-8G->A	W1282X	1782delA	Q890X
		1898+3A->G	CFTRdele19	936delTA	
II	Defecto en el procesado	F508del	N1303K	1507del	R1066C
III	Defecto en la regulación	D1270N	G551D		
IV	Defecto en la conductancia	L206W	R334W	R117H	R347H
		D836Y	P205S		
V	Producción o procesado parcialmente defectuosos	2789+5G->A 3272+26G->A	1811+1,6kbA->G	3849+10kbC->T	

Modificada de: De Gracia J, Mata F, Álvarez A y cols. Genotype-phenotype correlation for pulmonary function in cystic fibrosis. *Thorax* 2005; 60(7):558-63.

ciones G542X, R553X y W1282X, tanto con carácter homo como heterocigótico, equivalen a la F508 del respecto a la IPE; en cambio, la R117H suele presentar una función pancreática casi normal, incluso cuando está en combinación con la F508 del (R117H/F508 del)⁵⁶. Además del genotipo del RTFQ existen otros muchos factores que pueden modificar la evolución de la enfermedad como la respuesta inflamatoria del individuo, diversos agentes ambientales y otros genes, distintos del RTFQ, que actúan como moduladores⁵⁷.

En los pacientes con función exocrina intacta, o parcialmente afectada, se han descrito pancreatitis aguda recurrente y pancreatitis crónica con una incidencia baja. Además, otros estudios han demostrado que los pacientes con pancreatitis aguda recurrente y otros tipos de pancreatitis crónica de causa idiopática, tienen una frecuencia significativamente mayor de mutaciones del gen RTFQ que la población general. Estos pacientes tienen test del sudor con niveles variables, desde valores similares a los de las personas sanas o de heterocigotos, a niveles similares a los de pacientes con FQ y fenotipo clásico⁵⁴.

Tratamiento con enzimas pancreáticas

Los pacientes con IPE, toleran perfectamente una dieta alta en grasa si son tratados con enzimas pancreáticas a las dosis adecuadas. Así, en la mayoría, es posible alcanzar unos porcentajes de absorción de grasa entre el 85 y el 95% de la ingesta con las nuevas formulaciones del mercado¹⁰. Las enzimas están recubiertas por una cubierta entérica que se disuelve en medio básico. Por tanto, no se pueden mezclar con productos alimenticios con pH básico (lácteos o antiácidos) y tampoco masticar o machacar. Deben administrarse justo antes de las comidas y, en el caso de ser muchas, antes y durante las mismas. Las enzimas realizan su máximo efecto hasta los 30 minutos de ser ingeridas. En lactantes o niños pequeños se recomienda abrir las cápsulas inmediatamente antes de darlas y mezclarlas con agua o bebidas ligeramente ácidas (zumos o pulpa de fruta) en una cucharadita. Las enzimas deberán administrarse con las comidas que contengan grasa (prácticamente todas, salvo las que sólo necesitan las enzimas del borde en cepillo de la mucosa intestinal para su digestión como frutas, zumos de frutas, ciertas verduras...). La dosis será individualizada y flexible en relación a la ingesta y, en todo caso, se intentará alcanzar la mínima dosificación que sea eficaz⁵⁸. En niños y adultos se suelen aportar entre 500 y 4.000 UI de lipasa por gramo de grasa. Es, por tanto, muy importante adiestrar a los pacientes y familiares en el contenido de grasa de los alimentos. Se puede comenzar por la mínima dosis recomendada (500 UI de lipasa/gramo de grasa) e ir subiendo progresivamente. No se debe sobrepasar la dosis de 10.000 UI de lipasa/kg de peso/día o las 2.500 unidades de lipasa/kg/dosis. Aunque no se conoce exactamente el mecanismo, dosis superiores a las referidas se han asociado a la presencia de colopatía fibrosante. Ésta es una entidad que consiste en una estenosis fusiforme de un segmento del colon por engrosamiento de la submu-

cosa por tejido conectivo, sin reducción significativa del diámetro externo y que provoca cuadros oclusivos o subocclusivos intestinales.

Las dosis de enzimas deben ajustarse según la clínica (dolor cólico, peso, crecimiento), la frecuencia y las características organolépticas de las heces (textura, color, olor). No obstante, ni la clínica ni la frecuencia de las deposiciones correlaciona bien con la dosis de enzimas ni con el grado de malabsorción por lo que la determinación de grasa en heces (mejor de tres días), junto con la encuesta dietética, permite calcular con mayor precisión el porcentaje de absorción de grasa de la dieta³⁶. Si la absorción de grasa es inadecuada y no se detectan problemas en relación a la distribución, administración o almacenamiento de las enzimas o en la adherencia al tratamiento, se puede intentar mejorar disminuyendo el pH gastrointestinal mediante la administración de inhibidores de la bomba de protones o anti H²^{10,36,58}. Las preparaciones disponibles en España se detallan en la tabla V. Están en investigación nuevas formulaciones que mejoren su eficacia y cumplimiento. Así se han probado lipasas de origen diferente al porcino (que es el que utilizan en la actualidad las especialidades farmacéuticas disponibles) o se han incluido moléculas de bicarbonato en la formulación. No obstante los resultados no son espectaculares y son necesarios más trabajos para implementarlas en la práctica diaria^{36,59}.

Afectación del páncreas endocrino

La alteración de la función endocrina del páncreas es una manifestación tardía en el proceso de la enfermedad. Se presenta especialmente en aquellos con IPE asociada, sobre todo en los pacientes portadores de mutaciones graves (tipo I, II, III o VI) como la mutación F508 del⁶⁰. La diabetes mellitus de estos enfermos no corresponde a ninguno de los tipos 1 y 2 clásicos y se denomina "diabetes mellitus relacionada con la fibrosis quística". Ráramente conduce a cetoacidosis por lo que suele ser asintomática en dos tercios de los pacientes en el momento del diagnóstico. Una minoría desarrolla diabetes mellitus franca que requiere tratamiento farmacológico, pero las alteraciones subclínicas del metabolismo de la glucosa pueden detectarse en un número considerablemente superior y aumenta progresivamente con la edad⁶¹. El "gold estándar" para el diagnóstico de la diabetes es el test de sobrecarga oral de glucosa (tabla VI). La prevalencia aumenta con la edad siendo mayor del 25% en sujetos mayores de 20 años y del 43% en pacientes mayores de 30 años²⁰. En nuestro grupo, la prevalencia de alteraciones del metabolismo hidrocarbonado (con una edad media de 24 ± 12 años) fue de un 30%³² con un 19% de diabetes relacionada con la FQ. Estas alteraciones se asocian a un deterioro de la función pulmonar y aumento en la morbi-mortalidad en la FQ, más evidente en mujeres^{62,63} y suponen un marcador más de progresión de la enfermedad^{20,64}. Varios estudios han apuntado que el deterioro de la función pulmonar y de parámetros antropométricos, se produce entre 2 y 4 años antes del

Tabla V
Preparados de enzimas pancreáticas existentes en España

Enzimas	Kreon 10.000®	Papine®
Lipasa	10.000*	10.000*
Amilasa (alfa)	8.000*	8.000*
Proteasa	600*	600*
Presentación	Envases de 100 y 250 cápsulas	Envases de 100 y 250 cápsulas

Recomendaciones de empleo en FQ:

- No mezclar con productos alimenticios con pH básico (lácteos) o antiácidos.
- No masticar o machacar.
- Administrarse justo antes de las comidas y, en el caso de ser muchas, antes (2/3) y durante las mismas (1/3 restante).
- En lactantes o niños pequeños abrir las cápsulas y mezclarlas con agua o bebidas ligeramente ácidas (zumos o pulpa de fruta) en una cucharadita.
- Las enzimas deberán administrarse con las comidas que contengan grasa.
- La dosis será individualizada entre 500 y 4.000 UI de lipasa por gramo de grasa comenzando por la mínima dosis recomendada e ir subiendo progresivamente.
- Nunca sobrepasar la dosis de 10.000 UI de lipasa/ kg de peso/ día o las 2.500 unidades de lipasa/ kg/ dosis para evitar la colopatía fibrosante.
- Ajustar las dosis según la clínica y la determinación de grasa en heces junto con la encuesta dietética.
- Si la absorción de grasa es inadecuada y no se detectan problemas en relación a la distribución, administración o almacenamiento de las enzimas o en la adherencia al tratamiento, se puede intentar mejorar disminuyendo el pH gastrointestinal mediante la administración de inhibidores de la bomba de protones o anti H2.

* Unidades de Farmacopea Europea. FQ: Fibrosis Quística.

Nota: en la actualidad (febrero 2008) no existen las preparaciones con alto contenido en enzimas (≥ 20.000 U de Lipasa) ni el Pancrease®.

Modificada de: Oliveira G, Lañez M. Importancia del soporte nutricional en adultos con Fibrosis Quística. *Endocrinol Nutr* 2006; 53(5):326-34.

diagnóstico de estas alteraciones. De hecho, pérdidas de peso rápidas en el tiempo, o descensos en la función pulmonar no explicadas por exacerbaciones respiratorias pueden indicar la presencia de una diabetes. La adición temprana de insulina (en concreto glargina) parece que podría detener el deterioro general⁶⁵. También debe tenerse en cuenta que, a largo plazo, la diabe-

tes relacionada con la FQ también puede ocasionar complicaciones crónicas. Así el 5-16% de los pacientes con esta alteración padecen retinopatía, el 3-16% nefropatía y del 5 al 21% sufren neuropatía). Sin embargo, la aparición de complicaciones macrovasculares tales como infarto agudo de miocardio o accidentes cerebrovasculares, son excepcionales⁶⁶.

Aunque hasta ahora no es una alternativa real en la mayoría de los centros, el trasplante pulmonar es posible simultañearlo con el de páncreas, aislado con drenaje entérico. Dado que la prevalencia de desnutrición y de diabetes es muy elevada en los pacientes que se van a trasplantar de pulmón, esta opción puede dar respuesta a los tres problemas en un solo acto (deterioro pulmonar severo, desnutrición y diabetes). De igual forma es técnicamente posible el trasplante combinado hígado-páncreas⁶⁹.

Afectación hepatobiliar en la FQ

A diferencia de la patología respiratoria, la afectación hepática clínica es mucho menos prevalente y la presentan aproximadamente 1/3 de los pacientes. La incidencia de afectación hepática se incrementa en la niñez tardía hasta la adolescencia, siendo rara la aparición después de los 18 años de edad (tabla VII). La afectación patológica típica es la cirrosis biliar focal que, si progresa, puede desarrollar cirrosis biliar multilobular e hipertensión portal con sus complicaciones subsecuentes⁷⁰. El gen RTFQ se expresa exclusivamente en la membrana apical de los colangiocitos y en el epitelio de la vesícula biliar y no en los hepatocitos. Al no regular adecuadamente el regulador de la conductancia transmembrana el contenido en electrolitos y los fluidos en la bilis se produce una colestasis ductal. Esto, a su vez, provoca fibrosis periportal. La afectación hepática clínicamente significativa suele ocurrir en pacientes con genotipos graves (con mutaciones I, II o III, en ambos alelos), con insuficiencia pancreática exocrina, sexo masculino o historia de íleo meconial⁷⁰. No se conoce bien por qué unos pacientes evolucionan a estadios finales, sugiriéndose que ciertos genes modificadores (determinados polimorfismos que regulan la inflamación, la fibrosis o el estrés oxidativo) podrían favorecer su desarrollo. La esteatosis también se ha descrito en hasta el 67% de los pacientes con FQ, gene-

Tabla VI
Clasificación de los trastornos del metabolismo hidrocarbonado relacionados con la fibrosis quística

Categorías	Glucosa en ayunas (mg/dl)	Glucosa tras sobrecarga oral (mg/dl)
Tolerancia normal a la glucosa	< 110	< 140
Alteración de la glucemia en ayunas	≥ 110 y < 126	< 140
Intolerancia hidrocarbonada	< 126	≥ 140 y < 200
DMRFQ sin hiperglucemia en ayunas	< 126	≥ 200
DMRFQ con hiperglucemia de ayunas	≥ 126	Test de tolerancia oral a la glucosa no es necesario

FQ: Fibrosis Quística.

DMRFQ: Diabetes Mellitus Relacionada con la FQ.

ralmente asociado a desnutrición severa o a déficits nutricionales específicos (de ácidos grasos esenciales, carnitina o colina). Las transaminasas, aunque deben medirse, no son instrumentos sensibles para identificar pacientes con cirrosis multilobular ni predicen adecuadamente la progresión a estadios finales de la enfermedad porque no correlacionan bien con la histología. Así, casi la mitad de los pacientes pueden incrementar intermitentemente los niveles de GGT, GPT o GGT entre una y 2,5 veces los rangos normales. Por el contrario, pacientes con cirrosis pueden mostrar niveles normales. La litiasis biliar es frecuente siendo en la mayoría de los casos asintomática^{54,70}. En los pacientes con FQ se recomienda realizar una ecografía anual abdominal que permite diagnosticar la esteatosis, litiasis, fibrosis, cirrosis, alteraciones del árbol biliar y/o hipertensión portal. La colangiografía es una técnica que parece detectar con más precocidad la afectación del árbol biliar intrahepático.

La afectación hepática clínica empeora la malnutrición y constituye, además, un factor de riesgo para diabetes⁷¹. No obstante, la evolución de la enfermedad suele ser más indolente que en otros tipos de cirrosis y tras el primer episodio de sangrado por varices esofágicas, la mediana de supervivencia es mayor (8,4 años) que en otras patologías.

En personas con FQ, el tratamiento con ursodesoxicólico a dosis elevadas (20 mg/kg de peso y día), es bien tolerado y parece mejorar los niveles de transaminasas, la histología (en biopsias), la excreción biliar e incluso el patrón alterado de ácidos grasos. No obstante, son necesarios más trabajos para realizar recomendaciones definitivas^{70,72}. En pacientes con cirrosis avanzada, el trasplante hepático aislado o combinado con el pulmón es un opción a considerar con tasas de supervivencia razonables (al año del 85% y a los 5 años del 64%)⁷⁰. No obstante, todas las series no publican resultados tan buenos por lo que existe discusión en la literatura sobre la idoneidad de la indicación y el cuando hacerlo⁷³. Algunos autores defienden realizar el procedimiento precozmente (cuando exista evidencia de hipertensión portal pero antes de presentar descompensaciones severas) frente a otros que prefieren esperar a que exista disfunción hepatocelular⁷⁴.

Otras alteraciones digestivas

Al igual que la afectación hepática clínicamente significativa, las complicaciones intestinales suelen ser más frecuentes en pacientes con genotipos graves (con mutaciones I, II o III, en ambos alelos). Aproximadamente el 5% de los pacientes nacen con íleo meconial, que es una obstrucción intestinal secundaria al espesamiento del meconio en el íleo terminal. Ocurre en el 20-25% de los pacientes con fenotipo clásico y es un signo de enfermedad y genotipos graves⁵⁴. Su tratamiento puede condicionar resecciones intestinales que agravan el riesgo de malnutrición, a largo plazo, en estos pacientes.

Los pacientes con FQ tienen una prevalencia aumentada de reflujo gastroesofágico (RGE). Hasta el 80%

Tabla VII
Complicaciones hepatobiliares en los adultos con fibrosis quística

<i>Complicaciones</i>	<i>Prevalencia (%)</i>
Esteatosis hepática	20-60
Cirrosis biliar focal	11-70
Cirrosis Multilobular	5-7
Microvesícula	5-20
Distensión vesicular	3-20
Colelitiasis y barro biliar	10-25

Modificada de: Wilschanski M, Durie PR. Patterns of GI disease in adulthood associated with mutations in the CFTR gene. *Gut* 2007; 56(8):1153-63.

puede tener pirosis y el 56% dispepsia. En niños mayores o adolescentes, con sintomatología respiratoria, se ha descrito una incidencia de esofagitis severa del 76%, documentada por endoscopia. Su causa es multifactorial aunque es la sintomatología pulmonar la que la condiciona, principalmente por desequilibrios de las presiones toracoabdominales, la persistencia de la tos que facilita el vómito y el uso de medicamentos broncodilatadores (que relajan el esfínter esofágico inferior).

El síndrome de obstrucción intestinal distal (DIOS) es una forma de obstrucción parcial crónica y recurrente del intestino que ocurre frecuentemente en adultos con FQ y casi exclusivamente con IPE⁵⁴. En raras ocasiones ocurre una obstrucción completa. Tiene una prevalencia aproximada del 18% en adultos. Se produce por la obstrucción parcial (rara vez total) de la luz por contenido intestinal mucofecaloides viscoso en el íleon terminal y/o colon proximal. Se asocia a dolor intermitente y a la palpación frecuente de masa en fosa ilíaca derecha. Suele asociarse a deshidratación del contenido intraluminal, inadecuada toma de enzimas e historia de íleo meconial. Su tratamiento debe ser principalmente conservador (mucolíticos endoluminales, gastrografía y otros). Como se comentó previamente, la colopatía fibrosante es una complicación diferente al DIOS, que afecta al colon, generalmente en niños y adolescentes, y que parece asociarse a la ingesta de dosis elevadas de enzimas pancreáticas.

Otras alteraciones descritas son la mayor incidencia de tumores malignos de aparato digestivo⁷⁵, incremento de estado de portador de *Clostridium difficile* (32-50%), sobrecrecimiento bacteriano y otras enfermedades intestinales (enfermedad inflamatoria, intolerancia al gluten...) ^{54,76}.

Recomendaciones dietéticas en la FQ

A finales de la década de los 80 se publicó una comparación entre los pacientes controlados en dos importantes Unidades de FQ, la de Boston y la de Toronto y se observó que la supervivencia era claramente superior en

Toronto (unos nueve años de diferencia). Tras minuciosos estudios clínicos y demográficos se concluyó que eran poblaciones similares y que la única diferencia entre ellas era su manejo nutricional⁷⁷. Desde 10 años antes en Toronto se preconizaba una dieta normal (no hipograsa como venía siendo habitual) y los suplementos enzimáticos que fueran necesarios para conseguir una esteatorrea escasa, mientras que en Boston seguían recibiendo una dieta hipograsa. La generalización de la propuesta de Toronto en todo el mundo no se hizo esperar. Las diferencias en cuanto a parámetros antropométricos a finales de la década de los 90 entre los pacientes con FQ de USA y Canadá son ahora mucho menores⁴⁸.

Debido a que las personas con FQ tienen un riesgo importante de desarrollar malnutrición como consecuencia de balances energéticos negativos se recomienda que su ingesta habitual aporte entre el 120 y 150% de las calorías recomendadas para las personas sanas de su misma edad, sexo y composición corporal (peso y talla)¹⁰⁻¹³. Aunque lo ideal para estimar el gasto energético basal (GEB) sería la calorimetría indirecta (ya que las fórmulas habitualmente empleadas para personas sanas lo infraestiman sistemáticamente)⁴⁹, a nivel práctico y para estimar los requerimientos calóricos teóricos totales, solemos aplicar las fórmulas convencionales aplicando factores de corrección según la actividad física y grado de enfermedad. Las más empleadas son detalladas en la tabla VIII.

La distribución de macronutrientes respecto al valor calórico total (VCT) propuesta es entre el 15 y el 20% en forma de proteínas; entre el 40 y el 50% de carbohidratos y entre el 35 y el 40% de grasas¹⁰⁻¹³. La proporción de grasas es ligeramente superior a la recomendada en España para la población general (< 35% del VCT)⁷⁸. No obstante, en la práctica, las recomendaciones para la FQ son bastante realistas ya que se adecúan a la ingesta real que realizan en nuestro medio tanto las personas sanas como los pacientes con FQ²⁹. Respecto a la distribución de lípidos, nuestro objetivo inicial debe ser educar en lo que es una dieta saludable (con menos del 10% de grasas saturadas, menos del 1% de ácidos grasos (AG) trans, menos del 10% en forma de AG poliinsaturados y el resto a base de AG monoinsaturados). Esta distribución es, potencialmente, fácil de conseguir en nuestro medio incrementando el consumo de aceite de oliva (crudo y/o cocinado) y de frutos secos. No obstante, en otras ocasiones, para alcanzar los requerimientos energéticos estimados a base de alimentos naturales, es necesario aumentar el consumo de productos con alto contenido calórico, ricos en grasas saturadas o trans (natas, cremas, "snacks", chucherías, bollería industrial...); a pesar de ello la gran mayoría de los pacientes mantienen un perfil lipídico normal o incluso descendido respecto a la población sana⁷⁹ por lo que no debe ser un motivo de inquietud. La ingesta de fibra debería ser la recomendada para la población general (unos 22 g día en adultos)⁷⁸.

En el tratamiento de la FQ el consejo dietético junto con la fortificación de la dieta habitual, utilizando alimentos altamente energéticos (por ejemplo en forma de batidos, chucherías, frutos secos, snacks, cremas,

fritos, aceite añadido a las comidas elaboradas, etc.) pueden ser eficaces en incrementar las calorías totales ingeridas⁸⁰⁻⁸³. La efectividad de los cambios conductuales ha sido demostrada en niños pero ha sido menos estudiada en adolescentes o adultos⁸². No obstante, en nuestra experiencia es posible alcanzar los requerimientos estimados en más del 75% de los pacientes adultos sin necesidad de emplear (salvo de forma puntual en reagudizaciones) suplementos dietoterápicos²⁹.

Cuando coexiste la FQ con la diabetes mellitus (en mayores de 20 años la padecen más del 25%), el objetivo esencial debe ser mantener un buen estado nutricional^{67,68}. Por tanto y siguiendo las recientes directrices de la Asociación Americana de Diabetes⁶⁸ no se debe restringir el consumo de carbohidratos si no más bien contabilizar el contenido total de los mismos en cada una de las tomas. Los azúcares simples no deben ser restringidos si son necesarios en un individuo concreto para alcanzar los requerimientos nutricionales. En estos casos habrá que adecuar la medicación hipoglucemiante (generalmente insulina retardada o análogos lentos mezclada con ultrarápida) a la ingesta de los hidratos de carbono.

Suplementación de micronutrientes

Vitaminas

Todos los pacientes con IPE deben recibir suplementación con vitaminas liposolubles A, D y E (tabla III) en su presentación liposoluble¹⁰⁻¹³. El aporte farmacológico se ajustará en base a la medición de los niveles plasmáticos que deben medirse al menos una vez al año y siempre que se produzcan cambios en el tratamiento de suplementación o en el de la malabsorción. No obstante, se propone para todos los pacientes (con y sin IPE) la suplementación con vitamina E debido a su efecto protector sobre la oxidación de las lipoproteínas y sobre la peroxidación lipídica. Los hallazgos recientes acerca del posible efecto deletéreo del consumo de dosis altas de vitamina E (mayor a 400 UI día) nos obligan a ser prudentes en su uso⁸⁴.

Para prevenir la osteoporosis y la osteopenia (eventos también muy frecuentes en adultos con FQ) se recomienda mantener niveles séricos de 25-OH-Vitamina D en el rango alto de la normalidad (medidos al finalizar el invierno) y suele conseguirse con dosis entre 400 y 2.000 de vitamina D sin provocar efectos secundarios⁸⁵.

Existe controversia acerca de si se debe suplementar con vitamina K a todos los pacientes, especialmente porque su déficit, incluso subclínico, podría desempeñar un papel en el desarrollo de osteoporosis. No obstante, no está claro qué marcadores son los mejores para valorar su deficiencia. En cualquier caso, es obligado suplementarla en pacientes con IPE no controlada, hemoptisis, antibioterapia prologada, hepatopatía severa o con resecciones colónicas amplias. Las dosis a emplear para normalizar los niveles de protrombina infracarboxilada (PIVKA-II) (tabla III) no están bien definidas, no obstante su empleo a dosis muy elevadas no provoca toxicidad¹⁰.

los niveles plasmáticos de Fe, ferritina y transferrina. El Zinc también debe suplementarse si los niveles se encuentran bajos; no obstante, los niveles séricos normales no siempre descartan un déficit, por lo que se recomienda su uso en pacientes con IPE no controlada y si existe déficit de vitamina A asociado¹⁰.

Ácidos grasos

Se ha propuesto la suplementación dietética con diversos ácidos grasos —DHA, Eicosapentaenoico (EPA) y/o gammalinolénico (GLA)— como una forma de modular la respuesta proinflamatoria en la FQ. Los estudios en humanos han demostrado que es posible mejorar el perfil de ácidos grasos en la FQ, disminuir parámetros inflamatorios y, en algunos casos, mejorar parámetros clínicos relacionados con el pronóstico de los pacientes^{33,40}. No obstante son necesarios más estudios para poder realizar recomendaciones clínicas basadas en la evidencia⁸⁶.

Nutrición artificial

Suplementación oral

Si los pacientes no consiguen alcanzar o mantener los objetivos nutricionales previstos, con las modificaciones de la dieta, se pueden adicionar suplementos nutricionales artificiales vía oral. Desde la perspectiva de la medicina basada en la evidencia podemos realizar recomendaciones únicamente con un grado C. Esto se debe a que son muy escasos los trabajos prospectivos, aleatorizados y controlados^{80,81,87}. Por otro lado, no se han realizado (ya que no sería ético) estudios en los que el grupo control no recibiera intervención nutricional (en pacientes que lo necesiten) ni tampoco se ha comparado de forma adecuada el empleo de terapia conductual (cambios de hábitos dietéticos) frente a la suplementación oral.

Los hallazgos más relevantes en pacientes con FQ serían^{80,81,87,88}.

1. Tanto en niños como adultos con FQ, la suplementación nutricional oral parece incrementar la energía total consumida sin reducir la ingesta calórica de alimentos naturales de forma significativa. No obstante, el empleo de suplementos que aporten gran volumen de alimentos y con poca palatabilidad puede reducir el apetito.
2. Los suplementos orales no confieren beneficios adicionales en el manejo nutricional de los sujetos con malnutrición moderada respecto al consejo dietético simple y monitorización. Así en los estudios realizados a largo plazo no se objetivan cambios significativos en el peso u otros índices antropométricos o auxológicos. Por ello, aunque los suplementos pueden emplearse, no deben considerarse como una terapia esencial en este tipo de pacientes. A corto plazo podrían ser más eficaces mejorando parámetros antropométricos

(tanto en niños como adultos) o ciertos aspectos funcionales como parámetros espirométricos, el patrón de ácidos grasos o el nivel de actividad.

3. No existe una evidencia clara en la literatura acerca de cuál es el momento idóneo para realizar la suplementación. No obstante, parece lógico que las tomas se realicen fuera de las comidas principales para asegurar que no sustituyan a los alimentos naturales. Es frecuente recomendar que se ingieran a media mañana, media tarde o antes de dormir (una o dos horas después de la cena).

En cualquier caso, su uso está ampliamente extendido con la intención de mejorar el estado nutricional de las personas con FQ. Los criterios para emplear la suplementación oral, tanto en niños como en adultos, son los que se utilizan de forma general para la mayoría de las patologías en las que existe desnutrición o riesgo de sufrirla⁸⁰:

1. Son útiles especialmente en personas con un índice de masa corporal (IMC) menor de 20 kg/m².
2. No suelen aportar beneficios en pacientes adultos con IMC mayor de 20 kg/m² que mantengan un peso y clínica estable. No obstante, sí pueden ser útiles en personas con IMC mayor de 20 kg/m² que estén perdiendo peso (ej. más del 5% en los últimos dos meses o más del 10% en los últimos seis meses). En el caso de la FQ estarían indicados especialmente en las reagudizaciones de la enfermedad durante periodos cortos.
3. La aceptación de la suplementación y su cumplimiento adecuado es claramente mejor cuando se elige conjuntamente con el paciente o sus cuidadores el tipo (consistencia, sabor, enriquecedores de alimentos naturales...) y el momento más idóneo de su administración.

Nutrición enteral por sonda

Los datos publicados que evalúan la terapia nutricional mediante sonda, en pacientes con FQ, se basan en estudios no aleatorizados que no comparan este tratamiento con el manejo clínico habitual ni con otras opciones invasivas. En cualquier caso, de la revisión sistemática de los estudios disponibles, se puede concluir que el soporte nutricional por sonda (nasogástrica o gastrostomía) en adultos con FQ podría tener los siguientes efectos^{80-82,89,90}:

1. Mejora el aporte calórico.
2. Mejora el peso en adultos y el crecimiento en niños, con ganancia de masa magra y grasa.
3. Mejora, en algunos trabajos, parámetros como la función pulmonar (o, al menos, enlentece su descenso), la fuerza muscular o el balance nitrogenado y algunos subjetivos como la sensación de bienestar o la actividad. No obstante, su efecto sobre la función pulmonar y, por ende sobre la morbi-mortalidad a largo plazo, no ha sido evaluado adecuadamente.

Como señala la revisión sistemática de la Cochrane⁸⁹, dado que es un método invasivo, caro, que podría tener efectos negativos sobre la imagen corporal y la autoestima de los pacientes y ante la ausencia de trabajos que evalúen su eficiencia, parece razonable reservarlo para casos individuales concretos, en los que se valoren claramente beneficios *versus* riesgos. Así, sólo debe emplearse cuando los métodos orales han fallado y se objetiva una desviación importante del peso o una detención severa del crecimiento. Por ello, en nuestra opinión, los criterios propuestos por los consensos (peso para la talla menor del 85% persistentemente mantenido, la pérdida de peso > 10% en los 6 meses anteriores en adultos)¹¹⁻¹³ serían, en muchos casos concretos, excesivamente intervencionistas.

En la práctica, en la mayoría de las series, la proporción de pacientes que requieren este soporte es bajo (3%-11%) y en muchas ocasiones durante la adolescencia o en pacientes en lista de trasplante⁹¹. Este tratamiento puede ser usado de forma eficaz como fuente única de nutrientes (raramente) o, más frecuentemente, como complementario a la ingesta habitual. En este caso, suele infundirse por la noche, durante 8-10 horas, terminando 1-2 h antes de la fisioterapia respiratoria de la mañana. Se suele aportar el 40-50% de las calorías totales estimadas para todo el día. En general, las enzimas pancreáticas deben administrarse antes y al final de la administración. En el caso de levantarse por la noche sería conveniente infundir una dosis extra de enzimas a través de los sistemas de nutrición enteral. Inicialmente se debe controlar la glucemia y tratar la hiperglucemia si fuera necesario. En caso de ingreso hospitalario y administración continua, lo ideal es la administración de las enzimas cada 3-4 horas.

Dado que el soporte nutricional por sonda se debe mantener durante largos periodos (generalmente meses o años) la mejor opción es nutrir mediante una gastrostomía (generalmente colocada mediante endoscopia) ya que son bien toleradas, conllevan escasas complicaciones y suelen ser mejor aceptadas que la sonda nasogástrica, ya que permite una relación social más satisfactoria^{82,90,92}.

Tipos de preparados a emplear en suplementación oral, nutrición enteral y lactancia

Los preparados más empleados son los que aportan una alta densidad energética (en fórmulas líquidas de 1,5 a 2 kcal/ml). Son de elección las dietas poliméricas (aportan proteínas enteras). Los preparados pediátricos se pueden emplear hasta los 5 años y a partir de esa edad son adecuados los preparados para adultos.

No está definido en la literatura cuál es la mejor proporción de macronutrientes en relación al valor calórico total^{10,11,82}. De modo general, se pueden emplear dietas con aporte de macronutrientes estándar, normo o hiperproteicas (hidratos de carbono —HC—: 50-55%; lípidos —L—: 30-35%; proteínas: 15-20% del contenido calórico total). No obstante, empíricamente parece razonable emplear dietas con alto aporte de grasas en el caso de

insuficiencia respiratoria severa (ej. HC: 28%, L: 55%). Si coexiste la FQ con diabetes mellitus, recomendamos emplear fórmulas “diseñadas para diabéticos” que aporten un contenido en lípidos alto (entre el 38 y el 50% del VCT) eligiendo, dependiendo del caso, una densidad calórica normal o moderadamente hipercalórica y una proporción proteica normal o elevada³.

En el caso de la nutrición enteral por sonda se aplican los mismos principios. Se ha descrito que la absorción de una dieta oligomérica sin aportar enzimas es similar a la de una dieta polimérica aportando las dosis de lipasa necesarias. Se ha descrito, incluso, que dado el bajo ritmo de infusión de la nutrición enteral, en comparación con la ingesta de alimentos naturales, sería posible absorber las dietas poliméricas, sin necesidad de aportar enzimas pancreáticas. En cualquier caso, cuando las dietas poliméricas no son bien toleradas o existe malabsorción severa, se pueden emplear dietas oligoméricas (aportan proteínas como oligopéptidos) o, raramente, elementales (aportan aminoácidos libres) que suelen estar enriquecidas con triglicéridos de cadena media (TCM) por su facilidad de absorción, sin necesidad de lipasa o sales biliares⁸².

Basándose en los estudios comentados acerca del perfil de ácidos grasos en personas con FQ, así como en los mecanismos fisiopatológicos que subyacen en la enfermedad, han aparecido en el mercado dietas “específicamente diseñadas” para personas con FQ que incorporan como fuente de ácidos grasos, además de AG esenciales, AG de la serie omega 3. Además, son hiperproteicas e hipercalóricas, adicionan TCM y ciertos micronutrientes a dosis más altas que las habituales. Asimismo, la dieta diseñada para el “síndrome de distres respiratorio del adulto” (hipercalórica, alta en grasa y enriquecida en AG omega 3 y gammalinolénico) podría ser una opción alternativa. Así, desde un punto de vista teórico, ambos tipos de dietas presentan un diseño muy atrayente, no obstante, son necesarios estudios aleatorizados y controlados que los comparen con dietas isocalóricas e isonitrógenas, para poder realizar recomendaciones definitivas basadas en la evidencia.

Nutrición parenteral

Solo está indicada en las escasas situaciones en las que el tracto gastrointestinal no está funcionando o es imposible acceder a él y está indicado el soporte nutricional artificial. En casos excepcionales de pacientes muy desnutridos, en espera de trasplante, en los que no es posible alcanzar los requerimientos vía enteral, puede utilizarse la nutrición parenteral como fuente complementaria²².

Referencias

1. Paz-Valiñas L, García-Vega FJ. Cribado neonatal de la fibrosis quística. Santiago de Compostela: Servicio Galego de Saúde, Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia, avalia-t; 2004. Serie Avaliación de tecnoloxías. Informes de avaliación: INF2004/02.

2. Alonso M, Heine D, Calvo M. Spectrum of mutations in the CFTR gene in cystic fibrosis patients of Spanish ancestry. *Annals of human genetics* 2006; 7:194-201.
3. Oliveira G, Laínez M. Importancia del soporte nutricional en adultos con Fibrosis Quística. *Endocrinol Nutr* 2006; 53(5): 326-34.
4. Kerem E, Conway S, Elborn S y cols. Standards of care for patients with cystic fibrosis: a European consensus. *J Cystic Fibros* 2005; 4:7-26.
5. Cystic Fibrosis Foundation. Patient Registry 2004. Annual Data Report. Bethesda: Cystic Fibrosis Foundation 2004.
6. Richardson I, Nyulasi I, Cameron K y cols. Nutritional Status of an Adult Cystic Fibrosis Population. *Nutrition* 2000; 16: 255-259.
7. Balfour-Lynn IM. Newborn screening for cystic fibrosis: evidence for benefit. *Arch Dis Child* 2008; 93(1):7-10.
8. De Gracia J, Álvarez A, Mata F y cols. Cystic fibrosis in adults: study of 111 patients. *Med Clin (Barc)* 2002; 119(16):605-9.
9. Flume PA, O'Sullivan BP, Robinson KA y cols. Cystic Fibrosis Foundation, Pulmonary Therapies Committee. Cystic fibrosis pulmonary guidelines: chronic medications for maintenance of lung health. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176(10):957-69.
10. Sinaasappel M, Stern M, Littlewood J y cols. Nutrition in patients with cystic fibrosis: a European Consensus. *Journal of Cystic Fibrosis* 2002; 1:51-75.
11. Borowitz D, Baker RD, Stallings V. Consensus Report on nutrition for pediatric patients with cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002; 35:246-259.
12. Ramsey BW, Farrel PM, Pencharz P and the Consensus Committee. Nutritional assessment and management in cystic fibrosis: a consensus report. *Am J Clin Nutr* 1992; 55:108-116.
13. Yankaskas J, Marshall BC, Sufian B y cols. Cystic fibrosis adult care. Consensus conference report. *Chest* 2004; 125:1s-39s.
14. Kerem E, Corey M, Kerem BS y cols. The relation between genotype and phenotype in cystic fibrosis — analysis of the most common mutation (DF508). *N Engl J Med* 1990; 323:1517-22.
15. Sharma R, Florea VG, Bolger AP y cols. Wasting as an independent predictor of mortality in patients with cystic fibrosis. *Thorax* 2001; 56:746-50.
16. Beker LT, Russek-Cohen E y cols. Stature as a prognostic factor in cystic fibrosis survival. *J Am Diet Assoc* 2001; 101(4): 438-42.
17. Snell GI, Bennetts K, Bartolo J y cols. Body mass index as a predictor of survival in adults with cystic fibrosis referred for lung transplantation. *J Heart Lung Transpl* 1998; 17:1097-103.
18. Pencharz PB, Durie PR. Pathogenesis of malnutrition in cystic fibrosis, and its treatment. *Clin Nutr* 2000; 19:387-394.
19. Zemel BS, Jawad AF, FitzSimmons S y cols. Longitudinal relationship among growth, nutritional status, and pulmonary function in children with cystic fibrosis: analysis of the Cystic Fibrosis Foundation National CF Patient Registry. *J Pediatr* 2000; 137:374-380.
20. Brennan AL, Geddes DM, Gyi KM y cols. Clinical importance of cystic fibrosis-related diabetes. *J Cystic Fibros* 2004; 209-222.
21. Adler AI, Gunn E, Haworth CS y cols. Characteristics of adults with and without cystic fibrosis-related diabetes. *Diabet Med* 2007; 24(10):1143-8.
22. Oliveira G, Padilla A, Oliveira C. Soporte nutricional en el paciente con patología pulmonar, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y fibrosis quística. En: Bellido D, De Luis D (eds) Manual de Metabolismo y Nutrición. Madrid: Díaz de Santos SA, 2006: 455-470.
23. Lai HJ. Classification of nutritional status in cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med* 2006; 12(6):422-7.
24. Hollander FM, De Roos NM, De Vries JH y cols. Assessment of nutritional status in adult patients with cystic fibrosis: whole-body bioimpedance vs body mass index, skinfolds, and leg-to-leg bioimpedance. *J Am Diet Assoc* 2005; 105(4):549-55.
25. Vendrell M, De Gracia J, Oliveira C y cols. Normativa SEPAR: diagnóstico y tratamiento de las bronquiectasias. *Arch Bronconeumol* 2008. En prensa.
26. Wiedemann B, Paul KD, Stern M y cols. German CFQA Group. Evaluation of body mass index percentiles for assessment of malnutrition in children with cystic fibrosis. *Eur J Clin Nutr* 2007; 61(6):759-68.
27. Oliveira G. Editor de la 2ª edición del Manual de Nutrición Clínica y Dietética. Madrid: Díaz de Santos, 2007.
28. Groeneweg M, Tan S, Boot AM y cols. Assessment of nutritional status in children with cystic fibrosis: conventional anthropometry and bioelectrical impedance analysis. A cross-sectional study in Dutch patients. *Journal of Cystic Fibrosis* 2002; 1: 276-80.
29. Oliveira G, Dorado A, Oliveira C y cols. Serum phospholipid fatty acid profile and dietary intake in an adult Mediterranean population with cystic fibrosis. *Br J Nutr* 2006; 96(2):343-9.
30. De Miguel J, Grau T, Izquierdo JL. Papel de la nutrición en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Med Clin (Barc)* 1998; 110:307-316.
31. Hart N, Tounian P, Clement A, F y cols. Nutritional status is an important predictor of diaphragm strength in young patients with cystic fibrosis. *Am J Clin Nutr* 2004; 80:1201-6.
32. Padilla A. Evaluación del estado nutricional y de la calidad de vida en una población de pacientes con fibrosis quística. Tesis doctoral. Universidad de Málaga. Junio 2005.
33. Oliveira G, Acosta E, Laínez M y cols. Suplementación con ácidos grasos a largo plazo en adultos con fibrosis quística. *Endocrinol Nutr* 2007; 5:82.
34. Aurora P, Wade A. Wasting as predictor of survival in CF. *Thorax* 2002; 57:468-70.
35. Sermet-Gaudelus I, Souberbielle JC, Azhar I y cols. Insulin-like growth factor I correlates with lean body mass in cystic fibrosis patients. *Arch Dis Child* 2003; 88:956-61.
36. Kalnins D, Durie PR, Pencharz P. Nutritional management of cystic fibrosis patients. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2007; 10(3):348-54.
37. Lisowska A, Kaminska B, Grzymislawski M y cols. Unresponsive or noncompliant steatorrhea in cystic fibrosis? *J Cyst Fibros* 2006; 5(4):253-5.
38. Christophe A, Robberecht E. Directed modification instead of normalization of fatty acid patterns in cystic fibrosis: an emerging concept. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2001; 4:111-113.
39. Freedman SD, Blanco PG, Zaman MM y cols. Association of cystic fibrosis with abnormalities in fatty acid metabolism. *N Engl J Med* 2004; 350:560-569.
40. Oliveira G, Acosta E, Oliveira C. Nutrición y Fibrosis Quística: papel de la suplementación dietética con ácidos grasos. *Nutr Clin Med* 2007; 1:40-51.
41. Coste TC, Armand M, Lebaqç J y cols. An overview of monitoring and supplementation of omega 3 fatty acids in cystic fibrosis. *Clin Biochem* 2007; 40:511-20.
42. Strandvik B, Gronowitz E, Enlund F y cols. Essential fatty acid deficiency in relation to genotype in patients with cystic fibrosis. *J Pediatr* 2001; 138:650-55.
43. Colombo C, Bennato V, Costantini D y cols. Dietary and circulating polyunsaturated fatty acids in cystic fibrosis: are they related to clinical outcomes. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006; 43:660-5.
44. Batal I, Ericsson MB, Cluette-Brown JE y cols. Potential utility of plasma fatty acid analysis in the diagnosis of cystic fibrosis. *Clin Chem* 2007; 53(1):78-84.
45. Paschoal IA, De Oliveira W, Bertuzzo CS y cols. Cystic fibrosis in adult. *Lung* 2007; 185(2):81-7.
46. Gordon CM, Anderson EJ, Herlyn K y cols. Nutrient status of adults with cystic fibrosis. *J Am Diet Assoc* 2007; 107(12): 2114-9.
47. Dray X, Kanaan R, Bienvenu T y cols. Malnutrition in adults with cystic fibrosis. *European Journal of Clinical Nutrition* 2005; 59:152-4.
48. Lai HC, Corey M, FitzSimmons S y cols. Comparison of growth status of patients with cystic fibrosis between the United States and Canada. *Am J Clin Nutr* 1999; 69:531-8.
49. Oliveira C, Oliveira G, Dorado A y cols. Gasto energético en sujetos adultos con Fibrosis Quística (FQ): concordancia entre la calorimetría indirecta y diferentes fórmulas estimativas. *Arch Bronconeumol* 2007; 43:366-372.

50. Moudiou T, Galli-Tsinopoulou A, Nousia-Arvanitakis S. Effect of exocrine pancreatic function on resting energy expenditure in cystic fibrosis. *Acta Paediatr* 2007; 96(10):1521-5.
51. Shepherd RW, Greer RM, McNaughton SA y cols. Energy expenditure and the body cell mass in cystic fibrosis. *Nutrition* 2001; 17:22-5.
52. Welsh MJ, Smith AE. Molecular mechanisms of CFTR chloride channel dysfunction in cystic fibrosis. *Cell* 1993; 73:1251-1254.
53. De Gracia J, Mata F, Álvarez A y cols. Genotype-phenotype correlation for pulmonary function in cystic fibrosis. *Thorax* 2005; 60(7):558-63.
54. Wilschanski M, Durie PR. Patterns of GI disease in adulthood associated with mutations in the CFTR gene. *Gut* 2007; 56(8):1153-63.
55. Riordan J, Rommens JM, Kerem B. Identification of the cystic fibrosis gene: cloning and characterization of complementary DNA. *Science* 1989; 245:1066-73.
56. The Cystic Fibrosis Genotype-Phenotype Consortium. Correlation between genotype and phenotype in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med* 1993; 329:1308-13.
57. Mitchell L, Drumm Ph, Konstam M. Genetic modifiers of lung disease in cystic fibrosis. *N Engl J Med* 2006; 353:1443-1453.
58. Stapleton DR, Anthony H, Collins CE y cols. Implementing the Australian pancreatic enzyme replacement therapy guidelines for cystic fibrosis. *Aust J Nutr Diet* 1999; 56:91-96.
59. Borowitz D, Goss CH, Limauro S y cols. Study of a novel pancreatic enzyme replacement therapy in pancreatic insufficient subjects with cystic fibrosis. *J Pediatr* 2006; 149(5):658-662.
60. Barrio R, Cos A, García E y cols. Consenso sobre diagnóstico y tratamiento de las alteraciones del metabolismo hidrocarbonado en la fibrosis quística. *An Esp Pediatr* 2000; 53:573-579.
61. García-García E, López Siguero JP, Olveira C y cols. Alteración del metabolismo hidrocarbonado en la fibrosis quística. *Med Clin (Barc)* 1999; 113:601-603.
62. Milla CE, Billings J, Moran A. Diabetes is associated with dramatically decreased survival in female but not male subjects with cystic fibrosis. *Diabetes Care* 2005; 28(9):2141-4.
63. Sims EJ, Green MW, Mehta A. Decreased lung function in female but not male subjects with established cystic fibrosis-related diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28(7):1581-7.
64. Dodge JA, Turck D. Cystic fibrosis: nutritional consequences and management. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2006; 20(3):531-46.
65. Bizzarri C, Lucidi V, Ciampalini P y cols. Clinical effects of early treatment with insulin glargine in patients with cystic fibrosis and impaired glucose tolerance. *J Endocrinol Invest* 2006; 29(3):RC1-4.
66. Schwarzenberg SJ, Thomas W, Olsen TW y cols. Microvascular complications in cystic fibrosis-related diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30(5):1056-61.
67. Wilson DC, Kalnins D, Stewart C y cols. Challenges in the dietary treatment of cystic fibrosis related diabetes mellitus. *Clin Nutr* 2000; 19:87-93.
68. American Diabetes Association. Nutrition Recommendations and Interventions for Diabetes. A position statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2008; 31(1): s61-s78.
69. Fridell JA, Wozniak TC, Reynolds JM y cols. Bilateral sequential lung and simultaneous pancreas transplant: a new approach for the recipient with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2007; 22; [Epub ahead of print].
70. Colombo C. Liver disease in cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med* 2007; 13(6):529-36.
71. Minicucci L, Lorini R, Giannattasio A y cols. Liver disease as risk factor for cystic fibrosis-related diabetes development. *Acta Paediatr* 2007; 96(5):736-9.
72. Cheng K, Ashby D, Smyth R. Ursodeoxycholic acid for cystic fibrosis-related liver disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; (2):CD000222.
73. Nash KL, Collier JD, French J y cols. Cystic fibrosis liver disease: to transplant or not to transplant? *Am J Transplant* 2008; 8(1):162-9.
74. Melzi ML, Kelly DA, Colombo C y cols. European Liver Transplant Association (ELTA); European Cystic Fibrosis Society (ECFS). Liver transplant in cystic fibrosis: a poll among European centers. A study from the European Liver Transplant Registry. *Transpl Int* 2006; 19(9):726-31.
75. Neglia JP, FitzSimmons SC, Maisonneuve P y cols. The risk of cancer among patients with cystic fibrosis. Cystic Fibrosis and Cancer Study Group. *N Engl J Med* 1995; 332(8):494-9.
76. Pérez-Aguilar F, Berenguer J. Fibrosis quística y aparato digestivo: consideraciones fisiopatológicas, clínicas y terapéuticas. *Med Clin* 1998; 111:508-515.
77. Corey M, McLaughlin FJ, Williams M y cols. A comparison of survival, growth, and pulmonary function in patients with cystic fibrosis in Boston and Toronto. *J Clin Epidemiol* 1988; 41:583-591.
78. Serra L, Aranceta J. Objetivos nutricionales para la población española. Consenso de la Sociedad Española de Nutrición Comunitaria (SENC). En: SENC (ed). Guías alimentarias para la población española. Madrid: IM&C SA; 2001: 345-351.
79. Figueroa V, Milla C, Parks EJ y cols. Abnormal lipid concentrations in cystic fibrosis. *Am J Clin Nutr* 2002; 75:1005-1111.
80. Stratton RJ, Greem CJ, Elia M. Disease-related malnutrition: an evidence-based approach to treatment. Wallingford: CAB International 2003.
81. Jelalian E, Stark LJ, Reynolds L y cols. Nutrition intervention for weight gain in cystic fibrosis: a meta analysis. *J Pediatr* 1998; 132:486-92.
82. Erskine JM, Lingard C, Sontag M. Update on enteral nutrition support for cystic fibrosis. *Nutr Clin Pract* 2007; 22(2):223-32.
83. Stark LJ, Powers SW. Behavioral aspects of nutrition in children with cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med* 2005; 11(6): 539-42.
84. Miller ER, Pastor-Barriuso R, Dalal D y cols. Meta-analysis: high dosage vitamin E supplementation may increase all cause mortality. *Ann Intern Med* 2005; 142:37-46.
85. Aris R, Lester G, Ontjes D. Treatment of bone disease in cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med* 2004; 10:524-530.
86. McKarney C, Everard M, N'Diaye T. Omega-3 fatty acids (from fish oils) for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; (4):CD002201.
87. Smyth R, Walters S. Oral calorie supplements for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; (1):CD000406.
88. Poustie VJ, Russell JE, Watling RM y cols. CALICO Trial Collaborative Group. Oral protein energy supplements for children with cystic fibrosis: CALICO multicentre randomised controlled trial. *BMJ* 2006; 332(7542):632-6.
89. Conway SP, Morton A, Wolfe S. Enteral tube feeding for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; (2):CD001198.
90. Efrati O, Mei-Zahav M, Rivlin J y cols. Long term nutritional rehabilitation by gastrostomy in Israeli patients with cystic fibrosis: clinical outcome in advanced pulmonary disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006; 42(2):222-8.
91. Robinson P. Nutritional status and requirements in cystic fibrosis. *Clin Nutr* 2001; 20(Supl. 1):81-86.
92. Pinto I, Escalante A. Gastrostomía Endoscópica Percutánea. En: Olveira Fuster G (Director). "Manual de Nutrición Clínica". Madrid: Díaz de Santos 2007; 173-180.