



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIO DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

**FRECUENCIA DE COLESTASIS ASOCIADA A
NUTRICIÓN PARENTERAL EN PACIENTES
NEONATOS**

TESIS

**PARA OBTENER EL TÍTULO EN LA
ESPECIALIDAD EN:**

PEDIATRÍA MÉDICA

PRESENTA:

Dr. Jorge Arturo Chávez Sáenz

TUTOR

Dr. Salvador Villalpando Carrión

Departamento de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica
Hospital Infantil de México "Federico Gómez"



MÉXICO, D. F.

Agosto

2006



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIO DE POSGRADO

HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

**FRECUENCIA DE COLESTASIS ASOCIADA A NUTRICIÓN
PARENTERAL EN PACIENTES NEONATALES**

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO EN LA ESPECIALIDAD EN:

PEDIATRÍA MÉDICA

PRESENTA:

Dr. Jorge Arturo Chávez Sáenz

TUTOR

Dr. Salvador Villalpando Carrión

**Departamento de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica
Hospital Infantil de México “Federico Gómez”**

MÉXICO, D. F.

Agosto

2006

AGRADECIMIENTOS

A mama, papa, Eduardo, tío José y abuelos
por ayudarme realizar todos los sueños y metas

A Salvador por la paciencia y gran ayuda

A todos en la UCIN

A todos mis amigos y compañeros por el apoyo y amistad

Gracias!

ÍNDICE

TITULO	; ERROR! MARCADOR NO DEFINIDO.
ANTECEDENTES.....	; ERROR! MARCADOR NO DEFINIDO.
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA;	ERROR! MARCADOR NO DEFINIDO.
JUSTIFICACIÓN	; ERROR! MARCADOR NO DEFINIDO.
OBJETIVOS	; ERROR! MARCADOR NO DEFINIDO.
HIPÓTESIS.....	; ERROR! MARCADOR NO DEFINIDO.
MATERIAL Y MÉTODOS;	ERROR! MARCADOR NO DEFINIDO.
RESULTADOS.....	; ERROR! MARCADOR NO DEFINIDO.
DISCUSIÓN	; ERROR! MARCADOR NO DEFINIDO.
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS;	ERROR! MARCADOR NO DEFINIDO.

TITULO

Frecuencia de colestasis asociada a nutrición parenteral en pacientes neonatos

ANTECEDENTES

La necesidad de administrar fluidos, electrolitos y nutrimentos directamente al torrente sanguíneo inicio en 1658 con Sir Christopher Wren. ⁽¹⁾ Posteriormente durante la segunda guerra mundial se realizo mas investigación en los cambios inducidos por trauma e infección y posteriormente el uso de nutrición parenteral (nutrición parenteral) en pacientes graves. De 1955 a 1965 se usaron de manera aislada, infusiones de glucosa al 5 o 10%, proteínas hidrolizadas, electrolitos y vitaminas. ^(2, 3) Después, en Europa en 1963 se autorizo una fórmula de lípidos para manejo intravenoso, y no fue hasta 1977 cuando se autorizó en Estados Unidos y Canadá. En 1968 gracias a la investigación realizada por Dudrick se inicio el uso de la nutrición parenteral de manera abierta y con esto la sobrevida y calidad de vida de los pacientes

pediátricos con dificultades de alimentación (posquirúrgicos, prematuros, etc.) ha mejorado notablemente. La técnica estándar en los Estados Unidos ha sido la infusión continua de dextrosa, aminoácidos, lípidos, electrolitos y vitaminas a una vena central o periférica. ^(4, 5, 6)

La llegada de la nutrición parenteral a finales de 1960 generó un gran cambio en la historia de la nutrición parenteral. En 1964 se demostró que un cachorro podía ser alimentado desde las 12 semanas de edad hasta la madurez proporcionando todos los nutrientes de forma intravenosa. La primera nutrición parenteral en un lactante con síndrome de intestino corto se realizó en 1967. ⁽⁴⁾

A pesar de los grandes beneficios de la nutrición parenteral, esta no es fisiológica. La principal diferencia es la vía de administración intravenosa, lo que omite el paso de los nutrientes por el tracto gastroalimentario y la circulación enterohepática. También debido a la administración continua de nutrientes el organismo es incapaz de movilizar los micro y macro nutrientes necesarios durante el estado post-absortivo, lo que mantiene niveles elevados de insulina, dando como resultado un estado lipogénico que puede ocasionar infiltración grasa y movilización de aminotrasferasas asociadas a daño hepático. ^(7, 8, 9)

La nutrición parenteral consiste en la administración intravenosa de los nutrimentos necesarios para conservar la vida. Estos nutrimentos son: carbohidratos, aminoácidos, grasas, electrólitos, vitaminas y oligoelementos. Esta indicada cuando el paciente no puede recibir parte o todos estos nutrimentos por vía enteral y su función es proporcionar estos nutrimentos hasta que se recupere su problema subyacente o en algunos casos de manera permanente. También se puede utilizar como suplemento a la alimentación enteral. ^(7, 8)

Aun cuando la vía enteral es la ruta de preferencia para el apoyo nutricional hay situaciones o enfermedades en las que no es factible el uso de la vía enteral. Estas enfermedades pueden tener una duración indeterminada o incluso ser de carácter permanente, siendo los pacientes pediátricos más susceptibles que los adultos a los efectos del ayuno. Si se anticipa que el período de ayuno será mayor a 5 días la mayoría de los pacientes pediátricos se pueden beneficiar de la nutrición parenteral. ⁽⁷⁾ La combinación de nutrición parenteral y enteral aporta algunos nutrimentos que pueden ser absorbidos y digeridos en el tracto gastrointestinal y otros por vía intravenosa. Esto puede ser ventajoso para pacientes en periodo neonatal que en ocasiones solo pueden tolerar una cantidad limitada de alimento por vía gastrointestinal, o aquellos con diarrea

intratable en quienes una pequeña cantidad de nutrimentos por vía enteral estimula la recuperación de enzimas intestinales. (9, 10, 11, 12)

La nutrición parenteral se administra a través de un acceso venoso ya sea central o periférico. La vía periférica se prefiere en pacientes con un estado nutricional normal o casi normal y que solo requieren aporte por un periodo menor a 2 semanas. Es difícil mantener un acceso venoso periférico por un tiempo prolongado ya que incrementa el riesgo de infiltración y lesión química, tampoco es posible suministrar las calorías suficientes por la vía periférica ya que las concentraciones máximas de sus componentes pueden ocasionar flebitis y trombosis. (7, 13, 14)

Los tres grupos de nutrimentos de la nutrición parenteral son: carbohidratos (monohidrato de dextrosa), proteínas (aminoácidos) y grasas (emulsiones de soya y/o alazor). (7)

Los aminoácidos que se utilizan para las soluciones parenterales consisten en una mezcla de aminoácidos esenciales y parcialmente esenciales, y varían en concentración según el rango de edad que se requiere. En neonatos pretermino se recomienda que el aporte de aminoácidos empiece en el primer día de vida. (7, 15,

¹⁶⁾ Los lactantes que reciben nutrición parenteral tienen requerimientos de proteínas menores a los que tienen nutrición enteral por no tener paso por la circulación enterohepática, y debido

a que un 30 a 50% de la ingesta proteica vía enteral es usada directamente en el intestino de los pacientes neonatales. ^(7, 17) Las fórmulas de aminoácidos para pacientes pediátricos tienen mayor cantidad de aminoácidos esenciales y menor de aminoácidos no esenciales a diferencia de los compuestos para adultos. ⁽⁷⁾

Los lípidos proporcionan una fuente de calorías sin carbohidratos, administradas en una solución hipo-osmolar y en un volumen bajo, y contienen ácidos grasos esenciales. Disminuyen la producción de CO₂ en comparación con la nutrición parenteral con altas concentraciones de carbohidratos. Son necesarios para la síntesis de prostaglandinas, lípidos de membrana, crecimiento cerebral, función inmunitaria, la integridad de la piel y cicatrización. ^(18, 19)

La administración para neonatos es un aporte del 40% y para prematuros del 50% de los requerimientos calóricos totales. Se recomienda que la administración de lípidos sea continua para 24 horas, pero se puede ajustar para la administración ciclada con el resto de los componentes de nutrición parenteral. ^(7, 20, 21)

Se puede iniciar la administración de lípidos en las primeras 24 horas de vida en neonatos y no retrasar el inicio más allá del 3er día de vida, pero se debe evitar en las primeras 12 horas de vida en prematuros con peso menor a 800 gr. ^(7, 11)

Los carbohidratos usados como energía son en forma de D-glucosa (dextrosa), y constituyen la fuente principal de calorías en la nutrición parenteral aportando entre 40 y 60% del total de calorías, y contribuyendo en mayor parte a su osmolaridad. Las velocidades de infusión para los neonatos rara vez exceden los 12 a 15 mg/kg/min. El exceso de ingesta de carbohidratos está asociado no con un aumento de la oxidación ya que esta tiene un límite, sino a la lipogénesis, lo que ocasiona depósitos grasos, esteatosis hepática, hiperglucemia y diuresis osmótica. También incrementa la concentración de insulina, resultando en una disminución de la cetogénesis, y la relación glucagón - insulina se incrementa en la vena porta. Estos cambios metabólicos se han asociado con incremento en los niveles séricos de enzimas hepáticas y esteatosis hepática. (7, 10, 11, 22, 23)

Se han reportado deficiencias vitamínicas letales en pacientes que reciben nutrición parenteral sin aporte en pocas semanas.

La nutrición parenteral puede estar asociada a una gran variedad de complicaciones las cuales incrementan con tiempos de administración prolongados, bajo peso al nacer y prematurez. Usualmente las complicaciones suelen ser reversibles y rara vez severas. (7, 11, 24)

Se desconoce la etiología exacta de estas complicaciones y se han agrupado en 4 grupos:

- a) Estabilidad química de los componentes de la nutrición parenteral e interacciones con otros medicamentos ⁽⁷⁾
- b) Relacionadas a los catéteres venosos centrales o periféricos como infección, oclusión, trombosis, embolismo pulmonar ^(7, 13, 14, 25)
- c) Alteraciones metabólicas o nutricionales secundarias a deficiencia o exceso de componentes individuales de la nutrición parenteral (incluyendo contaminantes) ^(7, 26)
- d) Alteraciones a órganos o sistemas secundarios a la nutrición parenteral. ^(7, 27, 28, 29)

También se han desarrollado criterios clínicos de riesgo para daño permanente asociado a nutrición parenteral los cuales son: ^(7, 11, 30)

- Mas de 3 meses de nutrición parenteral
- Bilirrubina total > 50 µmol/L
- Plaquetas < 100,000
- TP > 15 segundos y/o TTP > 40 segundos
- Evidencia de fibrosis hepática
- Intestino corto ultracorto

- Enteropatía congénita
- Enfermedades con mal pronóstico para la función intestinal y para la vida.

Las complicaciones hepatobiliares son las más frecuentes después de las relacionadas con los catéteres venosos. Aunque no está esclarecido la patogénesis se cree que se debe a varios factores, incluyendo las infecciones, la enfermedad de base y los componentes de la nutrición parenteral. (7, 27, 31, 32)

Se han asociado a un mayor número de complicaciones los siguientes factores:

a) Factores individuales

- Ayuno prolongado que ocasiona una disminución en colerésis e incrementa el riesgo de formación de lodo biliar (7, 33, 34)
- Síndrome de intestino corto debido a la alteración de la circulación entero hepática por resección ileal o resección de la válvula ileocecal (7, 33, 35)
- Sobrecrecimiento bacteriano secundario a íleo, oclusión intestinal, alteraciones de la motilidad intestinal (7)

- Infecciones recurrentes del catéter venoso o tracto digestivo ^(7, 68)

- Prematurez asociada con enterocolitis o sepsis ^(7, 36, 37, 38)

b) Factores asociados a nutrición parenteral

- Uso prolongado de nutrición parenteral ^(7, 11)

 - Exceso de aporte energético ⁽²⁶⁾

- Exceso de aminoácidos ^(7, 39)

- Desequilibrio relativo entre carbohidratos y nitrógeno ⁽⁷⁾

- Deficiencia de carnitina o taurina ^(7, 40, 41)

- Exceso de fitoesterol presente en emulsiones de lípidos ^(7, 42)

- Deficiencia de ácidos grasos esenciales

- Incremento excesivo en concentración de glucosa ^(7, 23)

- Resistencia a insulina ^(7, 11, 23)

- Secundariamente ocasiona esteatosis hepática ^(7, 43)

- Exceso de lípidos

Las complicaciones hepáticas asociadas a nutrición parenteral pueden ser: esteatosis, formación de lodo biliar, colelitiasis, colecistitis acalculosa, colestasis, fibrosis, cirrosis y carcinoma hepatocelular. Siendo mas frecuente la esteatosis hepática, colestasis intrahepatica y el lodo biliar, predominando en prematuros y neonatos. ^(7, 27)

La colestasis intrahepatica fue la primera complicación hepatobiliar atribuida a la administración de la nutrición parenteral.

Se encuentran reportes desde 1971 de colestasis con cirrosis biliar, aumento de enzimas hepáticas, y necrosis hepática. ^(8, 36) La lesión hepática se presenta alrededor de la segunda semana posterior al inicio del tratamiento y mostrando una relación directa entre la duración de la nutrición parenteral y la prevalencia de la colestasis en prematuros. Se ignora cuál es su frecuencia exacta pero se ha reportado entre 7.4 a 84%, con mayor frecuencia en recién nacidos prematuros de bajo peso al nacer con enterocolitis necrozante, atresia intestinal, gastrosquisis, hernia diafragmática, síndrome de intestino corto, ayuno prolongado y sepsis. ^(7, 10, 12, 44)

Desde el punto de vista histopatológico la colestasis se presenta como una infiltración periportal mixta de linfocitos y neutrófilos y trombos en el canalículo biliar, seguido de proliferación neoductal hasta la formación de cirrosis biliar. ⁽⁴⁵⁾

La lesión inicial es la esteatosis y puede ocurrir dentro de las primeras dos semanas de haberse iniciado la nutrición parenteral, y el grado de esteatosis se relaciona con el grado de energía infundida. ⁽⁴⁶⁾ El tiempo estimado de administración de nutrición parenteral para el desarrollo de fibrosis moderada (<50% de espacios involucrados) en niños con síndrome de intestino corto es alrededor de 40 meses, después hay una progresión mas rápida hacia la cirrosis (duración promedio de 14 meses). La falla hepática

se ha reportado en el 16% de lactantes con resección intestinal manejados por periodos prolongados con nutrición parenteral. ⁽⁴⁵⁾

Se han propuesto diferentes medidas para evitar el daño hepático condicionado por la administración prolongada de nutrición parenteral, las cuales incluyen: identificar factores de riesgo, prevenir infecciones, utilizar dosis y sustancias apropiadas, protección solar de la nutrición parenteral e inicio temprano de la alimentación enteral. ^(7, 10, 11, 24, 47)

La vigilancia de la función hepática es de suma importancia para tomar medidas lo más pronto posible y disminuir la progresión del daño hepático. Los marcadores iniciales son la elevación de la fosfatasa alcalina y γ -glutamil transferasa (aunque no son los más sensibles) y siendo las bilirrubinas las ultimas en elevarse. ^(7, 48, 49, 50, 51) La hepatomegalia se puede presentar días después de iniciar la nutrición parenteral. La biopsia hepática no esta indicada en etapas iniciales, aunque se ha visto que la lesión inicial, aun sin ser especifica, es la esteatosis hepática. La fibrosis se presenta cuando existe colestasis e infiltración portal o periportal, y esto nos indica un daño hepático grave, con una mayor probabilidad de progresión a cirrosis y falla hepática. ^(7, 45, 52)

Lo ideal es prevenir el desarrollo de colestasis asociada al uso prolongado de nutrición parenteral, no obstante, una vez

desarrollada la misma, la terapia más efectiva consiste en disminuir o suspender la nutrición parenteral e iniciar la nutrición enteral lo antes posible. ^(44, 46, 53) La alimentación enteral estimula la contracción de la vesícula biliar, el incremento del flujo biliar y la secreción de gastrina y glucagon, reduce la estasis intestinal y el sobrecrecimiento bacteriano. ^(7, 33, 54, 55)

No siempre es posible suspender la nutrición parenteral y evitar el daño hepático por lo que se ha propuesto algunas medidas terapéuticas como:

- Estimulación del eje entero-biliar
 - Mantener alimentación al seno materno ^(54, 55)
 - Ácidos grasos de cadena larga ⁽⁷⁾
- Reducción de sobrecrecimiento bacteriano ^(12, 35)
 - Esquemas de antibióticos de manera empírica (metronidazol) ⁽⁵⁶⁾
 - Realización de estomas o cirugía de plastia intestinal
- Uso de ácido ursodesoxicólico a razón de 10 a 30 mg/kg/día, para lo cual no hay estudios controlados ^(7, 43, 57, 58, 59, 59,)
- Uso de anti inflamatorios no esteroideos ⁽⁶⁰⁾
- Procedimiento quirúrgicos que mejoren el flujo biliar ⁽²⁴⁾
- Transplante de intestino delgado y hepático ⁽³⁴⁾
- Ciclado de la nutrición parenteral ^(6, 7, 11, 47, 61)

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Cuál es la frecuencia de colestasis asociada a nutrición parenteral en los pacientes en periodo neonatal admitidos a la unidad de cuidados intensivos neonatales?

JUSTIFICACIÓN

A pesar de los beneficios que el la nutrición parenteral ha demostrado, los efectos adversos y complicaciones son frecuentes. Estas complicaciones nos obliga a limitar su uso y con ello una inadecuada nutrición de los pacientes que la requieren. Aunque las complicaciones a nivel hepático suelen ser reversibles, puede haber daño hepático permanente.

La finalidad de este trabajo es determinar la incidencia de colestasis asociada a nutrición parenteral en pacientes en periodo neonatal, ya que esta es una de las complicaciones mas frecuentes del uso de nutrición parenteral, y de esta manera buscar alternativas que reduzcan la incidencia en estos pacientes.

OBJETIVOS

Primario:

Determinar la frecuencia de colestasis asociada a nutrición parenteral en los pacientes en etapa neonatal admitidos a la unidad de cuidados intensivos neonatales del Hospital Infantil de México Federico Gómez.

Secundario:

Determinar la frecuencia de otros factores asociados en pacientes con colestasis asociada a nutrición parenteral en el periodo neonatal.

HIPÓTESIS

La frecuencia de colestasis asociada a nutrición parenteral en pacientes admitidos a la unidad de cuidados intensivos neonatales es similar a la reportada en la literatura internacional.

MATERIAL Y MÉTODOS

Tipo de estudio: retrospectivo, descriptivo y observacional.

Población objetivo: pacientes en periodo neonatal. (Del nacimiento a los 29 días de vida)

Población elegible: Todos los pacientes en periodo neonatal que fueron hospitalizados en la unidad de cuidados intensivos neonatales y recibieron nutrición parenteral desde el 30 de octubre del 2004 al 20 de Abril del 2006.

Criterios de inclusión

1. Pacientes en periodo neonatal
2. Expediente clínico completo
3. Haber recibido nutrición parenteral durante su internamiento.

Criterios de exclusión

1. Aquellos pacientes con enfermedad que condicione daño hepático y colestasis
2. Expediente clínico incompleto.

Variables y definición operacional

1. Colestasis. Documentada en el expediente clínico por:
 - a) Acolia, coluria o ictericia
 - b) Bilirrubina directa ≥ 2 mg/dL o $> 40\%$ de las bilirrubinas totales.
2. Daño hepático: Documentado en el expediente clínico por elevación de ALT ≥ 90 mg/dL y/o AST ≥ 120 mg/dL.

Método

Se revisaron en el archivo clínico del Hospital Infantil de México Federico Gómez los expedientes clínicos de pacientes con diagnóstico de colestasis asociada a nutrición parenteral que estuvieron hospitalizados en la terapia intensiva neonatal del 30 de octubre del 2004 al 20 de Abril del 2006.

Análisis estadístico

Se realizó estadística descriptiva para resumir las variables demográficas. Se realizó la prueba t de Student de variables numéricas en los pacientes internados en la unidad de terapia intensiva neonatal.

RESULTADOS

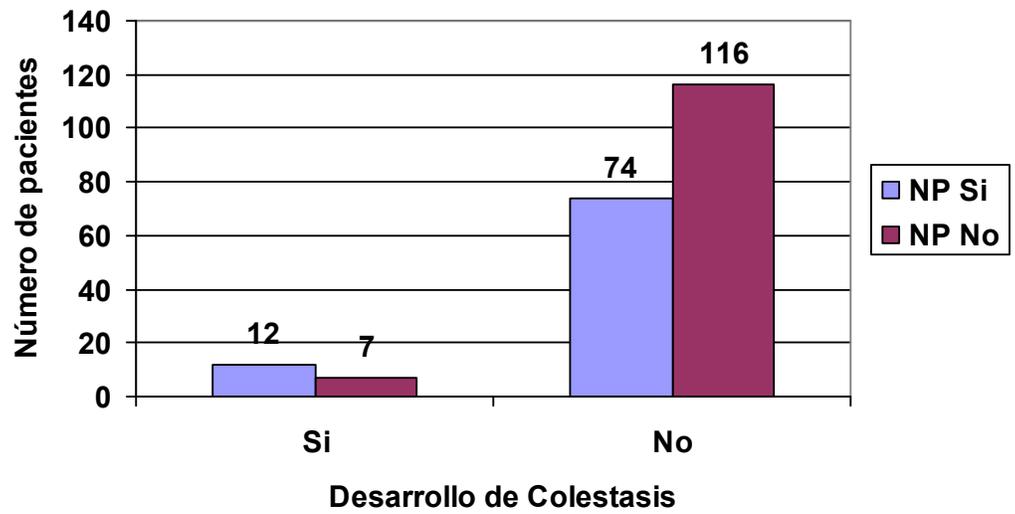
Se encontraron 209 pacientes ingresados a la UCIN en el periodo del 30 de Octubre del 2004 al 20 de Abril del 2006 de los cuales 86 (41%) recibieron nutrición parenteral y 19 desarrollaron colestasis durante su estancia hospitalaria. De los 86 pacientes que recibieron nutrición parenteral 12 (14%) pacientes presentaron colestasis. Los 7 pacientes que no recibieron nutrición parenteral y desarrollaron colestasis la causa de la misma fue por alteraciones anatómicas, infecciosas, etc. (Ver graficas 1 y 2, ver tabla 1)

Tabla 1. Distribución de pacientes neonatos hospitalizados en la UCIN de acuerdo al desarrollo de colestasis y uso de NP

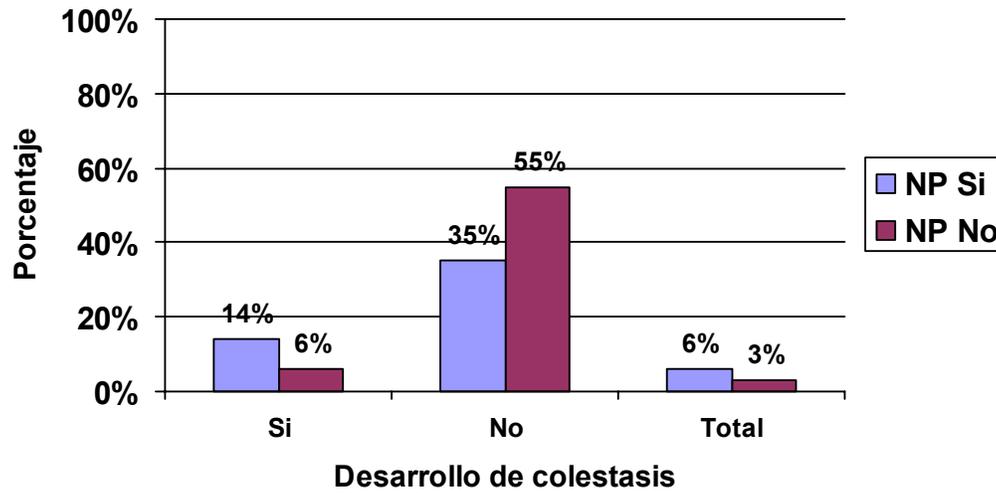
	Nutrición parenteral Total (n= 86)	Sin Colestasis (n = 74)	Colestasis (n= 12)	Sin Colestasis vs. Con Colestasis (p)**
Edad Gestacional (semanas)	36.4 ±3.6	36.4 ± 3.6	36.4 ± 3.5	NS
Peso (gramos) al ingreso (X ± DE)	2558 ± 909	2559 ± 905	2550 ± 973	NS
Sexo Masculino n (%)	51 (59.3%)	43 (58.1%)	8 (66%)	--
Días nutrición parenteral (x ± DE)	14 ± 12.4	11.76 ± 9.6	30.8 ± 15.2	<0.001
Estancia hospitalaria en días (X ± DE)	45 ± 30	40 ± 26	78.9 ± 33	<0.01

* prueba t Student (Pacientes con nutrición parenteral sin colestasis vs. Con colestasis). ** Se considera significativa una p =< 0.05
(X ± DE) = media ± desviación estándar. NS = No Significativa.

Grafica 1. Distribución de los pacientes neonatos que desarrollaron colestasis de acuerdo a su exposición a NP.



Grafica 2. Frecuencia de pacientes neonatos de acuerdo a su exposición a NPT y desarrollo de Colestasis.



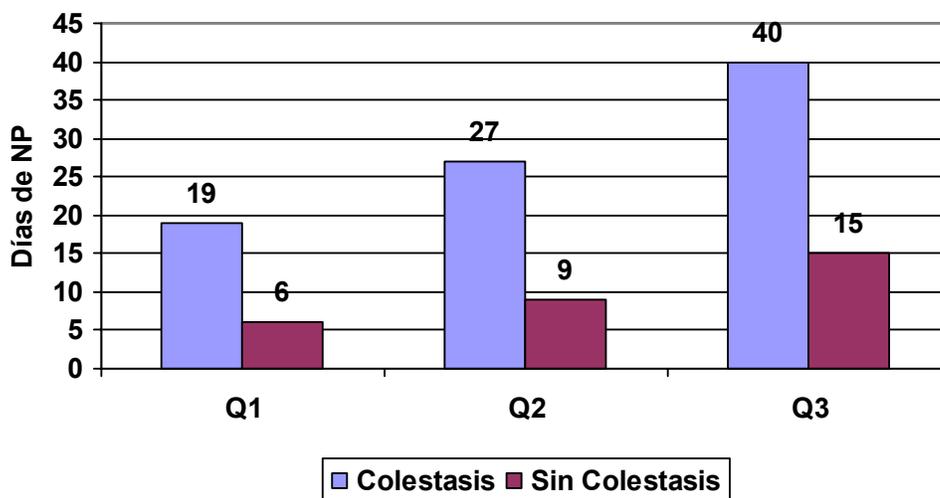
* Muestra la distribución de los pacientes neonatos que desarrollaron colestasis y recibieron nutrición parenteral durante su hospitalización en la UCIN

De los 86 pacientes que recibieron nutrición parenteral 51 eran masculinos y 35 femeninos, y de los pacientes que desarrollaron colestasis 14 eran masculinos y 5 femeninos. Y de los pacientes con nutrición parenteral y colestasis 8 (67%) eran masculinos y 4 (33%) femeninos. Con una media de 11.7 ± 9.6 días en aquellos que no desarrollaron colestasis ($n = 74$), y 30.8 ± 15.2 en los que desarrollaron colestasis ($n= 12$). Siendo en los dos grupos 14.4 días la media.

Al analizar a los pacientes de acuerdo a los días de exposición de NP y el desarrollo de colestasis se encontró que los pacientes sin colestasis tenían 6 (Q1), 10 (Q2) y 19 (Q3) días de

NP, que fue significativamente menor que los que desarrollaron colestasis 19 (Q1), 27 (Q2) y 40 (Q3). (Ver grafica 3) De acuerdo a estos datos, el riesgo relativo de desarrollar colestasis es de 1.39 en el primer cuartil (Q1), de 2.26 en el segundo cuartil (Q2) y de 2.53 en el tercer cuartil (Q3).

Grafica 3. Distribución por cuartiles de días de NP en pacientes neonatos hospitalizados en UCIN de acuerdo a desarrollo de parenteral



* Q = Cuartil

En el grupo de pacientes con colestasis y nutrición parenteral la media del peso fue de 2550 ± 973 gramos, y de 2559 ± 905 , con una edad gestacional media de 36.4 ± 3.5 para el grupo de colestasis y nutrición parenteral, y de 36.5 ± 3.7 semanas de gestación por fecha de ultima menstruación. La media de estancia

intrahospitalaria para el grupo de colestasis y nutrición parenteral fue de 79 ± 33 días y para el grupo sin colestasis 40.2 ± 26.6 días. (Ver tabla 1)

De los 7 pacientes que no tenían nutrición parenteral y desarrollaron colestasis la media de peso fue 2883 ± 196 gramos, con una edad gestacional de 36.7 ± 0.9 , una estancia intrahospitalaria media de 38 ± 18.5 días, 6 masculinos y 1 femenino. (Ver tabla 1)

DISCUSIÓN

Existe amplia evidencia en la literatura internacional de las complicaciones de la nutrición parenteral, siendo una de las principales el desarrollo de colestasis y lesión hepática. Encontramos en este estudio que el inicio de colestasis en pacientes que reciben nutrición parenteral se da a partir de la segunda semana de iniciada la misma (día 14), lo cual es igual a lo reportado en la literatura internacional. ^(7, 11, 30, 32)

También vimos una relación entre el tiempo de administración de nutrición parenteral y la estancia intrahospitalaria de los pacientes que recibieron nutrición parenteral en comparación con

los que no lo hicieron, siendo los pacientes con mayor estancia hospitalaria los mismos que tenían un aporte de nutrición parenteral prolongado. Sin haber una relación significativa entre la edad de los pacientes o el peso de los mismos, encontramos que la colestasis se presenta más frecuentemente en pacientes pretermino y de bajo peso que en pacientes a término con peso normal al nacimiento. (7, 11, 30, 44)

Encontramos también que la duración del aporte de nutrición parenteral es de los factores mas importantes, ya que incrementa el riesgo relativo de desarrollar colestasis en el primer cuartil es 39% (RR 1.39) mayor en los pacientes que reciben 19 días de NP, siendo aun mas importante en el segundo y tercer cuartil con un riesgo relativo de 126% (RR 2.26) en aquellos que reciben 27 días y 153% (RR 2.53) mayor en aquellos que reciben mas de 40 días de NP. Esto nos hace ver nuevamente que entre mas prolongado sea el uso de nutrición parenteral el riesgo de presentar colestasis se incrementa de manera importante, así como las complicaciones asociadas a la misma.

Aun cuando se han propuesto muchas alternativas y tratamientos para disminuir la frecuencia de colestasis en pacientes que requieren nutrición parenteral prolongada, no todas han sido

exitosas, dentro de estas la de mayor interés por las ventajas que presenta ha sido el ciclado de la nutrición parenteral. (6, 7, 11, 24)

Es importante seguir investigando alternativas de manejo y sobre todo de prevención de colestasis en pacientes que reciben nutrición parenteral prolongada, o que se predice un uso indefinido por su enfermedad de base, y de esta manera reducir la incidencia del daño hepático secundario a la administración de la nutrición parenteral.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1.- Gamble J. Pediatrics 1953; 11:554-67.
- 2.- Levenson S, Green R, Lund C. Ann Surg 1946; 124:840-56.
- 3.- Ellison E, McCleery R, Zollinger R. Surgery 1949; 26:374-83.
- 4.- Dudrick S, Wilmore D, Vars H. Long term parenteral nutrition, with Growth, Development and Positive Nitrogen Balance. Surgery 1968; 64:134-42
- 5.- Wilmore D, Dudrick S. Growth and development of an infant receiving all Nutrients Exclusively by Vein. Jama 1968; 203:860-4.
- 6.- Friel C, Bistran B. Cycled total Parenteral Nutrition: is it more effective? Am J Clin Nutr 1997; 65:1078-9.
- 7.- Angelico M, Guardia D. Hepatobiliary complications associated with total parenteral nutrition.
- 8.- Peden V, Witzleben C, Skelton M. Total parenteral Nutrition. Journal of pediatric 1971; 78: 180-1.
- 9.- Levinson S. Comparison of intraluminal and intravenous mediators of colonic response to eating. Dig Disease sci 1985; 30: 33-39.
- 10.- Forbes A. Parenteral nutrition: new advances and observations. Curr Opin Gastroenterol. 2004 Mar;20(2):114-8.
- 11.- Forbes A. Parenteral nutrition. Curr Opin Gastroenterol. 2006 Mar;22(2):160-4.
- 12.- Pierro A. Metabolism and nutritional support in the surgical neonate. J Ped Surg. 2002 Jun;37(6):811-22.
- 13.- Lloyd D, Stephen L. Gans Visiting Guest Lecture: central venous catheters for parenteral nutrition: a double-edged sword. J Ped Surg. 1997 Jul;32(7):943-8.
- 14.- Moukarzel A, Haddad I, Ament M, Buchman A, Reyen L, Maggioni A, Baron H, Vargas J. 230 patient years of experience with home long-term parenteral nutrition in childhood: natural history and life of central venous catheters. J Ped Surg. 1994 Oct;29(10):1323-7.
- 15.- Heird W. Aminoacid mixture designed to maintain normal plasma aminoacid patterns in infants and children requiring parenteral nutrition. Pediatrics 1987;80: 401-109
- 16.- Phelps S, Dykes E, Pierro A. Bolus intravenous infusion of amino acids or lipids does not stimulate gallbladder contraction in neonates on total parenteral nutrition. J Ped Surg. 1998 Jun;33(6):817-20.
- 17.- Jones M, Pierro A, Garlick P, McNurlan M, Donnell S, Lloyd D. Protein metabolism kinetics in neonates: effect of intravenous carbohydrate and fat. J Ped Surg. 1995 Mar;30(3):458-62.
- 18.- Okada Y, Papp E, Klein N, Pierro A. Total parenteral nutrition directly impairs cytokine production after bacterial challenge. J Ped Surg. 1999 Feb;34(2):277-80.
- 19.- Okada Y, Klein N, Pierro A. Peter Paul Rickham Prize--1998. Neutrophil dysfunction the cellular mechanism of impaired immunity during total parenteral nutrition in infancy. J Ped Surg. 1999 Feb;34(2):242-5.
- 20.- Matuchansky C, Fabre J, Guillard O, Morichau-Beauchant M, Reinberg A. Effects of cyclic (nocturnal) total parenteral nutrition and continuous enteral nutrition. On circadian rhythms of blood lipids, lipoproteins and apolipoproteins in humans. Am J Clin Nutr 1985 41 (4): 727-34.
- 21.- Basu R, Muller D, Eaton S, Merryweather I, Pierro A. Lipid peroxidation can be reduced in infants on total parenteral nutrition by promoting fat utilization. J Ped Surg. 1999 Feb;34(2):255-9.
- 22.- Werlin S, Wyatt D, Camita B. Effect of abrupt discontinuation of high glucose infusion rates during parenteral nutrition. The journal of pediatrics 1994; 124(3): 441-444.
- 23.- Azt Byrne WJ. Et al. Adaptation to increasing loads of total parenteral nutrition: metabolic, endocrine and insulin receptor responses. Gastroenterology 1981; 80:947.
- 24.- Meguid M. Amelioration of metabolic complications of conventional parenteral nutrition: a prospective randomized study. Arch surgery 1984;119:1294-1298.
- 25.- de Csepe J, Stanley P, Padua EM, Atkinson JB. Maintaining long-term central venous access by repetitive hepatic vein cannulation. J Ped Surg. 1994 Jan;29(1):56-7.
- 26.- Loery S, Brennan M. Abnormal liver function during parenteral nutrition: relation to infusion excess. Journal Res 1979; 26:300-307.
- 27.- Baker A, Rosenberg I. Hepatic complications of total parenteral nutrition. AM J Med 1987; 82: 489- 497.
- 28.- De Vernejoul MC, Messing B, Modrowski D, Bielakoff J, Buisine A, Miravet L. multifactorial low remodeling bone disease during cyclic total parenteral nutrition. J Clin endocrinol metab. 1985; 60 (1): 109-13.
- 29.- Quigley EM, Marsh MN, Shaffer JL, Markin RS. Hepatobiliary complications of total parenteral nutrition. Gastroenterology. 1993 Jan;104(1):286-301
- 30.- Beath S, Davies P, Papadopoulou A, Khan A, Buick R, Corkery J, Gornall P, Booth I. Parenteral nutrition-related cholestasis in postsurgical neonates: multivariate analysis of risk factors. J Ped Surg. 1996 Apr;31(4):604-6.
- 31.- Touloukian R, Seashore J. Hepatic Secretory Obstruction in Total Parenteral Nutrition in infants. J ped surg 1975; 10: 353-360.
- 32.- Quigley E, March M, Shaffer J, Marlein R. Hepatobiliary complications of total parenteral nutrition. Gastroenterology 1993; 104: 286-301.
- 33.- Hofmann A. Defective biliary secretion during total parenteral nutrition: probable mechanism and possible solutions. Journal of pediatric gastroenterology and nutrition. 1995;20: 376-390.
- 34.- Nucci A, Barksdale E, Beserock N, Yaworski J, Lurlano K, Kosmach-Park B, Reyes J. Long-term nutritional outcome after pediatric intestinal transplantation. J Ped Surg. 2002 Mar;37(3):460-3.
- 35.- Meehan J, Georgeson K. Prevention of liver failure in parenteral nutrition-dependent children with short bowel syndrome. J Ped Surg. 1997 Mar;32(3):473-5.
- 36.- Beale E. Intrahepatic Cholestatic Associated with Parenteral Nutrition in premature Infants. Pediatrics 1979;64: 342-47.
- 37.- Kubota A. Hyperbilirubinemia in neonates associated with total parenteral nutrition . J parenteral enteral nutrition, 1988; 602-606.
- 38.- Alaadeen DI, Walsh MC, Chwals WJ. Total parenteral nutrition-associated hyperglycemia correlates with prolonged mechanical ventilation and hospital stay in septic infants. J Ped Surg. 2006 Jan;41(1):239-44; discussion 239-44.
- 39.- Vileisis R, Wood R, Hunt C. Prospective controlled study of parenteral nutrition associated cholestasis jaundice: Effect of protein intake. J pediatrics, 1980; 96:21-27.
- 40.- Howard D, Thompson D. Taurine an essential aminoacid to prevent cholestasis in neonates. Ann Pharmacother 1992; 26: 1390-1392.
- 41.- Heubi J, Wiechmann D, Creutzinger. Tauroursodeoxycholic acid (TUDCA) in the prevention of total parenteral nutrition-associated liver disease. Journal of pediatric august 2002; 141:237-42.
- 42.- Iyer K, Spitz L, Clayton P. BAPS prize lecture: New insight into mechanisms of parenteral nutrition-associated cholestasis: role of plant sterols. British Association of Paediatric Surgeons. J Ped Surg. 1998 Jan;33(1):1-6.

- 43.- Kubota A, Yonekura T, Hoki M, Oyanagi H, Kawahara H, Yagi M, Imura K, Iiboshi Y, Wasa K, Kamata S, Okada A. Total parenteral nutrition-associated intrahepatic cholestasis in infants: 25 years' experience. *J Ped Surg*. 2000 Jul;35(7):1049-51.
- 44.- Moss RL, Amii LA. New approaches to understanding the etiology and treatment of total nutrition associated cholestasis. *Sem ped surg* 1999;8: 140-147.
- 45.- Moss RL, Das JB, Raffensperger JG. Total parenteral nutrition-associated cholestasis: clinical and histopathologic correlation. *J Ped Surg*. 1993 Oct;28(10):1270-4;
- 46.- Dahms BB, Halpin TC. Serial liver biopsies in parenteral nutrition-associated cholestasis of early infancy. *Gastroenterology* 1981; 81: 136-144.
- 47.- Matuchansky C, Messing B. Cyclic parenteral nutrition. *Lancet* 1992; 340: 588-592.
- 48.- Naji A, Andreson F. Sensitivity and specificity of liver function tests in the detection of parenteral nutrition associated cholestasis. *Journal of parenteral enteral nutrition* 1985; 9: 307- 308.
- 49.- Cartledge P, Rutter N. Gamma-glutamyl transferase in the new born. *Early Hum Dev* 1987; 15: 213-216.
- 50.- Sax H. Hepatic steatosis in total parenteral nutrition: failure of fatty infiltration to correlate with abnormal serum hepatic enzyme levels. *Surgery* 1984; 100: 697-704.
- 51.- Javid P, Greene A, Garza J, Gura K, Alwayn I, Voss S, Nose V, Satchi-Fainaro R, Zausche B, Mulkern R, Jaksic T, Bistran B, Folkman J, Puder M. The route of lipid administration affects parenteral nutrition-induced hepatic steatosis in a mouse model. *J Ped Surg*. 2005 Sep;40(9):1446-53.
- 52.- Stanko RT, Nathan G, Mendelow H, Adibi SA. Development of hepatic cholestasis and fibrosis in patients with massive loss of intestine supported by prolonged parenteral nutrition. *Gastroenterology*. 1987 Jan;92(1):197-202.
- 53.- Rodgers BM. Intrahepatic cholestasis with parenteral alimentation. *AM J surg* 1976; 131: 149-155.
- 54.- Javid P, Collier S, Richardson D, Iglesias J, Gura K, Lo C, Kim HB, Duggan CP, Jaksic T. The role of enteral nutrition in the reversal of parenteral nutrition-associated liver dysfunction in infants. *J Ped Surg*. 2005 Jun;40(6):1015-8.
- 55.- Okada Y, Klein N, van Saene H, Pierro A. Small volumes of enteral feedings normalize immune function in infants receiving parenteral nutrition. *J Ped Surg*. 1998 Jan;33(1):16-9.
- 56.- Kubota A, Okada A, Imura K, Kawahara H, Nezu R, Kamata S, Takagi Y. The effect of metronidazole on TPN-associated liver dysfunction in neonates. *J Ped Surg*. 1990 Jun;25(6):618-21.
- 57.- Demircan M. The effects of acetylsalicylic acid, interferon alfa, and vitamin E on prevention of parenteral nutrition-associated cholestasis: an experimental study. *Journal of pediatric gastroenterology nutrition* 1999; 28:291-295.
- 58.- Spagnuolo M. Ursodeoxycholic acid for the treatment of cholestasis in children on long-term parenteral nutrition: a pilot study. *Gastroenterology* 1996; 11: 716-719.
- 59.- Chen CY, Tsao PN, Chen HL, Chou HC, Hsieh WS, Chang MH. Ursodeoxycholic acid (UDCA) therapy in very-low-birth-weight infants with parenteral nutrition-associated cholestasis. *J Pediatrics*. 2004 Sep;145(3):317-21.
- 60.- Nussinovitch M. The choleric effect of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in total parenteral nutrition associated cholestasis. *J Med sci* 1996; 32: 1262-1264.
- 61.- Collier S, Crough J, Hendricks K, Caballero B. Use of cyclic parenteral nutrition in infants less 6 months of age. *Nutr Clin pract* 1994, april;9(2) 65-8.