

Comportamiento de las pruebas de función hepática relacionado al uso de diferentes emulsiones de lípidos en el enfermo crítico

Juan Carlos Flores Carrillo,* Víctor Manuel Sánchez Nava,[†] María del Rosario Muñoz Ramírez,[‡] Carlos Eduardo Chávez Pérez,[§] Gabriela Hernández Romo,^{||} Laura Patricia Esparza Ornelas[¶]

RESUMEN

Introducción: Los lípidos son importantes para la función de la membrana celular y precursores de prostaglandinas y eicosanoides. Los lípidos n-3 se han reconocido por su potencial como inmunomodulador y protectores hepáticos. El objetivo es buscar relación entre el uso de diferentes emulsiones lipídicas y la presencia de alteraciones hepáticas.

Material y métodos: Estudio observacional, retrospectivo y transversal. Se incluyeron pacientes con nutrición parenteral por más de 48 horas con control bioquímico de: colesterol, FA, AST, ALT, BT, que ingresaron de febrero 2010 a julio 2011. Se dividieron en 2 grupos: el grupo 1 recibió lipovenoes (20%), MCT/LCT o lipofundin (20%), y el grupo 2 recibió smofflipid (20%).

Resultados: 49 expedientes. Masculino 59%, femenino 41%; edad 56.91 años DE $\pm$ 21.56, estancia 15 días DE $\pm$ 15.9; IMC 26.02 DE $\pm$ 5.39; nutrición parenteral exclusiva 20.4% y mixta 79.6%; días de nutrición parenteral 9.7 DE $\pm$ 7.7. Grupo 1: al 7° día encontramos aumento del colesterol 5.8%, FA 92.8%, AST 33.3%, ALT 64% y bilirrubina total 30.7%; Grupo 2, aumento del colesterol 21%, FA 94.7%, AST 33.3%, ALT 55.5% y bilirrubina total 26.3%.

Conclusiones: El uso de smofflipid está asociado con menor elevación de alanina aminotransferasa y bilirrubinas.

Palabras clave: Lípidos, aceite de soya, aceite de pescado, alteraciones hepáticas.

SUMMARY

Background: Lipids are important for the function of cell membrane and precursors of prostaglandins and eicosanoids. N-3 lipids have been recognized for its potential as an immunomodulator, and liver protector. The goal is to find relationship between the use of different lipid emulsions and the presence of liver disorders.

Material and methods: Observational, retrospective, transversal. Patients with parenteral nutrition for more than 48 hours with biochemical control of cholesterol, FA, AST, ALT, BT, admitted February 2010 to July 2011. Were divided into 2 groups: group 1 received Lipovenoes (20%), MCT/LCT or Lipofundin (20%), and group 2 received Smofflipid (20%).

Results: 49 cases. Male 59% Female 41% age 56.91 years SD $\pm$ 21.56, stay 15 days $\pm$ 15.9, BMI 26.2 SD $\pm$ 5.39; exclusive parenteral nutrition 20.4%, mixed 79.6%, days of parenteral nutrition 9.7 of $\pm$ 7.7. Group 1 to 7° days increased cholesterol are 5.8%, FA 92.8%, 33.3% AST, ALT 64%, and total bilirubin 30.7%, Group 2 cholesterol increased 21%, FA 94.7%, 33.3% AST, ALT 55.5% and total bilirubin 26.3%.

Conclusions: The use of Smofflipid is associated with elevation of alanine aminotransferase less and bilirubin.

Key words: Lipids, soybean oil, fish oil, liver disorders.

* Residente de 1^{er} grado de Medicina del Enfermo en Estado Crítico. ITESM/SSNL.

[†] Coordinador Académico Residencia de Medicina del Enfermo en Estado Crítico, ITESM/SSNL.

[‡] Profesor Titular de la Residencia de Medicina del Enfermo en Estado Crítico, ITESM/SSNL.

[§] Residente de 2^o Grado de Medicina del Enfermo en Estado Crítico, ITESM/SSNL.

^{||} Nutrición Clínica. Unidad de Terapia Intensiva.

[¶] Nutrición Clínica. Instituto de Enfermedades Hepáticas.

Hospital San José Tec. de Monterrey.

Fecha de recepción: 19 de agosto 2011

Fecha de aceptación: 5 de marzo 2012

Este artículo puede ser consultado en versión completa en <http://www.medigraphic.com/medicinacritica>

MARCO TEÓRICO

La malnutrición, caracterizada por erosión de la masa magra y la depleción de micronutrientes, es común en los enfermos críticos, encontrándose datos clínicos de malnutrición proteica en 20 a 40%. Estas alteraciones son multifactoriales llevando a una respuesta catabólica expresada a través de mediadores hormonales e inflamatorios que incluyen niveles incrementados de hormonas contrarreguladoras como cortisol, catecolaminas y glucagón, así como niveles elevados de citocinas proinflamatorias de interleucina-1, interleucina-6, interleucina-8 y factor de necrosis tumoral, además de resistencia endógena tisular periférica de hormonas anabólicas como la insulina y el factor 1 de crecimiento insulinoide.^{1,2} El enfermo crítico regularmente tiene historia previa de disminución de la ingesta alimentaria antes de su admisión a la UCI, debido a la anorexia, síntomas gastrointestinales, depresión, ansiedad y otros factores médicos y quirúrgicos.¹

La evaluación nutricional en el enfermo crítico a su ingreso a la UCI debe formar parte de la valoración inicial clínica del médico mediante valoraciones antropométricas, escalas de evaluación y marcadores bioquímicos e inmunológicos. Una vez que se haya completado la reanimación inicial, la decisión de iniciar el soporte nutricional se realizará de acuerdo con el estado del paciente. El soporte nutricional tiene cuatro objetivos principales: preservar la masa magra, regular la respuesta metabólica al estrés, mantener la función inmunológica y evitar complicaciones metabólicas.³

El uso de la vía enteral es la ruta predilecta para los pacientes críticos que cursan con integridad gastrointestinal. Se recomienda iniciar dentro de las 24 a 48 horas de su ingreso con objeto de llegar a la meta nutricional a las 72 horas.³ Si la vía enteral no está disponible en los primeros siete días de su ingreso y no existe evidencia de malnutrición previa, la vía parenteral podrá ser empleada. En caso de que exista evidencia de malnutrición y/o que requiera ser sometido a cirugía digestiva, la vía parenteral deberá ser empleada de inmediato.³

La recomendación de la SCCM al iniciar la nutrición parenteral durante su estancia en la UCI, es emplear una fórmula parenteral sin lípidos, a base de soya.³ En múltiples estudios su uso se ha asociado a incremento en la frecuencia de infecciones, días de ventilador, días de estancia en UCI e intrahospitalaria.⁴

Los lípidos están involucrados en la estructura y función de la membrana celular, en sus receptores, en la modificación de la expresión genética y en la modulación de la respuesta inflamatoria e inmune. Adicionalmente son precursores de prostaglandinas y eicosanoides, importantes para distintas funciones inmunológicas y metabólicas.⁵

Existen distintos tipos de lípidos para suplementar la nutrición parenteral. Los lípidos basados en aceite de soya, constituidos por triglicéridos de cadena larga n-6, son considerados el estándar para la nutrición parenteral.⁶ Recientemente, en el uso de lípidos n-3 conteniendo aceite de pescado, se ha reconocido su potencial para modificar su actividad leucocitaria y por la liberación de citocinas.^{7,6}

El uso de lípidos en exceso o por tiempo prolongado, puede llevar a hiperlipidemia y esteatosis hepática. Algunos lípidos contienen fitoesteroles capaces de causar colestasis. Esta condición podría, además, sobrepasar la capacidad hepática.⁴ El mecanismo por el cual se producen estas alteraciones no se conoce con exactitud y se sospecha que sea multifactorial. La evaluación de las alteraciones hepáticas se hace de forma rutinaria a través de marcadores enzimáticos como gamma-glutamyltransferasa (GGT), alanina aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST), siendo estas últimas los marcadores más frecuentemente utilizados como indicadores de daño hepático.⁵

En este estudio determinaremos si existe alguna relación entre el uso de diferentes emulsiones lipídicas y la presencia de alteraciones hepáticas en los pacientes de la Unidad de Terapia Intensiva.

MATERIAL Y MÉTODOS

Tipo de estudio: Estudio observacional, retrospectivo y transversal.

Población de estudio: Pacientes ingresados a la Unidad de Terapia Intensiva del Hospital San José, Tec de Monterrey a partir de 1° febrero de 2010 al 31 de julio de 2011.

Criterio de inclusión: Pacientes con nutrición parenteral por un periodo mínimo de 48 horas, con un control bioquímico que incluya los siguientes parámetros: colesterol, fosfatasa alcalina, AST, ALT y bilirrubinas totales.

Criterios de exclusión: Pacientes que no hayan recibido alimentación parenteral en un periodo menor a 48 horas o quienes no cumplan con los datos bioquímicos completos.

Metodología: Se revisaron 49 expedientes que cumplieron los criterios de inclusión, evaluando las siguientes variables:

Sexo	Valoración global subjetiva
Edad	Colesterol
IMC	Fosfatasa alcalina
Tiempo de estancia	AST/ALN
Tipo de nutrición	Bilirrubina total
Días nutrición parenteral	Albúmina 1° y 7° día

Posteriormente se dividieron los pacientes en 2 grupos: el grupo que recibió lípidos intravenosos, basados en aceite de soya y triglicéridos de cadena media (Lipovenoes 20% MCT/LCT y Lipofundin 20%), y el grupo que recibió lípidos intravenosos a base de aceite de soya, triglicéridos de cadena media, aceite de oliva y aceite de pescado (Smofflipid 20%). La elección de la fórmula lipídica administrada de cada paciente fue a discreción de su médico tratante y el equipo de nutrición clínica de la unidad. Se valoró posteriormente la asociación del uso de estos compuestos con alteraciones en el metabolismo hepático.

Análisis estadístico: La captura de datos se realizó mediante software de cálculo *Microsoft Excel*. Los resultados obtenidos se analizaron mediante el software *STATcalc* y *Analysis de Epi Info* para ob-

tener medidas de tendencia central, aplicación de χ^2 -distribución y regresión logística para determinar asociaciones.

RESULTADOS

Se evaluó un total 49 expedientes, de los cuales se obtuvieron los siguientes resultados: predominio del género masculino con 59%, femenino 41%. La edad media observada fue de 56.91 años con DE $\pm$ 21.56, la estancia promedio de los pacientes fue de 15 días DE $\pm$ 15.9. El IMC promedio fue de 26.02 con DE $\pm$ 5.39, el tipo de nutrición observada en este estudio fue parenteral exclusiva 20.4%, y nutrición mixta (enteral y parenteral) en 79.6%. El tiempo promedio de nutrición parenteral fue de 9.7 días con una DE $\pm$ 7.7.

Se determinó además desde su ingreso la valoración nutricional, mediante el score de valoración global subjetiva (VSG), encontrándose que la clase más frecuente fue la A2 con 63.4%, B con 26.8% y C con 9.8% del total de pacientes.

Se dividieron los pacientes en 2 grupos, el primero con la administración de lípidos de cadena media a base de soya (Lipofundin 20% o Lipovenoes 20%), y el segundo con lípidos a base de aceite de soya, aceite de pescado y de olivo (Smofflipid 20%). Las características de ambos se muestran en el *cuadro I*.

Cuadro I. Características de los grupos.

		Grupo 1	Grupo 2
n		27	22
Género	M	44.4% n = 12	77.22% n = 17
	F	55.6% n = 15	22.78% n = 5
Edad		56.73 DE 22.09	57.13 DE 21.43
IMC		24.05 DE 4.24	28.17 DE 5.78
VSG	A1	0%	
	A2	61.9%	63.15%
	B	23.8%	31.5%
	C	14.3%	5.2%
Estancia		15.11 DE 14.4	14.86 días
Tipo de nutrición	NPT	14.8% n = 4	22.7% n = 5
	Mixta	85.2% n = 23	77.3% n = 17
Días de NPT		10, 81 días	8.3 días
Parámetros bioquímicos iniciales			
Colesterol		103.4 mg/dL DE 40.2	87.3 mg/dL DE 30.09
Fosfatasa alcalina		122.42 mg/dL DE 106.77	81.57 mg/dL DE 51.81
Alanino aminotransferasa		94.57 mg/dL DE 203.33	71.45 mg/dL DE 137.03
Aspartato aminotransferasa		148.19 mg/dL DE 371.68	83.05 mg/dL DE 139.03
Bilirrubina total		1.04 mg/dL DE 0.65	2.52 mg/dL DE 4.6
Albúmina		2.15 mg/dL DE 0.51	2.16 mg/dL DE 0.59

Posteriormente se realizó un análisis estadístico mediante el software antes descrito, buscando asociación entre alteraciones hepáticas: niveles de colesterol mayores de 150 mg/dL, fosfatasa alcalina mayor de 44 mg/dL, AST mayor de 34 mg/dL, ALT mayor de 37 mg/dL y bilirrubina total mayor de 1.9 mg/dL. Encontramos que en el Grupo 1 hubo un incremento en el 7° día de tratamiento en los niveles de colesterol en 5.8%, así como aumento en el nivel de fosfatasa alcalina en 92.8%, AST 33.3%, ALT 64% y bilirrubina total 30.7%. El Grupo 2 mostró un aumento de colesterol en 21% de los pacientes, fosfatasa alcalina en 94.7%, AST en 33.3%, ALT en 55.5% y bilirrubina total en 26.3% de los pacientes. Se aplicó Chi-cuadrada y prueba de Fisher a las variables previamente comentadas, asociándolas con el uso de lípidos MCT/LCT (Lipofundin 20% y Lipo-venoes 20%) y el uso de lípidos basados en aceite de pescado (Smoofflipid 20%) con los resultados que se muestran en el *cuadro II*.

DISCUSIÓN

En los resultados obtenidos se encontraron las siguientes características en nuestra población: respecto al sexo, hubo predominio del género masculino; la edad promedio fue similar a la de otras series.⁸ Nuestro porcentaje de vías de nutrición difiere de otros reportes; en el nuestro predomina la nutrición mixta, mientras que en otras series predomina la nutrición parenteral.⁹ El índice de masa

corporal es similar al reportado en otras series.⁹ En la duración de la nutrición parenteral en nuestra serie no hubo diferencias importantes entre ambos grupos, tanto en los datos demográficos como en la valoración nutricional, no se presentaron diferencias importantes. Sin embargo, en los parámetros bioquímicos iniciales estuvieron discretamente elevados en el Grupo 1.

Como se ha descrito previamente, una de las complicaciones más frecuentes a nivel hepático son la colestasis y el aumento de las enzimas citolíticas.¹⁰ En nuestro estudio observamos que en ambos grupos la presencia de estas alteraciones fue muy similar, con discreto aumento del nivel de ALT y BT en los pacientes con lípidos MCT/LCT, y en contraparte, un aumento en la fosfatasa alcalina en el grupo de lípidos basados en aceite de pescado. Estos resultados tienen algunas similitudes con otros estudios; sin embargo, en reportes previamente publicados, la diferencia entre ambos grupos es estadísticamente más notoria.⁵ En un estudio y un meta-análisis en donde comparan la incidencia de colestasis, se mostró un aumento de ALT y BT en los pacientes con uso de lípidos a base de aceite de pescado.^{11,12} Sin embargo, nosotros encontramos en el Grupo 2 que predominó el incremento de la fosfatasa alcalina, la cual se ha relacionado con trastornos extrahepáticos, como alteraciones óseas y trastornos colestásicos, entre otros;¹³ sin embargo, en otros estudios se ha demostrado que el uso de lípidos del tipo aceite de pescado, disminuye el riesgo de colestasis.¹² Sería importante reevaluar este parámetro para determinar el origen de su elevación o complementar en series con más pacientes.

Encontramos que existe mayor riesgo de elevación del colesterol en pacientes con el uso de Smoofflipid, pero un riesgo menor en la elevación de bilirrubinas y de ALT, sin diferencias importantes en la AST, pero con riesgo aumentado de elevación de fosfatasa alcalina, sin diferencias estadísticamente significativas. En el grupo de lípidos MCT/LCT, encontramos que existe un riesgo mayor de elevación de bilirrubinas y ALT.

CONCLUSIONES

Con base en los resultados expuestos, podemos concluir que el uso de Smoofflipid está asociado con menor elevación de alanino aminotransferasa y bilirrubinas. Y al usar lípidos MCT/LCT, encontramos que existe un riesgo mayor de elevación de bilirrubinas y ALT.

Cuadro II. Análisis estadístico de los grupos.

Colesterol mayor de 150 mg/dL	
Grupo 1	OR 0.78 p 0.63
Grupo 2	OR 2.74 p 0.64
Bilirrubina total mayor de 1.9 mg/dL	
Grupo 1	OR 1.24 p 0.90
Grupo 2	OR 0.80 p 0.54
Fosfatasa alcalina mayor de 44 mg/dL	
Grupo 1	OR 0.72 p 0.67
Grupo 2	OR 0.80 p 0.54
AST mayor de 34 mg/dL	
Grupo 1	OR 1.0 p 0.71
Grupo 2	OR 1.0 p 0.71
ALT mayor de 37 mg/dL	
Grupo 1	OR 1.44 p 0.89
Grupo 2	OR 0.69 p 0.89

BIBLIOGRAFÍA

1. Ziegler TR. Parenteral nutrition in the critically ill patient. *The New England Journal of Medicine* 2009;361(11):1088-1097.
2. Singer P, Berger MM, Berghe G, Van den, et al. ESPEN guidelines on parenteral nutrition: Intensive care. *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)* 2009;28(4):387-400.
3. Martindale RG, McClave SA, Vanek VW, et al. Guidelines for the provision and assessment of nutrition support therapy in the adult critically ill patient: Society of Critical Care Medicine and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition: Executive Summary. *Critical Care Medicine* 2009;37(5):1757-61.
4. Calder PC, Jensen GL, Koletzko BV, Singer P, Wanten GJA. Lipid emulsions in parenteral nutrition of intensive care patients: current thinking and future directions. *Intensive Care Medicine* 2010;36(5):735-49.
5. Piper SN, Schade I, Beschmann RB, et al. Hepatocellular integrity after parenteral nutrition: comparison of a fish-oil-containing lipid emulsion with an olive-soybean oil-based lipid emulsion. *European Journal of Anaesthesiology* 2009;26(12):1076-1082.
6. Stapleton RD, Martin JM, Mayer K. Fish oil in critical illness: Mechanisms and clinical applications. *Critical Care Clinics* 2010;26(3):501-14, ix.
7. Tsoras M. Immunonutrition as a part of the nutritional support of critically ill patients. *Contemporary Critical Care* 5.
8. Dodek P, Kozak J-F, Norena M, Wong H. More men than women are admitted to 9 intensive care units in British Columbia. *Journal of Critical Care* 2009;24(4):630.e1-8.
9. Elke G, Schädler D, Engel C, et al. Current practice in nutritional support and its association with mortality in septic patients—results from a national, prospective, multicenter study. *Critical Care Medicine* 2008;36(6):1762-7.
10. Ukleja A, Romano MM. Complications of parenteral nutrition. *Gastroenterology Clinics of North America* 2007;36(1):23-46, v.
11. Puder M, Valim C, Meisel JA, et al. Parenteral fish oil improves outcomes in patients with parenteral nutrition-associated liver injury. *Annals of Surgery* 2009;250(3):395-402.
12. Fallon EM, Le HD, Puder M. Prevention of parenteral nutrition-associated liver disease: role of ω-3 fish oil. *Current Opinion in Organ Transplantation* 2010;15(3):334-340.
13. Pratt DS. *73 Liver chemistry and function tests*. Ninth Edit. Copyright© 2010, 2006, 2002, 1998, 1993, 1989, 1983, 1978, 1973 by Saunders, an imprint of Elsevier Inc. 1227-1238.

Correspondencia:

Dr. Juan Carlos Flores Carrillo
Río Aguanaval Núm. 660, Interior 33,
Col. Roma, Monterrey, Nuevo León