

PATOGENIA DE ENFERMEDAD HEPATICA ASOCIADA A ALIMENTACION PARENTERAL

Sociedad Argentina de Pediatría
Comité Nacional de Hepatología
2 de Agosto 2012



María Solaegui
Unidad 4 Hepatología
Hospital de Niños
Ricardo Gutiérrez



Nutrición Parenteral

- . Utilizada desde 1960 – David Drabkin
- . Importante herramienta para la atención de pacientes que no pueden recibir Nutrición Enteral

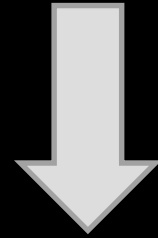


Reseña Histórica

- 1967 Wilmore y Dudrick nutrición parenteral exitosa durante 22 meses
- 1971 Peden y col. describieron el compromiso hepático relacionado a NPT
- 1975 Rager y Finegold describieron colestasis intrahepática en 9 de 15 prematuros que recibieron NP
Journal of Pediatrics
- La disfunción hepatobiliar continúa siendo la principal causa de morbimortalidad en estos pacientes

EHAP

Moderado aumento
de Transaminasas



Esteatosis

Esteatohepatitis

Colestasis

Colecistitis

Colangitis

Fibrosis

Cirrosis

Enfermedad Hepática Terminal

Algunas lesiones son reversibles, pero la
colestasis persistente es el principal
mecanismo para el desarrollo de fibrosis que
puede progresar a cirrosis y enfermedad
hepática terminal

Colestasis inducida por NPT

Definición

Daño hepático caracterizado por:

Elevación de Bilirrubina Conjugada (≥ 2 mg/dl)

Aumento de Transaminasas, GGT y FAL

Suele evidenciarse luego de 2 semanas de NPT

Debe sospecharse en todo paciente con NPT
y alteración del Hepatograma

Deben excluirse otras causas de hepatopatías

Drogas hepatotóxicas

Infecciones concomitantes

Obstrucción extrahepática

Enfermedades metabólicas

Incidencia

Mayor en niños que en adultos

Incidencia 7,4 – 84%

Patogénesis → Multifactorial

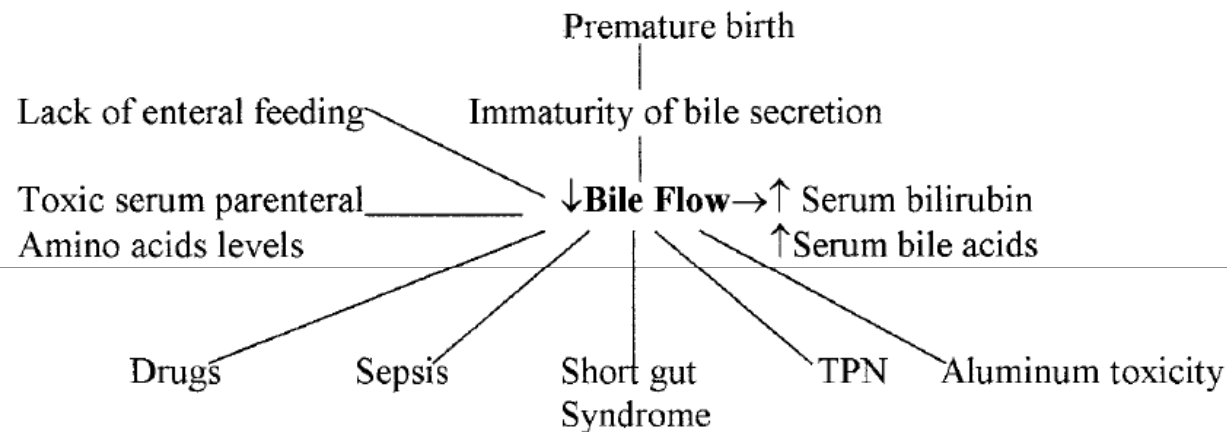


Figure 1. Proposed multifactorial model of parenteral nutrition-associated cholestasis. Modified from Merritt.⁴ TPN = total parenteral nutrition.

Parenteral Nutrition-associated Cholestasis in Neonates: The Role of Aluminum

Chris J. Arnold, R.D., Grant G. Miller, M.D., and Gordon A. Zello, Ph.D.

Patogénesis

- Falta de alimentación enteral
- Composición de Solución Parenteral
- Enfermedad de base
- Inmadurez del hígado del RN o lactante

Falta de Alimentación Enteral

- Disminución de secreción de hormonas gastrointestinales y factores de crecimiento
- Disminución de liberación de Colescistoquinina: menor vaciamiento de vesícula biliar



Estasis biliar y depleción de circulación entero-hepática

Falta de Alimentación Enteral

- Hipomotilidad intestinal, atrofia mucosa, sobrecrecimiento bacteriano



aumenta deconjugación de ácidos biliares



aumenta Acido litocólico hepatotóxico



colestasis

Falta de Alimentación Enteral

- Traslocación bacteriana favorece infecciones y producción de endotoxinas



liberación de citoquinas TNF alfa



fibrosis hepática y colestasis

Patogénesis

- Falta de alimentación enteral
- Composición de Solución Parenteral
- Enfermedad de base
- Inmadurez del hígado del RN o lactante

Toxicidad de componentes de N P

- Aluminio, cobre y Manganeso han demostrado ser hepatotóxicos
- Sustancias no nutritivas presentes en NPT:
Fitosteroles, Polisorbato (emulsionante), alteran el flujo biliar y favorecen colestasis

Toxicidad de componentes de NP

- Excesivo aporte calórico (sobreoferta de Glucosa, lípidos y proteínas): hepatotoxicidad, resultando en colestasis y esteatosis
- Déficit de Antioxidantes (Vit A, E, selenio)
- Déficit de Taurina (Aa esencial necesario para conjugación de Ac.Biliares)

Patogénesis

- Falta de alimentación enteral
- Composición de Solución Parenteral
- Enfermedad de base
- Inmadurez del hígado del RN o lactante

Enfermedad subyacente

Contribución de Enfermedad de base a disfunción hepatobiliar

(Sdme Intestino Corto: Desnutrición, sobrecrecimiento y traslocación bacteriana, infecciones frecuentes, uso de drogas hepatotóxicas)

Patogénesis

- Falta de alimentación enteral
- Composición de Solución Parenteral
- Enfermedad de base
- Inmadurez del hígado del RN o lactante

Inmadurez hepática del neonato

Metabolismo de
Acidos Biliares



Síntesis

Conjugación

Captación y excreción

Recirculación

Inmadurez hepática del neonato

Metabolismo de
Acidos Biliares



Síntesis

Conjugación

Captación y excreción

Recirculación

Complicaciones hepáticas asociadas al uso de nutrición parenteral

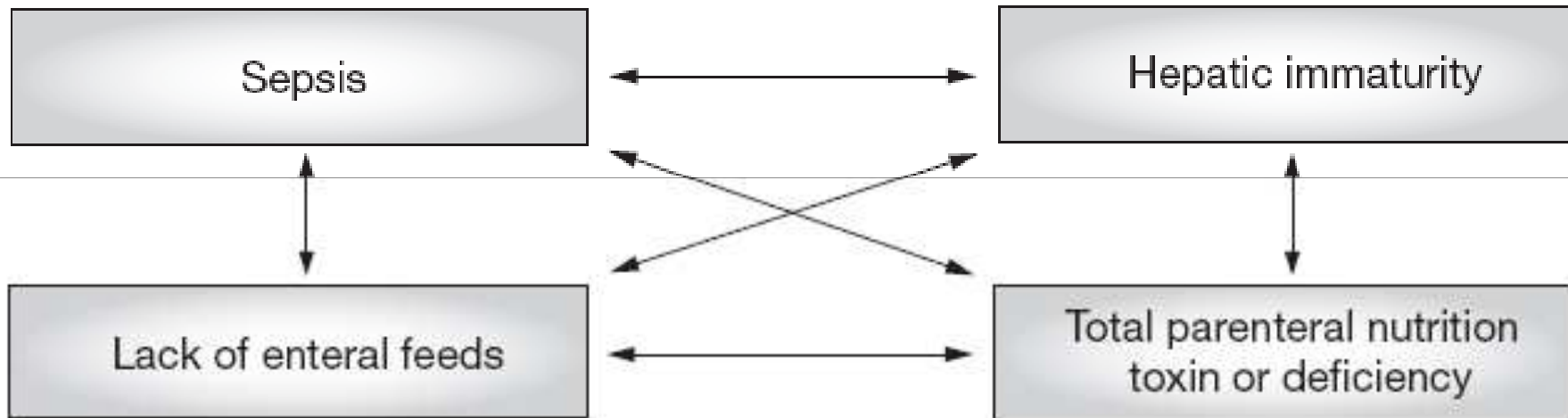
J. M. Moreno Villares

Pediatra. Unidad de Nutrición Clínica. Hospital 12 de Octubre. Madrid. España.

Tabla II

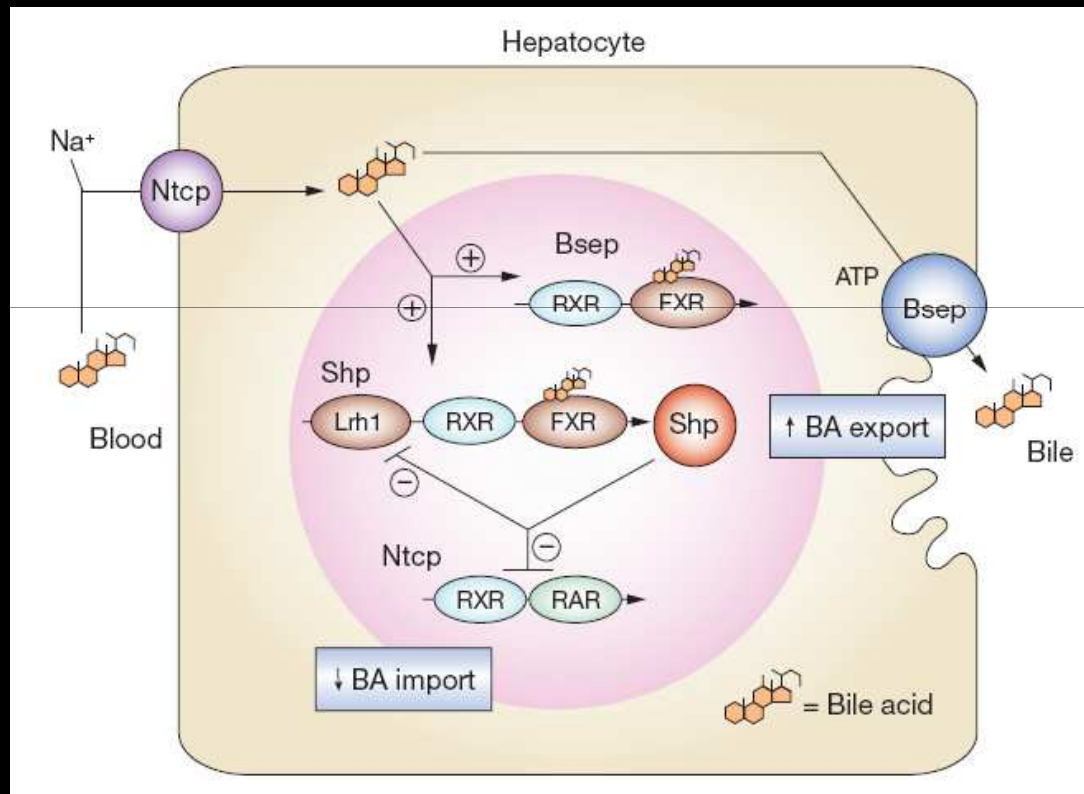
Disminución del transporte y metabolismo de ácidos biliares en edades tempranas

1. ↑ Concentraciones de ácidos biliares en suero.
2. ↓ Captación de ácidos biliares.
3. Unión o transporte intracelular alterado.
4. ↓ Biotransformación (conjugación y sulfuración) y nivel bajos de actividad enzimática específica (ligasa, N-acetiltransferasa).
5. Síntesis de ácidos biliares alterada (cualitativa y cuantitativa).
6. Flujo biliar disminuido.
7. Tamaño menor de la reserva de ácidos biliares.
8. ↓ Niveles de ácidos biliares intraluminales.
9. ↓ Transporte ileal activo de ácidos biliares.



Mechanisms of Disease: update on the molecular etiology and fundamentals of parenteral nutrition associated cholestasis

Beth A Carter* and Robert J Shulman



- Older children and adults are less prone to severe cases of PNAC than are neonates, and animal models suggest that there is a developmental component to bile acid transporter gene expression; these factors indicate that the expression of critical hepatic protective genes might be involved in susceptibility to PNAC

Mechanisms of Disease: update on the molecular etiology and fundamentals of parenteral nutrition associated cholestasis

Beth A Carter* and Robert J Shulman

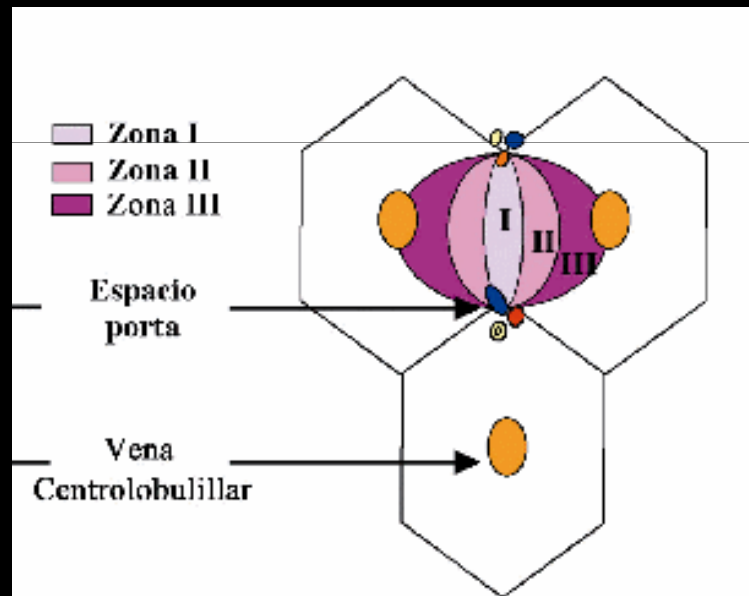
Table 1 Histopathological findings of parenteral nutrition associated liver disease over time.^a

Duration of parenteral nutrition (weeks)	Histopathology
<2	Cholestasis; aggregates of macrophages
2–6	Marked cholestasis (zone 3 > zone 1)
8–12	Fibrosis
>12	Cirrhosis

^aAdapted from Mullick *et al.*¹⁵ Nature Publishing Group © Mullick *et al.* (1994) *Mod Pathol* 7: 190–194.

Patogénesis

- Soporte nutricional provisto por flujo arterial en lugar del fisiológico flujo portal:



inversión del flujo intrahepático entre las zonas
1,2 y 3 del acino

Patogénesis

- Ocasiona sobresaturación/déficit metabólico en los distintos sectores
- Disminución de factores hepatotróficos aportados por flujo portal

Parenteral Nutrition-associated Cholestasis in Premature Babies: Risk Factors and Predictors

Meng-Han Hsieh¹, Wei Pai¹, Hsing-I Tseng², San-Nan Yang²,
Chu-Chong Lu², Hsiu-Lin Chen^{2*}

¹*Kaohsiung Municipal Hsiao-Kang Hospital, Kaohsiung, Taiwan*

²*Department of Pediatrics, Kaohsiung Medical University Hospital, Kaohsiung, Taiwan*

Received: Jul 9, 2008

Revised: Dec 25, 2008

Accepted: Jan 15, 2009

KEY WORDS:

cholestasis;
parenteral nutrition;
premature

Background: One of the most common complications in infants under parenteral nutrition treatment is parenteral nutrition-associated cholestasis (PNAC). The etiology of PNAC is thought to be multifactorial. The aims of this study were to evaluate the risk factors for PNAC in our neonatal intensive care unit and determine useful predictors.

Methods: This study enrolled premature infants (gestational age < 36 weeks) who were admitted to our neonatal intensive care unit and treated with parenteral nutrition infusion for at least 2 weeks between January 2004 and January 2007. Multiple possible risk factors were analyzed by a retrospective review study design. PNAC was defined as direct bilirubin greater than 1.5 mg/dL during parenteral nutrition.

Results: A total of 62 premature infants with prolonged course of parenteral nutrition were eligible for this study; 11 (17.74%) of the infants developed PNAC. There were significant differences in terms of gestational age, birth body weight, duration of parenteral nutrition, septic episodes, and average energy intake during the 2nd and 3rd weeks of life between infants with cholestasis and those without cholestasis. Of these risk factors, the duration of parenteral nutrition was most significant after multivariate logistic regression analysis.

Conclusion: Young gestational age, low birth body weight, more sepsis episodes, and long duration of parenteral nutrition were significant risk factors for PNAC in our study. Low energy intake during the 2nd and 3rd weeks of life is a predictor for PNAC.

Parenteral Nutrition-associated Cholestasis in Premature Babies: Risk Factors and Predictors

Meng-Han Hsieh¹, Wei Pai¹, Hsing-I Tseng², San-Nan Yang²,
Chu-Chong Lu², Hsiu-Lin Chen^{2*}

¹Kaohsiung Municipal Hsiao-Kang Hospital, Kaohsiung, Taiwan

²Department of Pediatrics, Kaohsiung Medical University Hospital, Kaohsiung, Taiwan

Table 3 Cut-off points, sensitivity, specificity and area under the curve for risk factors and predictors for parenteral nutrition-associated cholestasis

Variables	Cut-off point	Sensitivity	Specificity	AUC*
Gestational age	< 27 weeks and 5 days	0.8182	0.8431	0.85651
Birth body weight	< 1040 g	0.8182	0.7843	0.86275
Duration of parenteral nutrition	> 61 d	0.9091	0.8627	0.86275
Episodes of sepsis	> 1 episode	0.7273	0.6863	0.72549
Average energy intake between the 2 nd and 3 rd weeks of life	< 75.21 kcal/kg/day	0.8000	0.7660	0.79149

*AUC = 0.5: prediction of cholestasis no better than chance; AUC = 1.0: perfect prediction; AUC = area under the curve.

Prevención de EHAP inducida por NP

- Determinar factores de riesgo para enfermedad hepática del paciente antes y durante NPT
- Comenzar cuanto antes alimentación enteral
- Prevenir infecciones concomitantes y tratarlas a tiempo en caso que se presenten

Prevención de EHAP inducida por NP

- Evitar la sobre alimentación
- Proporcionar aporte equilibrado de nutrientes

Tratamiento

Metronidazol

Acido Ursodesoxicólico

Trasplante hepático o combinado (hepatico-intestinal)

Conclusiones

- NP constituye una valiosa herramienta para tratar pacientes con falla intestinal aguda o crónica
- La morbimortalidad de estos pacientes está dada por el grado de compromiso hepático que desarrollan
- EHAP incidencia variable: 40-60% niños, 15 a 40% en adultos

Conclusiones

- Patogenia: multifactorial
- Grado de compromiso: variable, desde moderado aumento de ALT a la Cirrosis y Enfermedad Hepática Terminal con requerimiento de Trasplante Hepático
- Medidas de prevención, detección precoz y tratamiento específico a fin de prevenir complicaciones mayores

MUCHAS GRACIAS