



Factores de riesgo asociados con lesiones hepáticas secundarias en neonatos en el periodo de enero de 2014 a noviembre de 2016

Corinne Michelle Lozano Duau,¹ Diana Paulina Orozco Romero,² Ariela Braverman Bronstein,³ Isabel Bernárdez Zapata,⁴ José Iglesias Leboeiro⁵

Resumen

Introducción: Las lesiones hepáticas secundarias son entidades cada vez más frecuentes. El diagnóstico temprano es un reto por el cuadro clínico inespecífico y el poco control ultrasonográfico. Dentro de las lesiones hepáticas secundarias descritas se encuentran hematomas, abscesos e infecciones fúngicas. El objetivo de nuestro estudio es identificar los factores de riesgo asociados a lesiones hepáticas secundarias en neonatos. **Material y métodos:** Se trata de un estudio retrospectivo de casos y controles. Se incluyeron pacientes hospitalizados en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital Español de México. Los pacientes revisados fueron aquéllos que presentaron lesiones hepáticas en el ultrasonido abdominal en la primera semana de vida. **Resultados:** El peso bajo para la edad gestacional incrementa ocho veces la probabilidad de presentar lesiones en comparación con los neonatos de peso adecuado para la edad. Se observó que aquellos con antecedentes de infección materna durante el embarazo tienen 3.8 veces más probabilidad de presentar lesiones hepáticas. **Discusión:** La inmadurez inmunológica de los recién nacidos pretérmino y de bajo peso para la edad gestacional ha mostrado ser una condicionante para presentar lesiones hepáticas. La selección bacteriana por la

Summary

Introduction: The incidence of collateral hepatic lesions in neonates has increased in the last years. Due to the unspecific clinical data and lack of ultrasonographic control, a timely diagnosis is quite important. The purpose of this case study is to identify risk factors related to the secondary hepatic lesions frequently reported in neonates, such as hematomas and hepatic candidiasis. **Material and methods:** This is a retrospective case-control study based on patients from the Neonatal Intensive Care Unit of the Hospital Español de México that showed hepatic lesions during the first week of life. **Results:** Low weight for gestational age increases eight times the likelihood of liver damage compared to normal weight infants. Similarly, newborns with a history of maternal infection during pregnancy were 3.8 times more likely to present liver lesions than those without a history of maternal infection. **Discussion:** Immunological immaturity of preterm and low birth weight infants has proved a conditioning factor for having hepatic lesions. Similarly, bacterial selection by antimicrobial prophylaxis when placing umbilical catheters promotes the presence of fungal liver lesions. Another risk factor highlighted in our study was the risk of hepatic lesions

¹ Médico residente de Pediatría. Hospital Español de México (HEM), Facultad Mexicana de Medicina, Universidad La Salle.

² Médico Pediatra especialista en Cuidados Intensivos Neonatales, Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN) HEM.

³ Maestra en Salud Pública y Pediatría (HEM).

⁴ Neonatóloga HEM.

⁵ Pediatra Neonatólogo. Jefe de la División de Pediatría y Neonatología (HEM).

División de Pediatría del Hospital Español de México, Facultad Mexicana de Medicina de la Universidad La Salle.

Correspondencia:

Corinne Michelle Lozano Duau

Correo electrónico: corinnemld89@hotmail.com

Aceptado: 27-09-2017.

Este artículo puede ser consultado en versión completa en <http://www.medigraphic.com/actamedica>

profilaxis antimicrobiana al colocar catéteres umbilicales favorece la presencia de lesiones hepáticas fúngicas.

Palabras clave: Lesiones hepáticas, factores de riesgo, ultrasonido abdominal, neonatos.

secondary to a maternal infection during pregnancy due to a possible upward spread of the infection.

Key words: Hepatic lesions, risk factors, abdominal ultrasound, neonate.

INTRODUCCIÓN

Las lesiones hepáticas secundarias en neonatos son entidades cada vez más frecuentes.¹ No existe una incidencia mundial de dichas lesiones descrita en la literatura mundial. El diagnóstico temprano es un reto por el cuadro clínico inespecífico y el poco control ultrasonográfico que se realiza en las unidades de cuidados intensivos neonatales (UCIN).¹ Anteriormente se pensaba que su presencia estaba asociada casi de forma exclusiva a cateterización de la vena umbilical, pero en fechas recientes se han observado otros factores de riesgo.¹

Dentro de las lesiones hepáticas secundarias descritas en los neonatos se encuentran hematomas, abscesos e infecciones fúngicas representadas como puntillero hepático. Los hematomas están vinculados sobre todo a traumatismo obstétrico, prematuridad o coagulopatías y son pocos los casos relacionados con colocación de catéter venoso umbilical. El cuadro clínico generalmente es asintomático; se presentan síntomas sólo en caso de choque hipovolémico por hemorragia importante, lo cual es raro.^{1,2} Los abscesos hepáticos están asociados casi de forma exclusiva a cateterización umbilical venosa, son poco frecuentes, prevenibles y tienen un alto índice de complicaciones, las cuales incrementan los días de estancia intrahospitalaria y aumentan el riesgo de morbilidad y mortalidad. La etiología de dichos abscesos es, por lo general, de origen bacteriano o fúngico; sin embargo, en algunas ocasiones, puede ser mixto (*S. aureus*, *S. epidermidis*, Gram negativos).³⁻⁵ Se puede realizar la punción del mismo para diferenciarlo de un hematoma hepático y aislar al agente causal.⁶ La candidiasis hepática (presencia de imágenes hiperecogénicas hepáticas en el ultrasonido abdominal) es cada vez más común, y así como en la candidiasis sistémica, el cuadro clínico es de sepsis.^{5,6} El diagnóstico de estas lesiones se hace por ultrasonido abdominal, donde se pone de manifiesto la lesión.⁵ Algunos factores de riesgo descritos para estas lesiones son la prematuridad y el bajo peso al nacer. Específicamente para los abscesos, es importante mencionar el uso de antibióticos como factor de riesgo, ya que aumentan la resistencia bacteriana, lo que hace aún más difícil el tratamiento del absceso.⁴

El objetivo general de nuestro estudio es identificar los factores de riesgo asociados a lesiones hepáticas secundarias en neonatos de la UCIN del Hospital Español en el periodo de enero de 2014 a noviembre de 2016.

MATERIAL Y MÉTODO

Se trata de un estudio retrospectivo de casos y controles. Fueron incluidos pacientes internados en la UCIN del Hospital Español en el periodo de enero de 2014 a noviembre de 2016, a quienes se les realizó ultrasonido abdominal en los primeros siete días de vida. Los recién nacidos con malformaciones congénitas, recién nacidos que no hubieran nacido en dicho hospital o aquellos provenientes del Servicio de Urgencias fueron excluidos del estudio. Toda la información fue recabada de los expedientes clínicos de los pacientes y el protocolo fue aprobado por la institución.

Como casos se seleccionaron los neonatos internados en la UCIN que presentaron alguna lesión hepática (hematoma, absceso o puntillero) en el ultrasonido abdominal. Se seleccionó un control para cada caso, pareando por edad gestacional y semana de nacimiento. Se consideraron controles los pacientes que contaban con un ultrasonido abdominal sin diagnóstico de lesión hepática.

De los expedientes de los pacientes seleccionados se recabaron las siguientes variables: edad gestacional, peso y peso para la edad gestacional (con base en la clasificación de Jurado García), talla, si fue producto único o múltiple, colocación de catéteres umbilicales venosos o arteriales, días de permanencia, uso de antibiótico y días de uso y tipo de antibiótico usado, presencia de sepsis neonatal, así como antecedentes maternos de infecciones durante el embarazo y la edad materna.

Análisis estadístico

Se presenta el análisis descriptivo de las variables utilizando frecuencias y porcentajes para las variables discretas y medias y desviaciones estándar para las variables continuas, comparando a los grupos con la prueba de χ^2 o exacta de Fisher y t de Student, respectivamente. Se ajustó un modelo de regresión logística multivariado usando como variables independientes la presencia de catéter venoso, el

uso de antibióticos, la presencia de sepsis, el antecedente de infección materna durante el embarazo y el peso bajo para la edad gestacional para estimar la asociación entre estos factores de riesgo y la presencia de lesiones hepáticas. Se determinó un nivel de significancia estadística de 0.05 para todas las pruebas y el análisis se realizó con el paquete estadístico Stata 13 (StataCorp. 2013. Stata Statistical Software: Release 13. College Station, TX: StataCorp LP).

RESULTADOS

En el *cuadro 1* se describen las características de los pacientes. Podemos observar que el 27.5% fue de sexo femenino y el 72.5% masculino, sin diferencias significativas entre casos y controles. El 23.1% de los casos fue producto de embarazo múltiple, mientras que todos

los controles fueron embarazos únicos ($p < 0.001$). La media de semanas de gestación fue de 31 semanas para los dos grupos, y la mayoría fueron pacientes pretérmino (48.8%), sin haber diferencias significativas entre los grupos. Hubo una mayor proporción de pacientes con peso bajo para la edad gestacional en los casos con respecto a los controles (4.9 versus 23.1; $p = 0.019$). En cuanto al manejo de UCIN, el 97.5% de los pacientes tuvo catéter venoso, el 98.8% tuvo catéter arterial y el 96.2% recibió manejo con algún antibiótico; de éstos, los más comunes fueron ampicilina y gentamicina (85%). En cuanto a los antecedentes maternos, la media de edad materna fue de 37 años en los dos grupos; sin embargo, hubo una mayor proporción de casos que presentaron infección de vías urinarias (IVU) (28.2 versus 17.1), cervicovaginitis (20.5 versus 12.2), IRA (2.4 versus 7.7),

Cuadro 1. Características y antecedentes de la población en estudio.

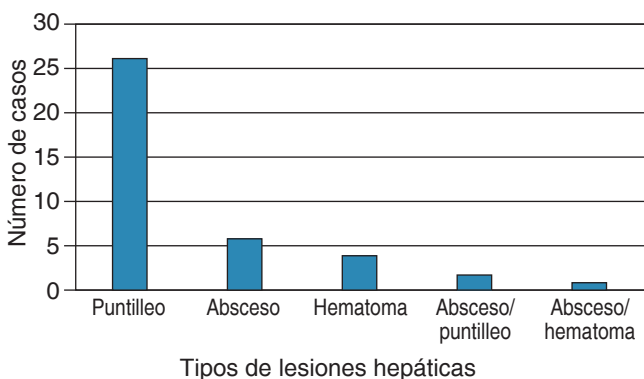
	Total 80 (%)	Controles 41 (%)	Casos 39 (%)	Valor p ^a
Características al nacimiento				
Sexo				
Femenino	22 (27.5)	12 (29.3)	10 (25.6)	0.716
Masculino	58 (72.5)	29 (70.7)	29 (74.4)	
Embarazo múltiple	9 (11.2)	0 (0)	9 (23.1)	0.001
Semanas de gestación (media ± DE)	31.1 ± 3.3	31.3 ± 3.3	31.3 ± 3.3	0.953
Edad gestacional al nacimiento				
Pretérmino tardío	19 (23.8)	10 (24.4)	9 (23.1)	1.000
Pretérmino	39 (48.8)	20 (48.8)	19 (48.7)	
Pretérmino extremo	18 (22.5)	9 (22.0)	9 (23.1)	
Peso al nacimiento (media ± DE)	1,540.6 ± 613.2	1,555.8 ± 636.7	1,524.6 ± 595.4	0.821
Peso para la edad				
PAEG	69 (86.2)	39 (95.1)	30 (76.9)	0.019
PPEG	11 (13.8)	2 (4.9)	9 (23.1)	
Manejo en UCIN				
Catéter venoso	78 (97.5)	40 (97.6)	38 (97.4)	1.000
Catéter arterial	79 (98.8)	40 (97.6)	39 (100)	1.000
Uso de antibióticos	77 (96.2)	39 (95.1)	38 (97.4)	1.000
Tipo de antibiótico				
AM/GEN	68 (85.0)	35 (85.4)	33 (84.6)	0.932
AM/AMIKA	2 (2.5)	1 (2.4)	1 (2.6)	
AMP/CEFO	9 (11.2)	5 (12.2)	4 (10.3)	
CLAR/CEFO	1 (1.2)	0 (0)	1 (2.6)	
Sepsis	30 (37.5)	12 (29.3)	18 (46.2)	
Antecedentes maternos				
Edad materna	37.2 (4.3)	37.1 (4)	37.3 (4.7)	0.808
Antecedentes infecciosos				
IVU	18 (22.5)	7 (17.1)	11 (28.2)	0.091
Cervicovaginitis	13 (16.2)	5 (12.2)	8 (20.5)	
IRA	4 (5.0)	1 (2.4)	3 (7.7)	
GEPI	2 (2.5)	1 (2.4)	1 (2.6)	
RPM	2 (2.5)	0 (0)	2 (5.1)	

gastroenteritis por infección (GEPI) (2.6 versus 2.4) y ruptura prematura de membranas (RPM) (5.1 versus 0) con respecto a los controles.

La **figura 1** describe las lesiones hepáticas en la población de la UCIN: se encontró 66.7% de puntilleros hepáticos, 15.3% de abscesos hepáticos, 10.2% de hematomas y dobles lesiones (puntillero y abscesos) en un 2.5 a 5.1%.

En el **cuadro 2** se muestran los resultados del modelo de regresión logística para estimar la asociación entre distintos factores de riesgo y la presencia de lesiones hepáticas. Observamos que al ajustar por la presencia de sepsis, catéter venoso y uso de antibióticos, el peso bajo para la edad gestacional incrementa ocho veces la probabilidad de presentar lesiones hepáticas en comparación con los neonatos de peso adecuado para la edad (RM 8.06; IC 95% [1.33, 48.73]; $p = 0.023$), y que los recién nacidos con antecedente de infección materna (IVU, GEPI, IRA, cervicovaginitis y RPM) durante el embarazo tienen 3.8 veces más probabilidad de presentar lesiones hepáticas con respecto a los recién nacidos sin antecedente de infección materna (RM 3.81; IC 95% [1.41, 10.3]; $p = 0.008$).

Figura 1. Tipo de lesiones descritas en los casos.



Cuadro 2. Modelo de regresión logística multivariado para estimar asociaciones entre los factores de riesgo y la presencia de lesiones hepáticas.

	RM (IC 95%)	Valor p
Peso bajo para la edad	8.06 (1.33, 48.73)	0.023
Infección materna	3.81 (1.41, 10.3)	0.008
Catéter venoso	3.25 (0.11, 93.5)	0.491
Sepsis	1.93 (0.69, 5.42)	0.210
Uso de antibióticos	1.03 (0.06, 16.77)	0.983

DISCUSIÓN

En nuestro análisis pudimos identificar los principales factores de riesgo asociados a lesiones hepáticas en los recién nacidos en la UCIN en el periodo comentado; entre ellos destacaron: el antecedente materno de infección durante el embarazo (IVU, GEPI, IRA, RPM o cervicovaginitis) y el bajo peso para edad gestacional al nacer. Dentro de las lesiones, el puntillero hepático fue la lesión más prevalente, seguido del absceso hepático.

En la literatura hay poca descripción de factores de riesgo asociados a la presencia de lesiones hepáticas en neonatos. Se sugiere que uno de los factores de riesgo más importantes es la prematuridad^{7,8} y el peso bajo para la edad gestacional. Se describe que se debe a la inmadurez inmunológica, que impide una adecuada respuesta frente al agente y, por lo tanto, se manifiesta como un cuadro de sepsis. La inmunidad inespecífica es ineficaz, hay vulnerabilidad de las barreras, disminución de la reacción inflamatoria e incompetencia de la fagocitosis y función bactericida de los neutrófilos y macrófagos. Existe disminución de las inmunoglobulinas a pesar del paso transplacentario.⁷ Es importante destacar que no existe literatura suficiente que exponga esta relación, por lo que se necesitan más estudios para poder comparar nuestros resultados.

Aunque la asociación de catéteres y uso de antibióticos no fueron significativos para presentar lesiones, por el tipo de muestra en nuestro estudio, es importante recalcar que el empleo de profilaxis antimicrobiana al colocar catéteres umbilicales predispone de gran manera a la resistencia bacteriana.⁸ Con la administración de antibióticos profilácticos para el uso de catéteres umbilicales se ha aumentado la resistencia a antibióticos de primera y segunda línea como ampicilina, gentamicina y cefotaxima. Se conoce que la presencia de BLEE (betalactamasas de espectro extendido) está relacionada con la exposición a antibióticos de amplio espectro debido a la inducción de betalactamasas cromosomales.⁸ Es importante destacar que en el estudio la lesión más prevalente fue el puntillero hepático, la cual se describe como imágenes hiperecoicas sugerentes de candidiasis hepática. La incidencia de candidiasis neonatal ha aumentado en las últimas décadas debido a la supervivencia de los prematuros y recién nacidos con peso bajo para edad gestacional, quienes son la población predominantemente blanco de los procedimientos invasivos (catéteres).⁸ Como ya se mencionó, la inmadurez inmunológica es una característica de estos pacientes, y aunada a las resistencias antimicrobianas, los predispone a presentar lesiones hepáticas. Este tipo de infecciones tiene poca especificidad de los síntomas; por ello, se debe tener alto índice de sospecha ante la presencia de factores de riesgo.

Por otro lado, en este estudio observamos un riesgo tres veces mayor de presentar cualquier lesión hepática relacionado con los antecedentes maternos de infección previos al nacimiento (GEPI, IVU, RPM, IRA, cervicovaginitis). En la bibliografía se ha descrito que por vía ascendente y hematogena, una infección materna durante el embarazo podría condicionar lesiones hepáticas del tipo absceso y/o candidiasis, mas no se ha realizado ninguno estudio específico.^{3,6} Se necesitan más trabajos para definir si hay una relación causal o circunstancial entre los antecedentes maternos y la presencia de lesiones hepáticas.

Existen limitaciones importantes que se deben mencionar: el incluir sólo pacientes de la UCIN limitó la exploración de algunos factores de riesgo como la presencia de catéteres venosos umbilicales. Al tratarse de pacientes de alto riesgo internados en una UCIN, la gran mayoría requieren manejo con soluciones parenterales, por lo que se les colocan catéteres tanto venoso como arterial. Debido a esto no encontramos gran variabilidad entre la presencia de catéteres y no fue posible analizar esta avocación. Otro factor relevante de los pacientes de la UCIN es que en gran parte son pretérmino, lo cual también limitó la posibilidad de analizar la edad gestacional como factor de riesgo. Estudios en un futuro que incluyan a poblaciones que no se encuentren en estado crítico son necesarios para poder determinar otros factores de riesgo de las lesiones hepáticas.

Con base en los resultados obtenidos y por el cuadro clínico inespecífico de las lesiones hepáticas, con este trabajo se recomienda que al identificar los factores de riesgo en todo recién nacido ingresado a la UCIN, se le

realice un USG abdominal en la primera semana de vida y un control regular posterior para poder hacer un diagnóstico y tratamiento oportunos de las lesiones hepáticas, evitar la morbimortalidad y disminuir los días de estancia hospitalaria.

REFERENCIAS

1. Tamames-Redondo M, González-García E, Fernández-Trisac JL, Gallego-Pastoriza M, Pais-Piñero E. Rotura del hematoma subcapsular hepático en un recién nacido prematuro. *Acta Pediatr Esp.* 2014; 72 (4): e141-e146.
2. Fuentealba TI, Retamal CA, Ortiz CG, Pérez RM. Evaluación radiológica de catéteres en UCI neonatal. *Rev Chil Pediatr.* 2014; 85 (6): 724-730.
3. Carvajal-Barrios GA, Corrales-Cobos IF, Cuenca-Arias MC, Troncoso-Moreno GA. Liver abscess secondary to umbilical catheterization in a newborn. *Infect.* 2014; 18 (4): 158-161.
4. Escárraga-Valle Y, Fuentes-Escárraga P, Quero-Hernández A, Hernández-Arriola J, Reyes-Gómez U. Absceso hepático en un neonato por la cateterización de la vena umbilical. *Rev Mex Pediatr.* 2014; 81 (4): 134-137.
5. Sharma D, Choudhary M, Shastri S, Sharma PK. Neonatal liver abscesses due to Candida infection in a preterm infant, secondary to malpositioned umbilical lines—a rare entity. *Pathog Glob Health.* 2015; 109 (2): 84-87.
6. Bothur-Nowacka J, Czech-Kowalska J, Gruszfeld D, Nowakowska-Rysz M, Kościeszka A, Polnik D et al. Complications of umbilical vein catheterisation. Case report. *Pol J Radiol.* 2011; 76 (3): 70-73.
7. Herrera-Aguirre A, Rodríguez-Tapia J, Suárez-Aceves R, Hernández-Bautista V. El sistema inmune neonatal y su relación con la infección. *Alerg Asma Inmunol Pediatr.* 2013; 22 (3): 101-113.
8. Elorza-Arizmendi J. Reconstrucción inmunológica en el recién nacido. *An Esp Pediatr.* 1996; 44 (6): 529-530.