

Revisiones

Nutrición en el trasplante hepático

D.A. DE LUIS^{a,b} y R. ALLER^{b,c}

^aSección de Endocrinología y Nutrición Clínica. Unidad de Apoyo a la Investigación. Hospital del Río Hortega. Valladolid. ^bInstituto de Endocrinología y Nutrición Clínica. Facultad de Medicina de Valladolid. ^cServicio de Aparato Digestivo. Hospital Clínico. Valladolid. España.

NUTRITION IN LIVER TRANSPLANTATION

Liver is the first station in the way of nutrients, it is the regulator of nutrient homeostasis. Undernutrition is present in 70% of cirrhotic patients, with a main role in liver transplantation. Tricipital skinfold and midarm circumference are two useful parameters in the nutrition assessment of these patients. In liver transplantation one of the most accurate test is Subjective Global Assessment Test (SGA). Some parameters have been related with mortality in these patients, midarm muscle circumference under 25 percentil with a survival rate of 87% against 100% in patients with percentil > 25.

The utility of nutrition support before liver transplantation is an unknown area with few studies. In some patients, supplementation with branched-chain amino acid-enhanced formulas decrease hospital stays. After liver transplantation enteral nutrition by jejunostomy tube may introduce early caloric intake than parenteral nutrition, without differences with others outcomes.

In conclusion, nutritional support, before and after liver transplantation, must be a main point in the treatment of these patients.

Key words: Liver transplantation. Nutrition. Review.

HÍGADO Y NUTRICIÓN

El hígado es la primera “estación” que se encuentran los alimentos tras ser absorbidos; por tanto, este órgano se transforma en el gran regulador de la nutrición en cualquier sujeto.

A continuación analizaremos los diferentes principios inmediatos y el papel del hígado en la utilización de la glucosa absorbida. Una cantidad directamente proporcional a su concentración es captada por el hígado. La hexocinasa es responsable de la captación de glucosa por los tejidos periféricos, con una saturación de concentración de 5 mg/dl. En el hígado, este papel lo desempeña la glucocinasa, enzima que tiene unas características especiales que le permite manejar de una manera más elástica que la hexocinasa la sobrecarga de glucosa que recibe tras la ingesta. De este modo, presenta una saturación a unas concentraciones muy superiores a las fisiológicas (72.000 mg/dl); además, su actividad se incrementa con los cambios de glucemia postingesta y también presenta una estrecha relación con la enzima glucógeno sintetasa, que sintetiza moléculas de glucógeno cuando la glucosa sobrepasa los

El hígado es la primera “estación” que se encuentran los alimentos tras ser absorbidos; por tanto, este órgano se transforma en el gran regulador de la nutrición en cualquier sujeto. La desnutrición acompaña a casi un 70% de los pacientes con cirrosis, influyendo esta situación en la morbilidad posttrasplante. La valoración nutricional de estos pacientes es difícil, la medición del pliegue tricipital y la circunferencia muscular del brazo han demostrado ser dos parámetros útiles. En los pacientes con trasplante hepático, una de las pruebas de mayor fiabilidad es el test de valoración subjetiva global (Subjective Global Assessment Test, SGA). Algunos de los parámetros antropométricos se han relacionado directamente con la mortalidad, la circunferencia muscular del brazo (por debajo del percentil 25 demuestra ser un marcador de mortalidad con una supervivencia del 87% de los pacientes, frente a un 100% cuando el percentil es superior a 25).

La utilidad del soporte nutricional pretrasplante ha sido escasamente investigada. Se ha demostrado que la utilización de preparados enriquecidos en aminoácidos ramificados disminuye la estancia hospitalaria. Existen trabajos en los que se ha comparado la nutrición enteral mediante yeyunostomía frente a la nutrición parenteral tras el trasplante, que demuestran que el grupo de nutrición enteral inició el aporte nutricional de forma más temprana, sin hallarse diferencias significativas en otros parámetros.

Por tanto, el soporte nutricional, antes y después del trasplante hepático, debe convertirse en tratamiento prioritario en este grupo de pacientes.

Palabras clave: Nutrición. Trasplante hepático. Revisión.

Correspondencia: D. De Luis Román.
Director del Instituto de Endocrinología Nutrición
Los Perales, 16. Urb. Las Aceñas.
47130 Valladolid. España.
Correo electrónico: dadluis@yahoo.es

Manuscrito recibido el 4-4-2002; aceptado para su publicación el 21-10-2002.

150 mg/dl¹.

El papel del hígado en el metabolismo de las grasas es también importante. Así, los ácidos grasos y el glicerol que se forman tras la digestión generan los quilomicrones (Qm) que pasan al torrente linfático. Estos Qm liberan ácidos grasos en los tejidos periféricos gracias a la apoproteína C sintetizada en el hígado. Una vez completada esta primera extracción en los tejidos periféricos, los Qm regresan al hígado. Este órgano también regula la producción de cLDL, en función de las concentraciones existentes de colesterol libre.

En el metabolismo nitrogenado, el hígado también representa un órgano clave para mantener una correcta homeostasis interna. Evita las elevaciones importantes en las concentraciones plasmáticas de aminoácidos, tanto secundarias a la ingesta como a la degradación de proteínas internas. Existe un equilibrio perfecto en el período de ingesta entre los aminoácidos procedentes de la dieta, originados por la degradación proteica y la síntesis de urea; de este modo, dependiendo de la cantidad de sustrato existente, son utilizados para la producción de glucosa, urea o energía, teniendo como paso clave la enzima carbamil fosfato sintetasa².

El hígado no sólo cumple funciones importantes tras la ingesta, sino que en situaciones de ayuno se produce una disminución en la pérdida de nitrógeno en forma de urea y un aumento en la síntesis de cuerpos cetónicos, que pasan al torrente sanguíneo siendo utilizados preferentemente en el cerebro. La situación de ayuno también modifica el metabolismo de los hidratos de carbono, produciéndose un aumento en las tasas circulantes de catecolaminas y glucagón que generan una degradación de las reservas de glucógeno hepático, liberándose así glucosa al torrente sanguíneo, gracias a la presencia de la enzima glucosa-6-fosfatasa; estas reservas pueden mantener las necesidades energéticas del individuo, siendo limitadas a un ayuno corto. Los valores de glucosa hepática pueden regenerarse utilizando grasas y proteínas. La conversión de grasas a glucosa es menos eficiente que la conversión de proteínas a glucosa, que constituye la principal vía de la neoglucogénesis. Los diferentes aminoácidos, tras la rotura de las proteínas endógenas, pueden ser el sustrato de la neoglucogénesis, exceptuando la leucina. Es necesario tener en cuenta que el mayor porcentaje de aminoácidos libres lo constituyen la glutamina y la alanina (70-80%). La glutamina es transformada en alanina por la mucosa intestinal, convirtiéndose este sencillo aminoácido (piruvato más un grupo amino) en el principal sustrato de la neoglucogénesis.

Por tanto, el hígado es un órgano regulador de la homeostasis nutricional, tanto en períodos postingesta como en ayunas.

REPERCUSIÓN DE LA HEPATOPATÍA CRÓNICA EN LA NUTRICIÓN

La desnutrición acompaña a casi un 70% de los pacientes con cirrosis³, influyendo esta situación en la

morbimortalidad postrasplante. En la enfermedad hepática crónica, sobre todo de origen alcohólico o viral, la ingesta escasa junto a una dieta muy restrictiva, sumado a una disminución del apetito, favorece la desnutrición⁴.

En las enfermedades en las que predomina la colestasis, se produce una disminución de la eliminación de sales biliares necesarias para la correcta absorción de vitaminas liposolubles, con aparición de esteatorrea⁵.

Además de estas alteraciones en la ingesta y en la absorción, también se han descrito alteraciones en el transporte de nutrientes; las apoproteínas para el transporte de grasas están alteradas, así como la albúmina, uno de los transportadores más importantes para el cinc. Otros nutrientes dependen del hígado no para su transporte, sino para su almacenamiento, como las vitaminas A y B₁₂, existiendo además una disminución de la activación de la vitamina D con las consecuentes alteraciones del metabolismo óseo, así como una disminución del almacenamiento de las vitaminas hidrosolubles⁶. En el caso de la hepatopatía alcohólica es necesario sumar una mayor utilización de las vitaminas del grupo B. El déficit de vitamina K produce alteraciones en la hemostasia, al existir una disminución en la síntesis de los factores II, VII, IX y X.

Además de esta profunda alteración en el metabolismo de las vitaminas, existen algunos nutrientes que se convierten en esenciales en los pacientes con hepatopatía crónica, como la colina y la tirosina⁷. Existe un aumento del catabolismo proteico en los pacientes con cirrosis, posteriormente secundario a un deterioro en las reservas de glucógeno que generaría una activación de la neoglucogénesis.

VALORACIÓN NUTRICIONAL EN EL PACIENTE CON HEPATOPATÍA CRÓNICA

Esta tarea es difícil de realizar debido a las alteraciones antropométricas generadas por la retención hídrica que presentan estos pacientes, así como al deterioro en la cinética de las proteínas. En estos enfermos, el peso corporal es un mal indicador del estado nutricional, por la ya referida retención hidroelectrolítica, y se han considerado la medición del pliegue tricipital y la circunferencia muscular del brazo como dos parámetros más fiables en la valoración nutricional de los pacientes cirróticos⁸.

En los pacientes con trasplante hepático, una de las pruebas de mayor fiabilidad es el test de valoración subjetiva global (Subjective Global Assessment Test, SGA)⁹. Por tanto, parece que es más útil un índice que reúna varios parámetros nutricionales, como la exploración física, la anamnesis y los parámetros antropométricos, que utilizar de manera aislada sólo uno de estos parámetros. También existen otras técnicas de estudio de la composición corporal que permiten realizar una correcta valoración nutricional, como la absorciometría de rayos X dual (DEXA), las técnicas de

dilución o la impedanciometría bioeléctrica; no obstante, la impedanciometría con una sola frecuencia es poco recomendable debido a las alteraciones en fluidos que existen en estos pacientes¹⁰.

Algunos de estos parámetros nutricionales han demostrado un claro valor predictivo en los pacientes sometidos a trasplante hepático. De este modo, Harrison et al¹¹ evidenciaron que la circunferencia muscular del brazo por debajo del percentil 25 demostraba ser un marcador de mortalidad, con una supervivencia del 87% de los pacientes frente a un 100% cuando el percentil era superior a 25. Otro parámetro con valor propio es la masa celular total estimada a través de la impedanciometría; en otro trabajo¹² se demostraba que un valor inferior al 35% se asociaba a una mayor mortalidad.

Hasta este momento hemos analizado la repercusión de la desnutrición sobre el paciente con cirrosis y/o trasplante hepático. No obstante, la obesidad también puede afectar de manera negativa al paciente con trasplante hepático. Los estudios realizados en este grupo de pacientes han demostrado una mayor tasa de infección de la herida quirúrgica¹³, y uno de ellos ha conseguido demostrar un aumento de la mortalidad en los pacientes obesos trasplantados¹⁴; no obstante, la obesidad no se considera en estos momentos una contraindicación formal para el trasplante hepático.

IMPORTANCIA DEL SOPORTE NUTRICIONAL ANTES DEL TRASPLANTE HEPÁTICO

Los pacientes con indicación para trasplante hepático, una vez que entran en el protocolo de pretrasplante, pueden sufrir un deterioro nutricional importante; por ello, su estado nutricional debe ser optimizado durante el período de espera para recibir el órgano.

La utilidad del soporte nutricional pretrasplante ha sido escasamente investigada. Hasse et al¹⁵, en un ensayo con 3 grupos de estudio (grupo I, sólo con dieta; grupo II, suplementado con un preparado con un porcentaje elevado de aminoácidos de cadena ramificada, y grupo III, suplementado con un preparado estándar), demostraron que los pacientes de los grupos suplementados aumentaron la ingesta calórica y proteica, aunque sólo en el grupo II se consiguió disminuir el número de días de ingreso pretrasplante. También se ha realizado un estudio en niños antes del trasplante hepático¹⁶, demostrándose que la suplementación con una dieta enriquecida en aminoácidos ramificados frente a una suplementación con un preparado estándar aumentaba la ganancia de peso de una manera estadísticamente significativa. Como ya hemos comentado, los estudios sobre este tema son escasos, y recientemente, en una encuesta realizada en 16 unidades de trasplante europeas, se demuestra la escasa experiencia en el soporte nutricional pretrasplante en los diferentes grupos de trabajo¹⁷.

Tampoco están claras las recomendaciones nutricio-

nales para este grupo de pacientes; de este modo, los requerimientos calóricos para mantener el peso se estiman en 1,2-1,3 veces los valores del gasto energético basal, determinados por la fórmula de Harris-Benedict o en una recomendación de 30 kcal/kg¹⁸. En los pacientes donde el objetivo es aumentar el peso se recomienda 1,5 veces el gasto energético basal o 35-40 kcal/kg, y en los pacientes con obesidad se recomienda una disminución de 500-1.000 kcal/día. Las recomendaciones proteicas son, en los casos de mantenimiento, de 1-1,2 g/kg/día, y en las situaciones de repleción en pacientes estables, de 1,5 g/kg/día. En los pacientes con encefalopatía instaurada se recomienda 0,5 g/kg/día de proteínas, aumentándose el porcentaje de aminoácidos de cadena ramificada¹⁹.

IMPORTANCIA DEL SOPORTE NUTRICIONAL TRAS EL TRASPLANTE HEPÁTICO

Una vez que el paciente ha sido trasplantado, el soporte nutricional continúa siendo importante. Su propósito es cumplir una serie de objetivos, como son el correcto tratamiento de la situación catabólica aguda postrasplante inmediato, mantener un correcto equilibrio hidroelectrolítico, mantener unos valores de glucosa adecuados y promover un correcto proceso de cicatrización.

Tras el trasplante, en las primeras 6 h, el "combustible" preferido son los lípidos y, posteriormente, el metabolito utilizado de manera preferente es la glucosa²⁰. Una de las alteraciones más características, tras el trasplante, es la hiperglucemia, secundaria al estrés quirúrgico, a las infecciones y al tratamiento con corticoides y otros fármacos inmunomoduladores²¹. La utilización de corticoides se ha relacionado también con un aumento en el catabolismo proteico, demostrándose que aportes de 1,2 g/kg/día tras un trasplante no son capaces de mantener un balance nitrogenado positivo²².

En general, los aportes recomendados son de 1,5 a 2 g/kg/día de proteínas, teniendo en cuenta que puede ser necesario aumentar estos aportes en función de la existencia de fístulas y drenajes quirúrgicos. El aporte calórico se sitúa entre 1,3 y 1,5 veces el gasto energético calculado por la fórmula de Harris-Benedict, con un aporte del 50-70% de kcal no proteicas en forma de hidratos de carbono, disminuyéndose a 200 g/día de hidratos de carbono si existe hiperglucemia. El aporte de lípidos debe representar un 30-50% del aporte de kcal no proteicas, con un aporte de fluidos de 1 ml/kcal, ajustándose el volumen de líquidos, sodio y potasio en función de las necesidades individuales.

La vía de elección para el aporte nutricional es la enteral, debiéndose tener en cuenta que, en condiciones normales, los pacientes inician la tolerancia oral de manera temprana en 3 o 5 días. Sólo existe un trabajo²³ donde se ha estudiado directamente la eficacia de la nutrición parenteral en el trasplante hepático. En

él se compararon tres tipos de pacientes: grupo I, que recibió infusión de glucosa; grupo II, que recibió infusión de nutrición parenteral con un aporte estándar de aminoácidos, y grupo III, que recibió nutrición parenteral y un aporte elevado de aminoácidos ramificados. El balance nitrogenado fue superior en los grupos II y III, consiguiéndose una disminución de los días de estancia en la unidad de cuidados intensivos en los grupos II y III frente al grupo I, sin diferencias entre los dos grupos con nutrición parenteral.

La mayor parte de los estudios en los pacientes con trasplante hepático se han realizado con soporte enteral. Existen trabajos en los que se ha comparado la nutrición enteral mediante yeyunostomía frente a la nutrición parenteral²⁴, demostrándose que el grupo de nutrición enteral inició el aporte nutricional de forma más temprana, sin hallarse diferencias significativas en otros parámetros. Los hallazgos fueron similares en el estudio de Wicks et al²⁵, donde no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos en lo referente a infecciones, días de respirador, estancia media o parámetros antropométricos. En otro estudio, en el que también se comparó la nutrición parenteral con la nutrición enteral, aunque administrada mediante sonda nasoyeyunal²⁶, el grupo con nutrición enteral presentó un menor número de infecciones virales.

Un estudio multicéntrico europeo²⁷, que evaluaba la nutrición enteral, demostró una mayor eficacia en la disminución del número de infecciones en los grupos con nutrición enteral suplementados con fibra y *Lactobacillus*, frente a otro grupo con nutrición enteral convencional.

CONCLUSIONES

Como hemos comentado en esta revisión, la situación nutricional del paciente que recibe un trasplante hepático es fundamental²⁸. No obstante, los parámetros que debemos utilizar para realizar una correcta valoración en este grupo de pacientes no están claros, manteniéndose el test SGA como el mejor de ellos. El soporte nutricional por vía enteral ha demostrado ser más útil que el soporte parenteral, presentando también un menor coste; no obstante, están por determinar la vía de acceso de elección y las fórmulas enterales, y no existen ensayos clínicos en los que se utilicen fórmulas inmunomoduladoras.

Por tanto, uno de los objetivos en esta área de trabajo es mejorar la valoración nutricional pretrasplante, así como definir la utilidad de las diferentes fórmulas nutricionales existentes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rocchi E. Nutrizione e malnutrizione nella cirrosi epatica. *Recenti Prog Med* 1993;84:457-64.
2. James JH, Ziparo V, Jepsen B, Fischer JE. Hyperammonemia, plasma aminoacid imbalance and blood-brain acid transport: a unified theory of portal-systemic encephalopathy. *Lancet* 1979; 2:772-5.
3. Pikul J, Sharpe MD, Lowndes R. Degree of preoperative malnutrition is predictive of postoperative morbidity and mortality in liver transplantation recipients. *Transplantation* 1994;57: 469-72.
4. Porayko MK, DiCecco S, O'Keffe SJD. The impact of malnutrition and its therapy on liver metabolism. *Semin Liver Dis* 1991;11:305-14.
5. Muñoz SJ, Heubi JE, Balistreri WF. Vitamin E deficiency in primary biliary cirrhosis: gastrointestinal malabsorption, frequency, and relationship to other lipid-soluble vitamins. *Hepatology* 1989;9:525-31.
6. Herman RH. Metabolism of the vitamins by the liver in normal and pathological conditions. En: Zakim D, Boyer PD, editors. *Hepatology*. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1990.
7. Chawla RK, Wolf DC, Kutner MH. Choline may be an essential nutrient in malnourished patients with cirrhosis. *Gastroenterology* 1989;97:1514-20.
8. Merli M, Romiti A, Riggio O. Optimal nutritional indexes in chronic liver disease. *JPEN* 1987;11:5130-4.
9. Hasse J, Strong S, Gorman MA, Liepa GU. Subjective global assessment: alternative nutritional assessment technique for liver transplant candidates. *Nutrition* 1993;9:339-43.
10. Kyle UG, Genton L, Mentha G, Nicod L, Slosman DO, Pichard C. Reliable bioelectrical impedance analysis estimate of fat-free mass in liver, lung and heart transplant patients. *JPEN* 2001;25:45-51.
11. Harrison J, McKiernan J, Neuberger JM. A prospective study on the effect of recipient nutritional status on outcome in liver transplantation. *Transpl Int* 1997;10:369-74.
12. Selberg O, Böttcher J, Tusch G. Identification of high and low risk patients before liver transplantation: a prospective cohort study of nutritional and metabolic parameters in 150 patients. *Hepatology* 1997;25:652-7.
13. Testa G, Hasse JM, Jennings LW. Morbid obesity is not an independent risk factor for liver transplantation. *Transplantation* 1998;66:S53.
14. Sawyer RG, Pelletier SJ, Pruett TL. Increased early morbidity and mortality with acceptable long-term function in severely obese patients undergoing liver transplantation. *Clin Transplantation* 1999;13:126-30.
15. Hasse JM, Crippin JS, Blue LS. Does nutrition supplementation benefit liver transplant candidates with a history of encephalopathy. *JPEN* 1997;21:S16.
16. Chin SE, Shepherd RW, Cleghorn GJ, Patrick M, Ong TH, Wilcox J. Preoperative nutritional support in children with end-stage liver disease accepted for liver transplantation: an approach to management. *J Gastroenterol Hepatol* 1990;5: 566-72.
17. Weimann A, Kuse ER, Bechstein WO, Neuberger JM, Plauth M. Perioperative parenteral and enteral nutrition for patients undergoing orthotopic liver transplantation. Results of a questionnaire from 16 European transplant units. *Transpl Int* 1998; 11:S289-91.
18. Plauth M, Merli M, Kondrup J. ESPEN guidelines for nutrition in liver disease and transplantation. *Clin Nutr* 1997;16:43-55.
19. Plauth M, Merli M, Kondrup J. ESPEN guidelines for nutrition in liver disease and transplantation. *Clin Nutr* 1997;16:43-5.
20. Osaki N, Ringe B, Gubernatis G. Changes in energy substrates in relation to arterial ketone body ratio after human orthotopic liver transplantation. *Surgery* 1993;113:403-9.
21. Jindal RM. Posttransplant diabetes mellitus: A review. *Transplantation* 1994;58:1289-98.
22. Plevak DJ, DiGecco SR, Wiesner RH. Nutritional support for liver transplantation: Identifying caloric and protein require-

- ments. Mayo Clin Proc 1994;69:225-30.
23. Reilly J, Mehta R, Teperman L. Nutritional support after liver transplantation: a randomized prospective study. JPEN 1990; 14:386-91.
24. Mehta PL, Alaka KJ, Filo RS. Nutrition support following liver transplantation: a comparison of jejunal versus parenteral routes. Clin Transplant 1995;344:837-40.
25. Wicks C, Somasundaram S, Buarnason I. Comparison of enteral feeding and TPN after liver transplantation. Lancet 1994; 344:837-40.
26. Hasse JM, Blue LS, Liepa GU. Early enteral nutrition support in patients undergoing liver transplantation. JPEN 1995;19: 437-43.
27. Rayes N, Hansen S, Müller AR. SBD versus fibre-containing enteral nutrition plus lactobacillus or placebo to prevent bacterial infections after liver transplantation. European Transplantation Society Meeting. Oslo, 1999.
28. Figueiredo F, Dickson ER, Pasha T, Kasparov P, Therneau T, Malinchoc M. Impact of nutritional status on outcomes after liver transplantation. Transplantation 2000;70:1347-52.