

11224

**UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO**

FACULTAD DE MEDICINA

**DISFUNCIÓN HEPÁTICA TEMPRANA
SECUNDARIA A NUTRICIÓN
PARENTERAL TOTAL EN PACIENTES CON
SEPSIS DE ORIGEN ABDOMINAL**

**PARA OBTENER EL GRADO DE:
ESP. EN MEDICINA DEL ENFERMO EN
ESTADO CRÍTICO**

**PRESENTA:
GARCÍA BUCIO, JUAN MANUEL**

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

1996

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

10
22

TITULO

DISFUNCION HEPATICA TEMPRANA SECUNDARIA A NUTRICION PARENTERAL TOTAL EN PACIENTES CON SEPSIS DE ORIGEN ABDOMINAL

INVESTIGADOR PRINCIPAL

Dr. Juan Manuel García Buclo.

Residente del tercer año de la especialidad Medicina del Enfermo Adulto en Estado Crítico. Unidad de Terapia Intensiva del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional La Raza, IMSS.
Tel. 10614257.

COINVESTIGADOR GENERAL

Dr. Armando Molinar Ramos.

Residente de la Unidad de Terapia Intensiva del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional La Raza, IMSS.
Tel. 1515594.

ASISTENTE

Dr. José Ángel Baltazar Torres.

Médico adscrito a la Unidad de Terapia Intensiva del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional La Raza, IMSS.
Tel. 7508816.

UNIDAD EN DONDE SE REALIZO EL ESTUDIO.

Unidad de Terapia Intensiva del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional La Raza, IMSS.
Seris y Zaachila s/n, Col. La Raza, Del. Azcapotzalco, C.P. 02990, México, D.F. Tel. 724 59 00 Ext. 1204 y 1205

DIRECCION DE INVESTIGADOR PRINCIPAL

Av. Río Tlalnepantla, Calle Río de Los Remedios No. 45, Col. Izcailli del Río, C.P. 54130, Tlalnepantla, Edo. de México.

AGRADECIMIENTOS

A MIS PADRES Y HERMANOS.

Con todo cariño, por la dedicación y apoyo que siempre me han brindado, sobre todo en los momentos cruciales de mi vida, sin ellos todo esto hubiera sido imposible.

A MI NOVIA.

A María de Jesús Del Villar Lazzano quién con su amor, sacrificio, comprensión, confianza e Incondicional apoyo me impulsaron a terminar mi subespecialidad. Que los frutos de esta meta sean en ella motivo de orgullo y bienestar.

A MIS MAESTROS.

Con profundo respeto y agradecimiento, por haber puesto en mis manos los elementos necesarios para tener acceso al conocimiento, así como por su paciencia, guía, dedicación y entusiasmo.

A MIS COMPAÑEROS RESIDENTES.

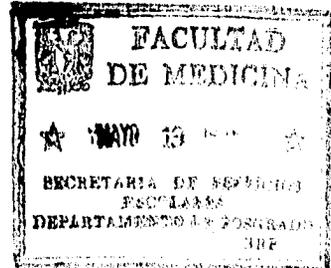
Por los momentos compartidos durante nuestro adiestramiento en nuestra elogiada disciplina.

A MIS PACIENTES.

Por su papel fundamental en mi formación y su confianza .

AGRADECIMIENTO ESPECIAL.

Al Dr. José Angel Baltazar Torres y a la Licenciada en Nutrición Claudia Estrada Estrada, por su imprescindible y entusiasta colaboración en la elaboración de mi Tesis.



INSTITUCION
MEDICA

TITULO

DISFUNCION HEPATICA TEMPRANA SECUNDARIA A NUTRICION PARENTERAL TOTAL EN
PACIENTES CON SEPSIS DE ORIGEN ABDOMINAL

INDICE

	Pág.
Introducción.	6
Problema.	15
Objetivo.	16
Variables.	17
Definición operacional de las variables.	18
Indicadores de las variables.	19
Escala de medición de las variables.	20
Hipótesis.	21
Tipo de estudio.	22
Universo de Trabajo.	23
Criterios de inclusión, no inclusión y exclusión.	24
Características del grupo estudiado.	25
Procedimiento para obtener la muestra.	26
Determinación estadística del tamaño de la muestra.	27
Análisis estadístico.	28
Sistema de captación de la información.	29
Ambito geográfico.	30
Recursos humanos.	31
Recursos materiales.	32
Financiamiento del proyecto.	33
Límite en tiempo de la investigación.	34
Material y métodos.	35
Consideraciones éticas.	37
Resultados.	38
Discusión.	50
Conclusiones.	54
Bibliografía.	56

INDICE DE FIGURAS Y TABLAS

	Pág.
Figura 1 Pacientes con NPT por 15 días.	41
Figura 2 Distribución por sexo.	42
Figura 3 Pacientes con disfunción hepática temprana.	43
Figura 4 Niveles séricos de transaminasas.	44
Figura 5 Niveles séricos de bilirrubinas.	45
Figura 6 Número de parámetros alterados.	46
Figura 7 Estado nutricional.	47
Tabla I Indicaciones de NPT.	48
Tabla II Características de la NPT.	49

INTRODUCCION

La Infección es uno de los diagnósticos más comunes en el enfermo en estado crítico. Su evolución esta en gran parte condicionada por la interrelación que existe entre la insuficiencia metabólica, la desnutrición y la inmunosupresión. Son muchos los factores que pueden modificar la respuesta inmunológica a la infección como son los genéticos, anatómicos, psicológicos, la edad, el estado nutricional, los ambientales, bacterianos, los fármacos, etc.

La respuesta inflamatoria sistémica a la infección es definida como sepsis, entendida ésta de acuerdo a la definición del Consejo Americano de Médicos de Tórax y de la Sociedad Americana de Medicina Crítica. La sepsis es un problema primario en las Unidades de Cuidados Intensivos con una elevada incidencia, la cual oscila entre el 70-80% y que además traduce un importante incremento de la morbilidad y del costo de atención a los pacientes.

Las complicaciones infecciosas han representado un factor determinante en el pronóstico final del enfermo. A pesar de los avances técnicos en el tratamiento de la sepsis, continua siendo un factor de elevada gravedad. Se origina principalmente de la cirugía de urgencia en el 22% y un 30-50% de la cirugía por sepsis de origen abdominal.

Las características metabólicas del enfermo con sepsis grave en forma simplista se caracterizan por un estado hipercatabólico, asociado a un balance nitrogenado negativo que surge en respuesta a un vigoroso catabolismo muscular y que se favorece por la reacción hepática anabólica, por lo cual resulta importante preservar la integridad de todos aquellos sistemas que

intervienen en la respuesta al estrés, como el neuroendocrino, coagulación, inmunológico, y en donde destaca la función hepática (1, 2).

El organismo obtiene la energía indispensable para su funcionamiento de substratos principalmente considerados como macronutrientes, los cuales a su vez forman parte de la estructura celular y participan en procesos intracelulares enzimáticos múltiples y en la defensa antiinfecciosa. En condiciones normales los substratos intestinales absorbidos suministran al hígado los elementos necesarios para su gasto calórico y la síntesis proteica. La función hepática y el control neurohormonal a través del hipotálamo y el páncreas, mantienen estables los niveles sanguíneos de macronutrientes.

Cuando el factor de estrés en un paciente críticamente enfermo es mínimo la fase catabólica es leve, pero cuando el paciente tiene riesgo de morir la respuesta inflamatoria o el catabolismo es intenso y si esta se prolonga (autocanibalismo) la gran pérdida de proteínas se convierte en una amenaza para la supervivencia.

La desnutrición calórico proteica deprime especialmente la inmunidad celular, ya que se considera a los nutrientes como inmunomoduladores y protegen del daño que pueda producir la sepsis, por lo que no solo es necesario satisfacer las demandas energéticas y los requerimientos proteicos, sino la influencia de substratos específicos en las alteraciones inmunitarias. Por todo ello resulta importante la relación entre inmunidad celular, sepsis y el estado nutricional, por lo que una parte indispensable para el tratamiento lo constituye el soporte metabólico nutricional (1-3).

Los pacientes con sepsis frecuentemente tienen requerimientos nutricionales altos y a menudo presentan intolerancia a ellos, por lo que resulta importante establecer un aporte calórico-proteico adecuado bajo vigilancia estrecha y periódica, con el fin de evitar el desarrollo de complicaciones agregadas, dentro de las cuales destacan las hepáticas y las metabólicas. Resulta importante detectarlas a tiempo y/o prevenirlas, particularmente en sepsis o en cualquier otra patología que provoque respuesta inflamatoria sistémica (1-3).

En la respuesta organofuncional a la sepsis, el hígado ocupa un papel importante como el mayor órgano parenquimatoso, además de poseer una gran complejidad bioquímica y fisiológica. Existen muchos factores que pueden comprometer la función hepática y desarrollar algún grado de insuficiencia de carácter agudo con cambios reversibles o irreversibles, que pueden evolucionar a la cronicidad. La Nutrición Parenteral Total (NPT) es un elemento terapéutico excelente para evitar la progresión del daño en pacientes con sepsis, aunque es capaz de influir negativamente, ya que puede producir alteraciones hepáticas secundarias (1, 4, 5, 6).

Desde la antigüedad el hombre busca otras alternativas para alimentarse tanto de manera natural por tubo digestivo como por vía parenteral. En el decenio de 1970 se inicia el conocimiento profundo de los efectos de la nutrición artificial, principalmente de los substratos considerados como macronutrientes. Cabe mencionar que en México la nutrición artificial se introduce por el Dr. Alberto Villazón en las Unidades de Cuidados Intensivos, lo que constituye la base para el desarrollo de la nutrición artificial en México (1-6).

La NPT constituye un moderno método terapéutico, que gracias a los grandes avances y su reciente aplicación, ha venido a revolucionar el manejo y el pronóstico de los pacientes que ante la incapacidad de utilizar el tubo digestivo estaban condenados a una lastimosa e irremediable muerte por desnutrición aguda o complicaciones de una multitud de padecimientos.

Con el pasar del tiempo y a pesar de progreso de la Medicina, se ha visto que la NPT se asocia a complicaciones cada vez mayores entre las que destacan las infecciosas, metabólicas, mecánicas y hepáticas (1-6).

Las primeras alteraciones de la función hepática secundarias a NPT fueron definidas a partir de 1960. Inicialmente se consideró solamente a la colestasis y la hepatoesplenomegalia en infantes, aunque aun existía duda ya que se asociaba a otras entidades capaces de provocar disfunción hepática aguda. Con el pasar del tiempo se notó un incremento mayor en la frecuencia de la incidencia de disfunción hepática asociada a NPT, incrementándose las investigaciones al respecto (5, 7, 8).

En 1967 Gant y cols. observaron que el bisulfito de sodio antioxidante común de los preparados comerciales, producía compuestos inestables como el triptófano al ser se expuesto a la luz, observándose una infiltración grasa periportal secundaria. Posteriormente se empezaron a definir otros agentes causales como: toxinas, substratos Inapropiados, ayuno, estados de deficiencia, alteraciones hormonales, etc.

ETIOLOGIA.

TOXINA:

Conversión de triptófano-bisulfito de sodio.

Bacterias entéricas.

Atrofia de la mucosa intestinal.

ESTADOS DE DEFICIENCIA:

Taurina, colina, metionina.

Ácidos grasos esenciales.

Glutamina.

VIA DE ADMINISTRACION DE NUTRIENTES:

Ayuno.

COMPOSICION DE LA NUTRACION:

Concentración y relación KCal. no proteicas.

Exceso de carbohidratos.

Incremento o déficit de lípidos.

HORMONAS INTESTINALES:

Falta de estimulación oral.

Colecistoquina.

Alteración portal de la relación Insulina/glucagon (5, 7, 8, 9).

En relación al papel de la absorción y digestión de nutrientes, la función de la mucosa es prevenir selectivamente la penetración pasiva de moléculas no absorbibles (toxina, etanol) pero cuando ésta se altera hay un aumento de la permeabilidad con migración de moléculas no absorbibles (ruta paracelular), ulceración y necrosis.

La zona dañada permite el paso de moléculas con un radio de 1.1 nm, como endotoxinas, antígenos de la dieta y péptidos que normalmente se confinan a la luz intestinal, ocasionando inicialmente una respuesta inflamatoria local con incremento de las células T, interferón, macrófagos, neutrófilos, inmunoglobulina A, producción de radicales libres, etc. Si esta respuesta local no es eficiente ocurre un fenómeno llamado translocación bacteriana, donde la microflora intestinal localizada inicialmente intraluminal puede ser un fenómeno fisiopatológico muy importante para desencadenar la falla hepática y progresar a disfunción orgánica múltiple.

Las bacterias intestinales son potencialmente hepatotóxicas y desconjugan las sales biliares aumentando el alcohol endógeno, inactivando lipotropos hepáticos semejantes a la colina, además de producir enterotoxina. (10-16).

Estudios recientes indican que la NPT por largo tiempo induce formación de colestasis, coledstitis y cálculos biliares, ya que se incrementa la saturación de colesterol, provocando cambios esteatósicos, aumento del bilirrubinato de calcio y disminución de las sales biliares y esto indirectamente provoca que los pacientes requieran múltiples intervenciones quirúrgicas, lo cual aumenta la morbimortalidad (17).

La esteatosis hepática es una de las principales complicaciones de la NPT junto con la colestasis, y esto se asocia más frecuentemente a un exceso de calorías totales principalmente no proteicas, un incremento de la relación insulina/glucagon a nivel portal, aumentando la biosíntesis de ácidos grasos, infiltración periportal y disminuyendo el contenido total de lípidos hepáticos, provocando un aumento de la insulina y disminución del glucagon, posteriormente disminuye la síntesis de ácidos grasos y se promueve infiltración grasa hepática (19-23).

Estudios histopatológicos demuestran los siguientes hallazgos: esclerosis hialina central y cambios grasos, dilatación sinusoidal, edema y necrosis celular, proliferación ductal hiliar, coledistitis, colangitis, inflamación portal, inflamación lobular, fibrosis, pigmentación de las células de Kupffer y cáncer. Todos estos cambios se encuentran principalmente asociados a NPT, sepsis y malnutrición (24-26).

Los efectos de la NPT en las hormonas gastrointestinales principalmente pancreática, intestinal y hepática, por la falta de estímulo gastrointestinal, provocan alteraciones hepáticas por los siguientes mecanismos: reducción de la secreción gastrointestinal, interrupción de la circulación enterohepática, biliar y la translocación bacteriana ya mencionada. Además de atrofia de páncreas principalmente con la consecuente alteración hormonal: insulina, glucagon, colecistoquinina y secretina (17, 19, 27, 28, 29, 30).

Estudios más recientes demuestran alteraciones del citocromo P450 a los 5-7 días de administrada la NPT, provocando que la actividad oxidativa microsomal no sea uniforme y esto a su vez repercute nuevamente en las hormonas gastrointestinales (31).

El seguimiento de los pacientes con NPT sugiere una monitorización mínima de los parámetros bioquímicos, ya que son las principales alteraciones que ocurren inicialmente en el paciente asintomático, aunque también se pueden utilizar otros parámetros complementarios como: clínico, ultrasonográfico e histológico.

Las alteraciones hepáticas pueden ser secundarias a muchos procesos etiopatogénicos agregados como: sepsis en un 20%, hepatopatías 17%, quimioterapia, insuficiencia renal y cardíaca en un 12% y se ha considerado un porcentaje de 5-8% para disfunción hepática por NPT, hablando de cambios tempranos en las primeras 2 semanas. Estas alteraciones habitualmente son leves y reversibles y un 2% desarrollo disfunción severa caracterizada como síndrome de ictericia colestásica grave (32).

Desde el punto de vista bioquímico la disfunción hepática temprana se caracteriza por un incremento gradual de las transaminasas en las primeras 2 semanas, donde destaca la transaminasa glutámico oxalacética (TGO) como el mejor indicador de afección hepática, aunque existen otros indicadores complementarios como: transaminasa glutámico pirúvica (TGP), deshidrogenasa láctica (DHL), fosfatasa alcalina (FA) y bilirrubinas totales, directa e indirecta (BT, BD, BI respectivamente).

Las anomalías de las PFH se pueden considerar relativamente comunes en pacientes con NPT, aunque su incidencia depende de la definición de lo que se llame normal y anormal. Para términos operacionales se considera como la alteración de los parámetros bioquímicos al doble

del límite superior del rango normal de referencia, mínimo en dos diferentes determinaciones, después de iniciada la NPT.

Aunque en la mayoría de los casos la disfunción hepática leve se normaliza al retirar la NPT, en algunos pacientes puede progresar a enfermedad hepática con evolución fatal o evolucionar a la cronicidad. Por todo ello debe realizarse una cuidadosa monitorización del soporte nutricional y de las PFH, con el fin de minimizar los efectos adversos sobre el metabolismo (33-38).

Se han contemplado varias alternativas estratégicas en el tratamiento para evitar la disfunción hepática como utilizar tempranamente la vía oral, dar tratamiento substitutivo con glucagon, colecistoquinina y secretina así como glutamina, promover la profilaxis del tubo digestivo con metronidazol, neomicina y gentamicina, además de reajustes seriados cuantas veces sea necesario del soporte nutricional artificial de acuerdo a parámetros clínicos y bioquímicos principalmente. Se ha contemplado la alternativa quirúrgica profiláctica como la colecistectomía en pacientes sometidos a NPT por largos periodos (5, 7, 8, 9, 17, 19, 27, 28, 29, 30, 38).

Tomando en cuenta que los pacientes con sepsis de origen abdominal constituyen una de las principales causas de morbimortalidad en la Unidad de Cuidados Intensivos y que habitualmente requieren NPT y que ésta a su vez puede participar nocivamente principalmente por desbalance de macronutrientes aportados, el presente estudio pretende conocer la incidencia de disfunción hepática en pacientes con sepsis de origen abdominal sometidos a NPT por menos de 14 días.

PROBLEMA

¿Cuál será la incidencia de disfunción hepática temprana secundaria a NPT en pacientes con sepsis de origen abdominal?

OBJETIVO

Determinar la Incidencia de disfunción hepática en pacientes con sepsis de origen abdominal sometidos a NPT por menos de 14 días.

VARIABLES

Independiente: NPT.

Dependiente: Incidencia de disfunción hepática temprana.

DEFINICION OPERACIONAL DE LAS VARIABLES

Independiente: NPT es la administración de micro y macronutrientes por vía endovenosa a través de un catéter central en Infusión continua por 24 horas, con aporte de carbohidratos de 3-5 gr/kg/día, aminoácidos de 1-2 gr/kg/día, grasas de 1-1.5 gr/kg/día y relación KCal/gr de N de 100-200/1.

Dependiente: Incidencia de disfunción hepática temprana entendida ésta como la alteración de los parámetros bioquímicos al doble del límite superior del rango normal del valor estándar de referencia, mínimo en dos determinaciones diferentes de los siguientes parámetros: TGO, TGP, BT, BD y BI comprendidos en los primeros 14 días después de iniciada la NPT.

Sepsis de origen abdominal: Respuesta sistémica a la infección manifestada por dos o más de las siguientes condiciones: temperatura $>38^{\circ}\text{C}$ o $<36^{\circ}\text{C}$; frecuencia cardíaca >90 latidos por minuto; frecuencia respiratoria >20 por minuto o $\text{PaCO}_2 <32$ torr; leucocitosis $>12,000 \text{ mm}^3$ o $<4,000 \text{ mm}^3$ o $>10\%$ de formas Inmaduras, con evidencia clínica o microbiológica de infección en abdomen.

INDICADORES DE LAS VARIABLES

Independiente: Sí, No.

Dependiente: %.

ESCALAS DE MEDICION DE LAS VARIABLES

Independiente: Determinística, nominal, discreta y finita.

Dependiente: Aleatoria, nominal, discreta y finita.

HIPOTESIS

Los pacientes con sepsis de origen abdominal que reciben NPT por 14 días tendrán una incidencia de disfunción hepática del 5% al 10%.

TIPO DE ESTUDIO

Prospectivo, transversal, observacional, descriptivo y de causa a efecto.

UNIVERSO DE TRABAJO

Pacientes con sepsis de origen abdominal que reciban NPT por menos de 14 días.

CRITERIOS DE INCLUSION

- ◆ Ambos sexos.
- ◆ Mayores de 16 años.
- ◆ Sepsis de origen abdominal de cualquier causa.
- ◆ NPT por menos de 14 días.
- ◆ Sin historia sugestiva de enfermedad hepática (aguda o crónica).
- ◆ Sin enfermedad cardíaca o renal.
- ◆ Sin politransfusiones antes o durante el estudio.

CRITERIOS DE NO INCLUSION

- ◆ Menores de 16 años.
- ◆ Con sepsis de origen diferente al abdominal.
- ◆ Con otro tipo de apoyo nutricional artificial.
- ◆ Con NPT por más de 14 días.
- ◆ Pacientes que presenten causa obvia de alteración hepática aguda o crónica.

CRITERIOS DE EXCLUSION

- ◆ Pacientes que no completen el estudio.

CARACTERÍSTICAS DEL GRUPO ESTUDIADO

El grupo estuvo formado por pacientes de ambos sexos, mayores de 16 años de edad, con sepsis de origen abdominal de cualquier causa, sin enfermedad hepática, cardíaca o renal, sin politransfusiones y que recibieron NPT por menos de 14 días.

PROCEDIMIENTO PARA OBTENER LA MUESTRA

Se consideraron candidatos para pertenecer a la muestra todos los paciente Ingresados a las Unidades de Terapia Intensiva (UTI) del Hospital de Especialidades del Centro Médico La Raza (HECMNLA) y del Hospital de Traumatología Magdalena de las Salinas (HTMS) del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), con diagnóstico de sepsis de origen abdominal, en el período de tiempo comprendido de junio a noviembre de 1995. Aquellos que reunieron los criterios de inclusión al estudio formaron parte de la muestra.

DETERMINACION ESTADISTICA DEL TAMAÑO DE LA MUESTRA

Variable: Nominal.

Estadístico de base: p

Tamaño de la población: >5,000 (infinita).

Tipo de muestreo: Sin reemplazo.

Datos necesarios a conocer:

d: 0.05.

NC: 0.95.

N: >5,000.

Zc: 1.96.

p: 0.05.

q: 0.95.

Por lo anterior se emplearon criterios de selección para estimar el tamaño de la muestra

para proporciones. Dicho cálculo se basa en la siguiente fórmula:

$$n = \frac{Z^2 pq}{d^2}$$

$$n = \frac{(1.96)^2 (0.05)(0.95)}{(0.05)^2} = 72.9$$

n = 73 pacientes.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Variable: Nominal.

Parámetro a estimar: P

Estadístico de base: p

Tamaño de la población: $>5,000$ (Infinita).

Tipo de muestreo: Sin reemplazo.

Tamaño de la muestra: 73 (grande).

Numero de muestras: Una.

Distribución esperada del fenómeno: Simétrica binomial.

Grados de libertad: No necesario.

Distribución de probabilidad: Curva Z.

Coefficiente de confianza: Z_c .

Por lo anterior se utilizó una prueba estadística para la estimación de Intervalos de confianza para proporciones en grandes muestras, mediante la siguiente fórmula:

$$p \pm Z_c \frac{p(1-p)}{n}$$

Valor de Z_c : 1.96.

SISTEMA DE CAPTACION DE LA INFORMACION

Se utilizó el formato 1 para recabar y concentrar la información del grupo estudiado

(Apéndice A).

AMBITO GEOGRAFICO

Unidades de Terapia Intensiva del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional
La Raza y del Hospital de Traumatología Magdalena de las Salinas del Instituto Mexicano del
Seguro Social.

RECURSOS HUMANOS

Dr. Juan Manuel García Buclo.

Residente del tercer año de la especialidad Medicina del Enfermo Adulto en Estado Crítico, Unidad de Terapia Intensiva del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional La Raza, IMSS.

Dr. Fernando Molinar Ramos.

Jefe de la Unidad de Terapia Intensiva del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional La Raza, IMSS.

Dr. José Ángel Baltazar Torres.

Médico adscrito a la Unidad de Terapia Intensiva del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional La Raza, IMSS.

RECURSOS MATERIALES

- ◆ Solución glucosada al 5%, 10% y 50%.
- ◆ Intralipid al 10% o 20%.
- ◆ Solución de aminoácidos al 8% u 8.5%.
- ◆ Bombas de infusión.
- ◆ Venopack.
- ◆ Catéteres Intravenosos.
- ◆ Tubos de ensayo.
- ◆ Jeringas y agujas desechables.
- ◆ Plicómetro.
- ◆ Hoja de recolección de datos.
- ◆ Hoja de evaluación y control metabólico nutricional.
- ◆ Espectrofotómetro Perkin-Elmer y Coleman Jr.

FINANCIAMIENTO DEL PROYECTO

El presente estudio fue realizado con los recursos proporcionados por el Instituto Mexicano del Seguro Social y no se requirió financiamiento de otras Instituciones.

LIMITE EN TIEMPO DE LA INVESTIGACION

El estudio se realizó en el período de tiempo comprendido del 1 de junio al 30 de noviembre de 1995.

MATERIAL Y MÉTODOS

PACIENTES:

Se realizó un estudio prospectivo de 73 pacientes adultos con sepsis de origen abdominal que ingresaron a las UTI del HECMNLRA y del HTMS del IMSS durante el periodo de tiempo de junio a noviembre de 1995 y que reunieron los criterios de inclusión.

Posteriormente fueron seleccionados los pacientes que presentaron disfunción hepática temprana para ser evaluados y analizados. Como parámetro adicional también fue evaluado el estado nutricional antes de iniciar la NPT.

MÉTODOS:

Se determinaron las PFH en diferentes ocasiones: A su ingreso al estudio (basal), a la primera semana y a la segunda semana. Se tomaron 15 mls. de sangre venosa por la mañana para ser procesada en los laboratorios del HECMNLRA del IMSS bajo la técnica manual o automatizada utilizando espectrofotómetros tipo Perkin-Elmer y Coleman Jr., obteniéndose lecturas por calorimetría o método enzimático mediante luz ultravioleta.

Para fines operacionales de este estudio se definió como disfunción hepática temprana la alteración de los parámetros bioquímicos al doble del límite superior del rango normal del valor de

referencia, mínimo en dos diferentes determinaciones de los siguientes parámetros: TGO >80 UI/L,

TGP >70 UI/L, BT >2.4 mg/dl, BD >0.8 mg/dl, BI >1.6 mg/dl.

TATAMIENTO NUTRICIONAL:

Todos los macronutrientes fueron administrados en infusión continua durante un periodo de 24 hrs. por 15 días a través de un catéter central colocado en región subclavia o yugular.

El régimen nutricional fue individualizado para cada paciente de la siguiente manera: Hidratos de Carbono de 3 a 5 grs/kg/día, Aminoácidos de 1 a 2 grs/kg/día, Lípidos de 1 a 1.5 grs/kg/día y relación kCals. no proteica/gr. de nitrógeno de 100-200/1. Todo ello evaluado a la primera y segunda semanas de administrada la NPT, mediante formatos de Control y Evaluación Metabólica Nutricional previamente establecidos en el servicio de Terapia Intensiva y Apoyo Nutricio del HECMNLA

CONSIDERACIONES ETICAS

El presente estudio se apegó a las consideraciones formuladas en la Declaración de Helsinki y su Modificación de Tokio para los trabajos de investigación biomédica en sujetos humanos así como a las consideraciones formuladas en Investigación para la Salud de la Ley General de Salud de Los Estados Unidos Mexicanos y al Instructivo para la Operación de la Comisión de Investigación Científica y de los Comités Locales de Investigación del Instituto Mexicano del Seguro Social.

RESULTADOS

Fueron evaluados 73 pacientes con sepsis de origen abdominal. 16 (21.91%) pacientes ya tenían alteraciones en las PFH previas a la administración de NPT, por lo que fueron excluidos. Se analizaron 57 pacientes: 34 (59.65%) hombres y 23 (40.35%) mujeres, con edad promedio de 47.74 ± 17.75 años (rango 16-90). 8 (14%) pacientes presentaron alteraciones hepáticas durante el curso de la NPT (<14 días), de los cuales 5 (62.5%) fueron masculinos y 3 (37.5%) femeninos (Figs. 1 y 2). De estos, 4 (7.01%) pacientes presentaron disfunción hepática durante la primera semana y 6 (10.52%) pacientes durante el transcurso de la segunda semana. De todos ellos únicamente 2 (3.5%) pacientes mostraron alteraciones tanto en la primera como en la segunda semanas (Fig. 3).

La TGO basal fue de 23.25 ± 14.45 U/L, se incrementó a 60.25 ± 23.82 U/L a la primera semana y fue de 63.88 ± 34.73 U/L en la segunda semana. La diferencia fue estadísticamente significativa entre el valor basal contra el de la primera semana y entre el valor basal contra el de la segunda semana. La TGP basal fue de 36.5 ± 17.36 U/L; a la primera semana se incrementó a 42.5 ± 19.95 U/L y a la segunda semana aumentó a 119.88 ± 82.65 U/L, existiendo diferencia estadísticamente significativa entre el valor basal contra el de la segunda semana y entre el valor a la primera semana contra el de la segunda semana (Fig. 4). Las BT se incrementaron de 1.05 ± 0.64 mgs/dl al inicio a 2.35 ± 1.35 mgs/dl a la primera semana y disminuyeron ligeramente a la segunda semana (2.21 ± 1.07 mgs/dl). La BD basal fue de 0.59 ± 0.36 mgs/dl y se incrementó a

1.73 ± 1.4 mgs/dl a la primer semana, disminuyendo ligeramente, a 1.49 ± 0.87 a la segunda semana. Estos dos últimos parámetros mostraron diferencias estadísticamente significativas entre el valor basal contra el de la primer semana y entre el valor basal contra el de la segunda semana. La BI basal fue de 0.45 ± 0.38 mgs/dl, se incrementó a 0.59 ± 0.25 mgs/dl a la primer semana y a 0.76 ± 0.41 mgs/dl a la segunda semana. Este parámetro no mostró diferencias estadísticamente significativas (Fig. 5).

En la tabla I se describe el criterio diagnóstico para la administración de NPT.

Los 8 pacientes con disfunción hepática temprana tenían valores superiores a los considerados anormales para este estudio. 3 (37.5%) pacientes tenían alterados 4 parámetros bioquímicos (TGO, TGP, BT y BD), 2 (25%) pacientes tenían alterados 3 parámetros (TGO, BT y BD) y los restantes 3 (37.5%) pacientes mostraron alteraciones en dos parámetros (TGO y TGP o TGP y BD). Ningún paciente tuvo alterados los 5 parámetros bioquímicos (Fig. 6).

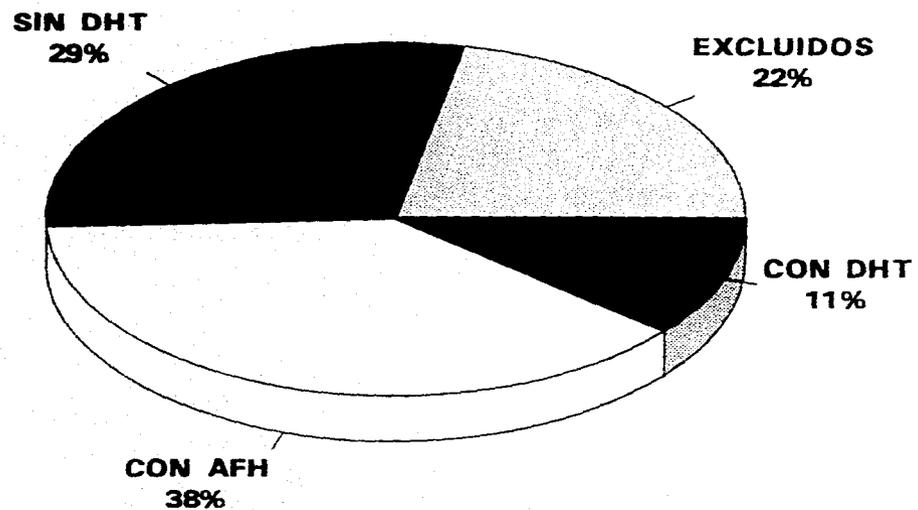
Todos los pacientes mostraron anomalías en la TGO, de los cuales 4 (50%) se manifestaron durante la primer semana y los restantes en la segunda semana. La TGP se alteró en 6 (75%) pacientes, todos ellos durante la segunda semana. Las BT se afectaron en 7 (87.5%) pacientes; 3 (37.5%) en la primer semana y 4 (62.5%) en la segunda semana. La BD se alteró en 7 (87.5%) pacientes en la primer semana y para la segunda semana 6 (75%) pacientes continuaron con dicha alteración. Finalmente la BI no mostró alteración significativa.

El Apoyo Nutricional y la distribución de macronutrientes administrados a los pacientes sépticos se muestra en la tabla II.

El Estado Nutricional de los pacientes sépticos con disfunción hepática temprana secundaria a NPT al inicio del estudio fue de la siguiente manera: Sin desnutrición 2 (25%) pacientes; con algún grado de desnutrición 6 (75%) pacientes, de los cuales se encontró con desnutrición leve a 2 (25%) pacientes, moderada a 3 (37.5%) y severa (marasmática y kwashiorkor) solamente 1 (12.5%) paciente (Fig. 7).

No se presentó asociación importante entre los cambios observados en las PFH y la composición de los macronutrientes aportados en la NPT durante los quince días de duración del estudio. Se puede considerar que existe una relación muy marcada entre las alteraciones en las PFH y el estado nutricional.

FIGURA 1
PACIENTES CON NPT POR 15 DIAS



AFH = VALORES INCREMENTADOS MENOS DEL DOBLE DEL VALOR NORMAL, DHT = VALORES INCREMENTADOS MAS DEL DOBLE DEL VALOR NORMAL.

FIGURA 2
DISTRIBUCION POR SEXO

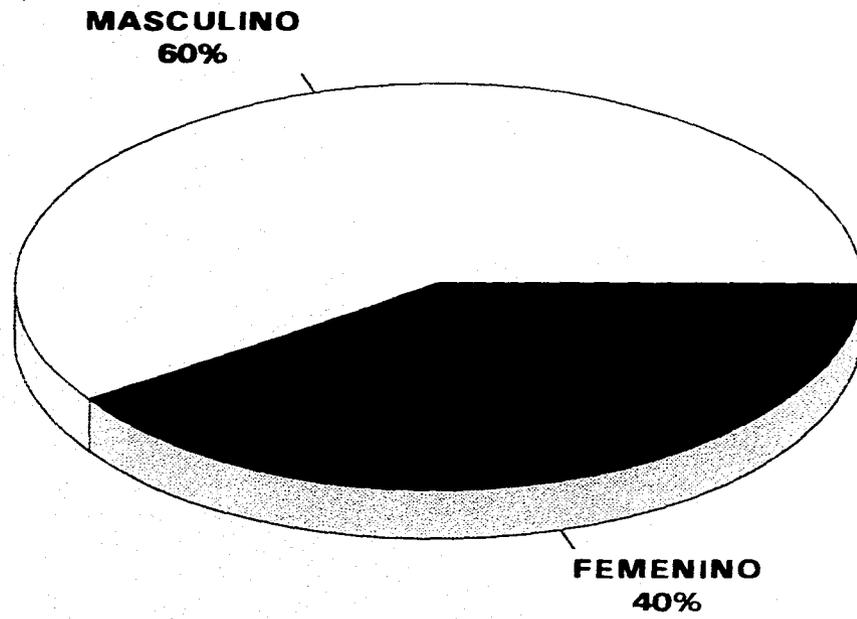


FIGURA 3
PACIENTES CON DISFUNCION HEPATICA TEMPRANA

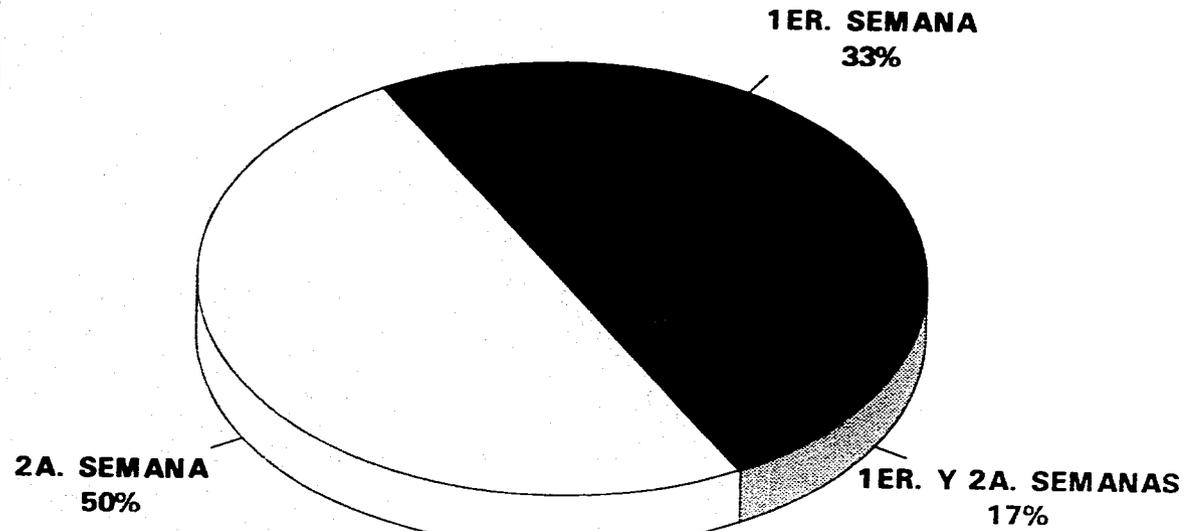
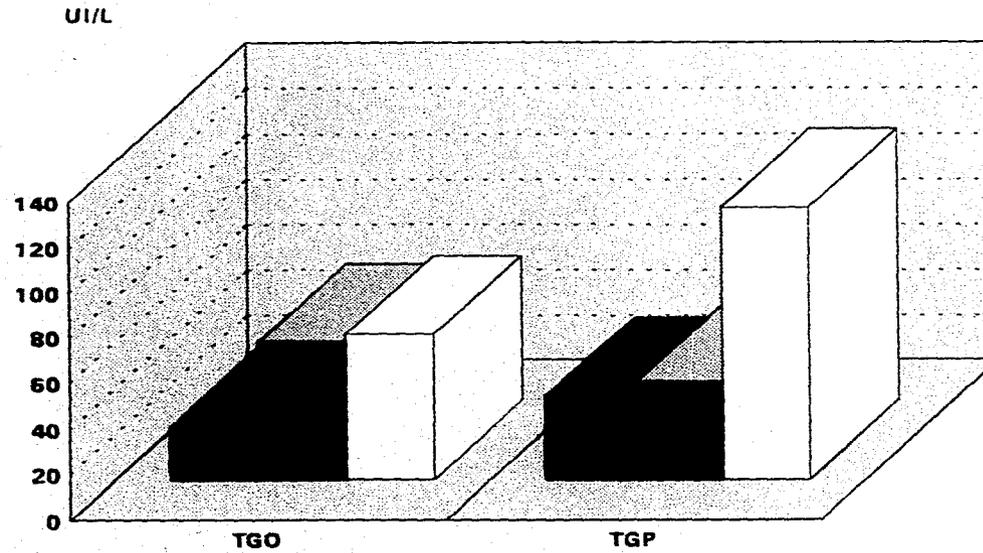


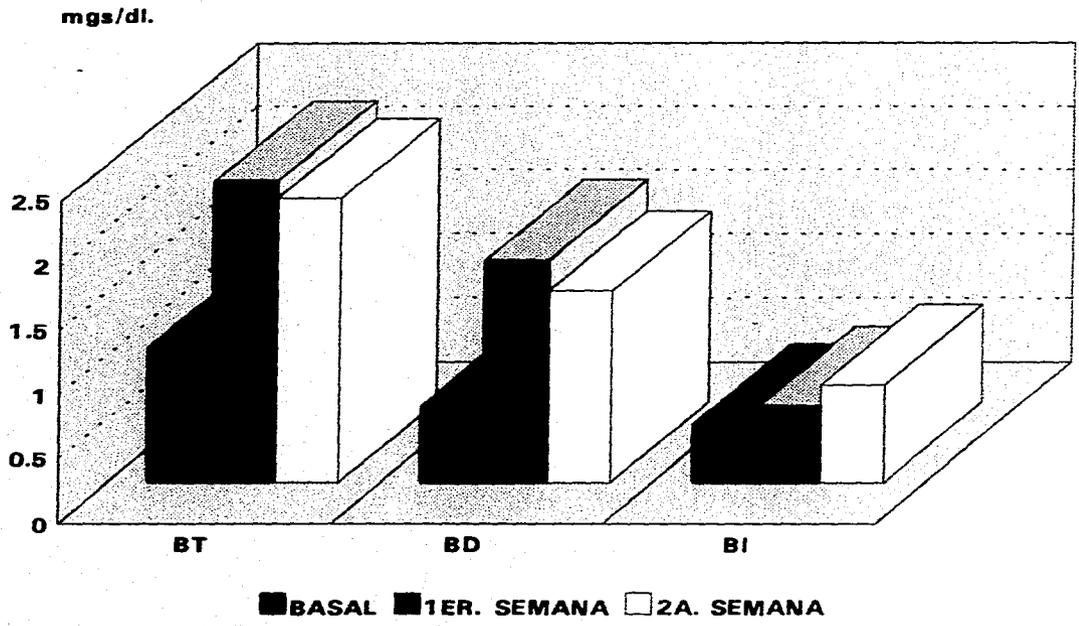
FIGURA 4
NIVELES SERICOS DE TRANSAMINASAS



■ BASAL ■ 1ER. SEMANA □ 2A. SEMANA

p < 0.05 PARA TGO BASAL vs. PRIMER SEMANA; TGO BASAL vs. SEGUNDA SEMANA; TGP BASAL vs. SEGUNDA SEMANA Y TGP PRIMER SEMANA vs. SEGUNDA SEMANA.

FIGURA 5
NIVELES SERICOS DE BILIRRUBINAS



p < 0.05 PARA BT BASAL vs. PRIMER SEMANA; BT BASAL vs. SEGUNDA SEMANA; BD BASAL vs. PRIMER SEMANA Y BD BASAL vs. SEGUNDA SEMANA.

FIGURA 6
NUMERO DE PARAMETROS ALTERADOS

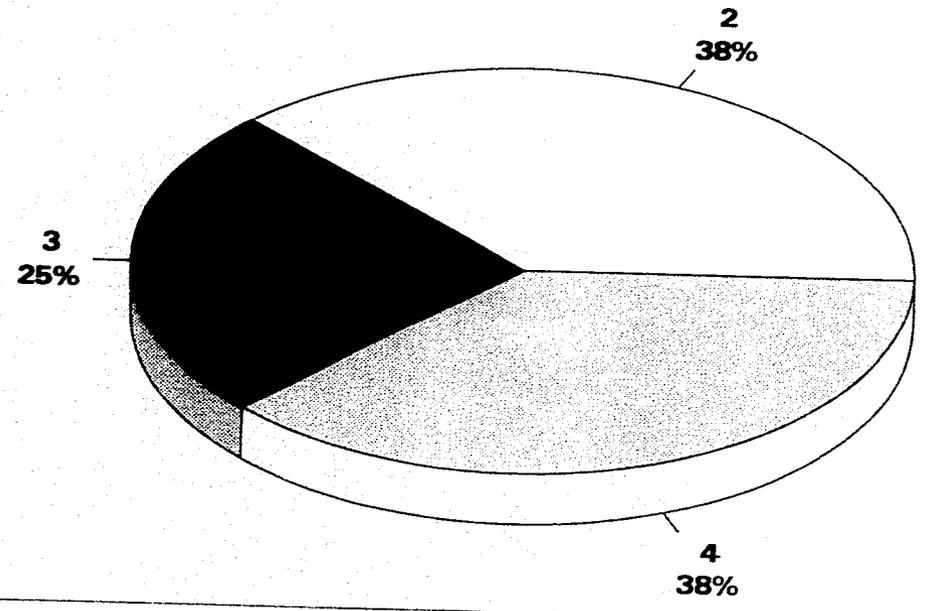
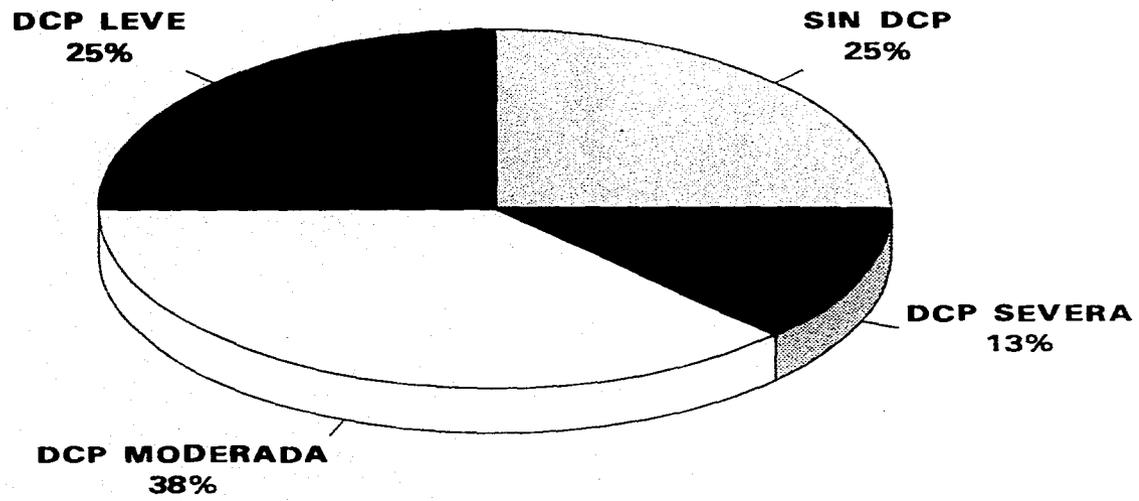


FIGURA 7
ESTADO NUTRICIONAL



DCP = DESNUTRICION CALORICO PROTEICA

TABLA I
INDICACIONES DE NPT

ABSCESOS INTRAABDOMINALES

CAUSA POSTQUIRURGICA

POLITRAUMATISMO

OBSTRUCCION INTESTINAL

PANCREATITIS NECROTICO HEMORRAGICA

FISTULAS

TABLA II
CARACTERISTICAS DE LA NPT

CARACTERISTICA	PRIMER SEMANA	SEGUNDA SEMANA
KCAL. TOTALES	1862.5 ± 131.7	1987.5 ± 145.2
RELACION KCAL/N.	131 ± 18.55	137.5 ± 15.93
LIPIDOS (%)	33.75 ± 4.84	32.5 ± 4.33
CARBOHIDRATOS (%)	66.25 ± 4.84	67.5 ± 4.33
PROTEINAS (grs.)	86.5 ± 6.54	88 ± 4.27
LIPIDOS (KCAL.)	491.75 ± 70	515 ± 100.4
CARBOHIDRATOS (KCAL.)	1023 ± 127.2	1110.75 ± 92

DISCUSION

Las anomalías en las PFH son relativamente comunes en pacientes sometidos a NPT. Dicha relación aún no ha sido bien establecida, porque depende de los criterios de selección utilizados en las diferentes series, así como de la definición de un resultado "anormal". Para fines de este estudio se consideró a todo aquel resultado que superara el doble del límite superior del rango normal de referencia, mínimo en dos diferentes determinaciones bioquímicas.

Fueron excluidos todos aquellos pacientes que presentaron alteraciones en las PFH al comienzo de la NPT, muy seguramente como resultado de la enfermedad de base y sus complicaciones. Así mismo un porcentaje significativo de pacientes presentó alteraciones bioquímicas hepáticas pero no concluyentes, porque sus valores fueron inferiores a los establecidos para los fines de este estudio. Habrá que tomar en cuenta que estos pacientes son potenciales candidatos a desarrollar disfunción hepática tardía lo cual podrá justificarse con investigaciones futuras a largo plazo.

En este estudio encontramos que 8 (14%) pacientes con sepsis de origen abdominal sometidos a NPT por un periodo mínimo de 14 días mostraron alteraciones hepáticas significativas. Porcentaje muy parecido a los descritos por otros autores en diferentes series, ya que en general se acepta una incidencia que oscila entre 3-15%.

En los pacientes sépticos, la infección intraabdominal provoca endotoxemia, la cual está bien documentada como causa de anomalías en las PFH porque provoca activación de las

células de Kupffer, incluyendo enzimas lisosomales, procoagulantes, colagenasa, pirógenos, prostaglandinas, factor estimulante del colonocito y sustancias tumorales que en conjunto provocan daño al hepatocito, así como decremento del flujo de sales biliares, incremento en la concentración de bilirrubinas, elevación de enzimas hepáticas y colestasis.

La endotoxina juega un papel muy importante en la disfunción hepática durante la administración de NPT por incremento de la flora gastrointestinal, atrofia de la mucosa y mayor producción de enterotoxinas, las cuales son absorbidas por la circulación enterohepática provocando daño hepático. En este estudio solamente se tomo la evidencia clínica de infección intraabdominal pero se reporta en la literatura a los gramnegativos y anaerobios como los principales agentes causales de la respuesta inflamatoria sistémica.

Existen muchas hipótesis del desarrollo de anomalías en las PFH en pacientes sépticos que reciben NPT aunque aun no están bien aclaradas y en general se acepta que es de causa multifactorial entre las que se encuentran las deficiencias específicas (taurina, colina, metionina, ácidos grasos esenciales, glutamina), toxicidad de los nutrientes (bisulfito sódico, productos de degradación del triptófano), estados de exceso de macronutrientes (relación entre aminoácidos, hidratos de carbono y lípidos), en donde juega un papel principal el ayuno prolongado o la falta de estimulación intestinal, provocando atrofia de la mucosa, invasión por enterotoxinas y translocación bacteriana con la producción secundaria de hepatotoxinas, además de provocar alteración hormonal (colecistoquinina, insulina, glucagon), incremento en los niveles de litocolato

produciendo estancamiento biliar, provocando colestásis y promoviendo ácidos biliares hepatotóxicos.

Existen muchas patologías capaces de desarrollar alteraciones hepáticas tempranas o tardías, pero los criterios de inclusión y exclusión de este estudio permitieron descartar la mayoría de ellas. Se empleó a pacientes sépticos porque representan un problema de morbimortalidad en las Unidades de Terapia Intensiva.

En este estudio las anomalías en las PFH fueron frecuentes en pacientes con sepsis pero también se asociaron a NPT, la cual a pesar de considerarse un magnífico apoyo terapéutico de la época moderna, por sí sola constituye un agente etiológico suficientemente capaz de inducir disfunción hepática temprana o tardía, a pesar de asociarse a infección intraabdominal y respuesta inflamatoria sistémica, donde destaca el fenómeno de translocación bacteriana y desbalance entre macronutrientes por exceso.

Los resultados obtenidos demuestran a la enzima TGO como el mejor indicador bioquímico de disfunción hepática temprana ya que ésta se elevó en todos los pacientes. Le siguen en orden decreciente la BD, BT y TGP. La BI no mostró ninguna alteración temprana. En este estudio no se consideraron la fosfatasa alcalina ni la Deshidrogenasa Láctica por ser enzimas que hablan de infiltración grasa y de colestásis tardías (más de 15 días o meses).

Los valores observados de las PFH fueron de 2-3 veces por encima de lo normal, nunca se elevaron considerablemente. En la mayoría de los casos la disfunción hepática es leve y se normaliza al suspender la NPT y solamente un porcentaje mínimo (1-3%) puede progresar al daño

hepático grave, provocando enfermedad hepática de curso fatal o evolucionar a una hepatopatía crónica.

En este estudio, contrariamente a las expectativas, la composición de la NPT no fue lo suficientemente predictiva con respecto a las anomalías mostradas en las PFH, ya que el aporte de los macronutrientes fue el apropiado, calculado de acuerdo a las necesidades individuales. Los resultados de este estudio contrastan con los obtenidos por diferentes autores los cuales reportan datos que apoyan a la sobrealimentación como causa principal de disfunción hepática temprana en animales y humanos.

La magnitud de la desnutrición fue valorada como parámetro adicional encontrando que el 75% de los pacientes presentó algún grado de desnutrición, por lo que se puede considerar como un índice predictivo de anomalía en las PFH tempranamente y habrá de considerarse como un factor de riesgo. Resultado muy similar a los demás autores.

Por todo ello es imprescindible que en todos los pacientes de Terapia Intensiva, principalmente en pacientes sépticos complicados que ameriten apoyo nutricional mediante NPT tengan una cuidadosa monitorización periódica del estado nutricional, del soporte nutricional, así como de los parámetros bioquímicos, con la finalidad de reducir los efectos adversos hepáticos y metabólicos y corregir sus posibles complicaciones.

CONCLUSIONES

1) En este estudio encontramos que existen alteraciones hepáticas que relativamente pueden considerarse comunes, ya que estimamos que el intervalo de confianza para proporción de insuficiencia hepática temprana secundaria a NPT en la población estudiada es de 10.91 a 17.09 (14 ± 3.09) con un nivel de confianza del 95%. Porcentaje muy parecido a lo establecido y descrito por otros autores.

Además habrá de tomarse en cuenta que el 38% también presentó valores anormales pero con incrementos menores a los considerados como significativos para este estudio, por lo que se pueden considerar a estos pacientes como candidatos potenciales a desarrollar enfermedad hepática y probablemente se requiera dar mayor continuidad a estos estudios para valorar la real incidencia de disfunción hepática.

2) No se demostró una correlación significativa entre el exceso de nutrientes aportados en la NPT y la incidencia de disfunción hepática.

3) Existió una correlación muy importante con el estado nutricional porque el 75% de los pacientes tenían algún grado de desnutrición calórico-proteica, por lo cual podría considerarse para futuros estudios como un índice predictivo para disfunción hepática temprana.

4) El mejor indicador de disfunción hepática temprana es la TGO, seguida en orden decreciente por la TGP y las Bilirrubinas. Habrá que establecer que existen otros estudios complementarios como: imagenología, histológico, determinación de hormonas gastrointestinales, evaluación de la actividad oxidativa microsomal mediante el citocromo P-450 que ofrecerían mayor certeza diagnóstica.

5) Por todo ello es necesario en pacientes sépticos sometidos a NPT la cuidadosa monitorización del estado nutricional, soporte nutricional y de todas aquellas PFH arriba enunciadas, con la finalidad de evitar, reducir y corregir las complicaciones principalmente hepáticas y metabólicas.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Arenas MH, Villazón SA. Nutrición enteral y parenteral. Primera edición, Interamericana, 1993.
- 2.- González A, Martínez O. Sepsis nuevos conceptos. Medicina Interna de México 1993;9:81-92.
- 3.- Lori A, Laeseburge MS, Norma J. Alterations whit total parenteral nutrition and nutritional estatus. JPEN 1991;15:54-9.
- 4.- Ronal T, Girijs N. Development of hepatic cholestasis and fibrosis in patients with massive loss of intestine supported by prolonged nutrition. Gastroenterol 1987;92:197-202.
- 5.- Ito Y, Shils N. Liver dysfunction associated with long term-total parenteral nutrition in patients with massive bowel resecction. JPEN 1991;15:271-6.
- 6.- Ramos A, Quintana A, Balcazar F. Conceptos actuales sobre nutriclon parenteral. Medicina Critica y Terapia Intensiva 1992;VI:10-31.
- 7.- Harry C, Sax M, Bower A. Hepatic complications of total parenteral nutrition. JPEN 1988;12:615-18.
- 8.- Hebert A, Freud M. Abnormalities of liver function and hepatic damage associated with total parenteral. Nutrition 1992;7:1-6.
- 9.- Buchiller C, Klelman A. Liver dysfunction and energy source: results of a randomized clinical trial. JPEN 1993;17:301-6.
- 10.- Alverdy J, Ayoş E. Total parenteral nutrition promotes bacterial translocation from the gut. Surgery 1988;8:185-90.

- 11.- Guedan C. Decreased brush border hydrolase activities without gross morphologic changes in human intestinal mucosa after prolonged total parenteral nutrition of adults. *Gastroenterol* 1986;90:373-8.
- 12.- Lichman S, Sart R. Hepatic inflammation of total parenteral nutrition. *JPEN* 1994;18:40-4.
- 13.- Sung L, Wei J. Effect of L-glutamine on hepatic lipids at different energy levels in rats receiving total parenteral nutrition. *Gastroenterol* 1990;98:414-23.
- 14.- Chiu M, Birkhahn R. Energy charge and mitotic activity in regenerating rat liver during parenteral nutrition. *JPEN* 1994;18:326-30.
- 15.- Malayappa J, Stephen F. Effect of the route of nutrient administration on whole-body protein kinetics in man. *Metabolism* 1987;36:968-73.
- 16.- Doty J, Pitt H. Cholecystokinin prophylaxis of parenteral nutrition-induced gallbladder disease. *Ann Surg* 1985;201:76-80.
- 17.- Manji N, Distrian B. Gallstone disease in patients with severe short bowel syndrome dependent on parenteral nutrition. *JPEN* 1989;13:461-6.
- 18.- Guertin F, Roy C. Effect of taurine on total parenteral nutrition-associated cholestasis. *JPEN* 1991;15:247-51.
- 19.- Shugun L, Nussbaum M. Addition of glucagon to total parenteral nutrition prevents hepatic steatosis in rats. *Surgery* 1992;104:350-7.
- 20.- Lirusi F, Vaja S. Cholestasis of total parenteral nutrition: bile lipid metabolism in parenterally nourished rats. *Gastroenterol* 1989;96:493-502.

- 21.- Sax H, Mark M. Hepatic steatosis in total parenteral nutrition, failure of fatty infiltration to correlate with abnormal serum hepatic enzyme levels. *Surgery* 1986;10:697-704.
- 22.- Nakasawa N, Miramatsu Y. Effect of various lipid emulsions on total parenteral nutrition induce hepatoesteatosis in rats. *JPEN* 1991;15:137-42.
- 23.- Mock H, Meng H. Intestinal, pancreatic and hepatic effects of gastrointestinal hormones in a total parenteral nutrition rat model. *JPEN* 1993;17:364-9.
- 24.- Sitzmann J, Pitt H. Cholecystokinin prevents parenteral nutrition induce biliary sludge in humans. *Surg Gynecol and Obstetrics* 1990;17:197-202.
- 25.- Shattuck H, Grinnell C. Biliary aminoacids and glutathione secretion in response to amino acid infusion in isolated rat liver. *JPEN* 1994;18:119-27.
- 26.- Grace E, Scott L. The effect of parenteral nutrition on hepatic cytochrome P-450. *JPEN* 1994;18:458-65.
- 27.- Martinez M, Olea J. Disfunción hepática asociada a nutrición parenteral total. *Nutrición Hospitalaria* 1993;VIII:22-9.
- 28.- Messing B, Colombel J. Chronic cholestasis and macronutrient excess in patients treated with prolonged parenteral nutrition. *Nutrition* 1992;8:30-6.
- 29.- Clarke P, Ball M. Liver function test in patients receiving parenteral nutrition. *JPEN* 1991;15:54-9.
- 30.- Dolz C, Xiol X. Changes in liver function and hepatic damage associated with inflammatory bowel disease on enteral nutrition. *Nutrition* 1991;7:1-6.

- 31.-Lacruz A, González F. Liver function tests abnormalities in patients with Inflammatory bowel disease receiving artificial nutrition: A prospective randomized study of total enteral nutrition vs total parenteral nutrition. JPEN 1990;14:618-21.
- 32.- Wesley A. Nutrition and translocation. JPEN 1991;15:137-42.
- 33.- King T. Hepatobiliary complications in healthy, intraabdominally infected and high-output fistula rats receiving total parenteral nutrition. JPEN 1993;17:449-53.
- 34.- Stanko A. Development of hepatic cholestasis and fibrosis in patients with massive loss of intestine supported by prolonged parenteral nutrition. Gastroenterol 1987;92:197-202.
- 35.- Bruce M, Wolfe M. Effect of total parenteral nutrition on hepatic histology. Arch Surg 1988;123:1084-8.
- 36.- Boncopain M, Claudel J. Hepatic cytolytic and cholestasis changes related to a change of lipid emulsions in four long-term parenteral nutrition patients with short bowel. JPEN 1992;16:78-83.
- 37.- Culebras J. The effects of total parenteral nutrition on the hepatic handling of bilirubin in the rat. JPEN 1993;17:125-9.

**ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA**