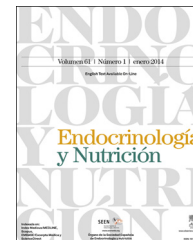




Endocrinología y Nutrición

www.elsevier.es/endo



REVISIÓN BREVE

Hepatopatía asociada a nutrición parenteral y emulsiones lipídicas



Ana Zugasti Murillo^{a,*}, Estrella Petrina Jáuregui^a y Javier Elizondo Armendáriz^b

^a Sección de Nutrición Clínica y Dietética, Complejo Hospitalario de Navarra, Pamplona, España

^b Servicio de Farmacia, Complejo Hospitalario de Navarra, Pamplona, España

Recibido el 24 de noviembre de 2014; aceptado el 13 de marzo de 2015

Disponible en Internet el 14 de mayo de 2015

PALABRAS CLAVE

Hepatopatía asociada
a nutrición
parenteral;
Emulsión lipídica
ácidos grasos
omega-3;
Omegaven

KEYWORDS

Parenteral nutrition
associated liver
disease;
Fish oil-based lipid
emulsion;
Omegaven

Resumen La afectación de la función hepática asociada con la nutrición parenteral es un problema especialmente importante en los pacientes que precisan este tipo de soporte nutricional durante un tiempo prolongado. La prevalencia es muy variable según las series, y se presenta clínicamente de forma distinta en adultos y en niños. Su etiología no está bien definida y se contempla la participación de varios factores al mismo tiempo. Cuando se detecta un nivel de bilirrubina > 2 mg/dl durante un período prolongado se deben descartar otras causas de hepatopatía y minimizar los factores de riesgo.

La composición de las emulsiones lipídicas empleadas en la nutrición parenteral es uno de los factores relacionados con la alteración de la función hepática. En este artículo se revisan los distintos tipos de emulsiones lipídicas, así como los posibles beneficios de las fórmulas enriquecidas con ácidos grasos omega-3.

© 2014 SEEN. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Parenteral nutrition-associated liver disease and lipid emulsions

Abstract Parenteral nutrition-associated liver disease (PNALD) is a particularly important problem in patients who need this type of nutritional support for a long time. Prevalence of the condition is highly variable depending on the series, and its clinical presentation is different in adults and children. The etiology of PNALD is not well defined, and participation of several factors at the same time has been suggested. When a bilirubin level >2 mg/dl is detected for a long time, other causes of liver disease should be ruled out and risk factors should be minimized.

The composition of lipid emulsions used in parenteral nutrition is one of the factors related to PNALD. This article reviews the different types of lipid emulsions and the potential benefits of emulsions enriched with omega-3 fatty acids.

© 2014 SEEN. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Véase contenido relacionado en DOI:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.endonu.2015.03.002>

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: ana.zugasti.murillo@cfnavarra.es (A. Zugasti Murillo).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.endonu.2015.03.008>

1575-0922/© 2014 SEEN. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Introducción

La primera emulsión lipídica segura, todavía disponible en el mercado, fue desarrollada en 1961 y está compuesta por aceite de soja y lecitina de huevo. A partir de esa fecha las emulsiones lipídicas entran a formar parte de la nutrición parenteral (NPT). Una década después se mezclan estas emulsiones con el resto de nutrientes, en el conocido método «todo en uno» vigente en la actualidad.

La última generación de estas emulsiones incluye fórmulas enriquecidas con aceite de pescado, a base de ácidos grasos omega-3 (AGW3), y con una menor concentración de ácidos grasos omega-6 (AGW6), principal componente de las emulsiones clásicas.

El tratamiento clásico de la hepatopatía asociada a la NPT (HANP) incluye minimizar la duración de la NPT y administrarla de forma cíclica, detectar y tratar precozmente la sepsis de catéter, iniciar la alimentación enteral tan pronto como sea posible, la administración de ácido ursodeoxicólico para disminuir la viscosidad de la bilis y de antibióticos para evitar el sobrecrecimiento bacteriano, así como un correcto aporte de macro y micronutrientes en la NPT.

Existen datos en la literatura para suponer que la suplementación nutricional con aceite de pescado podría modificar la respuesta inflamatoria, y algunos autores han obtenido resultados positivos con respecto al uso de emulsiones lipídicas con alto aporte de AGW3 en el tratamiento de la HANP tanto en niños como en adultos.

Alteraciones hepáticas asociadas a la nutrición parenteral

La administración de NPT se ha asociado a alteraciones hepáticas, como esteatosis, esteatohepatitis, fibrosis, cirrosis y alteraciones biliares, como colestasis, colelitiasis y colecistitis^{1,2}. La prevalencia de estas alteraciones se puede presentar en el 25-100% de los pacientes adultos que reciben NPT³. En estudios españoles su prevalencia en pacientes críticos con NPT fue del 30%, y en pacientes con NPT domiciliaria fue de 36%⁴. Si la afectación hepática progresa puede llevar a una cirrosis y obligar a plantear un trasplante hepático-intestinal.

Su diagnóstico está basado principalmente en el análisis de los valores de bilirrubina y enzimas hepáticas, aunque los puntos de corte de estos marcadores pueden variar de un centro o estudio a otro⁵.

Además, la correlación entre las alteraciones en estas pruebas de laboratorio y los hallazgos histopatológicos de biopsias hepáticas es baja². La etiología de estas alteraciones no está bien dilucidada aún, y se cree multifactorial^{1,6}. Estas alteraciones se han relacionado con factores asociados tanto a la propia NPT, como son duración de la terapia, sobrecarga calórica, sobrecarga de hidratos de carbono, sobrecarga o deficiencia de aminoácidos, deficiencia de carnitina, de colina o de taurina, excesiva administración de manganeso y cobre e infusión continua, como a factores asociados al paciente como son la enfermedad de base, sepsis, sobrecrecimiento bacteriano intestinal, presencia de síndrome de intestino corto, falta de estimulación enteral e hipersensibilismo^{3,6}.

En relación con los lípidos de la NPT 4 factores se han relacionado con la disfunción hepática:

- **Dosis lipídica:** tanto el déficit de ácidos grasos esenciales como un aporte excesivo pueden causar daño hepático. Dosis de lípidos > 1 g/kg/d se asocia con un aumento importante de las alteraciones hepáticas y con un riesgo relativo entre 2-5 veces superior de sufrir algún tipo de alteración hepática grave^{3,6}. Esta dosificación se ha incorporado a las directrices europeas actuales como valor que no hay que sobrepasar⁷. Se recomienda administrar un mínimo de 2-4% de las calorías totales como ácido linoleico para evitar déficit. También parece importante la relación calórica hidratos de carbono: lípidos, que se recomienda no supere el 60:40 en pacientes domiciliarios⁷. El mecanismo por el que se produce la toxicidad relacionada con la dosis lipídica no está claro, pero se podría deber a alteraciones en los macrófagos hepáticos, la eliminación biliar de fosfolípidos o el bloqueo de la capacidad hepática para movilizar lípidos⁶.
- **Composición lipídica:** las emulsiones lipídicas basadas en aceite de soja, con alto contenido en AGW6, se han asociado a mayor toxicidad hepática, especialmente cuando se usan durante largos periodos^{3,6,7}. Para disminuir esta toxicidad se ha propuesto el uso alternativo de emulsiones lipídicas con menor contenido de AGW6, como son las compuestas por mezclas de triglicéridos de cadena media (TCM) y larga (TCL), las basadas en aceite de oliva, las que contienen AGW3^{3,6,8} o incluso solo el aporte de lípidos en forma de AGW3⁹.
- **Fitosterolemia:** las emulsiones lipídicas son mayoritariamente de origen vegetal y contienen fitosteroles en cantidades considerables^{3,6,10}. Estos fitosteroles se han relacionado con la toxicidad hepática de la NPT, ya que se considera que pueden alterar la producción de colesterol y ácidos biliares y contribuir a la colestasis^{3,10}.
- **α -tocoferol:** podría actuar como potente antioxidante en casos de esteatosis, protegiendo al hígado del daño oxidativo. Las fórmulas enriquecidas con AGW3 tienen mayor cantidad de α -tocoferol que las derivadas de la soja.

Tipos de emulsiones lipídicas (tabla 1)

Hasta hoy se han sucedido 3 generaciones de emulsiones lipídicas intravenosas¹¹. El perfil de ácidos grasos que contienen ha evolucionado según se ha ido teniendo más conocimiento de su metabolismo, así como de su importancia en la regulación de los procesos desencadenados por la agresión y la inmunidad.

Primera generación (basadas en aceite de soja o cártamo, Intralipid®)

Fueron las primeras emulsiones lipídicas comercializadas (1961), derivadas de aceite de soja y que contienen sólo triglicéridos de cadena larga ([TCL] 16-18 átomos de carbono). Inicialmente su finalidad era proporcionar ácidos grasos esenciales para evitar su déficit y posteriormente se aceptaron como una fuente concentrada de energía¹¹. Su composición contiene una alta proporción, aproximadamente un 50-60%, de AGW6, principalmente linoleico, ácido

Tabla 1 Características de emulsiones lipídicas

Nombre comercial	Intralipid®	Lipofundina® MCT/LCT	Clinoleic® 20%	Structolipid®	Lipoplus®	SMOFLipid®	Omegaven®
Tipo emulsión	Soja	Mezcla física MCT/LCT	Oliva/soja	Mezcla química MCT/LCT	Soja/MCT/ w3-MSF	Soja/MCT/ oliva/ w3-SMOF	Pescado
<i>Generación</i>	1. ^a	2. ^a	2. ^a	2. ^a	3. ^a	3. ^a	3. ^a
<i>Origen aceite %</i>							
Soja	100	50	20	64	40	30	0
Coco	0	50	0	36	50	30	0
Oliva	0	0	80	0	0	25	0
Pescado	0	0	0	0	10	15	100
<i>Concentración w3 (g/l)</i>					4,5	15,5	37,3
<i>Relación w6:w3</i>	7:1	7:1	9:1	7:1	2,7:1	2,5:1	1:8
<i>Linoleico</i>	44-62	27	18,5	35	25,7	21,4	4,4
<i>α linolénico</i>	4-11	4	2	5	3,4	2,5	1,8
<i>α tocoferol mg/l</i>	38	85 ± 20	32	6,9	190 ± 30	200	150-296
<i>EPA</i>	0	0	0	0	3,7	3	19,2
<i>DHA</i>	0	0	0	0	2,5	2	12,1
<i>Fitoesteroides mg/l</i>	348	ND	327 ± 8	ND	ND	47,6	0

DHA: ácido docosahexaenoico; EPA: ácido icosa-pentanoico; LCT: triglicéridos de cadena larga; MCT: triglicéridos de cadena media; MSF: MCT/soja/pescado; SMOF: soja/MCT/oliva/pescado.

graso esencial. Las observaciones acumuladas sobre efectos adversos derivados del alto porcentaje de AGW6 de estas primeras emulsiones lipídicas condujeron a la necesidad de desarrollar nuevas emulsiones con mucho menor contenido en este tipo de grasas.

Segunda generación (desarrolladas para disminuir el aporte de AGW6 de las de primera generación; mezcla con triglicéridos de cadena media y de cadena larga)

Desde 1984 se encuentran en uso clínico las emulsiones con 50% de TCM. Los TCM poseen entre 6 y 12 átomos de carbono y se hallan principalmente en el aceite de coco. Se oxidan con facilidad e ingresan en la mitocondria sin requerir carnitina. Por ello, se encuentran más rápidamente disponibles para los tejidos que las emulsiones con TCL y se los considera inmunológicamente neutrales. Al ser ácidos grasos saturados son resistentes a la peroxidación lipídica¹², no participan en la síntesis de eicosanoides⁸, no son almacenados como triglicéridos y tienen un efecto cetogénico^{8,13,14}.

Emulsiones lipídicas basadas en una mezcla física de aceite de soja y triglicéridos de cadena media (Lipofundina®)

Cronológicamente esta emulsión es la que apareció después de las de primera generación. Se compone de una mezcla al 50% de aceite de soja y 50% de aceite de coco o de palma que contiene una altísima proporción de TCM¹⁰.

Emulsiones lipídicas basadas en aceite de soja y de oliva (Clinoleic®)

Otra solución para reducir el contenido de AGW6 fue la de basar la emulsión en aceite de oliva (80%), complementado el aporte de AGE con aceite de soja (20%). Esta

emulsión contiene como componente mayoritario el ácido oleico, monoinsaturado de la familia omega-9 (AGW9) y le conferiría ciertas ventajas teóricas como es la resistencia a la peroxidación lipídica, un efecto que se considera neutral y poco tóxico sobre el sistema inmunitario, y menor generación de mediadores celulares proinflamatorios^{8,12,13}. Se ha postulado también que algunos compuestos fenólicos contenidos en el aceite de oliva podrían proporcionar ventajas adicionales como antioxidantes y antiinflamatorios¹⁵.

Emulsiones lipídicas basadas en una mezcla química de aceite de soja y triglicéridos de cadena media. Lípidos estructurados (Structolipid®)

Son emulsiones compuestas de lípidos sintéticos obtenidos a través de la hidrólisis de aceite de soja y aceite de coco, equivalente a aceite de soja 64% y aceite de coco 34%, y reesterificación posterior al azar. El resultado es una grasa que contiene TCL y TCM en el mismo glicerol y en una proporción resultante equimolecular^{8,12,16}. Parece que las alteraciones hepáticas¹⁷ y sobre el sistema inmunitario¹² serían menores que las de las emulsiones de mezcla física o de soja.

Tercera generación

Incorporación de AGW3 en emulsiones de generaciones previas, disminuyendo el aporte de AGW6, para modular positivamente la inflamación y la inmunosupresión. Esta generación se orienta claramente a buscar un efecto farmakonutrientes.

Dosis de AGW3 > 0,05 g/kg/día ya podrían producir beneficios y dosis de 0,14-0,30 g/kg/día serían óptimas¹⁸, aunque también hacen falta más estudios para confirmar estos resultados.

En cuanto a seguridad estas emulsiones se consideran seguras y no se han reportado efectos adversos significativos^{8,13,19}, e incluso han mejorado o revertido la toxicidad hepática de la NPT⁹.

Actualmente en España hay comercializadas 2 emulsiones que contienen aceite de pescado:

Emulsiones lipídicas basadas en aceite de soja, triglicéridos de cadena media y aceite de pescado: emulsiones MSF (Lipoplus®)

Emulsión basada en la de segunda generación de mezcla física de aceite de soja y TCM, sustituyendo parte de soja por aceite de pescado para conseguir una concentración final de 40%, 50% y 10% respectivamente. Se ha estudiado que esta emulsión aumenta el contenido de eicosapentanoico (EPA) y docosahexaenoico (DHA) en los fosfolípidos plasmáticos y en las membranas eritrocitarias y modula la producción de leucotrienos proinflamatorios¹⁹ sin repercusiones negativas en intercambio gaseoso o en hemodinamia.

Emulsiones lipídicas basadas en aceite de soja, triglicéridos de cadena media, aceite de oliva y aceite de pescado: emulsiones SMOF (SMOFlipid®)

Está basada en una mezcla física de aceites de soja, TCM, oliva y pescado en proporciones 30%, 30%, 25% y 15% respectivamente. Este es un nuevo concepto de emulsión que combina las condiciones de una emulsión «ideal» a la luz de los conocimientos actuales, con una composición de ácidos grasos balanceada y más fisiológica y una ratio ω -6/ ω -3 dentro del rango óptimo^{8,19}. Esta emulsión se metaboliza un 40% más rápido que las de soja.

El aumento de los niveles plasmáticos de AGW3, junto con la disminución de los de AGW6, reduce las concentraciones de mediadores proinflamatorios, tiene impacto neutro en variables inflamatorias e inmunitarias, y en varios estudios clínicos ha presentado reducción de la estancia hospitalaria, así como la mortalidad y los días de ventilación mecánica en pacientes críticos^{8,12,13,20}.

Omegaven® (no comercializado en España)

Emulsión 100% derivada de aceite de pescado ultrarrefinado, disponible en el mercado desde 1998. Se aconseja su administración junto con otras emulsiones lipídicas y a una dosis máxima de 1-2 ml/kg peso. En el año 2005 se publicó el primer caso de uso exclusivo de este producto en un paciente con alergia a la soja, para evitar el déficit de AGE²¹.

Emulsiones exclusivas de ácidos grasos omega 3 y mejoría de la hepatopatía asociada a la nutrición parenteral

En los últimos años se han publicado varios artículos relacionados con la mejoría de HANP con el uso de Omegaven® (como suplemento de otra emulsión lipídica o como fórmula única), tanto en niños²²⁻²⁵ como en adultos²⁶⁻³⁰. En los casos de los pacientes adultos la mejoría de la función hepática se ha constatado en un breve período de tiempo (4-8 semanas), sin llegar a tener datos más allá de 16 meses de evolución²⁹.

La paciente presentada por Jurewitsch et al.²⁶ recibió en una primera pauta una mezcla de emulsión de soja junto con Omegaven® (0,25 g/kg/d) durante 4 semanas.

Ante la estabilización en las cifras de bilirrubina se mantuvo exclusivamente con Omegaven®, a la misma dosis, con normalización de los niveles de bilirrubina a las 16 semanas, disminución de la hepatomegalia y desaparición de colestasis en la biopsia realizada a los 5 meses de iniciar el tratamiento.

Xu et al.²⁷ presentaron una serie de 15 adultos (9 mujeres y 6 varones) en la que se sustituyó una emulsión de aceite de soja y TCM por Omegaven® (0,15-2 g/kg/d, máximo 10 g/d) durante un período de 2 meses. El 80% de los sujetos normalizaron los valores de bilirrubina esterificada en las primeras 4 semanas, junto con disminución de la colestasis y la inflamación en las biopsias.

Burns et al.²⁸ sustituyeron en una paciente una emulsión exclusiva de aceite de soja por Omegaven® (1 g/kg, 5 días/semana), con mejoría analítica a las 5 semanas y normalización de cifras de bilirrubina a las 8. Estos resultados se mantenían a las 29 semanas.

Venecourt et al.²⁹ presentaron un paciente que recibía una emulsión de aceite de soja y de oliva, y que presentó descenso de cifras de bilirrubina (a las 8 semanas) y normalización de transaminasas (a las 10 semanas) tras cambio por Omegaven® (1 g/kg, 6 días/semana).

La serie más reciente publicada por Pastor-Clerigues et al.³⁰ aporta datos sobre el efecto antiinflamatorio y antifibrótico de Omegaven® administrado a 2 pacientes durante un período de 4 meses (1 g/kg, 5 días/semana), con reaparición de alteración funcional hepática al suspender esta emulsión y administrar otra con mezcla de aceite de soja, TCM, aceite de oliva y de pescado.

Conclusiones

Los pacientes diagnosticados de HANP tienen un porcentaje elevado de mortalidad, en el contexto de cirrosis/fallo hepático, si no es posible suspender la NPT o someterse a un trasplante hepático-intestinal. Por tanto, es especialmente importante la comprensión de todos los mecanismos implicados en el desarrollo de esta enfermedad y encontrar terapias eficaces y seguras. En los últimos años ha aumentado el interés en el tratamiento y la prevención con fórmulas lipídicas enriquecidas con AGW3. Se desconoce el mecanismo exacto, pero podría ser debido a la disminución de la apoptosis hepática por el efecto del ácido EPA y del DHA presentes en este tipo de fórmulas, con un papel antiinflamatorio fundamental, y el menor aporte de AGW6.

Nuestro caso³¹, tratado exclusivamente con AGW3 durante 50 semanas, es el de mayor tiempo de tratamiento con Omegaven® comunicado en España, y consideramos que puede dar pie a un nuevo enfoque en el tratamiento de pacientes con HANP. La mejoría analítica ha sido importante, pero es más destacable el cambio en la dirección del flujo portal detectado en pruebas de imagen, como dato indirecto de mejoría de la hipertensión portal. Durante el período de seguimiento no se ha detectado déficit de ácidos grasos esenciales.

Series más amplias y períodos de seguimiento más largos nos aportarán más información sobre el porcentaje ideal de AGW3 y AGW6 y la dosis que se debe aportar en la NPT para cubrir los requerimientos nutricionales y evitar complicaciones a nivel hepático.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Hartl WH, Jauch KW, Parhofer K, Rittler P. Complications and monitoring—Guidelines on parenteral nutrition, chapter 11. *Ger Med Sci*. 2009;7: Doc 1.
- Moreno Villares JM. Complicaciones hepáticas asociadas al uso de nutrición parenteral. *Nutr Hosp*. 2008;23 Suppl 2:25–33.
- Kumpf VJ. Parenteral nutrition-associated liver disease in adult and pediatric patients. *Nutr Clin Pract*. 2006;21:279–90.
- Grau T, Bonet A, Rubio M, Mateo D, Farre M, Acosta JA, et al. Liver dysfunction associated with artificial nutrition in critically ill patients. *Crit Care*. 2007;11:R10.
- Stehle P. Development of liver dysfunction under artificial nutrition: A reason to modify nutrition therapy in the intensive care unit? *Crit Care*. 2007;11:112.
- Lloyd DA, Gabe SM. Managing liver dysfunction in parenteral nutrition. *Proc Nutr Soc*. 2007;66:530–8.
- Staun M, Pironi L, Bozzetti F, Baxter J, Forbes A, Joly F, et al. ESPEN guidelines on parenteral nutrition: Home parenteral nutrition (HPN) in adult patients. *Clin Nutr*. 2009;28:467–79.
- Waitzberg DL, Torrinhas RS, Jacintho TM. New parenteral lipid emulsions for clinical use. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2006;30:351–67.
- De Meijer VE, Gura KM, Le HD, Meisel JA, Puder M. Fish oil-based lipid emulsions prevent and reverse parenteral nutrition associated liver disease: The Boston experience. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2009;33:541–7.
- Llop JM, Virgili N, Moreno-Villares JM, Garcia-Peris P, Serrano T, Forga M, et al. Phytosterolemia in parenteral nutrition patients: Implications for liver disease development. *Nutrition*. 2008;24(11-12):1145–52.
- Waitzberg DL. Evolution of parenteral lipid emulsions. *Clin Nutr Suppl*. 2005;1:5–7.
- Wanten GJ, Calder PC. Immune modulation by parenteral lipid emulsions. *Am J Clin Nutr*. 2007;85:1171–84.
- Calder PC. Hot topics in parenteral nutrition. Rationale for using new lipid emulsions in parenteral nutrition and a review of the trials performed in adults. *Proc Nutr Soc*. 2009;68:252–60.
- Dennison AR, Ball M, Crowe PJ, White K, Hands L, Watkins RM, et al. The metabolic consequences of infusing emulsions containing medium chain triglycerides for parenteral nutrition: A comparative study with conventional lipid. *Ann R Coll Surg Engl*. 1986;68:119–21.
- Sala-Vila A, Barbosa VM, Calder PC. Olive oil in parenteral nutrition. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2007;10:165–74.
- Chambrier C, Lauverjat M, Bouletreau P. Structured triglyceride emulsions in parenteral nutrition. *Nutr Clin Pract*. 2006;21:342–50.
- Piper SN, Rohm KD, Boldt J, Odermatt B, Maleck WH, Suttner SW. Hepatocellular integrity in patients requiring parenteral nutrition: Comparison of structured MCT/LCT vs. a standard MCT/LCT emulsion and a LCT emulsion. *Eur J Anaesthesiol*. 2008;25:557–65.
- Heller AR, Rossler S, Litz RJ, Stehr SN, Heller SC, Koch R, et al. Omega-3 fatty acids improve the diagnosis-related clinical outcome. *Crit Care Med*. 2006;34:972–9.
- Waitzberg DL, Torrinhas RS. Fish oil lipid emulsions and immune response: What clinicians need to know. *Nutr Clin Pract*. 2009;24:487–99.
- Manzanares W, Dhaliwal R, Jurewitsch B, Stapleton RD, Jeejeeboy KN, Heyland DK. Parenteral fish oil lipid emulsions in the critically ill: A systematic review and metaanalysis. *JPEN*. 2014;38:20–8.
- Gura KM, Parsons SK, Bechard LJ, Henderson T, Dorsey M, Phipatanakul W, et al. Use of a fish oil-based lipid emulsion to treat essential fatty acid deficiency in a soy allergic patient receiving parenteral nutrition. *Clin Nutr*. 2005;24:839–47.
- Gura KM, Duggan CP, Collier SB, Jennings RW, Folkman J, Bistrian BR, et al. Reversal of parenteral nutrition associated liver disease in two infants with short bowel syndrome using parenteral fish oil: Implications for future management. *Pediatrics*. 2006;118:e197–201.
- De Meijer VE, Gura KM, Meisel JA, Le HD, Puder M. Parenteral fish oil monotherapy in the management of patients with parenteral nutrition associated liver disease. *Arch Surg*. 2010;145:547–51.
- Fuchs J, Fallon EM, Gura KM, Puder M. Use of an omega-3 fatty acid-based emulsion in the treatment of parenteral nutrition-induced cholestasis in patients with microvillous inclusion disease. *J Pediatr Surg*. 2011;46:2376–82.
- Junco MT, Garcia N, Zozaya C, Ybarra Zabala M, Abrams S, García de Lorenzo A, et al. An exclusively based parenteral fish-oil emulsion reverses cholestasis. *Nutr Hosp*. 2015;31:514–6.
- Jurewitsch B, Gardiner G, Naccarato M, Jeejeeboy KN. Omega 3 enriched lipid emulsion for liver salvage in parenteral nutrition induced cholestasis in the adult patient. *JPEN*. 2011;35:386–90.
- Xu Z, Li Y, Wang J, Wu B, Li J. Effect of omega-3 polyunsaturated fatty acids to reverse biopsy-proven parenteral nutrition-associated liver disease in adults. *Clinical Nutrition*. 2012;31:217–23.
- Burns DL, Gill BM. Reversal of parenteral nutrition-associated liver disease with a fish oil-based lipid emulsion (Omegaven) in an adult dependent on home parenteral nutrition. *JPEN*. 2013;37:274–80.
- Venecourt-Jackson E, Hill SJ, Walmsley RS. Successful treatment of parenteral nutrition associated liver disease in an adult by use of a fish oil-based lipid source. *Nutrition*. 2013;29:356–8.
- Pastor-Clerigues A, Martí-Bonmartí E, Milara J, Almudever P, Cortijo J. *PLoS One*. 2014;9:e115404, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0115404>.
- Zugasti urillo A, Petrina Jáuregui E, Elizondo Armendáriz J. Emulsión lipídica exclusiva de ácidos grasos omega-3 (Omegaven®) en el tratamiento de la hepatopatía asociada a nutrición parenteral: a propósito de un caso. *Endocrinología y Nutrición*. 2015;62:294–6.