



Original / *Pediatría*

## Uso de una emulsión lipídica de nutrición parenteral a base de ácidos grasos omega 3 en pacientes menores de 18 años hospitalizados con alteración de las pruebas hepáticas asociada a la nutrición parenteral total

Adriana Giraldo Villa<sup>1</sup>, Catherine Henao Roldan<sup>2</sup>, Fanny García Loboguerrero<sup>3</sup>, María Isabel Martínez Volkmar<sup>4</sup>, Mónica María Contreras Ramírez<sup>5</sup>, Patricia Ruiz Navas<sup>6</sup>; Grupo de Soporte Nutricional Pediátrico. Hospital Pablo Tobón Uribe

<sup>1</sup>Nutricionista clínica. Magíster en epidemiología. <sup>2</sup>Nutricionista clínica. Magíster en nutrición infantil. <sup>3</sup>Pediatra subespecialista en cuidado intensivo. <sup>4</sup>Enfermera especialista en cuidado al niño en estado crítico de salud. <sup>5</sup>Pediatra Gastroenteróloga. <sup>6</sup>Pediatra Gastroenteróloga y nutrióloga. Colombia.

### Resumen

**Introducción:** La Nutrición Parental Total (NPT) prolongada está asociada con complicaciones potencialmente mortales en la población pediátrica como lo es la colestasis. Dentro del soporte nutricional, la fuente de ácidos grasos, el contenido de fitoesteroles y la dosis de lípidos se han relacionado con el desarrollo de esta complicación.

**Objetivo:** Describir el comportamiento de las pruebas hepáticas en pacientes pediátricos con NPT en quienes se usó lípidos a base de ácidos grasos omega 3 (omegaven®).

**Métodos:** Estudio retrospectivo, en menores de 18 años con tratamiento intravenoso por mínimo 8 días con ácidos grasos omega 3. Los pacientes fueron inicialmente clasificados en dos grupos: colestasis y alteración de pruebas hepáticas. Se evaluó el comportamiento de la transaminasa glutámico oxalacética (TGO), transaminasa glutámico pirúvica (TGP), bilirrubina total (BT), bilirrubina directa, gama glutamil transferasa (GGT) y fosfatasa alcalina (FA) antes y después del tratamiento con omegaven®.

**Resultados:** 33 pacientes cumplieron los criterios de inclusión. Al finalizar la administración de omegaven®, 82,4% de los pacientes que presentaron inicialmente colestasis mostraron resolución o mejoría. En el grupo de pacientes con alteración de pruebas hepáticas 18,8% progresaron a colestasis.

**Conclusiones:** Nuestro estudio sugiere que el uso de omegaven® en pacientes pediátricos con NPT y BD  $\geq$  2 mg/dL, parece revertir o mejorar la colestasis, mientras que en pacientes con alteración de pruebas hepáticas aun no se tiene claro su efecto.

(Nutr Hosp. 2014;29:844-851)

DOI:10.3305/nh.2014.29.4.7209

Palabras clave: *Colestasis. Lípidos. Ácidos grasos omega 3. Nutrición parenteral. Aceites de pescado. Enfermedad hepática.*

**Correspondencia:** Adriana Giraldo Villa.

Hospital Pablo Tobón Uribe.

Universidad de Antioquía.

Calle 78B, 69-240. Noveno piso. Oficina de Nutrición Clínica.

Medellín. Colombia.

E-mail: agiraldov85@yahoo.com - agiraldov.giraldo@gmail.com

Recibido: 10-XII-2013.

1.ª Revisión: 8-I-2014.

Aceptado: 12-I-2014.

### USE OF FISH OIL LIPID EMULSIONS IN HOSPITALIZED PATIENTS UNDER 18 YEARS OLD WITH ABNORMAL RESULTS IN LIVER TESTS ASSOCIATED WITH TOTAL PARENTAL NUTRITION

#### Abstract

**Introduction:** Prolonged Total Parental Nutrition (TPN) is associated with life-threatening complications in the pediatric population, being cholestasis one of the most important ones. The source of fatty acids, the amount of phytosterols and the dose of lipids in the nutritional support, have been linked to the development of this complication.

**Purpose:** To describe the behavior of liver function tests in pediatric patients with TPN where lipid based omega 3 fatty acids (Omegaven®) were used.

**Methods:** A retrospective research was made in a population of children under 18 years old where omega 3 fatty acids were used for a minimum of 8 days. Patients were initially classified into two groups: cholestasis and abnormal liver tests. Levels of alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), total bilirubin (TB), direct bilirubin (DB) gamma glutamyl transferase (GGT) and alkaline phosphatase (AP) before and after treatment with Omegaven® was evaluated.

**Results:** 33 patients met the inclusion criteria. At the end of treatment with Omegaven®, 82.4% of patients who initially presented cholestasis showed resolution or improvement. The group of patients with abnormal liver tests 18.8% progressed to cholestasis.

**Conclusions:** Our study suggests that the use of Omegaven® in pediatric patients with TPN and DB  $\geq$  2 mg/dL, seem to reverse or improve cholestasis while in patients with abnormal liver tests we still don't have clear effect.

(Nutr Hosp. 2014;29:844-851)

DOI:10.3305/nh.2014.29.4.7209

Key words: *Cholestasis. Lipids. Omega 3 fatty acids. Parenteral nutrition. Fish oils. Liver disease.*

## Abreviaturas

BT: Bilirrubina total.  
BD: Bilirrubina directa.  
INR: Índice Internacional Normalizado.  
FA: Fosfatasa alcalina.  
g: Gramos.  
g/kg: Gramo por kilogramo.  
g/kg/día: Gramos por Kilogramo al día.  
GGT: Gamma glutamil transferasa.  
HPTU: Hospital Pablo Tobón Uribe.  
kg: Kilogramos.  
máx: Máximo.  
mín: Mínimo.  
mg/dL: Miligramos por decilitro.  
mL: Mililitros.  
mm<sup>3</sup>: Milímetros cúbicos.  
NPT: Nutrición parental total.  
PNALD: Enfermedad hepática asociada a NPT.  
TGL: Triglicéridos.  
TGO: Transaminasa glutámico oxalacética.  
TGP: Transaminasa glutámico pirúvica.  
TP: Tiempo de protombina.  
U/L: Unidades por litro.

## Introducción

El uso de Nutrición Parental Total (NPT) está asociado con complicaciones potencialmente mortales como la enfermedad hepática. Hasta un 60% de los niños que reciben NPT a largo plazo experimentan algún grado de disfunción hepática<sup>1</sup>.

La manifestación más común de enfermedad hepática asociada a NPT (PNALD) en la población pediátrica es la colestasis<sup>2,3</sup> y se identifican como factores de riesgo: la prematuridad, la edad, la pérdida masiva de intestino delgado, laparotomías repetidas, la ausencia de la alimentación enteral, enterocolitis necrotizante y la sepsis<sup>4-6</sup>.

Dentro del soporte nutricional, y específicamente en cuanto a la emulsión de lípidos suministrados, hay tres aspectos relacionados con la evolución de esta enfermedad: la fuente de ácidos grasos, el contenido de fitoesteroles y la dosis de lípidos administrada<sup>6-8</sup>.

Reducir la administración de ácidos grasos omega 6 o incluso reemplazarlos por ácidos grasos omega 3 disminuye los niveles de mediadores proinflamatorios, por lo tanto mejoran la inflamación y la capacidad antioxidante<sup>9,10</sup>. Suministrar una emulsión con contenido reducido de fitoesteroles también tiene beneficios, ya que estos compuestos alteran la producción de colesterol y ácidos biliares y pueden contribuir a la colestasis<sup>11-13</sup>. La administración de dosis de lípidos mayor a 1 gramo por Kilogramo al día (g/kg/día) también se asocia a un aumento importante en los parámetros bioquímicos de colestasis<sup>7,14-18</sup>.

El Hospital Pablo Tobón Uribe (HPTU) es un centro de referencia para pacientes pediátricos que requieren

atención por el Grupo de Soporte Nutricional, muchos de ellos, con necesidad de NPT. En este estudio se describe el comportamiento de las pruebas de función hepática en pacientes pediátricos con NPT en quienes se usó una emulsión lipídica a base de ácidos grasos omega 3.

## Métodos

Se realizó un estudio retrospectivo en una cohorte de pacientes menores de 18 años hospitalizados entre el 1 de enero de 2011 y el 30 de junio 2013 en una institución de tercer y cuarto nivel de complejidad ubicado en la ciudad de Medellín, Colombia.

Para ser incluidos, los pacientes debían tener necesidad de NPT en su hospitalización, bilirrubina directa (BD)  $\geq 2$  mg/dL o alteración de pruebas hepáticas después del inicio de la NPT y antes de iniciar el tratamiento con los ácidos grasos omega 3 y un tratamiento intravenoso por mínimo 8 días con este tipo de lípidos. Se excluyeron del estudio pacientes con colestasis neonatal por etiología obstructiva o infecciosa, síndrome Alagille o metabolopatías.

Se consideró alteración de pruebas hepáticas cuando al menos dos de los parámetros bioquímicos de mayor sensibilidad e indicación de colestasis se encontraban 1,5 veces por encima del límite superior de normalidad<sup>7,19-24</sup>. De esta manera se consideró alteración si cumplían dos de los siguientes criterios: Bilirrubina directa  $> 0,45$  mg/dL, GGT  $> 48$  U/L o FA  $> 750$  U/L.

Para el tratamiento intravenoso con ácidos grasos omega 3, todos los pacientes recibieron omegaven®, (Fresenius SE & Co, BadHomburg, Alemania) solución lipídica que por cada 100 mililitros (mL) de emulsión contiene 10 gramos (g) de aceite de pescado ultra refinado, que contiene a su vez ácido eicosapentanoico 1,25-2,82 g, ácido docosahexanoico 1,44-3,09 g y alfa-tocoferol 0,015 - 0,0296 g.

La información fue captada de las historias clínicas de los pacientes en un periodo de dos meses. Toda la información fue recolectada por una Nutricionista Dietista que usó un formulario en Excel diseñado para este fin. Previamente se aplicó una prueba piloto a una muestra aleatoria simple del 10,0% de la población inicial, con lo que se probó y ajustó el proceso y el instrumento de recolección de información.

## Consideraciones éticas de la investigación

Por sus características, este estudio se consideró "Investigación sin riesgo", según el artículo 11, de la resolución 8430 de 1993, del Ministerio de Salud de Colombia y fue aprobado por el Comité de ética e investigaciones del Hospital Pablo Tobón Uribe, institución en la cual estuvieron hospitalizados los pacientes del estudio. No fue necesario consentimiento informado de las familias de los participantes ya que toda la información se recolectó de fuentes secundarias.

## Análisis estadístico

Se emplearon frecuencias simples y porcentajes para las variables cualitativas y para las cuantitativas se utilizaron medidas de tendencia central y de dispersión (media, desviación estándar, mediana, rango). Para comparar dos medias independientes se usó la prueba de Levene para igualdad de varianzas y la prueba T de Student, si la variable distribuía normal, en caso de no serlo, se usó la prueba U de Mann Whitney. Para comparar dos medias relacionadas se usó la prueba T de Student para muestras pareadas si la variable distribuía normal, en caso de no serlo, se usó la prueba Wilcoxon. Para comparar dos proporciones se utilizó la prueba Chi cuadrado de independencia. En todos los casos se tuvo en cuenta un nivel de significación estadística cuando el valor  $p < 0,05$ .

Se utilizó el programa estadístico SPSS para Windows versión 19.0.

## Resultados

Durante el periodo de estudio, 81 niños hospitalizados recibieron NPT, de los cuales 33 cumplieron los criterios de inclusión del estudio. En la tabla I se describen sus características generales.

51,5% de la población estudiada fueron niños y 48,5% niñas, 36,4% tenían antecedente de prematuridad nacidos en promedio a las  $33,6 \pm 1,6$  semanas de edad gestacional. La mediana de edad de todos los pacientes al momento de la hospitalización fue de 2 meses, con un mínimo de 0 meses y un máximo de 15 años.

Los tres principales diagnósticos que llevaron a los pacientes a tener NPT, fueron malformaciones congénitas del tracto gastrointestinal (30,3%), falla orgánica múltiple secundario a sepsis (18,2%) y síndrome de intestino corto (15,2%). Así mismo, 60,6% de los pacientes tenían diagnóstico activo de sepsis en sus historias clínicas, previo al inicio de la terapia con ácidos grasos omega 3.

No fue posible realizar la clasificación nutricional previa al inicio de la terapia con ácidos grasos omega 3 en los pacientes con antecedente de prematuridad por información incompleta. En el resto de pacientes ( $n = 22$ ) 27,2% presentaron algún grado de desnutrición y 40,9% retraso en la talla.

36,4% de los pacientes ya venían con NPT de otra institución y solo a uno de los pacientes (3,0%) se le cicló la NPT en el Hospital previo a iniciar terapia con ácidos grasos omega 3.

Cuando se dio inicio al tratamiento con ácidos grasos omega 3, 17 pacientes tenían  $BD \geq 2$  mg/dL (grupo que llamaremos pacientes con colestasis). Los 16 pacientes restantes (que llamaremos pacientes con alteración de pruebas hepáticas) aunque no presentaron  $BD \geq 2$  mg/dL tenían valores 1.5 veces superiores a los normales en al menos dos pruebas hepáticas así: 81,3% la GGT y BD, 6,3% la GGT y FA, 6,3% la FA y BD y 6,3% en los tres parámetros.

No se observaron diferencias significativas entre la proporción de pacientes con colestasis y el grupo de pacientes con alteración de pruebas hepáticas cuando se comparó por antecedente de prematuridad, sexo, haber tenido NPT extra institucional, o haber tenido diagnóstico activo de sepsis previo al inicio de los ácidos grasos omega 3 (Valor  $p$  para todos los casos  $> 0,05$ ). En cuanto la edad, se obtuvo que la proporción de prematuros al momento de iniciar el omegaven fue significativamente mayor en el grupo de colestasis que en grupo de alteración de pruebas hepáticas (valor  $p: 0,003$ ).

En todos los pacientes se utilizó monoterapia con omegaven® como fuente intravenosa de ácidos grasos omega 3, en la mayoría (78,8%) se suministró una dosis máxima de 1 g/kg, sin embargo algunos pacientes recibieron mínimo 0,5 g/kg y hasta 3 g/kg. La terapia con omegaven® tuvo una mediana de duración de 17 días (Rango: 8-189 días), y finalizó por avances en la vía oral o enteral en 39,4% de los casos, por resolución o mejoría de colestasis según criterios de médico tratante en 21,2%, suspensión obligatoria de NPT en 18,2%, por muerte en un 12,1% y sin un motivo claro en 9,1% de los casos. Para los pacientes con colestasis la mediana de duración del tratamiento con omegaven® fue de 19 días (Rango: 8-62 días), y para el grupo con alteración de pruebas hepáticas fue de 14,5 (Rango: 8-189 días), sin hallar diferencias significativas en el tiempo de duración entre ambos grupos (Valor  $p: 0,732$ ).

Como coinervenciones para tratar la alteración hepática y la colestasis, 87,9% de los pacientes recibieron nutrición enteral o vía oral mientras se le suministraba omegaven®, 66,7% recibieron ácido ursodeoxicólico, 12,1% antibióticos (Rifaximina y/o metronidazol), y 12,1% NPT ciclada. 57,6% de los pacientes recibieron dos de estas coinervenciones al mismo tiempo, 27,3% una, 12,1% tres y solo en un caso (3,0%) no se realizó ninguna coinervención.

Al finalizar el suministro de omegaven®, los pacientes que presentaron inicialmente colestasis mostraron resolución ( $BD < 2$  mg/dL) en 41,2% de los casos, 41,2% mostró mejoría ( $BD > 2$  mg/dL pero inferior al valor inicial), y 17,6% persistieron con colestasis. No se encontraron diferencias significativas cuando se comparó resolución o no de colestasis según diagnóstico inicial de sepsis (Valor  $p: 0,145$ ), coinervenciones realizadas durante el tratamiento con omegaven® (Valor  $p > 0,05$  en todos los casos) o haber tenido NPT extra institucional (Valor  $p: 0,145$ ). Por su parte la mediana de tratamiento con omegaven® en los pacientes que resolvieron colestasis fue significativamente mayor que la de aquellos que presentaron mejoría (mediana de 34 días con rango de 9-62 días comparado con mediana de 11 días y rango: 9-23 días. (Valor  $p: 0,040$ ).

En términos cuantitativos, al terminar la terapia con omegaven®, el grupo de pacientes con colestasis mostró una disminución significativa en el valor de bilirrubina total y directa respecto a su valor inicial (Valor  $p: 0,017$  y valor  $p: 0,031$ ).

**Tabla I**  
*Características iniciales de la población de estudio*

	<i>Población total N: 33</i>	<i>Colestasis n: 17</i>	<i>Alteración pruebas hepáticas n: 16</i>
<b>Edad en meses. Mediana (Mínimo-Máximo)</b>	2 (0-182)	0 (0-179)	5 (0-182)
<b>Grupo de edad n (%)</b>			
Prematuro	10 (30,3)	8 (47,0)**	2 (12,5)
Neonatos (0 a 29 días)	1 (3,0)	1 (5,9)	0 (0,0)
Lactantes (1 mes a 1 año 11 meses)	12 (36,4)	4 (23,5)	8 (50,0)
Preescolares (2 años a 4 años 11 meses)	4 (12,1)	2 (11,8)	2 (12,5)
Escolares y más (5 años y más)	6 (18,2)	2 (11,8)	4 (25,0)
<b>Antecedente de prematuridad n (%)</b>			
Si	12 (36,4)	8 (47,1)	4 (25,0)
No	19 (57,6)	9 (52,9)	10 (62,5)
Sin dato	2 (6,1)	0 (0,0)	2 (12,5)
<b>Sexo n (%)</b>			
Femenino	16 (48,5)	8 (47,0)	8 (50,0)
Masculino	17 (51,5)	9 (52,9)	8 (50,0)
<b>Diagnóstico que llevó al paciente a NPT n (%)</b>			
Malformaciones congénitas del tracto gastrointestinal	10 (30,3)	5 (29,4)	5 (31,2)
Falla orgánica múltiple secundario a sepsis	6 (18,2)	4 (23,5)	2 (12,5)
Síndrome de intestino corto	5 (15,2)	2 (11,8)	3 (18,8)
Fístula del tracto gastrointestinal	3 (9,1)	1 (5,9)	2 (12,5)
Trastorno de motilidad intestinal	2 (6,1)	1 (5,9)	1 (6,2)
Enfermedad hemato-oncológica	2 (6,1)	2 (11,8)	0 (0,0)
Otros	5 (15,2)	2 (11,8)	3 (18,8)
<b>Diagnostico activo de sepsis al iniciar Ácidos grasos Omega 3 n (%)</b>	20 (60,6)	11 (64,7)	9 (56,3)
<b>Estado nutricional en pacientes de 1 año y más*</b>			
<b>Clasificación peso n (%)</b>	<b>n: 22</b>	<b>n: 8</b>	<b>n: 14</b>
Desnutrición severa ¶	3 (13,6)	0 (0,0)	3 (21,4)
Desnutrición ¶¶	3 (13,6)	2 (25,0)	1 (7,1)
Riesgo de bajo peso	3 (13,6)	1 (12,5)	2 (14,3)
Normal	7 (31,8)	3 (37,5)	4 (28,6)
Sobrepeso	1 (4,5)	0 (0,0)	1 (7,1)
Obesidad	1 (4,5)	1 (12,5)	0 (0,0)
No se puede definir	4 (18,2)	1 (12,5)	3 (21,4)
<b>Clasificación talla n (%)</b>			
Retraso	9 (40,9)	4 (50,0)	5 (35,7)
Riesgo de talla baja	2 (9,1)	0 (0,0)	2 (14,3)
Normal	5 (22,7)	2 (25,0)	3 (21,4)
No se puede definir	6 (27,3)	2 (25,0)	4 (28,6)

\*\* La proporción de prematuros fue significativamente superior en el grupo de pacientes con colestasis que en el grupo de pacientes con alteración hepática. En el resto de variables de la tabla siempre se obtuvo valor  $p > 0,05$ .

\* Calculado según puntaje z de tablas de crecimiento de la Organización Mundial de la Salud.

¶ Desnutrición Global severa en caso de menores de 2 años (calculado con peso para la edad) o desnutrición aguda severa en caso de pacientes de 2 años a 4 años y 11 meses (calculado con peso para la talla) o delgadez severa en caso de mayores de 5 años o más (calculado con IMC para la edad)

¶¶ Desnutrición Global en caso de menores de 2 años (calculado con peso para la edad) o desnutrición aguda en caso de pacientes de 2 años a 4 años y 11 meses (calculado con peso para la talla).

**Tabla II**  
*Datos bioquímicos antes y después de iniciar omegaven*

<i>Parámetro</i>	<i>Mediana (mín-máx)</i>	<i>Mediana (mín-máx)</i>	<i>Valor p</i>
<b>Todos los Pacientes n: 33</b>			
TGO U/L	64,0 (10,0-983,0)	48,0 (15,0-435,0)	0,26
TGP U/L	58,0 (9,0-650,0)	54,0 (6,0-533,0)	0,94
BT mg/dL	3,3 (0,4-31,5)	1,8 (0,3-17,5)	0,006
BD mg/dL	2,2 (2,2-21,0)	1,06 (0,14-13,8)	0,013
GGT U/L	302,0 (21,0-1458,0)	290,0 (26,0-1761,0)	0,855
FA U/L	394,0 (79,0-1217,0)	620,0 (87,0-1739,0)	0,06
TGL* mg/dL	142,5 (40,0-523,0)	91,5 (30,0-296,0)	0,008
INR ¶	1,21 (0,98-2,01)	1,29 (0,95-2,47)	0,266
Plaquetas mm3	200000 (10000-1172000)	247000 (24200-934000)	0,727
Protombina Segundos	13,1 (10,8-38,5)	14,10 (8,3-27,7)	0,256
<b>Pacientes con colestasis (BD ≥ 2 mg/dL) n: 17</b>			
TGO U/L	75,0 (10,0-352,0)	62,0 (19,0-435,0)	0,795
TGP U/L	78,0 (9,0-358,0)	63,0 (13,0-533,0)	0,831
BT mg/dL	6,9 (3,3-31,5)	4,3 (0,5-17,5)	0,017
BD mg/dL	4,6 (2,2-21,0)	3,3 (0,3-13,8)	0,031
GGT U/L	298,0 (21,0-1378,0)	298,5 (26,0-1761,0)	0,064
FA U/L	348,0 (144,0-893,0)	639,0 (140,0-1739,0)	0,046
TGL* mg/dL	149,0 (40,0-523,0)	72,0 (35,0-296,0)	0,066
INR ¶	1,24 (1,00-2,01)	1,23 (0,95-2,04)	0,407
Plaquetas mm3	98000 (10000-754000)	239000 (60000-389000)	0,068
Protombina Segundos	13,3 (10,8-38,5)	13,3 (8,3-21,8)	0,406
<b>Pacientes con alteración de pruebas hepáticas n: 16</b>			
TGO U/L	47,0 (12,0-983,0)	42,0 (15,0-299,0)	0,187
TGP U/L	48,0 (11,0-650,0)	50,0 (6,0-281,0)	0,649
BT mg/dL	1,9 (0,4-3,1)	0,9 (0,3-6,3)	0,278
BD mg/dL	1,3 (0,2-1,9)	0,54 (0,14-4,8)	0,352
GGT U/L	326,0 (158,0-1458,0)	268,0 (39,0-1698,0)	0,026
FA U/L	565,0 (79,0-1217,0)	601,0 (87,0-1014,0)	0,600
TGL* mg/dL	133,0 (45,0-451,0)	108,0 (30,0-161,0)	0,056
INR ¶	1,16 (0,98-1,66)	1,36 (1,04-2,47)	0,063
Plaquetas mm3	327500 (18000-1172000)	255000 (24200-934000)	0,039
Protombina Segundos	12,6 (10,8-18,1)	15,0 (11,3-27,7)	0,050

\*TGL: Triglicéridos.

¶ Índice Internacional Normalizado.

|| Milímetro cúbico.

En el grupo de pacientes con alteración hepática, 3 casos (18,8%) evolucionaron a colestasis, En términos cuantitativos, en este grupo se halló disminución significativa en el valor de la GGT (Valor p: 0,026). Al indagar la influencia del cuadro séptico previo al inicio de omegaven® sobre el valor final de las pruebas hepáticas no se encontraron diferencias significativas (Valor de p en todos los casos > a 0,05) (tabla II).

En cuanto el perfil de seguridad, al finalizar el tratamiento con omegaven® en todos los pacientes se observó disminución significativa de los triglicéridos (TGL) (Valor p: 0,008) y no se evidenciaron cambios significativos en el Índice Internacional Normalizado (INR), plaquetas y tiempo de protombina (TP). Sin embargo al hacer el análisis por subgrupos, el grupo de pacientes con alteración de las pruebas hepáticas tuvo una ligera elevación del TP luego del tratamiento con omegaven® (Valor p: 0,05).

## Discusión

Aunque la etiología de la enfermedad hepática asociada a nutrición parenteral total (PNALD) no es clara, se ha destacado la participación de las emulsiones de lípidos en su patogénesis<sup>4</sup>. Las emulsiones lipídicas a base de ácidos grasos omega 3, han sido propuestos recientemente, ya que están menos involucradas en la respuesta inflamatoria y comparándolos con el suministro de ácidos grasos omega 6 en animales con enfermedad del hígado, los omega 3 han demostrado disminución del daño hepático<sup>8,22,25,26</sup>.

En nuestro estudio aproximadamente 4 de cada 10 pacientes que recibieron omegaven® y tenían bilirrubina directa  $\geq$  a 2 mg/dL resolvieron la colestasis; esto podría indicar que la emulsión lipídica de nutrición parenteral a base de ácidos grasos omega 3 podría ser útil para revertir la PNALD tal como se ha encontrado en otros estudios<sup>20,25,27-30</sup>. Sin embargo este es un hallazgo que debe ser confirmado con estudios de mayor rigor metodológico.

Todos los pacientes fueron tratados con monoterapia, la cual ha sido llevada a cabo con éxito en otros hospitales. Existe la experiencia del Children's Hospital Boston en donde se ha documentado reversión de la colestasis 7 veces más rápido con monoterapia que con terapia combinada<sup>31</sup>, así como varios trabajos en los que se demuestra la falla en mejorar la colestasis con la combinación de 1 g/kg de omegaven® con 1 g/kg de lípidos a base de aceite de soya<sup>25</sup>.

El riesgo de utilizar monoterapia es la deficiencia de ácidos grasos esenciales, sin embargo, estudios previos han demostrado que la monoterapia con 1 g/kg de omegaven® tiene las cantidades suficientes de ácidos grasos esenciales para prevenir una deficiencia<sup>32</sup>. Aunque reconocemos la importancia de evaluar esta complicación, en nuestro estudio no fue posible obtener la información ya que la medición del perfil de ácidos grasos esenciales no se encuentra protocolizado dentro de la institución.

Se reporta también que el omegaven® es capaz de revertir la colestasis sin generar efectos secundarios como sangrado, o alteraciones en el crecimiento<sup>17,20,22,25,31-33</sup>. En nuestro estudio, solo en el grupo de pacientes con alteración hepática se observó una ligera elevación del TP al finalizar la terapia con omegaven® respecto a los valores iniciales, pero estos valores no tuvieron relevancia clínica ni ningún paciente demostró sangrado activo secundario.

En cuanto a la dosis de tratamiento con omegaven®, el Hospital tiene protocolizado el suministro de una dosis máxima de 1 g/kg, dosis también recomendada en otros trabajos similares<sup>28,30</sup>. (28, 30). En 5 pacientes se describe la utilización de dosis máximas superiores a 1 g/kg, 3 en el grupo de colestasis y 2 en el grupo de alteraciones hepáticas, situaciones que corresponden a desviaciones del protocolo de la institución que ocurrieron durante 1 o 2 días esporádicos, lo cual no nos permitió medir el impacto que tuvo suministrar dosis superiores a las recomendadas.

La institución hace uso del omegaven® hasta que el paciente resuelva colestasis o hasta que se descontinúe la NPT, pero no tiene estandarizado dentro su protocolo un tiempo mínimo de tratamiento, lo cual también corresponde a un vacío en la evidencia científica del momento. La mediana de tratamiento con omegaven® en los pacientes que inicialmente tenían colestasis y que mostraron resolución fue de 5 semanas. En aquellos que mostraron mejoría de la bilirrubina directa, la mediana de tratamiento fue cercana a 2 semanas, tiempo que fue significativamente menor al tiempo de tratamiento de los pacientes que lograron resolución y tiempo que se encuentra muy por debajo de lo reportado en la literatura, algunas investigaciones señalan una mediana de tiempo de reversión entre 8 semanas y 8 meses<sup>34</sup>. En cuanto a esto podríamos señalar que quizás el tiempo de tratamiento en los pacientes que mejoraron la colestasis no fue el suficiente para lograr visualizar una resolución de esta, sin embargo se requiere de investigaciones de mayor rigor metodológico para determinar el tiempo necesario de tratamiento con omegaven®.

Aunque el omegaven® está recomendado para pacientes con bilirrubina directa  $\geq$  2 mg/dL; decidimos describir la experiencia de este Hospital, quienes en busca de alternativas para los pacientes a riesgo de desarrollar PNALD, y con la esperanza de evitar la progresión de la alteración hepática, suministraron monoterapia a un grupo de pacientes con otros marcadores de inflamación hepática basados en elevación de la GGT y FA. Algunos estudios documentan la elevación de estos indicadores como marcadores iniciales de colestasis<sup>7,20,21,35,36</sup>. En este grupo de pacientes, al finalizar la terapia con omegaven®, 18,7% de los casos progresaron a colestasis y se observó una disminución significativa solo en el valor de GGT. La utilización de omegaven® para prevenir la colestasis aun es poco explorada, en este estudio desconocemos si no se hubiese ofrecido omegaven® cual sería el desenlace de estos pacientes, por lo cual aun no podemos generar hipótesis sobre su utilidad o no.

En conclusión, nuestro estudio señala que el tratamiento con 1 g/kg de omegaven® en pacientes pediátricos con NPT y BD  $\geq$  2 mg/dL, parece revertir o mejorar la colestasis, mientras que en pacientes con alteración de las pruebas hepáticas aun no se tiene claro su efecto. Las limitaciones metodológicas de nuestro estudio no nos permite generar conclusiones respecto el tiempo adecuado de inicio y duración del tratamiento con omegaven®.

Como recomendaciones específicas para la institución donde se realizó este estudio, se sugiere antes de continuar con la monoterapia en pacientes con colestasis según BD  $\geq$  2 mg/dL, estandarizar criterios como el momento adecuado para introducir el omegaven®, la duración mínima del tratamiento, y los indicadores de vigilancia de posibles efectos secundarios como el déficit de ácidos grasos esenciales. No se recomienda continuar su uso en pacientes con elevación de otros parámetros bioquímicos sugestivos de inicio de colestasis hasta que investigaciones de alta calidad señalen su eficacia y seguridad.

Como recomendaciones generales, se hace énfasis en la necesidad de ensayos clínicos aleatorizados que permitan concluir en cuanto a la dosis eficaz y segura de ácidos grasos a base de aceite de pescado y el tiempo de tratamiento. Así mismo, futuros estudios deberían ampliar su enfoque, y definir el potencial de las emulsiones lipídicas a base de ácidos grasos omega 3 para la prevención de colestasis, por ejemplo basados en marcadores tempranos de colestasis como la GGT y fosfatasa alcalina.

Las limitaciones de este estudio, son las propias de una investigación retrospectiva que impidió tener el control deseado sobre la naturaleza y calidad de mediciones. Variables de interés como el tiempo exacto de NPT antes del inicio del tratamiento con omegaven®, el tiempo de duración total de la NPT y los aportes nutricionales de la NPT al momento de iniciar el tratamiento con Omegaven® no se lograron reconstruir de la fuentes secundarias, especialmente en pacientes que venían remitidos de otras instituciones de salud.

## Conflicto de intereses

Fresenius SE & Co, proveedor del omegaven® no tuvo influencia en la toma de decisiones, diseño o realización del estudio, en el análisis o interpretación de datos, preparación de manuscritos, o en la decisión de presentar el manuscrito para su publicación.

No existen conflictos de intereses.

## Referencias

1. Muhammed R, Bremner R, Protheroe S, Johnson T, Holden C, Murphy MS. Resolution of parenteral nutrition-associated jaundice on changing from a soybean oil emulsion to a complex mixed-lipid emulsion. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012 Jun; 54 (6): 797-802.
2. Kaufman SS. Prevention of parenteral nutrition-associated liver disease in children. *Pediatr Transplantation* 2002; 6: 37-42.
3. Premkumar MH, Carter BA, Hawthorne KM, King K, Abrams SA. High rates of resolution of cholestasis in parenteral nutrition-associated liver disease with fish oil-based lipid emulsion monotherapy. *J Pediatr* 2013 Apr; 162 (4): 793-8 e1.
4. Rangel SJ, Calkins CM, Cowles RA, Barnhart DC, Huang EY, Abdullah F y cols. Parenteral nutrition-associated cholestasis: an American Pediatric Surgical Association Outcomes and Clinical Trials Committee systematic review. *J Pediatr Surg* 2012 Jan; 47 (1): 225-40.
5. Lee SM, Namgung R, Park MS, Eun HS, Kim NH, Park KI y cols. Parenteral nutrition associated cholestasis is earlier, more prolonged and severe in small for gestational age compared with appropriate for gestational age very low birth weight infants. *Yonsei Med J* 2013 Jul; 54 (4): 839-44.
6. Koletzko B, Goulet O. Fish oil containing intravenous lipid emulsions in parenteral nutrition-associated cholestatic liver disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2010 May; 13 (3): 321-6.
7. Moreno Villares JM. Complicaciones hepáticas asociadas al uso de nutrición parenteral. *Nutr Hosp* 2008; 23 (Supl. 2): 25-33.
8. Fallon EM, Le HD, Puder M. Prevention of parenteral nutrition-associated liver disease: role of omega-3 fish oil. *Curr Opin Organ Transplant* 2010 Jun; 15 (3): 334-40.
9. Saayman B. The use of alternative lipid emulsions in paediatric and neonatal parenteral nutrition. *S Afr J Clin Nutr* 2011; 24 (3): (Supl.) 32-4.
10. Nandivada P, Carlson SJ, Chang MI, Cowan E, Gura KM, Puder M. Treatment of Parenteral Nutrition-Associated Liver Disease: The Role of Lipid Emulsions. *Adv Nutr* 2013; 4(6): 711-7.
11. Xu ZW, Li YS. Pathogenesis and treatment of parenteral nutrition-associated liver disease. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2012 Dec 15; 11 (6): 586-93.
12. Nandivada P, Cowan E, Carlson SJ, Chang M, Gura KM, Puder M. Mechanisms for the effects of fish oil lipid emulsions in the management of parenteral nutrition-associated liver disease. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2013 Sep; 89 (4): 153-8.
13. El Kasmi KC, Anderson AL, Devereaux MW, Vue PM, Zhang W, Setchell KD y cols. Phytosterols promote liver injury and kupffer cell activation in parenteral nutrition-associated liver disease. *Sci Transl Med* 2013 Oct 9; 5 (206): 206ra137.
14. Kumpf VJ. Parenteral nutrition-associated liver disease in adult and pediatric patients. *Nutr Clin Pract* 2006 Jun; 21 (3): 279-90.
15. Park KT, Nespor C, Kerner J. The use of Omegaven in treating parenteral nutrition-associated liver disease. *Journal of Perinatology* 2011; 31: S57-S60.
16. Puerta M. Efectividad y seguridad de las emulsiones de pescado en la colestasis asociada a nutrición parenteral en neonatos. Tesis presentada en la Universidad Colegio Mayor de Nuestra Señora del Rosario Facultad de Medicina para obtención del grado de Especialista en Pediatría. Bogotá, D.C; 2011. 90. p.
17. Rollins MD, Ward RM, Jackson WD, Mulroy CW, Spencer CP, Ying J y cols. Effect of decreased parenteral soybean lipid emulsion on hepatic function in infants at risk for parenteral nutrition-associated liver disease: a pilot study. *J Pediatr Surg* 2013 Jun; 48 (6): 1348-56.
18. Sanchez SE, Braun LP, Mercer LD, Sherrill M, Stevens J, Javid PJ. The effect of lipid restriction on the prevention of parenteral nutrition-associated cholestasis in surgical infants. *J Pediatr Surg* 2013 Mar; 48 (3): 573-8.
19. Kelly DA. Liver complications of pediatric parenteral nutrition-epidemiology. *Nutrition* 1998 Jan; 14 (1): 153-7.
20. Martínez C, Laborda L, Virgili N, Gómez P. Complicaciones hepatobiliares asociadas a la Nutrición Parenteral Domiciliaria (NPD). *Nutr Hosp* 2011; 26 (3): 579-88.
21. Díaz de León E, Gutiérrez H, Piquet YO, García C, Vázquez CA, Alvarado G y cols. Factores de riesgo para las anomalías de enzimas hepáticas de la nutrición parenteral en un hospital de referencia de México. *Nutr Hosp* 2011; 26 (4): 729-36.
22. Cowan E, Nandivada P, Puder M. Fish oil-based lipid emulsion in the treatment of parenteral nutrition-associated liver disease. *Curr Opin Pediatr* 2013 Apr; 25 (2): 193-200.
23. Nanji AA, Anderson FH. Sensitivity and specificity of liver function tests in the detection of parenteral nutrition-associated cholestasis. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1985 May-Jun; 9 (3): 307-8.
24. Beath SV, Woodward JM. Intestinal Failure-Associated liver disease. In: Langnas AN, Goulet O, Quigley E, Tappenden K,

- editors. Intestinal Failure Diagnosis, Management and Transplantation. Massachusetts: Blackwell; 2008. p. 191-200.
25. Puder M, Valim C, Meisel JA, Le HD, de Meijer VE, Robinson EM y cols. Parenteral fish oil improves outcomes in patients with parenteral nutrition-associated liver injury. *Ann Surg* 2009 Sep; 250 (3): 395-402.
  26. Abrams SA. Impact of new-generation parenteral lipid emulsions in pediatric nutrition. *Adv Nutr* 2013 Sep; 4 (5): 518-20.
  27. Gura KM, Lee S, Valim C, Zhou J, Kim S, Modi BP y cols. Safety and efficacy of a fish-oil-based fat emulsion in the treatment of parenteral nutrition-associated liver disease. *Pediatrics* 2008 Mar; 121 (3): e678-86.
  28. Chung PH, Wong KK, Wong RM, Tsoi NS, Chan KL, Tam PK. Clinical experience in managing pediatric patients with ultra-short bowel syndrome using omega-3 fatty acid. *Eur J Pediatr Surg* 2010 Mar; 20(2): 139-42.
  29. Diamond IR, Sterescu A, Pencharz PB, Kim JH, Wales PW. Changing the paradigm: omegaven for the treatment of liver failure in pediatric short bowel syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009 Feb; 48(2): 209-15.
  30. Tillman EM. Review and clinical update on parenteral nutrition-associated liver disease. *Nutr Clin Pract* 2013 Feb; 28 (1): 30-9.
  31. de Meijer VE, Gura KM, Le HD, Meisel JA, Puder M. Fish oil-based lipid emulsions prevent and reverse parenteral nutrition-associated liver disease: the Boston experience. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2009 Sep-Oct; 33(5): 541-7.
  32. de Meijer VE, Gura KM, Meisel JA, Le HD, Puder M. Parenteral fish oil as monotherapy for patients with parenteral nutrition-associated liver disease. *Pediatr Surg Int* 2010 Jan; 25 (1): 123-4.
  33. Willis TC, Carter BA, Rogers SP, Hawthorne KM, Hicks PD, Abrams SA. High rates of mortality and morbidity occur in infants with parenteral nutrition-associated cholestasis. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2010 Jan-Feb; 34 (1): 32-7.
  34. Reniers D, Rajakumar I, Ratko S, Atkison P. Use of Parenteral Fish Oil to Reverse Cholestasis Induced by Parenteral Nutrition in Infants with Intestinal Failure: Single-Centre Case Series. *JCPH* 2012; 65 (1): 27-30.
  35. Yang CF, Lee M, Valim C, Hull MA, Zhou J, Jones BA y cols. Persistent alanine aminotransferase elevations in children with parenteral nutrition-associated liver disease. *J Pediatr Surg* 2009 Jun; 44 (6): 1084-7; discussion 7-8.
  36. William F, Regano N, Mazzuoli S, Fregnan S, Leogrande S, Guglielmi A y cols. Cholestasis Induced by Total Parenteral Nutrition. *Clin Liver Dis* 2008; 12: 97-110.