

R. Rovira Guasch, A. Raventós Estellè,
C. Martí-Henneberg, R. Closa Monasterolo

An Esp Pediatr 1997;47:528-530.

Introducción

La nutrición parenteral es un instrumento esencial en el tratamiento de los recién nacidos prematuros de muy bajo peso^(1,2), aunque no está exenta de complicaciones. Entre éstas hay que diferenciar las debidas a la propia técnica⁽³⁾, las infecciosas y las metabólicas⁽⁴⁻¹²⁾.

La afectación hepática es una complicación frecuente de la nutrición parenteral^(4,5,13,14), la cual se puede presentar tanto en adultos como en niños, aunque casi siempre se observa en estos últimos, preferentemente en recién nacidos prematuros de bajo peso. La forma de presentación varía según el grupo de edad, siendo la colestasis la más frecuente⁽¹⁴⁾.

La etiología de la afectación hepática es incierta y se barajan diversas posibilidades, aunque la mayoría de autores coincide en la participación de múltiples factores^(4,13,14). La prematuridad es señalada como causa principal, sobre la cual incidirían el resto de factores, como la ausencia de nutrición enteral^(4,14), la composición de la nutrición parenteral (elevado contenido proteico, tipo de aminoácidos, déficit de taurina y déficit vitamínicos)⁽¹⁵⁾ y su duración (a partir de 2 semanas)^(4,6,13,14). También podrían participar en el desencadenamiento de la afectación hepática otros procesos sobreañadidos que alteran la circulación enterohepática de las sales biliares⁽⁴⁾, como la sepsis, situaciones de hipoxia, cirugía intestinal, así como, de la colonización intestinal por anaerobios. Parecería que la inmadurez del sistema biliar y/o la falta de estímulo de éste, en ausencia de alimentos en el tracto digestivo, conformaría el marco ideal para el desarrollo de la afectación hepática.

En la mayoría de los casos la afectación hepática por nutrición parenteral es reversible tras suspender su administración en un período de tiempo que suele oscilar entre las 4 y las 12 semanas^(4,13,14). En otros no es así, presentando una evolución desfavorable.

Los casos que aquí describimos son los de dos recién nacidos prematuros, que presentaron afectación hepática por nutrición parenteral, cuya evolución confirma la etiología multifactorial y nos llama la atención sobre su importancia y lo atentos que debemos estar en relación a su diagnóstico, aunque su manejo sea difícil.

Hospital Universitario de Tarragona «Joan XXIII».
Universidad Rovira i Virgili. Tarragona.

Correspondencia: Rosa Rovira Guasch. Servicio de Pediatría.

Hospital Universitario de Tarragona Joan XXIII.

C/ Dr. Mallafre Guasch, 4. 43007 Tarragona.

Recibido: Diciembre 1996

Aceptado: Mayo 1997

Afectación hepática por nutrición parenteral en recién nacidos prematuros

Casos clínicos

Caso 1

A.H.A., RN niña 3ª gestación gemelar de 31 SG según FUR, de madre de 28 años sana, que ingresa en nuestro hospital a las 23 SG por metrorragias. Parto vaginal, nalgas. Apgar 7-8. Peso al nacimiento: 1.200 g. A su ingreso se realizó cateterización de arteria umbilical y profilaxis antibiótica. Presentó SDR por inmadurez pulmonar y persistencia del conducto arterioso, por lo que recibió indometacina. Al segundo día de vida inició apneas con bradicardias requiriendo ventilación mecánica que se mantuvo durante todo su ingreso.

Al tercer día de vida se inició alimentación parenteral a través de catéter siliconado percutáneo con punta localizada en subclavia, bien tolerada, tanto clínica como analíticamente. Al noveno día recibe lactancia materna durante 8 días.

Los primeros días permanece estable, necesitando ventilación mecánica con características mínimas. A los 20 días de vida sobreviene empeoramiento del estado general con anemia (Hto. 23%; Hb 7,2 g/L), plaquetopenia (entre 10.000 y 20.000/mm³), neutrofilia con formas inmaduras tóxicas, coagulación intravascular diseminada y hepatoesplenomegalia, que se cataloga como sepsis por *Staphylococcus epidermidis*.

A partir de ese momento la evolución fue desfavorable, presentando un cuadro clínico compatible con enterocolitis necrotizante, aunque nunca se llegó a confirmar radiológicamente. La sepsis hizo una evolución crónica, no lográndose erradicar el estafilococo a pesar de los múltiples tratamientos antibióticos de acuerdo a antibiograma. A este cuadro se añadió una sobreinfección por *Candida tropicalis* con cultivos positivos en orina, sangre y LCR, por lo que también recibió tratamiento con flucanazol. Alrededor de los 40 días de vida, aumenta la distensión abdominal con presencia de ascitis con características de trasudado (proteínas 24 g/L; leucocitos 2.560/mm³ con PMN 5%, MN 95%; glucosa 4 mmol/L). En controles ecográficos seriados y TAC abdominal se sospechó la presencia de trombosis portal sin afectación de las venas suprahepáticas. La evolución de esta situación de hipertensión portal fue mala, necesitando múltiples paracentesis evacuadoras para mejorar la dinámica respiratoria. Llamó la atención el hecho de encontrar inicialmente transaminasas elevadas (GOT 155 U/L) y posteriormente, coincidiendo con este cuadro, cifras normales.

Es de remarcar que en diferentes momentos se practicaron cuerpos reductores en orina, que siempre fueron negativos, cito-



Figura 1. Hígado de coloración verde oscura por severa colestasis.

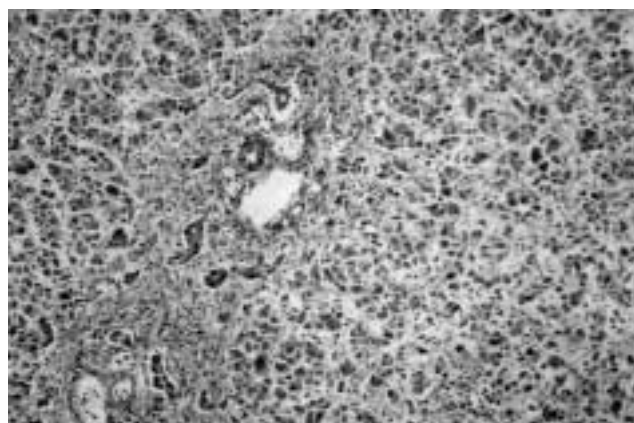


Figura 2. Tractos portaes ampliados con proliferación de ductus biliares y severa fibrosis perisinusoidal con desorganización de las trabéculas hepatocitarias (Tricrómico X 100).

logía en lavado broncoalveolar y orina negativos para citomegalovirus, al igual que IgG anticitomegalovirus (menor de 20 U). Cultivos para *Ureaplasma urealyticum* negativos.

La evolución de la función pulmonar fue mala, requiriendo características de ventilación cada vez más altas, apareciendo cambios pulmonares compatibles con displasia broncopulmonar.

A los 70 días de vida presenta paro cardiorrespiratorio que no se recupera con maniobras habituales. El estudio necrópsico del hígado mostraba cambios macroscópicos compatibles con cirrosis biliar por causa obstructiva (Fig. 1). Microscópicamente presentaba colestasis canaliculillar e intrahepatocitaria de distribución centrolobulillar, junto con proliferación de ductus biliares. Los espacios porta se hallaban ampliados por fibrosis, adoptando una imagen estrellada y las trabéculas hepatocitarias se encontraban distorsionadas por severa fibrosis perisinusoidal. Los hepatocitos presentaban balonización con discreta esteatosis macrogotular periportal, pigmento de lipofusión y transformación gigantocelular focal. También se observaba discreta inflamación periportal y hematopoyesis extramedular (Fig. 2). Otros hallazgos fueron lesiones inflamatorias de pequeños vasos pulmonares con infección por *Candida*. No se objetivó trombosis de la vena porta ni de sus ramas intrahepáticas.

Caso 2

C.R.V., RN niña 1ª trilliza, 1ª gestación de 28 SG de madre de 27 años sana, que ingresó en nuestro hospital a las 25 SG por amenaza de parto prematuro. Cesárea electiva a las 28 SG por parto inminente. Placenta bicorial triamniótica. Apgar 5-7. Peso al nacimiento 524 g. Intubación y ventilación inmediatamente al nacer. A su ingreso se realizó cateterización de arteria umbilical (que se mantuvo 12 días), profilaxis antibiótica, xantinas y gammaglobulinas intravenosas. Presentó SDR por inmadurez pulmonar, administrándose una dosis de surfactante natural, de origen porcino, que fue bien tolerada. Extubación a las 10 horas de vida. Presentó apneas y bradicardias desde el primer día de vida que requirieron ventilación mecánica, a los 26 días de vida.

Al segundo día de vida se inició alimentación parenteral a través de catéter siliconado percutáneo con punta en aurícula derecha, que es cambiado a los 27 días por obstrucción, con punta localizada en vena cava inferior a nivel diafragmático. Se suplementó dicha alimentación con lactancia materna desde los 4 días de vida. A los 12 días de vida inició cuadro clínico compatible con sospecha de enterocolitis necrotizante, motivo por el cual se suspendió la nutrición enteral con leche materna durante 6 días, reiniciándose posteriormente con buena tolerancia.

A los 26 días de vida presentó empeoramiento del estado general, junto con anemia (Hto. 21%), plaquetopenia (22.000 plaquetas), hepatoesplenomegalia con crecimiento de *Staphylococcus epidermidis* en hemocultivos. Las megalias se mantuvieron, junto con aparición progresiva de distensión abdominal y ascitis, siendo la citoquímica del líquido peritoneal compatible con trasudado (proteínas de 17 g/L; leucocitos 85/mm³, con PMN 10%, MN 90%, glucosa 0,7 mmol/L). La ascitis fue en aumento y se objetivó ictericia colestática con transaminasas normales. La evolución fue desfavorable aumentando las necesidades ventilatorias, con aparición de cambios compatibles con displasia broncopulmonar, falleciendo a los 48 días de vida.

En diferentes momentos de su evolución recibió transfusiones de concentrado de hemáties y se practicaron cultivos para *Ureaplasma urealyticum* en sangre, orina, LCR y lavado broncoalveolar que fueron negativos. CMV en orina y aspirado bronquial y serologías negativas. Serología para toxoplasma negativas.

En el examen necrópsico se objetivaron cambios macroscópicos compatibles con cirrosis biliar por causa obstructiva. Microscópicamente se halló marcada colestasis canaliculillar, intrahepatocitaria y en los ductos interlobulares con algunas imágenes de proliferación de ductus biliares. Discreta fibrosis portal y perisinusoidal. Acúmulos de pigmento de lipofuscina en los hepatocitos y células de Kupffer, así como balonización hepatocitaria. Discreta inflamación periportal y hematopoyesis

extramedular. También se observó cambios displásicos broncopulmonares y focos bronconeumónicos.

Discusión

La afectación hepática que presentaron estos pacientes por la nutrición parenteral y que de alguna manera condicionó la evolución posterior no es una complicación infrecuente tanto en adultos como en niños, aunque casi siempre se puede observar en los recién nacidos prematuros y de bajo peso^(4,13,14).

La complicación hepática más común en estos niños es la colestasis^(4,5,13,14). Su incidencia aunque controvertida es del 50% en los recién nacidos de menos de 1.000 g, a partir de la 2ª semana de nutrición parenteral⁽¹⁴⁾ y del 15% en los recién nacidos entre 1.000 y 2.000 g, llegando al 90% en los que reciben nutrición parenteral más allá de las 13 semanas⁽⁴⁾.

En los casos que presentamos los signos de afectación hepática se iniciaron a los 40 y los 26 días de vida, respectivamente. En el primer caso se atribuyó a la trombosis de la vena porta, a la cual se añadían las sobreinfecciones ya comentadas. Esto hizo que nuestros esfuerzos se orientaran en una dirección, que posteriormente vimos que no era la correcta. En el segundo caso la sintomatología se atribuyó en un principio al cuadro séptico que presentó, aunque por la evolución posterior pensamos en la posibilidad de afectación hepática por la nutrición parenteral. Desde el punto de vista analítico, en el 2º caso se observó un patrón colestático, con normalidad de las transaminasas. Estas anomalías bioquímicas ya han sido ampliamente descritas y su aparición es progresiva, primando la elevación de la gamma-GT, en muchos casos ya en la primera semana de alimentación parenteral^(5,14). Otros parámetros bioquímicos que se suelen alterar a continuación son la bilirrubina directa (entre la 2ª y 4ª semanas) y, por último, las transaminasas^(5,14).

Desde el punto de vista histopatológico, las lesiones hepáticas por nutrición parenteral no son patognomónicas, pero sí características y los hallazgos en nuestros casos son comparables a los ya publicados en otras series^(4-6,14). Las lesiones hepáticas varían en relación al tiempo de exposición y, fundamentalmente son de tipo colestático. Inicialmente la colestasis es canalicular y de localización centrolobulillar con acúmulo de pigmento de lipofucsina y con discreta o nula metamorfosis grasa, por otra parte tan común en los casos de nutrición parenteral en el adulto. Con el tiempo los espacios portales se expanden por edema e inflamación y sufren fibrosis progresiva de apariencia estrellada junto con fibrosis perisinusoidal y proliferación de ductos biliares, como en el caso 1.

En muchos casos, la afectación hepática es reversible tras la suspensión de la nutrición parenteral^(4-6,13,14). En otros, como los casos que describimos esto no sucedió y ésta jugó un papel importante en la evolución desfavorable que presentaron, no sólo por la afectación hepática, sino por la repercusión que ésta tuvo en la función respiratoria, que fue la causa final de su fallecimiento. Muchos autores^(4,14) recomiendan la introducción temprana de la alimentación enteral como factor importante en la prevención de este problema; en nuestro caso 2 no fue así, ya

que ésta se introdujo precozmente manteniéndose durante casi todo el tiempo, lo que favorece su etiología multifactorial.

Teniendo en cuenta el hecho que en la práctica diaria es cada vez más frecuente enfrentarnos al tratamiento de recién nacidos prematuros de bajo peso, y que en muchos de ellos la nutrición parenteral es parte imprescindible de éste, nos hace pensar que esta complicación se añadirá, vada vez más, a las ya no pocas complicaciones de estos niños.

Recomendamos que los criterios de administración de la nutrición parenteral sean aplicados con carácter estricto y durante el menor tiempo que sea posible. Y que se practiquen controles periódicos y frecuentes de función hepática, así como, un ajuste correcto de la composición de la nutrición parenteral. Recomendamos también valorar su supresión ante mínimos cambios enzimáticos o de función hepática, aunque en muchas ocasiones esto sea imposible.

Bibliografía

- 1 Pereira RG. Nutritional care of the extremely premature infant. *Clin Perinatal* 1995; **22**:61-75.
- 2 McSween RN, Anthony PP, Scheuer PJ. Pathology of the Liver. Ed. Roderick NM, McSween, Peter P. Anthony and Peter J. Scheuer. London: Churchill Livingstone 1987; 276-80.
- 3 Closa RM, Sánchez A, Gómez Papí A. Complicaciones durante la nutrición parenteral con catéteres siliconados percutáneos. *An Esp Pediatr* 1995; **42**:368-370.
- 4 Quigley EMM, Marsh MN, Shaffer JL, Markin RS. Hepatobiliary complications of total parenteral nutrition. *Gastroenterology* 1993; **104**:286-297.
- 5 Mullick FG, Moran CA, Ishak KG. Total parenteral nutrition: A histopathologic analysis of the liver changes in 20 children. *Modern Pathol* 1994; **7**:190-194.
- 6 Brans YW, Andrew DS, Carrillo DW, Dutton EP, Menchaca EM, Puleo-Schepke BA. Tolerance of fat emulsions in very-low-birth-weight neonates. *ADJC* 1988; **142**:145-152.
- 7 Mitton SG. Amino acids and lipid in total parenteral nutrition for the newborn. *J Pediatr Gastr Nutr* 1994; **18**:25-31.
- 8 Campbell AN, Freedman MH, Pencharz PB, Zlotkin SH. Bleeding disorders from the «Fat Overload» Syndrome. *JPEN-Parenter Enter* 1984; **8**:447-449.
- 9 Goulet O, Girot R, Mair-Redelsperger M, Bougle D, Virelizier JL, Ricour C. Hematologic disorders following prolonged use of intravenous fat emulsion in children. *JPEN-Parenter Enter* 1986; **10**:284-288.
- 10 Heyman MB, Storch S, Ament ME. The Fat Overload Syndrome. *Am J Dis Child* 1981; **135**:628-630.
- 11 Friedman Z, Marks KH, Maisels MJ, Thorson R, Maeye R. Effect of parenteral fat emulsion on the pulmonary and reticuloendothelial systems in the newborn infant. *Pediatrics* 1978; **61**:694-698.
- 12 Greene HL, Hazlett D, Demaree R. Relationship between intralipid-induced hyperlipemia and pulmonary function. *Am J Clin Nutr* 1976; **29**:127-135.
- 13 Payne-James JJ, Silk AD. Hepatobiliary dysfunction associated with total parenteral nutrition. *Dig Dis* 1991; **9**:106-124.
- 14 Merrit JR. Cholestasis associated with total parenteral nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1986; **5**:9-22.
- 15 Peguero Monforte G. Alimentación parenteral en neonatología. Pharmacia. Barcelona: Mosby/Doyma, 1995.