

Enfermedad hepática asociada a nutrición parenteral

Solange Heller Rouassant, MD*

Gaudencio González Garza, MD**

Resumen

La enfermedad hepática asociada a nutrición parenteral es frecuente en recién nacidos de bajo peso y lactantes con síndrome de intestino corto, que la requieren por un periodo prolongado. Los principales mecanismos que contribuyen a su desarrollo son disfunción intestinal asociada a ayuno, componentes hepatotóxicos de la solución de nutrición parenteral y 3) contribución de la enfermedad que condicionó la nutrición parenteral. Desde el punto de vista clínico, los niños cursan con elevación de bilirrubina conjugada y de aminotransferasas y si existe daño hepático grave, se agregan datos de hipertensión portal e insuficiencia hepática. El ácido ursodeoxicólico, antibióticos, colestistoquinina y el trasplante hepático solo o combinado con trasplante intestinal pueden usarse en el tratamiento. Cambios en la composición de la nutrición parenteral pueden requerirse en la prevención del daño hepático.

[Séller A, González G. Enfermedad hepática asociada a nutrición parenteral. MedUNAB 2005; 8 (1 Supl 1):S26-S29]

Palabras clave: Alimentación parenteral, enfermedad hepática, síndrome de intestino corto, colestasis.

Introducción

La nutrición parenteral (NP), utilizada desde hace varias décadas, se ha asociado a alteraciones de las pruebas de funcionamiento hepático y a daño hepático, que es más frecuente si la NP es prolongada. Se prefiere el término de “enfermedad hepática asociada” a NP que el de “complicaciones hepáticas” de la NP, debido a que no se conoce bien la etiología de la misma. Se han reconocido 3 patrones de daño hepático asociado a NP:¹

- a) Colestasis, frecuente en niños y una de las causas más importantes de colestasis neonatal.
- b) Esteatosis, que se observa más en adultos
- c) Disfunción de vesícula y conductos biliares.

Incidencia y factores de riesgo

Del 10 al 25% de recién nacidos presentan colestasis,² especialmente los de bajo peso al nacimiento que reciben NP total (NPT) por periodos prolongados. El síndrome de intestino corto (SIC) tiene como causas principales en niños la enterocolitis necrosante, atresias intestinales, gastrosquisis y vólvulus y es un problema importante en el primer año de vida, especialmente cerca del periodo neonatal. Los pacientes que tienen una longitud total de intestino delgado de menos de 50 cm o mucho menos, requieren NPT muy prolongada y tienen un mayor riesgo de daño hepático.

Los principales factores de riesgo que se han reportado en el desarrollo de enfermedad hepática asociada a NP son:

1. Duración prolongada. Se ha reportado que los lactantes con NP presentan elevación de aminotransferasas, más frecuente si se prolonga la NP, en un 35% de pacientes a los 14 días, 58% a los 30 días, y 75% a los 90 días.³

*Ex-Jefe del Servicio de Gastroenterología Pediátrica, Hospital General, México DF, México.

** Centro Médico Nacional “La Raza”, IMSS, México DF, México.

Artículo recibido: 16 de marzo de 2005; aceptado: 17 de marzo de 2005.

2. **Septicemia:** Se presenta en forma temprana asociada a SIC y frecuentemente es recurrente. Se asocia a sobrecrecimiento bacteriano y efectos de translocación bacteriana en el hígado.¹ Es causa de elevación de aminotransferasas y al combinar el padecimiento con NP, se incrementa la disfunción hepatobiliar. Un estudio retrospectivo de 42 pacientes con resección intestinal neonatal⁴ reportó una frecuencia de colestasis de 67% durante la administración de NP y en el 90% de pacientes, se documentó una infección bacteriana que precedió la aparición de colestasis.
3. **Albúmina sérica baja.**
4. **Bajo peso al nacimiento.**
5. **Edad gestacional baja:** El sistema de excreción hepatobiliar se encuentra inmaduro desde el punto de vista anatómico y funcional al nacimiento. En el recién nacido existe una reabsorción ileal ineficiente, un aumento de los niveles de ácidos biliares séricos (colestasis fisiológica), concentraciones bajas de ácidos biliares a nivel intraluminal, disminución de la velocidad de secreción de ácidos biliares, disminución de la conjugación, sulfatación y glucuronidación de los ácidos biliares, así como diferencias cualitativas y cuantitativas en la síntesis de ácidos biliares.^{5,6} Existe mayor posibilidad de presencia de colestasis en forma temprana en recién nacidos de edad gestacional baja. En un estudio retrospectivo de 2899 neonatos, 857 (30%) recibieron NP total en una Unidad de Cuidados Intensivos. El 3.6% cursaron con colestasis y dos pacientes la iniciaron en forma temprana (a los 13 de días de vida). Encontraron cuatro factores asociados a un riesgo incrementado de colestasis: Duración de NPT de más de 60 días, enterocolitis necrosante, cirugía de intestino y cierre de hernia diafragmática sin oxigenación con membrana extracorpórea.⁷

Mecanismos posibles de enfermedad hepática asociada a nutrición parenteral

Se considera que existen algunos mecanismos que pueden contribuir al desarrollo de enfermedad hepática asociada a NP. Se han identificado 3 principales alteraciones:

1. Una disfunción intestinal asociada a ayuno y falta de nutrientes en el intestino, que puede complicarse más por obstrucción intestinal y sobrecrecimiento bacteriano intestinal, falta de válvula ileocecal y una circulación enterohepática ineficiente y alterada por resección ileal.⁸
2. Componentes de la NP que pueden ser hepatotoxinas potenciales.
3. Contribución de la enfermedad que condicionó el uso de NP.

La composición de la NP ha sido ampliamente estudiada y se ha sugerido que algunos mecanismos pueden ser responsable de daño hepático:

1. Un exceso de carga calórica puede ser dañina, y se asocia con glucógeno hepático y triglicéridos elevados.
2. Un aporte elevado de proteínas se ha asociado a colestasis.
3. Los lípidos administrados por vía intravenosa pueden ser tóxicos a nivel hepático, por lo que no se recomienda su administración en dosis de más de 1 g/ kg/ día.⁹
4. El cobre y el manganeso que se añaden en forma rutinaria a la PN pueden ser hepatotóxicos.
5. La deficiencia de taurina, potencialmente esencial para lactantes pequeños para incrementar la secreción y conjugación de sales biliares a nivel hepatocelular, puede ser importante y ha motivado el uso de soluciones de NP que contiene taurina como el TrophAMiner.
6. La deficiencia de carnitina, que se requiere para la oxidación eficiente de ácidos grasos de cadena larga, puede presentarse en pacientes con NP prolongada y también puede existir deficiencia de colina.¹

Manifestaciones clínicas

Kauffman¹⁰ ha dividido las manifestaciones clínicas enfermedad hepática asociada a nutrición parenteral en dos grupos:

Enfermedad hepática asociada a nutrición parenteral no complicada. Se observa frecuentemente en recién nacidos, con presencia de hiperbilirrubinemia conjugada. Los recién nacidos prematuros tienen mayor susceptibilidad a cursar con colestasis que los de término. La bilirrubina conjugada y la gammaglutamiltranspeptidasa se elevan después de 1 a 4 semanas de NP. La función gastrointestinal se normaliza después de 4 a 6 semanas y los datos bioquímicos de daño hepático desaparecen en 1 a 4 meses. Aunque sí se reportan casos de disfunción hepática prolongada y fibrosis irreversible, en general los cambios hepáticos son reversibles, por lo que no se realiza biopsia hepática en forma rutinaria. Los cambios histopatológicos que se han descritos en niños con colestasis asociada a NPT son: En los primeros días, esteatosis con hematopoyesis extramedular y eosinófilos prominentes, con la administración de una NP más prolongada se observa colestasis centrolobulillar sin inflamación y esteatosis mínima, acompañada de balonización de hepatocitos y aumento de glucógeno citoplásmico. Al progresar el daño hepático, se describe fibrosis portal.^{11, 12}

Enfermedad hepática asociada a nutrición parenteral complicada. Se observa en recién nacidos y lactantes con SIC secundario a resecciones intestinales por enfermedades como enterocolitis necrosante, atresias intestinales, gastrosquisis y vólvulus y que cursan con "insuficiencia intestinal", por lo que requieren NPT o NP combinada con nutrición enteral por periodos prolongados. La hiperbilirrubinemia observada en forma inicial en estos lactantes se prolonga e incrementa en los siguientes 12 a 18 meses, se exacerba con episodios de septicemia o infecciones sistémicas por hongos y aparecen signos de hipertensión portal, con esplenomegalia y circulación

colateral visible en pared abdominal, bilirrubina conjugada elevada en plasma y datos de hiperesplenismo como trombocitopenia y neutropenia. Es importante mencionar que no existe una correlación entre grado de elevación de aminotransferasas y GGT y la gravedad de la enfermedad hepática. La principal causa de muerte en estos pacientes es septicemia.¹¹⁻¹³

Además de colestasis y esteatosis hepática, se han reportado cuadros de disfunción biliar y de vesícula biliar. Se pueden detectar cálculos y lodo biliar en vesícula biliar en cerca del 2% de niños que recibieron NP prolongada. En adultos se reporta también cálculos en vesícula biliar asociados a NP prolongada y también colecistitis con o sin cálculos.

Tratamiento

Acido ursodeoxicólico. Se ha utilizado en dosis de 10 a 30 mg/kg/día, con resultados favorables en algunas series.¹⁴⁻¹⁸ Investigadores como Heubi,¹⁹ refieren que no es eficiente en el manejo y prevención de colestasis secundaria a NP, ya que su administración enteral puede no tener los efectos esperados.

Antibióticos. Se ha usado metronidazol, gentamicina y otros antibióticos, por la posible mejoría de la colestasis al suprimir las bacterias intestinales en niños con NP. Sin embargo, hasta el momento actual no se puede recomendar el uso terapéutico o profiláctico de antibióticos en estos niños.

Colecistoquinina. En el manejo de disfunción de vesícula biliar y vías biliares se han utilizado medicamentos colecistoquinéticos como es un octapéptido de colecistoquinina, que induce la contracción de la vesícula biliar y aumenta el flujo intrahepático de bilis, por lo que podría ser útil en colestasis y en la prevención de desarrollo de cálculos de vesícula biliar.^{20, 21} El estudio de Teitelbaum parece mostrar efecto del medicamento en la reducción de niveles de bilirrubina directa sérica.

Trasplante hepático y trasplante hepático combinado con trasplante intestinal. En niños con SIC, el intestino remanente después de una resección intestinal masiva, sigue un proceso de adaptación, con aumento en el diámetro y longitud del intestino y en la altura de las vellosidades intestinales y el tratamiento nutricional se realiza con NP y nutrición enteral. En estos niños es frecuente el desarrollo de daño hepático severo, manifestado como colestasis, asociada a la NP y a riesgos como prematuridad y sepsis recurrente.²² Weber¹³ reporta un estudio de 43 lactantes con SIC, en el que muestra que la enfermedad colestásica hepática, especialmente cuando está asociada con hipertensión portal, afecta la adaptación del intestino en niños con SIC. El trasplante hepático aislado o combinado con trasplante intestinal²³ está indicado en niños con

daño hepático severo. Los lactantes con NP prolongada y enfermedad hepática, sin mejoría de la misma después de 6 meses, deben ser valorados para un posible trasplante intestinal.^{10, 23}

Prevención

La prevención de enfermedad hepática asociada a NP es aún difícil, ya que no se conoce bien su fisiopatología. Se han sugerido algunas medidas que pueden ser útiles:

- 1) Reducir la duración de la NPT siempre que sea posible.
- 2) Iniciar la estimulación y nutrición enteral en forma temprana, con el objeto de evitar problemas que condiciona el ayuno prolongado.
- 3) Prevenir y tratar episodios de septicemia.
- 4) El cambio en la composición de nutrición parenteral diseñada para recién nacidos y lactantes consiste en la adición de aminoácidos como la taurina, glutamato y aspartato, reducción en la concentración de metionina, glicina y alanina, aumento en la concentración de arginina y de leucina, y adición de N-acetil.tirosina, una forma más soluble de tirosina.²⁴ Forchielli no demostró diferencias importantes entre el uso de una solución parenteral estándar y una modificada como TrophAmineR.²⁵ Estudios experimentales han buscado definir un efecto preventivo de un precursor de glutatión, la homocisteína, en la colestasis inducida por NP.²⁶
- 5) Se ha propuesto que el uso de un octapéptido de colecistoquinina IV durante un periodo prolongado de más de 14 días en recién nacidos de alto riesgo para colestasis puede ser útil en la prevención de colestasis asociada a NP.²⁷
- 6) Estudios experimentales han mostrado que el ácido acetilsalicílico puede tener efectos antiinflamatorios y el alfa-interferón efectos inmunomoduladores y antifibróticos que podrían ser de utilidad en el manejo y prevención de colestasis asociada a NP.²⁸

Summary

Parenteral nutrition-associated liver disease hepatic disease is frequent in low birth weight newborns and infants with short gut syndrome, that require prolonged parenteral nutrition. The main mechanisms that contribute to its development are: Intestinal dysfunction associated to fast, hepatotoxic components of parenteral nutrition, and contribution of disease that caused the use of parenteral nutrition. Children present elevation of conjugated bilirubin and aminotransferases and if severe liver damage is present, portal hypertension and hepatic insufficiency. Ursodeoxycholic acid, antibiotics, cholecystokinin and hepatic transplantation with or without intestinal transplantation might be used in the treatment. Changes in composition of parenteral nutrition might be required in the prevention of liver damage.

Key words: Parenteral nutrition, hepatic disease, short gut syndrome, cholestasis.

Bibliografía

1. Kwan V, George J. Liver disease due to parenteral and enteral nutrition. *Clin Liver Dis* 2004; 8:893-913.
2. Beale EF, Nelson RM, Bucciarelli RL, et al. Intrahepatic cholestasis associated with parenteral nutrition in premature infants. *Pediatrics* 1979; 64:342-7.
3. Ginn-Pease M, Pantalos D, King D. TPN-associated hyperbilirubinemia: a common problem in newborn surgical patients. *J Pediatr Surg* 1985; 20:436-9.
4. Sondheimer JM, Asturias E, Cadnapaphornchai M. Infection and cholestasis in neonates with intestinal resection and long-term parenteral nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1998; 27:131-7.
5. Hofman AF. Defective biliary secretion during total parenteral nutrition: Probable mechanisms and possible solutions. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1995; 20:376-90.
6. McLin V, Balistreri WF. Approach to neonatal cholestasis. In Walker WA, Goulet O, Kleinman RE, Sherman PM, et al (ed). *Pediatric gastrointestinal disease. Pathophysiology, diagnosis, management*. Vol 2, 4th Ed, 2004, BC Decker Inc, Hamilton, Ontario:1079-1093.
7. Fine AM, Love K, Bratton B et al. Total parenteral nutrition cholestasis in neonates: Incidence and risk factors, 1995-98. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999;29(4).
8. Forchielli ML, Walker WA. Nutritional factors contributing to the development of cholestasis during total parenteral nutrition. *Adv Pediatr* 2003; 50:245-67.
9. Colomb V, Jobert-Giraud A, Lacaille F, Goulet O, Fournet J-C, Ricour C. Role of lipid emulsions in cholestasis associated with long-term parenteral nutrition in children. *JPEN* 2000; 24 :345-350.
10. Kaufman SS, Gondolesi Ge, Fishbein TM. Parenteral nutrition associated liver disease. *Semin Neonatol* 2003; 8:375-81.
11. Dahms BB, Halpin T. Serial liver biopsies in parenteral nutrition-associated cholestasis of early infancy. *Gastroenterology* 1981;81: 136-144.
12. Quigley EMM, Marsh MN, Shaffer JL, Markin RS. Hepatobiliary complications of total parenteral nutrition. *Gastroenterology* 1993; 104: 286-301.
13. Weber TR, Keller MS. Adverse effects of liver dysfunction and portal hypertension on intestinal adaptation in short bowel syndrome in children. *Am J Surg* 2002;184(6): 582-6.
14. Levine A, Maayan A, Shamir R, Dinari G, Sulkes J, Sirota L. Parenteral nutrition-associated cholestasis in preterm neonates: evaluation of ursodeoxycholic acid treatment. *J Pediatric Endocrinology* 1999;12(4):549-53.
15. Sordino T, De Marzo G, Bruzzese E et al. Efficacy of ursodeoxycholic acid for parenteral nutrition-associated cholestasis in children with intestinal failure. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004; 39(Suppl 1): 353.
16. Spagnulo MI, Iorio R, Vegnente A, Guarino A. Ursodeoxycholic acid for treatment of cholestasis in children on long-term total parenteral nutrition: A pilot study. *Gastroenterology* 1996; 111: 716-719.
17. Balistreri EF. Bile acid therapy in pediatric hepatobiliary disease: The role of ursodeoxycholic acid. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1997;24: 573-589.
18. Levine A, Maayan A, Shamir R, Dinari G, Sulkes J, Sirota L. Parenteral nutrition-associated cholestasis in preterm neonates: evaluation of ursodeoxycholic acid treatment. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1999; 12(4): 549-53.
19. Heubi JE, Wiechmann DA, Creutzinger V et al. Tauroursodeoxycholic acid (TUDCA) in the prevention of total parenteral nutrition-associated liver disease. *J Pediatr* 2002;141: 237-42.
20. Teitelbaum DH, Han-Markey T, Schumacher RE. Treatment of parenteral nutrition-associated cholestasis with cholecystokinin octapeptide. *J Pediatr Surgery* 1995;30: 1082-1085.
21. Prescott WA Jr, Btaiche IF. Sincalide in patients with parenteral nutrition-associated gallbladder disease. *Ann Pharmacother* 2004;38(11): 1942-5.
22. Hassan K O, Beath S V, McKiernan PJ et al. Difficult management choices for infants with short bowel syndrome and liver failure. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002; 35: 216.
23. Diamanti A, Gambarara M, Knaelz D et al. Prevalence of liver complications in pediatric patients on home parenteral nutrition: Indications for intestinal or combined liver-intestinal transplantation. *Transplant Proc* 2003; 35(8): 3047-9.
24. Wright K, Ernst KD, Gaylord MS, Dawson JP, Burnette TM. Increased incidence of parenteral nutrition-associated cholestasis with aminosyn PF compared to trophamine. *J Perinatol* 2003;2(36):444-50.
25. Forchielli M L, Gura K M, Sandler R, Lo C. Aminosyn PF or Trophamine: Which provides more protection from cholestasis associated with total parenteral nutrition?. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1995; 21: 374-382.
26. Belli DF, Albrecht R, La Scala GC, Desjeux JF, Pelissier MA. Homocysteine prevents total parenteral nutrition (TPN)-induced cholestasis without changes in hepatic oxidative stress in the rat. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003;36(2):200-5.
27. Teitelbaum D, Han-Markey T, Drongowski R, et al. Use of cholecystokinin to prevent the development of parenteral nutrition-associated cholestasis. *JPEN* 1997;21:100-103.
28. Demircan M, Uguralp S, Mutus M et al. The effects of acetylsalicylic acid, interferon and vitamin E on prevention of parenteral nutrition-associated cholestasis: An experimental study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999; 28: 291-295.