

## Revisiones

# Triglicéridos y nutrición parenteral

J. LLOP<sup>a</sup> M. VUELTA<sup>b</sup>, P. SABIN<sup>c</sup> y GRUPO DE NUTRICIÓN ARTIFICIAL DE LOS SERVICIOS DE FARMACIA HOSPITALARIA DE CATALUÑA

<sup>a</sup>Hospital Universitari Joan XXIII. Tarragona. España. <sup>b</sup>Hospital Universitario de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona. España. <sup>c</sup>Hospital de la Vall d'Hebron. Barcelona. España.

## TRIGLYCERIDES AND PARENTERAL NUTRITION

Hypertriglyceridemia is a metabolic disorder frequently correlated with the use of parenteral nutrition. The etiology of hypertriglyceridemia in patients undergoing parenteral nutrition is associated with alterations in plasma lipid clearance due to an excessive supply or to a decrease in lipoprotein lipase activity. During parenteral nutrition therapy, it is important to determine the threshold plasma triglyceride level above which exogenous lipids cannot be efficiently metabolized or would be associated with lipid overload. Several clinical and metabolic situations have been related to hypertriglyceridemia, such as sepsis, renal failure, pancreatitis and the use of certain drugs such as glucocorticoids and cyclosporine. In these cases, parenteral nutrition increases the risk of developing hypertriglyceridemia. In the present article, we review some of the risk factors for hypertriglyceridemia in patients with parenteral nutrition.

**Key words:** Hypertriglyceridemia. Parenteral nutrition. Risk factors. Complications.

Una de las complicaciones metabólicas que se asocia con relativa frecuencia con la nutrición parenteral es la hipertrigliceridemia. Su etiología se relaciona con la alteración del aclaramiento plasmático de los lípidos, bien por una disminución de la actividad de la lipoproteinlipasa, bien por un aporte excesivo. Durante la utilización de la nutrición parenteral es importante conocer el umbral de triglicéridos plasmáticos a partir del cual la administración de lípidos exógenos es ineficiente desde el punto de vista metabólico o está asociado a sobrecarga grasa. Hay diversas situaciones clínicas como la sepsis, la insuficiencia renal, la pancreatitis, así como determinados fármacos, como glucocorticoides o ciclosporina, que se asocian con hipertrigliceridemia. En estos casos, cuando se instaura una pauta de nutrición parenteral, el riesgo de desarrollar hipertrigliceridemia es especialmente elevado. En el presente trabajo se revisan las distintas causas que pueden relacionarse con hipertrigliceridemia y que pueden suponer un factor de riesgo en pacientes con nutrición parenteral.

**Palabras clave:** Hipertrigliceridemia. Nutrición parenteral. Factores de riesgo. Complicaciones.

## INTRODUCCIÓN

La nutrición parenteral (NP) es una terapia invasiva que conlleva una serie de riesgos inherentes. Una de las complicaciones metabólicas que se relaciona con relativa frecuencia con su uso es la hipertrigliceridemia<sup>1,2</sup>, cuya incidencia, asociada a NP, varía según el diseño de los diferentes trabajos entre un 6 y un 38%<sup>3,4</sup>.

La etiología de la hipertrigliceridemia y la NP está en relación con la alteración del aclaramiento plasmático de los lípidos, bien por una disminución de la actividad de la lipoproteinlipasa (LPL), bien por un aporte excesivo<sup>1,2,5</sup>. Sin embargo, concentraciones de

El resto del Grupo de Nutrición Artificial de los Servicios de Farmacia Hospitalaria de Cataluña está formado por: Manuela Pérez, Jordi Massó, Daniel Cardona, Rosa Garriga, Susana Redondo, Maria Sagalés, Daniel Ferrer, Montserrat Pons, Xàvier Fàbregas, Maite Vitales, Tomàs Casasín, Juli Martínez y Lluís Morató.

Correspondencia: Dr. J. Llop.  
Hospital Universitario de Bellvitge.  
Feixa Llarga, s/n. 08907 L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona. España.  
Correo electrónico: josep.llop@csub.scs.es

Manuscrito recibido el 13-9-2004; aceptado para su publicación el 21-2-2005.

triglicéridos plasmáticos normales (menores de 250 mg/dl) no siempre indican que el aporte exógeno de los triglicéridos esté siendo utilizado (oxidación) o almacenado en el tejido adiposo de manera correcta<sup>2</sup>.

Durante la utilización de NP es importante conocer el umbral de triglicéridos plasmáticos a partir del cual la administración de lípidos exógenos es ineficiente desde el punto de vista metabólico o está asociado a problemas de sobrecarga grasa. Se han descrito diferentes factores asociados a hipertrigliceridemia correspondientes a situaciones clínicas y metabólicas, como la sepsis<sup>6</sup>, la insuficiencia renal<sup>7,8</sup>, la pancreatitis<sup>9</sup> y la administración de fármacos<sup>10</sup>.

Desde el punto de vista asistencial es precisamente en estas situaciones, cuando se hace más difícil valorar la conveniencia o no de obviar o disminuir el aporte de lípidos en la NP. Aunque en la práctica clínica es difícil poder cuantificar el riesgo de hipertrigliceridemia asociado a la administración de lípidos en NP, su cuantificación permitiría en cierta medida adoptar decisiones en el diseño nutricional relacionadas con la administración de lípidos. Llop et al<sup>11</sup> estudian factores de riesgo asociados a hipertrigliceridemia y NP, y encuentran una relación intensa en caso de insuficiencia renal, sepsis, pancreatitis o administración de glucocorticoides a dosis elevadas.

En el presente trabajo se realiza una revisión de las distintas causas que pueden relacionarse con hipertrigliceridemia y que pueden ser un factor de riesgo en pacientes sometidos a NP.

## METABOLISMO DE LAS EMULSIONES LIPÍDICAS

La LPL, enzima causante del aclaramiento y el almacenamiento de la grasa, hidroliza los triglicéridos presentes en las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y en los quilomicrones circulantes. Los ácidos grasos liberados son transportados localmente a los tejidos (transporte intracelular), mientras que el glicerol se libera a la circulación sanguínea.

La LPL se localiza en los tejidos extrahepáticos, básicamente en el tejido adiposo y el músculo esquelético y, en menor medida, en el músculo cardíaco. Ello permite su doble mecanismo de acción: almacenamiento lipídico (tejido adiposo) y oxidación lipídica (músculo esquelético y cardíaco).

Los lípidos son transportados unidos a las lipoproteínas, que desempeñan un papel importante en la regulación del metabolismo y su eliminación. Las VLDL endógenas, bajo la acción de la LPL, se degradan a lipoproteínas de baja densidad (LDL), que contienen apoproteína C-II, que actúa como activadora de la LPL. Los triglicéridos exógenos sufren el mismo mecanismo de degradación que los endógenos<sup>12</sup>. Para ser hidrolizados tienen que adquirir apoproteína C-II básicamente a partir de la fracción de

lipoproteínas de alta densidad (HDL). Durante la lipólisis, las apoproteínas C y E, y los fosfolípidos son transferidos a las HDL. Como donador de apoproteína C-II y receptor de material abundante de superficie, las HDL tienen un papel clave en el metabolismo de las VLDL y de los lípidos exógenos. Así, existe una correlación positiva entre las concentraciones plasmáticas de HDL y el nivel de eliminación de lípidos exógenos. En pacientes críticos es frecuente encontrar concentraciones bajas de colesterol ligado a HDL (cHDL) y de apoproteína C-II, lo que explicaría la capacidad reducida para el aclaramiento de las emulsiones lipídicas en estos pacientes.

Igual que otras enzimas clave, la LPL puede ser regulada tanto en cantidad como en actividad. La cantidad de LPL en el endotelio capilar está bajo control hormonal, mientras que su actividad está regulada por un activador específico, la apoproteína C-II<sup>2</sup>.

Se ha sugerido<sup>1</sup> que la LPL es saturable, y que el aclaramiento de los triglicéridos procedentes de emulsiones lipídicas sigue la cinética de Michaelis-Menten, y que el máximo transporte y almacenamiento de ácidos grasos ocurre con concentraciones plasmáticas de triglicéridos comprendidas entre 300 y 400 mg/dl<sup>2</sup>.

Además, existe otro mecanismo de aclaramiento plasmático lipídico realizado por el sistema reticuloendotelial. Este mecanismo sólo ocurre de manera significativa cuando las concentraciones plasmáticas de triglicéridos exceden los valores máximos de actividad de hidrólisis de la LPL (de 300 a 400 mg/dl)<sup>2</sup>.

La administración por vía intravenosa de cantidades elevadas de triglicéridos con emulsiones lipídicas se ha asociado con pancreatitis, alteraciones de los neutrófilos y plaquetas circulantes, así como alteraciones de la función pulmonar. Estas disfunciones no se han demostrado para concentraciones plasmáticas por debajo de los 300 a 400 mg/dl<sup>4</sup>. Por tanto, las complicaciones asociadas a hipertrigliceridemia podrían reducirse evitando que se produzca una saturación de los mecanismos de aclaramiento. Miles et al<sup>1</sup> señalan que la hipertrigliceridemia en pacientes con NP puede ser controlada relativamente limitando la perfusión a 30-50 mg/kg/h (0,7-1,2 g/kg/día).

En este contexto, es importante conocer el umbral de triglicéridos plasmáticos a partir del que la administración de lípidos exógenos es ineficiente desde el punto de vista metabólico o está asociada a problemas de sobrecarga grasa.

Este síndrome de sobrecarga grasa se ha relacionado con la captación de partículas de lípidos exógenos por el sistema reticuloendotelial<sup>13</sup>. Su expresión clínica y bioquímica es parecida a los procesos sépticos, pero en este síndrome la sobrecarga se debe a la activación de macrófagos. Los síntomas incluyen fiebre elevada, hepatosplenomegalia, alteraciones hepáticas, distrés

respiratorio, hemorragias, trombocitopenia, coagulación intravascular diseminada, acidosis metabólica e hipoalbuminemia<sup>14</sup>.

Concentraciones de triglicéridos plasmáticos en unos límites de normalidad (inferior a 250 mg/dl) no indican que el aporte exógeno de triglicéridos esté siendo utilizado de una manera correcta (oxidación) o que éstos estén siendo almacenados (tejido adiposo)<sup>2</sup>. Sin embargo, la hipertrigliceridemia se asocia con alteraciones del aclaramiento plasmático bien por aporte excesivo, bien por una disminución de la actividad de la LPL. Aunque, como hemos comentado anteriormente, el aporte exógeno de lípidos también puede ser aclarado por otros mecanismos, principalmente el sistema reticuloendotelial.

## INSUFICIENCIA RENAL

Los pacientes con insuficiencia renal suelen presentar alteraciones lipídicas secundarias (concentraciones elevadas de triglicéridos, HDL disminuidas, y concentraciones moderadamente elevadas de VLDL y de apoproteína B)<sup>5</sup>. La hipertrigliceridemia es la alteración lipídica más frecuentemente observada en estos pacientes, con una prevalencia entre el 35 y el 65%<sup>7</sup>, y se produce generalmente cuando presentan una tasa de filtración glomerular inferior a 40 o 50 ml/min<sup>5</sup>. Presentan un catabolismo disminuido de las lipoproteínas, y la causa de la hipertrigliceridemia se debe a múltiples factores, como una actividad disminuida de la LPL, un aumento de la concentración plasmática de apoproteína C-III (inhibidor específico de la LPL), resistencia a la insulina e hiperparatiroidismo secundario. Los pacientes con insuficiencia renal a los que se les insta NP presentan un riesgo de desarrollar hipertrigliceridemia mucho mayor que otras poblaciones, casi 12 veces superior<sup>11</sup>.

## PANCREATITIS

La pancreatitis también es una enfermedad asociada a hipertrigliceridemia, aunque su patogenia no está bien definida, la administración de NP sin lípidos o con contenido bajo es una práctica relativamente frecuente en este tipo de pacientes. En pancreatitis aguda se observan concentraciones elevadas de triglicéridos en entre un 12 y un 38% de los casos<sup>9</sup>. En el trabajo desarrollado por Llop et al<sup>11</sup> se encuentra que los pacientes con pancreatitis y NP presentan un riesgo más elevado de sufrir hipertrigliceridemia (5 veces superior). Los lípidos constituyen un sustrato metabólico para el páncreas, preferencia que puede relacionarse con un valor alto de LPL en el páncreas, que podría predisponer al daño pancreático durante la hiperlipemia<sup>15</sup>. Se han propuesto distintos mecanismos posibles de acción de la pancreatitis: concentraciones elevadas de triglicéridos, déficit en la LPL, deficiencias

en las apoproteínas y efectos en los receptores de las lipoproteínas. Ninguna de estas posibilidades explica de forma consistente esta asociación clínica. Algunos autores consideran que concentraciones de triglicéridos superiores a 1.000 mg/dl es una causa y no un efecto de la pancreatitis. Miller<sup>16</sup>, además de considerar que la hipertrigliceridemia grave es causa de pancreatitis aguda, indica que el uso de dosis altas de antioxidantes puede ayudar a disminuir el número de brotes de pancreatitis cuando las concentraciones de triglicéridos no pueden ser controladas mediante otras medidas terapéuticas. Otros autores consideran que la hiperlipemia puede estar relacionada con la inflamación pancreática, pero no ser su causa. Sin embargo, consideran que concentraciones muy elevadas (superiores a 1.765 mg/dl) pueden ocasionar pancreatitis aguda<sup>17</sup>.

## SEPSIS

Los pacientes sépticos sufren un estado hipermetabólico que puede conducir a la elevación de los triglicéridos plasmáticos, mediada fundamentalmente por la liberación de hormonas hipercatabólicas. Aunque algunos autores refieren que los receptores  $\alpha$ -adrenérgicos y el factor de necrosis tumoral (TNF)  $\alpha$  pueden desempeñar un papel importante en la génesis de la hipertrigliceridemia<sup>18,19</sup>. Como principales manifestaciones clínicas asociadas con el metabolismo lipídico en pacientes con sepsis encontramos la hipertrigliceridemia y la esteatosis hepática.

La elevación de las concentraciones plasmáticas de triglicéridos en el paciente séptico se cree que se debe a una reducción del aclaramiento como consecuencia del descenso de la actividad de la LPL en los tejidos periféricos<sup>20</sup>. La causa de la esteatosis en situación de sepsis no está clara, pero se ha relacionado con una elevación de la síntesis hepática y con un aumento concomitante de la secreción de triglicéridos, lo que determina su almacenamiento progresivo en los hepatocitos.

En el grupo de pacientes sépticos, el riesgo de desarrollar hipertrigliceridemia cuando reciben NP es casi 5 veces superior<sup>11</sup>.

Los estudios experimentales llevados a cabo por Nonogaki et al<sup>19</sup>, en ratas sépticas con hipertrigliceridemia inducida por endotoxina, sugieren que el aumento de las concentraciones de triglicéridos plasmáticos podría tener un efecto protector sobre el huésped frente a las infecciones debidas a gérmenes gramnegativos y que cursan con endotoxemia. Se observó que las lipoproteínas tienen capacidad de unirse a las endotoxinas e incluso a los virus y reducir su capacidad infectiva, debido a un incremento de su aclaramiento hepático y, por tanto, a una disminución de la activación de los macrófagos y de la secreción de citocinas proinflamatorias, como las interleucinas 1 y 6 y el TNF- $\alpha$ <sup>21-23</sup>.

## HIPERGLUCEMIA

También es conocida la relación que existe entre el metabolismo de la glucosa y los lípidos. Las concentraciones plasmáticas de triglicéridos se incrementan debido a una producción hepática elevada de VLDL; esta liberación aumentada origina un incremento de la liberación hepática, no sólo de ácidos grasos libres sino también de insulina y glucosa.

Algunos estudios sugieren que la resistencia periférica a la insulina podría estar mediada por la presencia elevada de ácidos grasos libres procedentes de la lipólisis inducida por algunas de las hormonas contrarreguladoras<sup>24</sup>. Van den Berghe et al<sup>25,26</sup> abogan por una terapia intensiva de insulina exógena en infusión intravenosa continua hasta conseguir una normalización estricta de las concentraciones de glucosa en sangre (de 80 a 110 mg/dl). Esta terapia de insulinización agresiva también consigue una reducción sustancial en las concentraciones circulantes de ácidos grasos libres, debido a que la insulina inhibe directamente la lipólisis<sup>24</sup>.

## EMULSIONES LIPÍDICAS

La introducción de las emulsiones lipídicas en NP en los años setenta permitió reducir las complicaciones metabólicas asociadas a la sobrecarga de hidratos de carbono, reducir el riesgo de esteatosis hepática y disminuir el cociente respiratorio.

Las emulsiones de triglicéridos de cadena larga con patrón de soja fueron las primeras que se utilizaron. Posteriormente se ha comercializado emulsiones lipídicas con patrón de aceite de oliva (un 80% de oliva/un 20% de soja). En ciertos trabajos se han descrito concentraciones más elevadas de triglicéridos en plasma<sup>27</sup> cuando se ha comparado con lípidos de patrón de soja. A pesar de ello, en diferentes estudios comparativos no se han podido establecer diferencias clínicas significativas de alteraciones hepáticas y/o hematológicas que pudieran relacionarse con sobrecarga grasa<sup>28-33</sup>.

El aclaramiento de las emulsiones de triglicéridos de cadena larga, independientemente de la cantidad administrada, está condicionado por una serie de características, como su insolubilidad en el agua, que su oxidación no es siempre completa y su contenido en emulgente.

Las emulsiones que incorporan triglicéridos de cadena media no presentan algunos de estos condicionantes, ya que estos triglicéridos, además de una solubilidad mayor en agua, presentan una hidrólisis más fácil y rápida. A diferencia de los triglicéridos de cadena larga, en el proceso de hidrólisis de los triglicéridos de cadena media, la LPL de tejidos periféricos y la lipasa hepática no necesitan apoproteína C-II<sup>13</sup>, y los triglicéridos pueden ser

hidrolizados con concentraciones bajas de albúmina<sup>14</sup>, principal transportador de ácidos grasos libres.

A su vez, presentan un metabolismo intracelular sencillo, con alto grado de oxidación y con una tendencia escasa a incorporarse a los lípidos tisulares. Los ácidos grasos de cadena media hidrolizados no se activan como ésteres de coenzima A en citosol y, por tanto, no se resintetizan. Estas características explican que las emulsiones lipídicas que contienen triglicéridos de cadena media presentan un aclaramiento plasmático más rápido que los de cadena larga<sup>34,35</sup>.

Las primeras emulsiones de triglicéridos de cadena media eran mezclas físicas con triglicéridos de cadena larga (50:50). Recientemente, se han comercializado moléculas de triglicéridos modificadas por hidrólisis previa y posterior reesterificación en la misma molécula de triglicéridos de cadena media y de cadena larga, conocidos como triglicéridos estructurados. Estas emulsiones presentan algunas diferencias respecto de las mezclas físicas que mejoran su aclaramiento plasmático: poseen un contenido ponderal mayor de triglicéridos de cadena media (el 64 frente al 50% p/p), su eliminación es más rápida y la liberación de ácidos grasos de cadena media es más sostenida<sup>36</sup>.

Chacón et al<sup>37</sup> estudiaron las repercusiones clínicas de 2 emulsiones lipídicas en 12 pacientes sépticos: Intralipid® 20% (triglicéridos de cadena larga) en el primer grupo y Lipofundina® 20% (mezcla física de triglicéridos de cadena larga y media) en el segundo. En este estudio se encontró el colesterol transportado por VLDL y los triglicéridos transportados por LDL significativamente más elevados en el grupo que recibió Lipofundina®.

Otro factor que puede condicionar el aclaramiento plasmático de las emulsiones lipídicas son los emulgentes utilizados y la relación fosfolípidos/triglicéridos<sup>38</sup>. El contenido relativo de fosfolípidos en las emulsiones lipídicas excede al de los quilomicrones, diferencia particularmente marcada en las emulsiones al 10%. Además se sabe que relaciones elevadas de fosfolípidos/triglicéridos se asocian más a hipertrigliceridemia.

Las emulsiones lipídicas convencionales al 10% contienen 12 g de lecitina/100 g de grasa (R = 0,12). Las emulsiones al 20% contienen la misma cantidad de emulgente (12 g/100 g de grasa) por lo que la proporción es menor (R = 0,06). Posteriormente se han comercializado emulsiones al 10%, con 6 g de lecitina/100 g de grasa, conocidas comercialmente como emulsiones PLR. Estos 2 tipos de emulsiones, al 20% y las llamadas PLR, poseen una relación fosfolípidos/triglicéridos similar a la de los quilomicrones naturales (R = 0,04-0,06). Presentan la mitad de liposomas y son de menor diámetro que las emulsiones convencionales al 10%, lo que les confiere una vida media menor. Además, muestran una ausencia de lipoproteínas no fisiológicas. Las



emulsiones convencionales al 10% extraen colesterol libre de las lipoproteínas plasmáticas y de las membranas celulares, generándose la lipoproteína X que compite con los quilomicrones por la LPL. El resultado es una disminución de la lipólisis y un incremento de los triglicéridos plasmáticos<sup>38</sup>.

Las emulsiones con patrón de soja al 30% tienen 4 g de lecitina por cada 100 g de triglicérido ( $R = 0,04$ ). García de Lorenzo et al<sup>39</sup> compararon a pacientes traumáticos y sépticos (90 casos) distribuidos en 2 grupos, a los que se infundió triglicéridos de cadena larga al 30 y al 20%. Los autores observaron concentraciones similares de triglicéridos plasmáticos durante los días de estudio, mientras que el contenido en colesterol y fosfolípidos transportados por la VLDL fue superior en los pacientes perfundidos con triglicéridos de cadena larga al 20%.

Según lo expuesto, el riesgo de aparición de hipertrigliceridemia dependería del tipo de emulsión utilizada (triglicéridos de cadena larga, de cadena media o estructurados), el patrón de aceite utilizado (soja/oliva) y la cantidad de emulgente que contienen.

## FÁRMACOS

Hay determinados fármacos que se relacionan con alteraciones de las concentraciones plasmáticas de triglicéridos. Ciertos fármacos, como la noradrenalina, la dopamina o la dobutamina, disminuyen la acción de la LPL, mientras que otros, como la heparina o los fibratos, la activan. Fármacos como la hidroclorotiazida, el propranolol y el atenolol incrementan las cifras de lipoproteínas y de triglicéridos en cantidades variables. Los glucocorticoides utilizados a dosis superiores a 0,4 mg/kg/día o en tratamientos prolongados producen un incremento de los triglicéridos del 40%. Los inmunosupresores, como la ciclosporina y el sirolimus, también se relacionan con una disminución de la actividad de la LPL, con un incremento de los valores de LDL y triglicéridos.

Entre los fármacos utilizados en pacientes con NP y que se relacionan con alteraciones del aclaramiento plasmático de los triglicéridos cabe destacar los glucocorticoides, la heparina, el propofol y la ciclosporina.

La administración prolongada o de dosis altas de glucocorticoides se relaciona con una elevada incidencia de hiperlipemias<sup>40-42</sup>.

Algunos de los efectos documentados de los glucocorticoides sobre el perfil plasmático de los lípidos incluyen: incremento de las concentraciones de colesterol total, triglicéridos, LDL y VLDL<sup>41</sup>.

La patogenia de la dislipemia asociada a glucocorticoides parece ser de origen multifactorial. Entre las causas probables descritas encontramos la disminución de la actividad enzimática de la LPL y el estado de hiperinsulinemia inherente a la terapia

corticoidea, que puede incrementar la producción de VLDL y alterar la recaptación del receptor de las LDL<sup>40</sup>.

En humanos, la ciclosporina se asocia a un aumento de la fracción de colesterol de las LDL y de los triglicéridos. A pesar de que el uso concomitante de otros tratamientos, como los glucocorticoides, puede complicar esta situación, la evidencia clínica implica a la ciclosporina también como agente causante. Algunos autores observan un efecto inverso entre las concentraciones de ciclosporina y las de lipoproteína(a) en pacientes con trasplante renal, y sugieren que esta asociación es independiente del tratamiento con prednisona, de las concentraciones séricas de creatinina, de la proteinuria y del tiempo pasado desde el trasplante<sup>43</sup>.

Sin embargo, en otro estudio realizado en 281 pacientes transplantados renales la ciclosporina no fue causa de hiperlipemia<sup>44</sup>.

El propofol está formulado en una emulsión de aceite de soja (triglicéridos de cadena larga al 10%) que aporta 0,1 g de lípidos por cada mililitro y su uso se ha asociado a hipertrigliceridemia<sup>45-48</sup>.

En pacientes con NP, si se administra simultáneamente sedación con propofol, la carga lipídica aumenta y puede exceder la capacidad máxima de aclaramiento de la emulsión lipídica exógena. Para reducir el riesgo de hipertrigliceridemia, el contenido calórico de la infusión de propofol debe incluirse en el cálculo de los requerimientos de lípidos en pacientes que reciben NP o nutrición enteral.

En la serie publicada por Llop et al<sup>11</sup> la administración de propofol no se asoció a hipertrigliceridemia. La causa puede ser por el aporte relativamente bajo de lípidos perfundidos a través del propofol y al hecho que la cantidad de lípido aportado por el propofol se sumó a la cantidad total de lípidos aportados por vía parenteral.

En cambio, en ese mismo estudio<sup>11</sup>, los autores observan que la administración de heparina a dosis superiores a 3 mg/kg/día tiene efecto protector. Los pacientes con trombosis venosa profunda tratados con heparina muestran una tolerancia mejor a la administración por vía intravenosa de lípidos. La concentración plasmática de triglicéridos disminuye durante el tratamiento con heparina, y después de la interrupción de la infusión de heparina, las concentraciones plasmáticas vuelven lentamente a la normalidad<sup>2</sup>. No obstante, el hecho de que la administración de heparina a dosis elevadas se asocie a valores bajos de triglicéridos no indica que esté exenta de los problemas asociados a sobrecarga grasa (el descenso de triglicéridos plasmáticos no indica forzosamente un aclaramiento de ácidos grasos en sangre).

La heparina activa y libera la LPL presente en la superficie del endotelio y, cuando se administra junto con lípidos por vía intravenosa, provoca un

incremento de la LPL y de las concentraciones de ácidos grasos libres. Esto podría ser positivo, pero en algunos pacientes con concentraciones elevadas de ácidos grasos en sangre, el incremento de la lipólisis podría incrementar aún más las concentraciones de ácidos grasos. Las heparinas de bajo peso molecular podrían ser una buena alternativa en estas situaciones, ya que su efecto sobre la lipólisis es mucho menor que el de las heparinas no fraccionadas<sup>2</sup>.

A partir de los datos aportados en los diferentes trabajos revisados se pone claramente en evidencia que la aparición de hipertrigliceridemia en pacientes con NP es multifactorial. Por ello, a pesar de que se realice un aporte bajo de lípidos en pacientes con NP existen diversas situaciones clínicas que pueden provocar hipertrigliceridemia y, por tanto, problemas asociados a la sobrecarga lipídica. En situaciones como insuficiencia renal, pancreatitis, sepsis o en los pacientes a los que se les administre de manera concomitante fármacos como glucocorticoides a dosis altas este riesgo es especialmente elevado, y es importante revisar los protocolos de administración de lípidos por vía intravenosa y realizar una monitorización cuidadosa de las concentraciones plasmáticas de triglicéridos.

## BIBLIOGRAFÍA

- Miles JM, Park Y, Harris WS. Lipoprotein lipase and triglyceride-rich lipoprotein metabolism. *Nutr Clin Practice*. 2001;16: 273-9.
- Goulet O. Lipid emulsions: dosage and monitoring. Education and critical practice program. 23 ESPEN Congress; Munich; 2001; p. 87-93.
- Trujillo EB, Young LS, Chertow GM, Randall S, Clemons T, Jacobs DO, et al. Metabolic and monetary costs of avoidable parenteral nutrition use. *J Parenter Enteral Nutr*. 1999;23:109-13.
- Desport JC, Pelagatti V, Hoedt B, Lagarde A, Courat L, Sautereau D, et al. Utilisation d'un mélange de triglicérides chaînes longues et chaînes moyennes pour la nutrition parentérale en un hôpital universitaire: résultats d'un audit interne. *Gastroenterol Clin Biol*. 1998;22:419-24.
- Rader DJ, Rosas S. Management of selected lipid abnormalities. Hypertriglyceridemia, low HDL cholesterol, lipoprotein(a). Thyroid and renal diseases, and post-transplantation. *Med Clin North Am*. 2000;84:43-61.
- Lindh A, Rossner S. Immediate intralipid clearance from plasma in critically ill patients after a single-dose injection. *Crit Care Med*. 1987;15:823-30.
- Parfrey P, Foley R. The clinical epidemiology of cardiac disease in chronic renal failure. *J Am S Nephrol*. 1999;10:1606-15.
- Crook MA. Lipid clearance and total parenteral nutrition: the importance of monitoring plasma lipids. *Nutrition*. 2000;16: 774-5.
- Hofbauer B, Friess H, Baczako K, Kisling P, Schilling M, Uhl W, et al. Hyperlipaemia intensifies the course of acute oedematous and acute necrotising pancreatitis in the rat. *Gut*. 1996; 38:753-8.
- Donahoo WT, Kosmiski LA, Eckel RH. Drugs causing dyslipoproteinemia. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1998;27: 677-97.
- Llop J, Sabin P, Garau M, Burgos R, Pérez M, Masso J, et al. The importance of clinical factors in parenteral nutrition-associated hypertriglyceridemia. *Clin Nutr*. 2003;22:577-83.
- Carpentier YA, Van Gossum A, Dubois DY, Deckelbaum RJ. Lipid metabolism in parenteral nutrition. En: Rombeau J, Caldwell MD, editors. *Clinical nutrition: parenteral nutrition*. 2nd ed. Filadelfia: WB Saunders Company; 1993. p. 34-74.
- Deckelbaum RJ, Carpentier Y, Olivecrona G, Moser A. Hydrolysis of medium *versus* long-chain triacylglycerol emulsion in pure and mixed intravenous lipid emulsions by purified lipoprotein lipases. *Clin Nutr*. 1986;5 Suppl:54.
- Deckelbaum RJ, Hamilton JA, Moser A, Bengtsson-Olivecrona G, Butbul E, Carpentier YA, et al. Medium-chain *versus* long-chain triacylglycerol emulsion hydrolysis by lipoprotein lipase and hepatic lipase: implications for the mechanisms of lipase action. *Biochemistry*. 1990;29:1136-42.
- Forston MR, Freedman SN. Clinical assessment of hyperlipidemic pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 1995;90:2134-9.
- Miller JP. Serum triglycerides, the liver and the pancreas. *Curr Opin Lipidol*. 2000;11:377-82.
- Díaz-Rubio M, Espinós A. Tratado de medicina interna. Madrid: Editorial Panamericana; 1994.
- Chajek-Shaul T, Friedman G, Stein O, Shiloni E, Etienne J, Stein Y. Mechanism of the hypertriglyceridemia induced by tumor necrosis factor administration to rats. *Biochim Biophys Acta*. 1989;1001:316-24.
- Nonogaki K, Moser AH, Feingold K, Grunfeld C. Alpha-adrenergic receptors mediate the hyperglycemia induced by endotoxin, but not tumor necrosis factor, in rats. *Endocrinology*. 1994;135:2644-50.
- Bessey PQ, Watters JM, Aoki TT, Wilmore DW. Combined hormonal infusion simulates the metabolic response to injury. *Ann Surg*. 1984;200:264-81.
- Harris HW, Grunfeld C, Feingold KR, Read TE, Kane JP, Jones AL, et al. Chylomicrons alter the fate of endotoxin, decreasing tumor necrosis factor release and preventing death. *J Clin Invest*. 1993;91:1028-34.
- Flegel WA, Baumstark MW, Weinstock Berg A, Northoff H. Prevention of endotoxin-induced monokine release by human low and high density lipoproteins and by apolipoprotein A-1. *Infect Immun*. 1993;61:5140-6.
- Feingold KR, Funk JL, Moser AH, Shigenaga JK, Rapp JH, Grunfeld C. Role for circulating lipoproteins in protection from endotoxin toxicity. *Infect Immun*. 1995;63:2041-6.
- McCowan KC, Malhotra A, Bistrian BR. Stress-induced hyperglycemia. *Crit Care Clin*. 2001;17:107-24.
- Van den Berghe G, Wouters PJ, Bouillon R, Weekers F, Verwaest C, Schetz M, et al. Outcome benefit of intensive insulin therapy in the critically ill: insulin dose *versus* glycemic control. *Crit Care Med*. 2003;31:359-66.
- Van den Berghe G, Wouters PJ, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M, et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med*. 2001;345:1359-67.
- Burgos R, Chacón P, Jiménez, Zuazu P, Navarrete E, Sabin P, et al. Role of fat emulsions in lipid metabolism in bone marrow transplant. *Clin Nutr*. 2001;20 Suppl:6.
- De Francesco A, Balzola FA, Come A, Le Brun A, Evard D, Atlan P, et al. Long-term safety of home parenteral nutrition (HPN) with a new olive oil-based lipid emulsion (LE): a randomized, double-blind, comparative trial. *Clin Nutr*. 1999;18 Suppl:48.
- Balzola F. Olive oil: Clinoleic® a new lipid concept in parenteral nutrition. Satellite Symposium 20th Annual Meeting of ESPEN; Nice; 1998; p. 9-14.
- Beaufrère B. Efficacité nutritionnelle et métabolique de Clinoléic n.r. 20%. *Nutr Clin Métabol. Laboratoire de Nutrition Humaine, Clermont-Ferrand*. 1996;Suppl:29-31.

31. Brouwer CB, De Bruin TWA, Jansen H, Erkelens W. Different clearance of intravenously administered olive oil and soybean-oil emulsions: role of hepatic lipase. *Am J Clin Nutr.* 1993;57: 533-9.
32. Erkelens W, Brouwer CB, De Bruin TWA. Cinétique d'emulsions injectables à base d'huile d'olive et d'huile de soja (en perfusion intraveineuse) chez l'homme. *Nutr Clin Métabol.* 1996;10 Suppl:15-20.
33. Masini JP, Fichelle A, Pescio M, Béréziat G, Desmonts JM. Tolérance clinique et biologique et effets sur paramètres lipidiques de clinoléic n.r. comparé à l'innalipide n.r. chez des patients de réanimation chirurgicale. *Nutr Clin Métabol.* 1996;10 Suppl:21-4.
34. Dennison AR, Ball M, Hands LJ, Crowe PJ, Watkins RM, Kettlewell M. Total parenteral nutrition using conventional and medium-chain triglycerids: effect on liver function tests, complement, and nitrogen balance. *J Parenter Enteral Nutr.* 1988; 12:15-9.
35. Wicklmayr M, Rett K, Dietze G, Mehnert H. Comparison of metabolic clearance rates of MCT/LCT and LCT emulsions in diabetics. *J Parenter Enteral Nutr.* 1988;12:68-71.
36. Kruijmel JW, Naber AJH, Van der Vliet JA, Carneheim C, Katan MB, Jansen JB, et al. Postoperative patients, utilize structured triglycerides more effectively than a physical mixture of medium and long-chain triglycerides. *J Parenter Enter Nutr.* 1997;21:S6.
37. Chacón MP, Jiménez G, Salvadó J, Sabin P, Pascual C, Planas M. The effect of fatty emulsions with distinct triglyceride compositions on the lipid metabolism of septic patient. *Nutr Hosp.* 2000;15:13-7.
38. Carpentier, YA. Intravascular metabolism of fat emulsions. *Clin Nutr.* 1989;8:115-25.
39. García de Lorenzo A, Planas M, Bonet A, Jiménez FJ, Sánchez JM, Ordoñez J, et al. Emulsions with different phospholipid/triglyceride ratio in septic and traumatic patients: a multicenter study. *Crit Care Med.* 1997;25:A80.
40. Chan JCN, Cockram CS. Disorders of metabolism. En: Davies DM, editor. *Textbook of adverse drug reactions.* 4th ed. New York: Oxford Medical Publications; 1991.
41. Koda-Kimble MA, Young LL, editors. *Applied therapeutics: the clinical use of drugs.* Vancouver: Applied Therapeutics; 1992.
42. Stone NJ. Secondary causes of hyperlipidemia. *Med Clin North Am.* 1994;78:117-41.
43. Senti M, Puig JM, Lloveras J, Aubo C, Mir M, Barbosa F, et al. Effect of cyclosporine on serum lipoproteina (a) levels in renal transplant recipients. *Transplant Proc.* 1997;29:2404-5.
44. Traindl O, Reading S, Franz M, Pohanka E, Pidlich J, Kovarik J, et al. Cyclosporin A does not cause hyperlipidemia in kidney graft recipients. *Clin Transplant.* 1991;5:265-7.
45. Carrasco G, Molina R, Costa J, Soler JM, Cabre L. Propofol *versus* Midazolam in short, medium, and long term sedation of critically ill patients. A cost-benefit analysis. *Chest.* 1993;103:557-64.
46. Mateu J, Barrachina F. Hypertriglyceridemia associated with propofol sedation in critically ill patients. *Intensive Care Med.* 1996;22:83-5.
47. Miller LJ. Propofol for the long-term sedation of a critically ill patient. *Am J Crit Care.* 1997;7:73-6.
48. Barr J. Propofol: a new drug for sedation in the intensive care unit. *Int Anesthesiol Clin.* 1995;33:131-54.