



Complicaciones hepáticas relacionadas al uso de nutrición parenteral, artículo de revisión

Hepatic complications related to the use of parenteral nutrition, review article

Complicações hepáticas relacionadas ao uso de nutrição parenteral, artigo de revisão

Luis David Ludeña Prieto ^I
ludena.luisdavid.95@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0002-6658-7823>

Emerson Iván Villarreal Chamorro ^{II}
emersonvillarreal3@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0002-2547-3766>

Clara Elina Guzmán Criollo ^{III}
clarita_elina@hotmail.com
<https://orcid.org/0000-0002-3695-5664>

Estefanny Dayana Villafuerte Ruiz ^{IV}
estefa.villafuerte@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0003-4052-1161>

Correspondencia: ludena.luisdavid.95@gmail.com

Ciencias de la Educación
Artículo de Investigación

* **Recibido:** 23 de octubre de 2022 ***Aceptado:** 12 de noviembre de 2022 * **Publicado:** 7 de diciembre de 2022

- I. Médico General, Egresado de la Facultad de Medicina de la Universidad Central del Ecuador, Médico general en Centro Médico Vitmed, Quito, Ecuador.
- II. Médico General, Egresado de la Facultad de Medicina de la Universidad Central del Ecuador, Médico calificador de discapacidad en Ministerio de Salud Pública del Ecuador.
- III. Médica General, Egresada de la Facultad de Medicina de la Universidad Central del Ecuador, Médica general en Centro de Salud San Vicente del Nila, Distrito 23D01. Santo Domingo- Ecuador.
- IV. Interna Rotativa en Medicina en Hospital de Especialidades Eugenio Espejo, Universidad Tecnológica Equinoccial, Quito, Ecuador.

Resumen

La nutrición parenteral ha sido ampliamente usada en población adulta y pediátrica; ya que ha demostrado ser un método efectivo para administrar un soporte nutricional en pacientes con contraindicación de alimentación por vía enteral. Las causas más comunes para la indicación de nutrición parenteral total son síndrome de intestino corto, anomalías congénitas como atresia intestinal, y otras como enterocolitis necrotizante, vólvulo y trombosis mesentérica. Se ha establecido con el paso de los años múltiples complicaciones con el uso de nutrición parenteral destacando dentro de las principales las complicaciones hepáticas. Materiales y métodos: se realizó una búsqueda bibliográfica amplia en las bases de datos de Up to Date, Cochrane Library, Pubmed, Science Direct, Clinical Key, y Springer Link, artículos del 1 de enero del 2018 hasta el 28 de noviembre del 2022. Resultados: La evidencia sugiere que el deterioro de la función hepática en conjunto con la dependencia a largo plazo de la nutrición parenteral no es consecuencia de la administración de la nutrición parenteral per se, sino porque deriva a una insuficiencia intestinal y complicaciones asociadas.

Palabras Clave: Nutrición parenteral; Complicaciones; Hepatopatía.

Abstract

Parenteral nutrition has been widely used in the adult and pediatric population; since it has proven to be an effective method to administer nutritional support in patients with contraindications for enteral feeding. The most common causes for the indication of total parenteral nutrition are short bowel syndrome, congenital anomalies such as intestinal atresia, and others such as necrotizing enterocolitis, volvulus, and mesenteric thrombosis. Over the years, multiple complications have been established with the use of parenteral nutrition, highlighting liver complications among the main ones. Materials and methods: an extensive bibliographic search was carried out in the Up to Date, Cochrane Library, Pubmed, Science Direct, Clinical Key, and Springer Link databases, articles from January 1, 2018 to November 28, 2022. Results: The evidence suggests that the deterioration of liver function in conjunction with the long-term dependence on parenteral nutrition is not a consequence of the administration of parenteral nutrition per se, but because it leads to intestinal failure and associated complications.

Keywords: parenteral nutrition; complications; liver disease.

Resumo

A nutrição parenteral tem sido amplamente utilizada na população adulta e pediátrica; uma vez que tem se mostrado um método eficaz para administrar suporte nutricional em pacientes com contraindicação para alimentação enteral. As causas mais comuns para indicação de nutrição parenteral total são a síndrome do intestino curto, anomalias congênitas como atresia intestinal e outras como enterocolite necrosante, vólvulo e trombose mesentérica. Ao longo dos anos, foram estabelecidas múltiplas complicações com o uso da nutrição parenteral, destacando-se as hepáticas entre as principais. Materiais e métodos: uma extensa pesquisa bibliográfica foi realizada nos bancos de dados Up to Date, Cochrane Library, Pubmed, Science Direct, Clinical Key e Springer Link, artigos de 1º de janeiro de 2018 a 28 de novembro de 2022. Resultados: As evidências sugerem que a deterioração da função hepática em conjunto com a dependência prolongada da nutrição parenteral não é consequência da administração da nutrição parenteral per se, mas porque leva à insuficiência intestinal e complicações associadas.

Palavras-chave: nutrição parenteral; complicações; doença hepática.

Introducción

Desde su introducción por primera vez en 1960, la nutrición parenteral ha sido ampliamente usada en población adulta y pediátrica; ya que ha demostrado ser un método efectivo para administrar un soporte nutricional en pacientes con contraindicación de alimentación por vía enteral (Żalikowska-Gardocka & Przybyłkowski, 2020). Las causas más comunes para la indicación de nutrición parenteral total son síndrome de intestino corto, anomalías congénitas como atresia intestinal, y otras como enterocolitis necrotizante, vólvulo y trombosis mesentérica; además, es ampliamente utilizada en unidades de cuidados intensivos donde la condición crítica de los pacientes, no permite alimentación por vía enteral (Meyerson & Naini, 2019).

La nutrición parenteral total, es definida como el soporte o aporte nutricional por vía intravenosa, e incluye macronutrientes: aminoácidos, lípidos, carbohidratos; y micronutrientes: electrolitos, vitaminas y minerales; que dotan de las calorías necesarias, según el requerimiento de cada paciente en dependencia de su edad y condición clínica (Mitra & Ahn, 2018).

Las guías europeas de nutrición parenteral recomiendan el inicio temprano de la misma, ya que ha mostrado beneficios con disminución en la tasa de mortalidad. Puede iniciarse una vez que el paciente se encuentre hemodinámicamente estable, sin trastorno metabólico y con cifras de lactato en descenso, y en las primeras 24 a 48 horas en pacientes críticos que no tengan perspectiva de nutrirse por vía enteral en los siguientes 3 días (Alonso, 2018).

Una década después de su aparición, en el año 1971, ya fueron descritas complicaciones hepatobiliares en niños que recibieron nutrición parenteral total. Por lo que está muy bien documentada la asociación entre la afectación hepática por nutrición parenteral usada más allá de 14 días (Madnawat, et al., 2020). Dicha hepatopatía se caracteriza por la inflamación del parénquima hepático, colestasis, esteatosis que eventualmente, termina en cirrosis. (Madnawat, et al., 2020).

Otros autores, señalan que las complicaciones asociadas a la nutrición parenteral pueden clasificarse en metabólicas, infecciosas y mecánicas. Dentro de las metabólicas las más frecuentes son la hiperglicemia, hipertrigliceridemia; ambos casos estarían asociados al aporte inadecuado o excesivo de macronutrientes (Berlana, 2022).

Está descrito también, el riesgo de infección de catéter central que es requerido para la infusión endovenosa de la nutrición parenteral. Estudios han demostrado que los pacientes adultos con alimentación enteral tienen menos infecciones asociados a catéter venoso central, que aquellos con nutrición parenteral (Beath & Kelly, 2018).

Otro obstáculo que presenta el uso de nutrición parenteral, es la atrofia de la mucosa intestinal, caracterizada por la disminución del tamaño de las vellosidades, de la profundidad de las criptas y del número de las células epiteliales; se ha visto que esto ocurre tan temprano, como en las 24 horas posteriores su inicio (Madnawat, et al., 2020).

La presente revisión bibliográfica se orientará a describir las complicaciones hepáticas y biliares de la nutrición parenteral, ya que este procedimiento ha incrementado su difusión e indicación en

las últimas dos décadas, debido a todos los beneficios que representa el frenar la pérdida de masa muscular de los pacientes (Meyerson & Naini, 2019).

Materiales y Métodos

Para la elaboración de este artículo se realizó una búsqueda bibliográfica amplia en las bases de datos de Up to Date, Cochrane Library, Pubmed, Science Direct, Clinical Key, y Springer Link, artículos del 1 de enero del 2018 hasta el último día de búsqueda (28 de noviembre del 2022). Se utilizaron los términos complicaciones hepáticas asociadas a nutrición parenteral en combinación con términos como clínica, diagnóstico y tratamiento.

El material bibliográfico que se desestimó para esta revisión fue aquel que el consenso investigador consideró de poco valor científico-académico o de bajo nivel de evidencia en sus contenidos, entre estos: cartas al editor, resúmenes, monografías, estudios de cohorte, reportes de casos y controles, series desactualizadas o no confirmadas entre otros tipos de textos.

Resultados

Fisiopatología de las complicaciones hepáticas en la nutrición parenteral

La patología hepática es de las principales complicaciones en el uso de nutrición parenteral, se asocia a insuficiencia intestinal, la fisiopatología no se ha establecido de manera correcta, pero aparenta ser multifactorial, además está asociada a una inflamación que involucra la participación de citocinas y toxinas bacterianas al lecho hepático el cual induce a la síntesis de colágeno. En este contexto las complicaciones pueden avanzar a hepatopatías crónicas como cirrosis, hipertensión portal fibrosis hepática, esteatosis y por último en situaciones más complejas la insuficiencia hepática (Fishbein, 2021) (McClave, 2022).

Factores etiológicos

A pesar de los beneficios evidentes de la nutrición parenteral, los pacientes que la reciben pueden sufrir complicaciones serias y fatales derivadas de la disfunción hepática o gastrointestinal; sin embargo, aunque se han propuesto varios mecanismos, la etiología de la lesión hepática asociada a nutrición parenteral, permanece desconocido (Madnawat, et al., 2020).

Como ya se ha mencionado, la patología hepática asociada a nutrición parenteral, es un espectro de enfermedades que varían desde un incremento leve de las enzimas hepáticas, hasta la esteatosis o cirrosis. En general, autores señalan que estas condiciones son más prevalentes en pacientes pediátricos que en adultos; principalmente en aquellos con bajo peso al nacimiento, o prematuridad, aproximadamente un 50 a 66% de ellos desarrollan alguna de estos efectos adversos (Mitra & Ahn, 2018).

En pacientes críticamente enfermos, la sepsis, la respuesta inflamatoria sistémica, enfermedades hepatobiliares previas, cirugía abdominal, entre otras; ocasionan la producción de citocinas inflamatorias potentes que inhiben la secreción biliar, con el consecuente desarrollo de colestasis; proceso que puede verse favorecido por los efectos hepáticos metabólicos negativos que implica el uso de nutrición parenteral total (Nowalk, 2019).

Por otra parte, un factor de riesgo que no se encuentra asociado a la condición del paciente, y juega un papel importante en la aparición de las complicaciones metabólicas de la nutrición parenteral, es la composición de la misma, ya que un exceso de aporte lipídico o de carbohidratos, incrementa su depósito en el hígado y favorece al desarrollo posterior de esteatosis (Berlana, 2022).

El tiempo de exposición debe ser considerado, ya que el paciente que recibe nutrición parenteral por más de 6 meses, puede progresar a esteatosis hepática y cirrosis micronodular. Está descrito que la suspensión de la misma podría revertir la colestasis y el daño hepático (Nowalk, 2019).

Se encontró en la literatura médica analizada, que aquellos pacientes mayores de 65 años con comorbilidades previas como diabetes, enfermedad renal, uso concomitante de drogas hiperglicemiantes como corticoides; presentan mayor riesgo de desarrollar complicaciones metabólicas (Berlana, 2022) (R. Palomares Ortega, 2021).

Complicaciones hepáticas asociadas al uso de nutrición parenteral

Se sabe que la enfermedad hepática secundaria a la nutrición parenteral es reversible al restablecerse la alimentación enteral. Aunque existe variabilidad, la lesión hepática puede estar asociada con elevaciones de transaminasas, fosfatasa alcalina, γ -glutamil transferasa y bilirrubina

conjugada, similar a otras enfermedades colestásicas que deben descartarse. (Himani Madnawat, 2020)

Estas elevaciones pueden resolverse con nutrición parenteral a corto plazo, pero también pueden dar lugar a cirrosis y enfermedad hepática en etapa terminal si no se inicia la nutrición enteral temprana. También se sabe que el uso de nutrición parenteral provoca hiperlipidemia y acumulación de triglicéridos en el hígado. El hecho de que la nutrición enteral siga siendo fundamental para prevenir la enfermedad hepática plantea la pregunta de si el intestino y la señalización intestinal son clave para la salud hepática. (Christine Denton, 2018)

Aunque la nutrición parenteral es un soporte vital, se asocia con una alta morbilidad y mortalidad en la población. La lesión hepática heterogénea que consiste en colestasis, esteatosis, fibrosis e incluso cirrosis, se define característicamente como el desarrollo de Hiperbilirrubinemia directa y persistente cuando no se detectan otras causas de enfermedad hepática en pacientes que han recibido ciclos prolongados de nutrición parenteral. A medida que aumenta la bilirrubina sérica directa, aumenta la mortalidad y la necesidad de un trasplante de intestino delgado o un trasplante combinado de intestino delgado e hígado. Si bien la biopsia hepática se considera el estándar de oro para el diagnóstico de lesión hepática, este tipo de vigilancia invasiva conlleva riesgos relacionados con el sangrado y la anestesia. (Stanislaw Klek, 2020)

Como resultado, los médicos confían rutinariamente en las evaluaciones de laboratorio, específicamente las concentraciones de bilirrubina directa en suero y las pruebas de función hepática. Sin embargo, es bien sabido que la lesión histológica comienza poco después del inicio de la nutrición parenteral y no se correlaciona con las concentraciones de bilirrubina. De hecho, las bilirrubinas pueden ser normales en presencia de daño histológico severo. (Monika Cahova, 2018)

Complicaciones biliares asociadas al uso de nutrición parenteral

Con el paso de los años se ha establecido que el uso de nutrición parenteral de larga data se asocia a la formación de barro biliar, colelitiasis, colestasis o colecistitis a calculosa. En 2 estudios retrospectivos en los que se evaluó la evolución clínica de pacientes con intestino corto la incidencia de colelitiasis fue de aproximadamente el 30 al 40%. Dentro de los factores de riesgo

para desarrollar barro biliar y posterior formación de cálculos en la vesícula se estableció la nutrición parenteral prolongada, otros trastornos inflamatorios como la enfermedad de Crohn, rección de la válvula ileocecal y disfunción de la misma, sin embargo, la etiología más importante fue la ausencia o limitación para el uso de la vía oral para alimentación de este grupo de pacientes (André Van Gossum, 2019).

No obstante, se conoce que la incidencia de desarrollar colelitiasis en pacientes con nutrición parenteral es elevada, el número de pacientes con complicaciones biliares tiende a ser bajo. La fisiopatología se puede esclarecer por la estasis biliar durante el ayuno con disminución o nula producción de colecistoquinina la cual se encarga del vaciamiento de la vesícula biliar. Esto acompañado de la administración de lípidos intravenosos y fármacos asociados al manejo de las patologías de base son causas para el desarrollo de barro biliar (Nayima M. Clermont-Dejean, 2021) (Leonard, 2019).

Monitorización de la afectación hepática

Estudios sugieren que la monitorización bioquímica de enzimas hepáticas resulta ser muy útil para el diagnóstico y seguimiento. Si las transaminasas son superiores a 1000 UI/mL el diagnóstico de hepatitis isquémica, o lesión inducida por fármacos es mucho más probable en comparación a otros diagnósticos alternativos. Por otra parte, si las transaminasas son menores a 1000 UI/mL, se recomienda monitoreo conjunto de la fosfatasa alcalina y bilirrubinas que pueden guiar el discernimiento de la presencia de colestasis, sospechando en procesos sépticos, medicamentosos, enfermedad biliar o colestasis postoperatoria benigna (Nowalk, 2019).

La frecuencia del control bioquímico depende de la estabilidad clínica del paciente, su función renal, controles glicémicos, electrolitos séricos, niveles de triglicéridos, de enzimas hepáticas, y bilirrubinas, entre otros; se sugiere que esta monitorización se realice al menos una vez semanal, o cada 72 horas en los pacientes más críticos o en riesgo de síndrome de realimentación (Berlana, 2022). Es necesario también, el registro del peso corporal y parámetros antropométricos, balance diario de líquidos, y los controles bacteriológicos con cultivos de sangre y punta de catéter si el paciente presentase fiebre (Pérez, 2018).

Algunos autores recomiendan monitorizar marcadores bioquímicos de inflamación, como la velocidad de eritrosedimentación, o factor de necrosis tumoral alfa; ya que ambos podrían resultar útiles en la identificación de complicaciones metabólicas o hepáticas (Beath & Kelly, 2018).

La ecografía abdominal puede presentar ventajas, ya que detecta un incremento en la ecogenicidad en el hígado con esteatosis, lodo biliar, o crecimiento del bazo por hipertensión portal; se recomienda una ecografía abdominal de rutina anual, en pacientes que reciben nutrición parenteral total durante periodos largos de tiempo (Beath & Kelly, 2018).

La biopsia hepática es el gold estándar para identificar la fibrosis; sin embargo, métodos alternativos no invasivos a la biopsia, son el FibroScan, tomografías computadas, o resonancias magnéticas con espectroscopía, que también resultan de utilidad para evaluar el parénquima hepático y el progreso de la afectación. Las desventajas que presentan estos, son la gran cantidad de radiación y la poca disponibilidad de estos métodos de imagen debido a su costo alto (Beath & Kelly, 2018).

Consecuencias sobre la nutrición parenteral

El microbiota intestinal humana juega un papel fundamental en la salud. Se ha propuesto que la nutrición parenteral altera el microbiota intestinal debido a la inanición enteral. Firmicutes y Bacteroides son filos dominantes en el intestino. Se ha demostrado que existen alteraciones significativas en el microbiota intestinal secundarias a la nutrición parenteral, incluida una reducción significativa en la proporción normal de Firmicutes a Bacteroidetes. De hecho, los estudios en animales han mostrado un aumento significativo del filo Bacteroides proinflamatorio en animales que reciben nutrición parenteral, mientras que se mantiene el dominio del filo Firmicutes en los animales de control con nutrición enteral. (Jose J. Arenas Villafranca, 2018)

Los bacteroides son eficientes en el uso de los glucanos en el huésped en un estado privado de nutrientes y pueden interactuar con los receptores tipo Toll (TLR) para activar las citoquinas y el factor nuclear-KB e impulsar la cascada proinflamatoria. Además, en un modelo de ratón, la administración de nutrición parenteral se asoció con una regulación al alza de los TLR a lo largo

del intestino delgado y el colon que se debió a cambios clonales microbianos, lo que puede contribuir aún más a un mayor riesgo de sepsis secundaria a la translocación bacteriana. El uso de un modelo murino , se demostró una disminución en la atrofia de la mucosa en ratones TLR4 KO que recibieron nutrición parenteral, junto con una reducción en el factor de necrosis tumoral- α (TNF- α) reduce la expresión del ARN mensajero de las citocinas Th2 interleucina (IL)-4 e IL-10, lo que resulta en una disminución de la producción de IgA protectora dentro de la lámina propia. (Gulisudumu Maitiabola, 2020)

Deitch et al demostraron en un modelo murino que la desnutrición junto con la introducción de endotoxinas la cual provocaba una mayor translocación de bacterias a órganos sistémicos, lo que resultaba en un mayor daño mecánico de la barrera mucosa. Por lo tanto, la pérdida de barrera en pacientes que reciben nutrición parenteral crea una puerta de entrada para las bacterias gramnegativas que contienen endotoxinas las cuales se vuelven más frecuentes en el intestino y permiten una mayor propagación sistémica. Esta translocación bacteriana dio lugar a la supresión de los transportadores de ácidos biliares mediada por endotoxinas y citocinas y, en última instancia, a la lesión hepática. (Sjoerd C.J., 2020)

La falta de alimentación enteral contribuye aún más al sobrecrecimiento bacteriano intraluminal debido a la disminución de la motilidad intestinal y al cambio en la disponibilidad de nutrientes. De hecho, la nutrición parenteral parece resultar en una interrupción de la circulación enterohepática y las colonias microbianas lumbales aumentan la toxicidad hepatobiliar. De hecho, atacar las bacterias gramnegativas con antibióticos puede mitigar la lesión de la nutrición parenteral, como lo señalaron Freund et al, quienes demostraron una reducción de la lesión hepática inflamatoria con el tratamiento oral con metronidazol y/o tetraciclina. (Senyan Zenga, 2019)

Los datos emergentes sugieren que el microbiota intestinal juega un papel importante no solo en la inflamación y la proliferación, sino también en el procesamiento individual de nutrientes y vitaminas y minerales esenciales. Esto brinda evidencia adicional de que un individuo es muy susceptible a los cambios en el microbiota intestinal, como se observa con la nutrición parenteral, y las terapias dirigidas a estas vías están desafiando los paradigmas actuales para desarrollar nuevas intervenciones de mejora. (Gulisudumu Maitiabola, 2022)

Estrategias del manejo de hepatopatía asociada a nutrición parenteral

La prevención y el manejo de la hepatopatía por nutrición parenteral aún están desarrollándose, y sobre todo se basan en la identificación temprana de factores de riesgo (Beath & Kelly, 2018).

El manejo es amplio y abarca el tratamiento integral del paciente, principalmente del paciente crítico. Algunas de las estrategias que son necesarias para el manejo de la hepatopatía por nutrición parenteral, son (Beath & Kelly, 2018) (Berlana, 2022) (Żalikowska-Gardocka & Przybyłkowski, 2020):

1. Es necesario discernir la etiología de la hepatopatía y excluir otras causas como hepatitis viral o autoinmune, obstrucción biliar, toxicidad por medicamentos y procesos malignos.
2. Tratar el proceso subyacente, como la sepsis o respuesta inflamatoria sistémica, disminuye notablemente el riesgo de hepatopatía.
3. Si es posible, discontinuar la nutrición parenteral total e iniciar alimentación enteral; si no es posible, es necesario recalcular el aporte calórico y de macronutrientes en la preparación, y asegurar que no se encuentre en exceso.
4. La terapia farmacológica con ácido ursodesoxicólico promueve la secreción biliar, evitando la colestasis. Estudios recientes encontraron que retarde y disminuye los síntomas de colestasis tanto en niños a término como en niños pre término que han recibido nutrición parenteral total.
5. Se ha sugerido que la terapia antibiótica es útil, ya que el uso prolongado de nutrición parenteral incrementa el crecimiento bacteriano en el intestino delgado. El incremento en el número de bacterias, principalmente gram negativas, puede generar la translocación de las mismas, e iniciar liberación de citocinas inflamatorias y factor de necrosis tumoral alfa, que pueden derivar en hepatopatía y colestasis. Por esto se ha visto útil el uso de metronidazol, ciprofloxacina, gentamicina o kanamicina para suprimir este proceso potencialmente dañino.
6. La literatura menciona algunos suplementos que pueden ser usados para disminuir los niveles de bilirrubina como la taurina, o la colina que mejora los niveles de transaminasas. El uso de nuevas composiciones lipídicas a base de aceites de oliva u omega 3, también han sido descritos; sin embargo, todas estas medidas requieren de mayor y profunda investigación para poder ser recomendadas (Pere Leyes, 2021).

Conclusión

Una creciente cantidad de evidencia sugiere que el deterioro de la función hepática en conjunto con la dependencia a largo plazo de la nutrición parenteral no es consecuencia de la administración de la nutrición parenteral per se, sino porque deriva a una insuficiencia intestinal y complicaciones asociadas. Los factores prominentes parecen incrementar la permeabilidad de la barrera intestinal, lo que facilita la translocación masiva de toxinas bacterianas e incluso microorganismos en la circulación portal, los ganglios linfáticos mesentéricos y el hígado, y en general un estado proinflamatorio en el intestino comprometido. La microbiota intestinal juega un papel importante en el mantenimiento de la función de barrera intestinal y el establecimiento de un inmunotolerante o ajuste inflamatorio de la inmunidad intestinal. Las estrategias terapéuticas se centran en la composición de la microbiota a través de la entrega dirigida de productos de microbiota beneficiosos o mediante la suplementación con inmunomoduladores. No obstante, comprender las complejas interacciones entre el microbiota intestinal y el ambiente intestinal modificado en pacientes con NP es una condición crucial para un tratamiento eficaz.

Referencias

1. Alonso, C. (2018). Nutrición parenteral en el paciente crítico: indicaciones y controversias. *Nutrición clínica en medicina*, 26-41.
2. André Van Gossum, P. D. (2019). Complicaciones hepatobiliares de la insuficiencia intestinal crónica. En A. L. BUCHMAN, *Clínicas de gastroenterología de América del Norte* (págs. Volumen 48, Número 4, Páginas 551-564). Elsevier Inc.
3. Beath, S., & Kelly, D. (2018). Total Parenteral Nutrition – Induced Cholestasis. *Prevention and Management. Clin Liver Dis*, 1-18.
4. Berlana, D. (2022). Parenteral Nutrition Overview. *Nutrients*, 1-24.
5. Christine Denton, A. P. (2018). Role of the Gut–Liver Axis in Driving Parenteral Nutrition-Associated Injury. *Children*, 12.

6. Fishbein, J. S. (2021). Tratamiento de la insuficiencia intestinal. En A. M. John L. Cameron, Terapias quirúrgicas actuales (págs. 151-156). España: Elsevier.
7. Gulisudumu Maitiabola, F. T. (2020). Proteome characteristics of liver tissue from patients with parenteral nutrition-associated liver disease. *BMC*, 17:43.
8. Gulisudumu Maitiabola, F. T. (2022). PP2A-Ca Protects From Parenteral Nutrition-associated
9. Hepatic Steatosis. *Cellular and Molecular Gastroenterology and Hepatology*, 669-693.
10. Himani Madnawat, A. L. (2020). Mechanisms of Parenteral Nutrition–Associated Liver and Gut Injury. *Nutr Clin Pract.*, 63-71.
11. Jose J. Arenas Villafranca, M. N. (2018). Effects of cyclic parenteral nutrition on parenteral-associated liver dysfunction parameters. *Nutrition Journal*, 16-21.
12. Leonard, R. (2019). Enteral and parenteral nutrition. En Bersten Andrew D, *Oh's Intensive Care Manual* (págs. Eighth Edition 1129-1141). Elsevier Limited.
13. Madnawat, H., Welu, A., Gilbert, E., Taylor, D., Jain, S., Manithody, C., . . . Jain, A. (2020).
14. Mechanisms of Parenteral Nutrition–Associated Liver and Gut Injury. *Nutr Clin Pract*, 63-71.
15. McClave, A. K. (2022). Tratamiento nutricional. En D. T. Raymond T. Chung MD, Sleisenger y Fordtran. *Enfermedades digestivas y hepáticas* (págs. 11.ª Edición 74-91). España,: Elsevier .
16. Meyerson, C., & Naini, B. (2019). Something old, something new: liver injury associated with Total parenteral nutrition therapy and immune checkpoint inhibitors. *Human Pathology*, 1-35.
17. Mitra, A., & Ahn, J. (2018). Liver Disease in Patients on Total Parenteral Nutrition. *Clin Liver Dis*, 1-9.

18. Monika Cahova, M. B. (2018). Parenteral Nutrition-Associated Liver Disease: The Role of the Gut Microbiota. *Nutrients*, 987.
19. Nayima M. Clermont-Dejean, K. J. (2021). Los pacientes con nutrición parenteral domiciliaria que reciben emulsión de lípidos de aceite mixto tienen una tasa más alta de hospitalizaciones en comparación con los que reciben aceite de soya: un estudio de cohorte prospectivo de 2 años.
20. *Nutrición Clínica*, Volumen 40, Número 7, Páginas 4616-4623.
21. Nowalk, K. (2019). Parenteral nutrition-associated liver Disease. *Clinical liver Disease*, 59-62.
22. Pere Leyes, M. F. (2021). Soporte nutricional. En J. R. José M.^a Nicolás, *Enfermo crítico y emergencias* (págs. Capítulo 69, 705-717 2.^a edición). España: Elsevier .
23. Pérez, C. (2018). Soporte Nutricional en el Paciente oncológico. En *Nutrición parenteral* (págs. 161-174). España.
24. R. Palomares Ortega, L. J. (2021). Diabetes mellitus en situaciones especiales. Hiperglucemia aislada. En L. J. Pérez, *Compendio de medicina de urgencias* (págs. Capítulo 52, 325-332). España: Elsevier .
25. Senyan Zenga, X. L. (2019). Evaluation of parenteral nutrition-associated liver disease in surgical infants for necrotizing enterocolitis. *Medicine*, 5.
26. Sjoerd C.J., N. L. (2020). The prevalence of liver fibrosis according to non-invasive tools in a pediatric home. *Clinical Nutrition*, 36.
27. Stanislaw Klek, K. S. (2020). Intravenous lipid emulsions and liver function in adult chronic intestinal failure patients: results after 5 years of home parenteral nutrition. *Journal Pre-proof*, 26.
28. Żalikowska-Gardocka, M., & Przybyłkowski, A. (2020). Review of parenteral nutrition-associated liver disease. *Clinical and Experimental Hepatology*, 65-73.

© 2022 por los autores. Este artículo es de acceso abierto y distribuido según los términos y condiciones de la licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional (CC BY-NC-SA 4.0) (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>).