

Colestasis secundaria a nutrición parenteral en recién nacidos con peso menor a 2 kg. Prevalencia en una Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales

RESUMEN

Antecedentes: la colestasis neonatal o incremento de la bilirrubina directa por arriba de 2 mg/dL, o mayor a 20% de la total, es de etiología multifactorial y la nutrición parenteral es la causa tóxica más frecuente. La incidencia general es de 30-40% y hasta 50% en menores de 1 000 g.

Objetivo: conocer la prevalencia de colestasis neonatal secundaria a nutrición parenteral en los prematuros que ingresan a cuidados intensivos neonatales.

Material y métodos: estudio retrolectivo, descriptivo, en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre del ISSSTE en el periodo comprendido de diciembre del 2009 a noviembre del 2012. Se incluyeron prematuros con peso menor a 2 kg al nacer con colestasis neonatal secundaria a nutrición parenteral. Se analizaron edad gestacional, género, peso al nacer, Apgar, uso de nutrición parenteral, tiempo de ayuno, cifras de bilirrubina directa, alanina- y aspartato-aminotransferasas, tiempo de resolución, factores de riesgo asociados y evolución final.

Resultados: de 245 neonatos de pretérmino 170 recibieron nutrición parenteral; hubo ocho pacientes con colestasis para una prevalencia de 6.9 casos por cada 100. El promedio de días de ayuno fue 23.5 ± 14.1 ; la colestasis se observó a los 16.5 ± 3.2 días de vida. La cifra máxima de bilirrubina directa fue de 7.6 ± 3.6 . El tiempo de resolución fue de 42 ± 21.2 días. La cifra promedio de aspartato-aminotransferasa fue de 107.5 ± 37.5 y de alanina-aminotransferasa 71.4 ± 25.4 .

Conclusiones: al igual que en otros reportes publicados encontramos que el ayuno prolongado, la prematuridad extrema, la sepsis y el retraso en alcanzar una adecuada alimentación enteral fueron las principales causas que favorecen el desarrollo de esta afección.

Palabras clave: colestasis neonatal, nutrición parenteral, prematuridad.

Cholestasis secondary to parenteral nutrition in newborn weighing less than 2 kg. Prevalence in a neonatal intensive care unit

ABSTRACT

Background: Neonatal cholestasis (NC) is an increase of conjugated bilirubin for more than 2 mg/dl or greater than 20% of total bilirubin.

Eduardo Emilio Carsi-Bocanegra¹
Belinda Rafael-Alemán²
Brenda Yazmín Michel-Quintero³

¹Pediatra Neonatólogo. Exmédico adscrito a la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales.

² Pediatra Neonatólogo. Adscrita a la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales.

³ Pediatra Neonatólogo. Exresidente de Neonatología.

Recibido: 7 abril 2014

Aceptado: 18 agosto 2014

Correspondencia: Eduardo Emilio Carsi-Bocanegra
Hospital 20 de Noviembre
Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales
Avenida Félix Cuevas 500
CP. 03100 Ciudad de México
Tel.: 56527042
carsipediatra@hotmail.com

Este artículo debe citarse como

Carsi-Bocanegra EE, Rafael-Alemán B, Michel-Quintero BY. Colestasis secundaria a nutrición parenteral en recién nacidos con peso menor a 2 kg. Prevalencia en una Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales. Rev Esp Med Quir 2014;19:261-266.

Is multifactorial in etiology with Parenteral Nutrition (PN) as the major toxic cause. Incidence is about 30-40% and in infants less than 1000 g increases to 50%.

Objective: To know the prevalence of and causes for NC related to PN in prematures treated in a neonatal intensive care unit.

Material and methods: Descriptive and retrolective research carried out at Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales from Centro Médico Nacional 20 de Noviembre (ISSSTE) in the period from December 2009 to November 2012. Babies less than 2 kg when born with NC of PN etiology were included. We analyzed gestational age, weight at born, Apgar score, PN, fasting days, serum conjugated bilirubin and the enzymes ALT, AST, time for resolution, risk factors and final outcome.

Results: From the 245 preterm babies born, 170 received PN. 8 had cholestasis, with a prevalence of 6.9 for each 100 born. Fasting days average was 23.5 ± 14.1 ; the average days for cholestasis appearing, was at 16.5 ± 3.2 days of life. Maximum conjugated bilirubin was 7.6 ± 3.6 . Time for resolution was 42 ± 21.2 days. Average AST was 107.5 ± 37.5 and 71.4 ± 25.4 for ALT.

Conclusions: According to literature we found that fasting days, extremely premature, neonatal sepsis and delay in reaching an acceptable oral nutrition amount are the main causes for this illness.

Key words: Neonatal cholestasis, parenteral nutrition, prematurity.

INTRODUCCIÓN

La manifestación más frecuente de la colestasis neonatal es la elevación anormal y prolongada de la bilirrubina conjugada.¹ Se le define como el incremento de la bilirrubina directa por arriba de 2 mg/dL o cuando es mayor a 20% de la total. Se acompaña de la consecuente presencia histológica de pigmentos biliares en los hepatocitos y los conductos biliares y de la acumulación de sustancias excretadas normalmente en la bilis, entre ellas la bilirrubina en diversos tejidos.^{2,3}

En Estados Unidos se reporta incidencia de un neonato por cada 2 500 nacidos vivos, de cualquier etiología y excluyendo la causada por nutrición parenteral.⁴

La etiología es multifactorial (Figura 1) pero, de las causas tóxicas, la nutrición parenteral es la más frecuente para este periodo.⁵

Nutrición parenteral

Hacia fines de la década de los sesenta se convirtió en la opción de nutrición para los recién nacidos incapaces de recibir alimentación enteral. En 1971 se publicó el primer caso de un neonato que recibió nutrición parenteral total durante 71 días; desde entonces también se han descrito distintas complicaciones hepatobiliares asociadas con esta forma de nutrición. La incidencia mundial general es de 30-40% y se eleva hasta 50% en los recién nacidos menores de 1 000 g de peso, por lo general después de la segunda semana de recibirla y disminuye a 7%

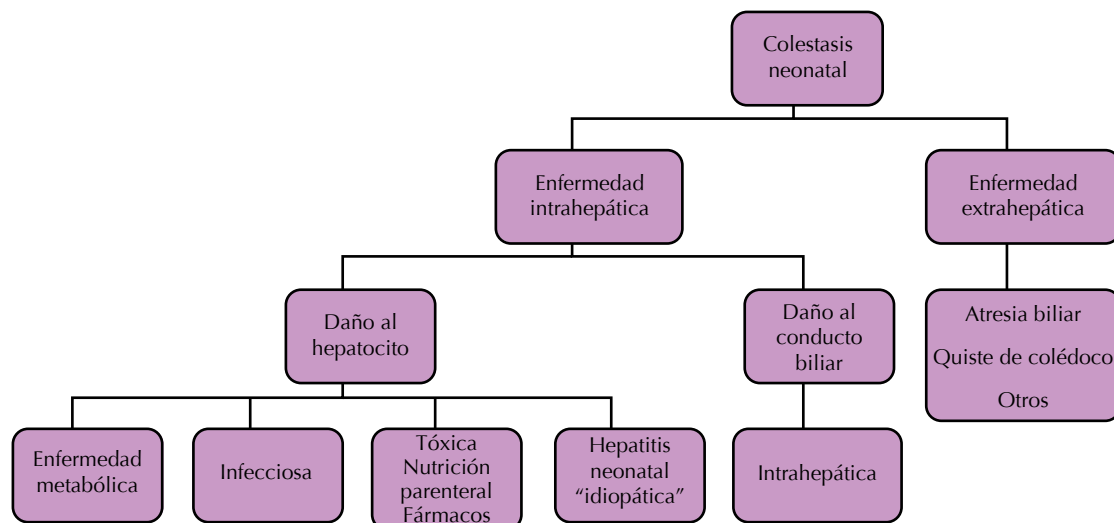


Figura 1. Causas de colestasis neonatal.

en los recién nacidos entre 1 000 y 2 000 g. La incidencia de colestasis neonatal es directamente proporcional al tiempo de utilización de la nutrición parenteral y a la presencia de sepsis; es inversamente proporcional al ayuno.^{6,7}

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio retrolectivo, descriptivo, en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre del ISSSTE, en el periodo comprendido de diciembre de 2009 a noviembre de 2012. Los criterios de inclusión fueron: prematuridad, peso igual o menor a 2 kg al nacer y colestasis hepática secundaria a uso de nutrición parenteral; descartadas otras causas del síndrome colestásico. Las variables a estudiar fueron: edad gestacional, género, peso al nacer, Apgar al minuto y a los cinco minutos de nacido, uso de nutrición parenteral, tiempo de ayuno, cifras de bilirrubina directa, enzimas hepáticas alanina- y aspartato-aminotransferasa, tiempo de resolución de la colestasis, presencia de factores de riesgo asociados como sepsis, prematuridad

extrema y comorbilidades como displasia broncopulmonar, cardiopatía congénita y enterocolitis necrosante. Se anotó la evolución final al egreso. Posteriormente, los pacientes fueron divididos en dos grupos: menores de 1 kg y entre 1 y 2 kg para analizar el factor *prematuridad extrema*.

RESULTADOS

Durante el periodo de estudio egresaron de la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales 334 neonatos, de los que 89 (26.6%) fueron recién nacidos de término y 245 (73.4%) de pretérmino. Ningún prematuro con peso mayor a 2 kg desarrolló colestasis neonatal secundaria a nutrición parenteral.

De 245 prematuros 170 recibieron nutrición parenteral. A 9 pacientes se les diagnosticó colestasis neonatal secundaria a nutrición parenteral pero uno se eliminó porque no cumplía con los criterios para este diagnóstico. La prevalencia global en menores de 2 kg fue de 6.9 casos por cada 100 neonatos de pretérmino.

En el Cuadro 1 pueden verse las características de los pacientes en los dos grupos: menores y mayores de 1 kg. Cabe señalar que, en el grupo de menores de 1 kg, se excluyó para este análisis un neonato con estancia extrema de 119 días. En el grupo de entre 1 y 2 kg también se eliminaron, para fines estadísticos de días estancia, a dos neonatos que permanecieron por 127 y 92 días.

Cuadro 1. Perfiles de los pacientes por grupo de peso

	< 1 kg	1-2 kg
Mujeres (%)	50	47.2
Hombres (%)	50	52.8
Apgar al minuto	6.1 ± 1.4	5 ± 2.8
Apgar a los 5 minutos	7.5 ± 0.7	6.5 ± 2.1
Edad gestacional (semanas promedio)	26 ± 1.4	32 ± 5.6
Peso (promedio, g)	769 ± 204	1505 ± 469
Con nutrición parenteral	24	107
Sin nutrición parenteral	4	35
Estancia (días promedio)	54.5 ± 4.2	18.5 ± 9.2

La prevalencia de la colestasis en estos dos grupos se resume en la Figura 2. En los ocho casos de colestasis secundaria a nutrición parenteral el promedio de días en ayuno fue de 23.5 ± 14.1; transcurrieron 39.8 días para alcanzar al menos 110 kcal por vía oral y en promedio la colestasis neonatal apareció a los 16.5 ± 3.2 días de vida. La cifra máxima de bilirrubina directa fue de 7.6 ± 3.6. El tiempo de resolución fue de 42 ± 21.2 días. La cifra promedio de aspartato-aminotransferasa fue de 107.5 ± 37.5 y la de alanino-aminotransferasa 71.4 ± 25.4. Los problemas clínicos asociados en los pacientes con colestasis neonatal secundaria a nutrición parenteral se resumen en la Figura 3.

DISCUSIÓN

La hepatopatía neonatal asociada con la nutrición parenteral es una complicación frecuente en los recién nacidos prematuros con otros fac-

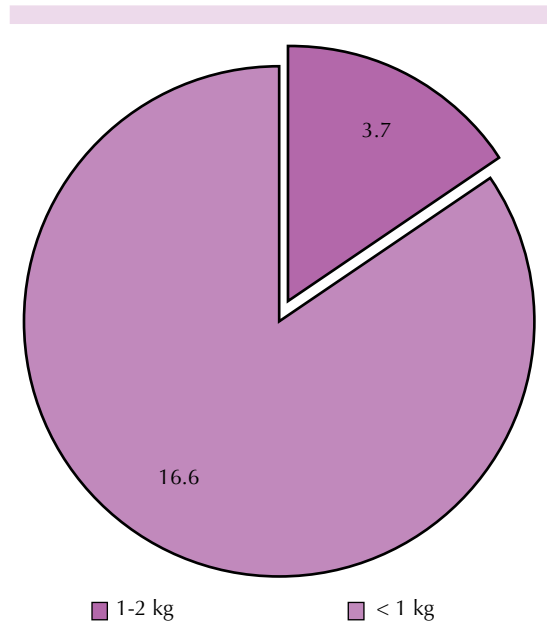


Figura 2. Prevalencia de colestasis neonatal secundaria a nutrición parenteral por cada 100 neonatos.

tores de riesgo asociados como: infecciones intercurrentes, imposibilidad para una adecuada nutrición enteral, ayuno prolongado y duración de la nutrición parenteral.¹

Han Hsieh y sus colaboradores,⁸ al igual que otros investigadores, reportaron la aparición de colestasis neonatal debida a nutrición parenteral hacia la quinta semana de vida; mientras que nosotros la detectamos a principios de la tercera semana. Además de la prematurez observamos el ayuno prolongado, con un promedio de 23 días como factor importante, así como la sepsis neonatal.

El retraso de la aparición de la colestasis neonatal por nutrición parenteral en el grupo de Hsieh pudo deberse a que iniciaron el suministro de lípidos intravenosos hasta los 8 días de vida, en promedio. Nosotros iniciamos la nutrición parenteral, lípidos incluidos, entre las 24 y 48 horas de vida.

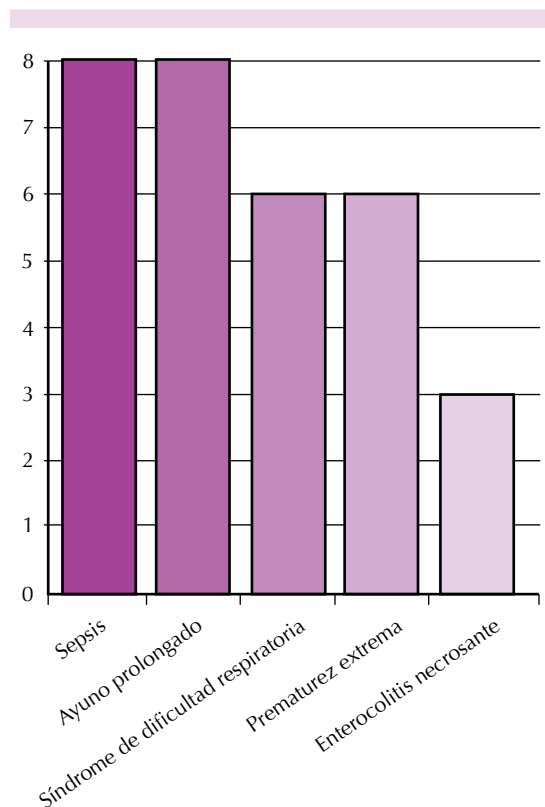


Figura 3. Enfermedades asociadas con mayor frecuencia de colestasis secundaria a nutrición parenteral.

Moreno,⁶ en estudios en adultos, destaca la fuente de grasa como característica relacionada con la colestasis. No es el caso para neonatos, donde la fuente de grasa, es una mezcla de lípidos con especial atención en los triglicéridos de cadena media; una dosis baja, no mayor a 1 g/kg/día, es poco práctica en los neonatos con peso bajo o muy bajo al nacer, con grandes necesidades calóricas. Pero ante una elevación de la bilirrubina directa puede ser opción, además de ciclar los lípidos con el resto de la nutrición parenteral; aunque estamos conscientes que no está demostrado que esto contribuya de manera significativa a evitarla, como sí lo es el tiempo en que se tarda en alcanzarse una completa nutrición enteral, como lo demostraron Salvador y su grupo.⁹ En nuestro caso alcanzamos un aporte de cuando

menos 110 kcal por día hasta transcurridos, en promedio, 40 días de vida.

La menor edad gestacional y el peso extremadamente bajo, como factores de riesgo para colestasis neonatal, los pudimos demostrar con una mayor prevalencia del problema, 16.6 vs. 3.7 por cada 100, en menores de 1 kg con un promedio de 26 semanas de gestación, lo que concuerda con varios reportes publicados.^{8,10,11}

En casos aislados, en estudios controlados, se han utilizado ciertos medicamentos como es el caso del ácido urodesoxicólico^{3,12,13} pero sin demostrarse su utilidad.

La falta de estímulo enteral y el suministro prolongado de nutrición parenteral juegan un papel fundamental. Moreno⁶ menciona que la colestasis es inducida ante la ausencia de estímulos entéricos, especialmente gastrina enteroglucagón, interleucinas 3, 11 y 15, hormona de crecimiento, glutatión, ácidos grasos de cadena corta, factor de crecimiento epidérmico y nucleótidos, entre otros. El ayuno tiene un impacto directo sobre la función gastrointestinal, no solo en la atrofia de las vellosidades, el sobrecrecimiento bacteriano y la translocación bacteriana, sino en la afectación del metabolismo de sales biliares y la incapacidad de circulación enterohepática de las mismas.

A pesar de que nuestros neonatos cumplían con la mayoría de los factores de riesgo pudimos observar que la prevalencia fue menor. Una posible respuesta a esto es que la mortalidad en menores de 1 kg, los extremadamente prematuros, persiste elevada en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales.

REFERENCIAS

1. Abrams S, Shulman R. Causes of neonatal cholestasis. September, 2012. En: http://www.uptodate.com/contents/causes-of-neonatal-cholestasis-source-search_result&search=neonatal+cholestasis&selectedTitle=3~61

2. Heller RS. Colestasis. En: <http://www.facmed.unam.mx/amh/educacion/PDF/Colestasis%20en%20el%20Paciente%20Pedi%20E1trico%20-%20Dra.%20Heller.pdf>
3. Worona DL, García AJ. Colestasis neonatal. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2003;60:334–348.
4. Abrams S, Shulman R. Approach to neonatal cholestasis. September, 2012. En: http://www.uptodate.com/contents/approach-to-neonatal-cholestasis?source=search_result&search=neonatal+cholestasis&selectedTitle=2~61.
5. Girard M, Lacaille F. Diagnóstico de la colestasis neonatal. *Ann Nestlé [Esp]* 2008;66:109–20.
6. Moreno JM. Complicaciones hepáticas asociadas al uso de nutrición parenteral. *Nutr Hosp* 2008;23(suppl 2):25–33.
7. Blau J, Sridhar Sh, Mathieson S, Chawla A. Effects of protein/non protein caloric intake on parenteral nutrition associated cholestasis in premature infants weighing 600–1000 grams. *J Paranter Enteral Nutr* 2007;31:487–90.
8. Hsieh MN, Pai W, Tseng H, Yang S, Lung Ch, Chen H. Parenteral nutrition-associated cholestasis in premature babies: risk factors and predictors. *Pediatr Neonatol* 2009;50:202–7.
9. Salvador A, Janeczko M, Porat R, Sekhon R, Moewes A, Schutzman D. Randomized controlled trial of early parenteral nutrition cycling to prevent cholestasis in Very Low Birth Weight infants. *J Pediatr* 2012;161:229–33.
10. Beale EF, Nelson RM, Bucciarelli RL, Donnelly WH, Eitzman DV. Intrahepatic cholestasis associated with parenteral nutrition in premature infants. *Pediatrics* 1979;64:342–7.
11. Drongowski RA, Coran AG. An analysis of factors contributing to the development of total parenteral nutrition-induced cholestasis. *J Pediatr* 1981;99:445–9.
12. Chen Ch, Taso P, Chen H, Chou H, Hsieh W, Chang Mb. Ursodeoxycholic (UDCA) therapy in Very-Low-Birth-Weight Infants with parenteral nutrition-associated cholestasis. *J Pediatr* 2004;145:317–21.
13. Al-Hathlol K, Al-Madani A, Al-Saif S, Abulaimoun B, Al-Tawil K, El-Demerdash A. Ursodeoxycholic acid therapy for intractable total parenteral-nutrition associated cholestasis in surgical very low birth weight infants. *Singapore Med J* 2006;47:147–51.