

B. Draper Fontanals, E. Claver Ruiz,
J. López-Herce Cid, M. Pérez Palencia¹,
A. Carrillo Alvarez

An Esp Pediatr 1999;50:291-294.

Introducción

La nutrición parenteral (NP) es un tratamiento utilizado cada vez con mayor frecuencia en pediatría. Las principales indicaciones en la infancia implican a los neonatos prematuros, los niños críticamente enfermos, y los que presentan enfermedades gastrointestinales severas, como el síndrome de intestino corto^(1,2).

La NP es un método adecuado de soporte nutricional, pero no exento de complicaciones, como la alteración de la función hepática (esteatosis, colestasis, fibrosis, cirrosis) y del sistema biliar (barro biliar, cálculos, colecistitis alitiásica)⁽¹⁻⁴⁾. De ellas la más frecuente en la infancia es la colestasis^(1,5,6). Aunque la mayoría de niños presentan alteraciones analíticas moderadas que revierten al suspender la NP, en algunos pacientes se producen alteraciones hepatobiliares severas que evolucionan incluso a la cirrosis biliar.

Presentamos la evolución de 4 niños críticamente enfermos en la que la NP contribuyó, asociada a otros factores, al desarrollo de una colestasis severa.

Casos clínicos

Las características clínicas de los 4 pacientes están recogidas en la tabla I.

Caso n° 1:

Recién nacida que ingresó a las 48 horas de vida en shock cardiogénico, edema agudo de pulmón, insuficiencia renal, coagulación intravascular diseminada y fallo hepático sin colestasis. Fue diagnosticada de coartación aórtica y comunicación interventricular y se intervino quirúrgicamente. En el postoperatorio precisó soporte inotrópico y ventilación mecánica prolongada, presentando varios episodios de infección nosocomial por enterococo y *Staphylococcus epidermidis*. Se inició NP al 3^{er} día tras cirugía, (los máximos aportes de nutrientes están recogidos en la tabla II, presentando a partir del 4^o día de NP colestasis progresiva severa (Tabla III). En la ecografía abdominal se observó vesícula biliar con barro biliar espeso que ocupaba también el

Colestasis asociada a nutrición parenteral en el niño críticamente enfermo

Tabla I Datos clínicos y factores de riesgo

Caso	Edad	Sexo	Diagnóstico	Isquemia Hipoxia	Infección	Trauma
1	2 días	M	CoAo + CIV	Sí	Sí	No
2	25 días	M	CoAo	Sí	Sí	No
3	8 años	M	Politrauma	Sí	Sí	Sí
4	26 días	V	D-TGV + CIV	Sí	Sí	No

CoAo: Coartación de aorta
CIV: Comunicación interventricular
D-TGV: D- Transposición de grandes vasos

Tabla II Duración y máximos aportes de nutrición parenteral

Caso	Días de NP	Glucosa	Proteínas	Grasas
1	40 días	19	3	3
2	10 días	14	3	3
3	60 días	8,5	2,5	2,5
4	45 días	14	3	3

Aportes en gramos /kg/día

Tabla III Máximas alteraciones analíticas

Caso	GOT U/L	GPT U/L	GGT U/L	FA U/L	B. total mg/dl	B. directa mg/dl
1	711	240	116	955	40	27
2	783	353	67	547	31,6	17,4
3	200	188	619	1.190	12,1	9,1
4	76	34	265	664	8,4	5,5

colédoco. Se disminuyó la NP y se inició tratamiento con fenobarbital y colestiramina sin mejoría, por lo que se retiró la NP y se inició NEDC transpilórica, observándose normalización de las alteraciones ecográficas sin mejoría de las alteraciones analíticas. La paciente falleció a los dos meses y medio por trombosis de cava superior y aurícula derecha con fallo multisistémico secundario, sin haber mejorado significativamente la colestasis. En la autopsia se observó un hígado de gran tamaño, de coloración

Sección de Cuidados Intensivos Pediátricos. ¹Servicio de Farmacia.
Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid.
Correspondencia: Jesús López-Herce. C/ Arzobispo Morcillo, 52 - 9° C.
28029 Madrid.
Recibido: Abril 1998
Aceptado: Octubre 1998

verdosa con vías biliares permeables y vesícula biliar dilatada. En el estudio histológico se encontró gran desestructuración de la estructura hepática, con hepatocitos de gran tamaño cargados de pigmento biliar, inflamación portal, con presencia de tractos fibrosos y gran proliferación de los conductos biliares.

Caso n° 2:

Niña de 25 días de vida que ingresó en CIP tras corrección quirúrgica de coartación de aorta. Antes de la cirugía había presentado shock cardiogénico con edema agudo de pulmón y fallo hepático. Se inició NP a las 48 horas de la cirugía (máximos aportes en tabla II) produciéndose empeoramiento de la alteración funcional hepática, alcanzándose máximas cifras al 9° día de NP (Tabla III). Al 8° día se inició nutrición enteral a débito continuo, pudiendo retirar la NP dos días después, produciéndose una progresiva normalización clínica y analítica.

Caso n° 3:

Niña de 8 años de edad que ingresó en CIP tras politraumatismo severo secundario a accidente de tráfico. A su ingreso presentaba shock hipovolémico secundario a hemoperitoneo, contusión pulmonar y laceración hepática con elevación de transaminasas sin colestasis. En la evolución presentó síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) requiriendo ventilación mecánica prolongada, insuficiencia renal aguda y episodios sépticos secundarios a *Staphylococcus aureus* y *candida albicans*. Se inició NP al 6° día de ingreso (máximo aporte en tabla II), que se mantuvo durante 2 meses, ya que la paciente no toleró la nutrición enteral con fórmulas enterales completas ni con hidrolizado de proteínas, debido a abundantes restos gástricos y distensión abdominal. A partir del 5° día de NP presentó colestasis que no mejoró con tratamiento con fenobarbital (máxima alteración en tabla III). En la ecografía abdominal se observó dilatación del colédoco y barro biliar en su interior. A los 2 meses se pudo sustituir la NP por nutrición enteral, con lenta mejoría de su colestasis hasta su normalización definitiva un mes después.

Caso n° 4:

Niño de 26 días que ingresó en CIP tras corrección anatómica de D-TGV. En el postoperatorio presentó shock cardiogénico y fibrilación ventricular, insuficiencia renal aguda, y sepsis a leuconostoc, *Enterobacter cloacae* y *candida*. Se inició NP a las 48 horas del postoperatorio, (máximos aportes en tabla II) presentando signos analíticos de colestasis 3 días más tarde. Se intentó iniciar nutrición enteral sin conseguirlo al no progresar la sonda transpilórica y no tolerar la nutrición gástrica. Presentó colestasis progresiva, (máxima alteración en tabla III) y hepatomegalia de 10 cm de consistencia aumentada, que no mejoraron con reducción del aporte calórico y de la cantidad de aminoácidos y grasas y tratamiento con fenobarbital. En la ecografía existía dilatación de la vesícula biliar con barro biliar y sin alteraciones en el parénquima hepático. Se suspendió la NP a los 45 días y se sustituyó por nutrición enteral, disminuyen-

do progresivamente la colestasis hasta su normalización.

Discusión

Nuestros pacientes reflejan el amplio espectro de manifestaciones clínicas y la evolución de la colestasis asociada a nutrición parenteral. En los niños críticamente enfermos la colestasis no puede ser atribuida únicamente a la nutrición parenteral, sino a la asociación de varios factores hepatotóxicos. Si la nutrición parenteral no es muy prolongada la colestasis es generalmente leve con elevación asintomática de las enzimas hepáticas, que revierten totalmente al suspender la alimentación parenteral como en nuestro caso n° 2. En los casos severos la colestasis puede tardar en desaparecer a pesar de retirar la NP o progresar hasta producir obstrucción del tracto biliar, fibrosis y cirrosis, como ocurrió en nuestra paciente n° 1⁽⁷⁾.

En la patogenia de la colestasis asociada a NP pueden intervenir múltiples factores: la composición de la NP y su duración, la ausencia de alimentación enteral y la asociación de infecciones, isquemia, hipoxia o la administración de algunos fármacos.

El primer factor implicado es la composición de la NP. Se han propuesto diversos mecanismos: un excesivo aporte de aminoácidos⁽⁸⁾, o el déficit de determinados aminoácidos como la taurina, que promueve el flujo biliar y protege de la toxicidad del ácido litocólico^(1,9,10), glutamina⁽¹⁰⁾, metionina, o serina⁽¹⁾. Un aporte calórico desbalanceado^(10,11). El déficit de ácidos grasos libres, que son esenciales para la esterificación del colesterol y síntesis de fosfolípidos⁽¹¹⁾. La presencia de contaminantes, como el aluminio^(7,12), o los productos de degradación del tripófano.

Uno de los factores más importantes en el desarrollo de la colestasis es la duración de la NP. Se produce colestasis en el 50% de los recién nacidos que reciben NP durante más de dos semanas, y en un 60-80% en los tratados durante más de dos meses⁽¹³⁾.

La sepsis es un importante factor de riesgo de complicaciones asociadas a la NP^(1,14). Las endotoxinas producidas por las bacterias gramnegativas inducen colestasis a través de daño directo hepático o indirectamente al estimular la síntesis de ácidos biliares coléstáticos. También la hipoxia y el shock pueden catalizar reacciones enzimáticas hepáticas aumentando la susceptibilidad a la colestasis asociada a NP^(7,15).

El ayuno es otro factor cada vez más implicado en la patogenia de la colestasis por NP. Al no existir alimentos en el intestino no se producen estímulos neurales ni hormonales (colecistokinina), con lo que disminuye la contracción de la vesícula biliar y no se relaja el esfínter de Oddi. En consecuencia el flujo de bilis se dirige fundamentalmente hacia la vesícula biliar^(2,16,17), lo que produce una distensión progresiva de la misma con formación de barro biliar y cálculos⁽³⁾. Por otra parte, el ayuno puede alterar la barrera intestinal y favorecer el sobrecrecimiento intestinal y la traslocación bacteriana. El sobrecrecimiento intestinal en el intestino proximal aumenta la síntesis y reabsorción del ácido litocólico, que es tóxico para los hepatocitos^(11,18).

Algunas enfermedades gastrointestinales, sobre todo el intestino corto, presentan frecuentemente colestasis⁽¹⁶⁾ por sobrecrecimiento bacteriano y recirculación de ácidos biliares hepatotóxicos.

Otro importante factor predisponente es la edad. La colestasis es mucho más frecuente en los neonatos y sobre todo en los prematuros, debido a la inmadurez de su sistema de síntesis y secreción biliar^(1,11). La elevación de los niveles de amonio, que es tóxico para los hepatocitos, y que se produce debido a la inmadurez del neonato o al exceso de aporte proteico^(9,13,19), y por último algunos medicamentos, como los antibióticos, que alteran la flora intestinal y los mórnicos que impiden la relajación del esfínter de Oddi, pueden favorecer o mantener la colestasis⁽²⁾.

Nuestros pacientes presentaron colestasis a pesar de recibir una NP correctamente balanceada con suplementos de vitaminas y oligoelementos. Todos, excepto el caso n° 2, recibieron NP durante más de 15 días, y, excepto la paciente n° 3, eran menores de 1 mes. Además, presentaron varios factores que probablemente contribuyeron al desarrollo de colestasis asociada a NP: isquemia, infecciones y tratamiento con antibióticos y mórnicos en los 4 casos, período prolongado de ayuno (casos 1, 3 y 4), e hipoxia y traumatismo hepático (caso n° 3). Por tanto, pensamos que la severidad de la colestasis en nuestros pacientes probablemente fue debida a la asociación de múltiples factores patogénicos. El diagnóstico de la colestasis asociada a la NP es fundamentalmente analítico. Inicialmente se produce una elevación de la GGT y posteriormente de la bilirrubina, fundamentalmente directa, y la fosfatasa alcalina. En la mayoría de los casos se asocia también una elevación moderada de transaminasas. La ecografía es útil para valorar las alteraciones de la vía biliar y vesícula, aunque es menos sensible en las alteraciones del parénquima hepático (como ocurrió en nuestros pacientes). A nivel histológico en una primera fase se produce un estasis biliar intracanalicular y posteriormente intracelular. A continuación aparece inflamación portal sin alteración de la estructura del espacio porta. En un siguiente estadio se produce proliferación de los conductos biliares y fibrosis con alteración del triángulo portal (tal como ocurrió en nuestra paciente n° 1), y por último se produce una cirrosis biliar⁽¹⁴⁾. A nivel de la vesícula y la vía biliar se observa inicialmente la presencia de barro biliar y posteriormente el desarrollo de cálculos y dilatación^(3,4).

Para prevenir la colestasis es importante hacer un diagnóstico precoz realizando controles analíticos de función hepática de forma periódica en todos los niños que reciben NP. Es necesario que la NP esté bien balanceada, con una relación adecuada de hidratos de carbono, aminoácidos y lípidos, evitar la sobrecarga calórica y aportar las necesidades de vitaminas y oligoelementos correspondientes a cada edad⁽¹³⁾. Pero el mejor método de prevenir y tratar la colestasis es utilizar la NP el menor tiempo posible, asociando y sustituyéndola lo antes posible por nutrición enteral. En nuestra experiencia la alimentación enteral precoz en el niño críticamente enfermo disminuye la dura-

ción de la NP y la incidencia de colestasis⁽⁶⁾.

Otras medidas terapéuticas que se han utilizado, aunque sin haber demostrado claramente su eficacia, son; el fenobarbital, que induce el flujo biliar^(1,5), la colecistoquinina, que estimula el vaciamiento de la vesícula biliar⁽²⁰⁾, el metronidazol, que evita el sobrecrecimiento intestinal, el ácido ursodeoxicólico, y la S-adenosín-metionina que mejora el aclaramiento de la bilirrubina⁽¹¹⁾. En los pacientes en que la colestasis no mejora con la suspensión de la NP y el tratamiento médico, puede ser útil realizar una irrigación mecánica intraoperatoria de la vía biliar, asociada o no a colecistectomía⁽⁵⁾. En tres de nuestros pacientes la colestasis desapareció al sustituir la NP por nutrición enteral. En el primer caso, que presentaba insuficiencia cardíaca, la colestasis no mejoró a pesar de suspender la NP y realizar tratamiento médico y el diagnóstico anatomopatológico confirmó la gravedad de la alteración histológica con importantes cambios estructurales de la arquitectura hepática.

Concluimos que la colestasis es una complicación frecuente y potencialmente grave en los niños críticamente enfermos que reciben NP, sobre todo cuando ésta se prolonga y se añaden otros factores de riesgo como isquemia, hipoxia e infección. La introducción de una alimentación enteral precoz parece ser el mejor método de prevención y tratamiento.

Bibliografía

- 1 Quigley E, Marsh M, Shaffer J, Markin R. Hepatobiliary complications of total parenteral nutrition. *Gastroenterology* 1993; **104**:286-301.
- 2 Pitt HA, King W, Mann LL, Roslyn JJ, Berquist WE, Ament ME, Denbesten L. Increased risk of cholelithiasis with prolonged total parenteral nutrition. *Am J Surg* 1983; **145**:106-111.
- 3 Saldanha RL, Stein CA, Kopelman AE. Gallbladder distention in ill preterm infants. *Am J Dis Child* 1983; **137**:1179-1180.
- 4 Roslyn JJ, Berquist WE, Pitt HA, Mann LL, Kangaroo H, DenBesten L, Ament ME. Increased risk of gallstones in children receiving total parenteral nutrition. *Pediatrics* 1983; **71**:784-789.
- 5 Rintala R, Lindahl H, Pohjavuori M, Saxen H, Sariola H. Surgical treatment of intractable cholestasis associated with total parenteral nutrition in premature infants. *J Pediatr Surg* 1993; **28**:716-719.
- 6 De Lucas C, Moreno M, Ruiz F, López-Herce J, Pérez-Palencia M, Sánchez C. La nutrición transpilórica disminuye las necesidades de nutrición parenteral, las complicaciones y el gasto económico. XVIII Reunión Nacional de la Sociedad Española de Cuidados Intensivos Pediátricos de la AEP. Palma de Mallorca Octubre 1997.
- 7 Rovira R, Raventós A, Martí-Henneberg C, Closa R. Afectación hepática por nutrición parenteral en recién nacidos prematuros. *An Esp Pediatr* 1997; **47**:528-530.
- 8 Degott C, Messing B, Moreau D. Liver phospholipidosis induced by parenteral nutrition: histologic, histochemical and ultrastructural investigations. *Gastroenterology* 1988; **95**:183-195.
- 9 Touloukian RJ, Seashore JH. Hepatic secretory obstruction with total parenteral nutrition in the infant. *J Pediatr Surg* 1975; **10**:353-360.
- 10 Sax HC, Bower RH. Hepatic complications of total parenteral nutrition. *JPEN* 1988; **12**:615-618.
- 11 Fein B, Holt P. Hepatobiliary complications of total parenteral nutrition. *J Clin Gastroenterol* 1994; **18**:62-66.

- 12 Klein G. Aluminum and hepatobiliary complications of triphosphorydyne nucleotide. *Gastroenterology* 1993; **104**:1583-1584.
- 13 Wesley JR. Nutritional support in the pediatric intensive care unit. *Curr Opin Gastroenterol* 1994; **10**:210-217.
- 14 Moss RL, Das JB, Raffensperger JG Total parenteral nutrition-associated cholestasis: clinical and histopathologic correlation. *J Pediatr Surg* 1993; **28**:1270-1275.
- 15 Jacquemin E, Maurage C, Borderon J, Gold F, Laugier J, Rolland J. Early cholestasis in premature infants receiving total parenteral nutrition: a possible consequence of shock and hypoxia. *Eur J Pediatr Surg* 1995; **5**:259-261.
- 16 Roslyn JJ, Pitt HA, Mann LL, Mant ME, DenBesten L Gallbladder disease in patients on long-term parenteral nutrition. *Gastroenterology* 1983; **84**:148-154.
- 17 Hofmann A. Defective biliary secretion during total parenteral nutrition: probable mechanisms and possible solutions. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1995; **20**:376-390.
- 18 Postuma R, Trevenen CL. Liver disease in infants receiving total parenteral nutrition. *Pediatrics* 1979; **63**:110-115.
- 19 Johnson JD, Albritton WL. Hyperammonemia accompanying paren-