



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
PROGRAMA ÚNICO DE ESPECIALIZACIONES MÉDICAS**

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

**UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD, HOSPITAL DE PEDIATRÍA
CENTRO MÉDICO NACIONAL DE OCCIDENTE**

GUADALAJARA, JALISCO

TESIS

**EFICACIA DEL ÁCIDO URSODESOXICÓLICO COMO PROFILAXIS PARA LA
ENFERMEDAD COLESTÁSICA ASOCIADA A NUTRICIÓN PARENTERAL TOTAL EN
RECIÉN NACIDOS DE LA UNIDAD DE TERAPIA INTENSIVA NEONATAL DEL HOSPITAL
DE PEDIATRÍA CMNO.**

**PARA OBTENER EL GRADO DE:
SUBESPECIALIDAD EN NEONATOLOGÍA**

**PRESENTA:
MANUEL VALDEZ FREYRE**

**DIRECTORA DE TESIS:
DRA ANA BERTHA RODRÍGUEZ LÓPEZ
HOSPITAL DE PEDIATRÍA**



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.

TÍTULO

EFICACIA DEL ÁCIDO URSODESOXICÓLICO COMO PROFILAXIS PARA LA ENFERMEDAD COLESTÁSICA ASOCIADA A NUTRICIÓN PARENTERAL TOTAL EN RECIÉN NACIDOS DE LA UNIDAD DE TERAPIA INTENSIVA NEONATAL DEL HOSPITAL DE PEDIATRÍA CMNO.

IDENTIFICACIÓN DE AUTORES

TESISTA:

DR. MANUEL VALDEZ FREYRE

Médico Residente de Neonatología del primer grado del Hospital de Pediatría (HP) de la Unidad Médica de Alta Especialidad (UMAE) del Centro Médico Nacional de Occidente (CMNO). Instituto Mexicano del Seguro Social.

MATRICULA: 99015573

ADSCRIPCION: División de Neonatología, UMAE-Hospital de Pediatría, CMNO.

DIRECCION DE ADSC. Belisario Domínguez 735, Colonia Independencia. Guadalajara, Jalisco. México. CP 44340.

TELÉFONO: 044 464 579 9733

CORREO: mvfreyre@gmail.com

DIRECTOR DE TESIS.

DRA. ANA BERTHA RODRIGUEZ LÓPEZ

MATRICULA:

CATEGORIA: Médico subespecialista en Neonatología adscrito a División de Neonatología, Profesora titular de Residencia en Neonatología. UMAE-Hospital de Pediatría, CMNO.

ADSCRIPCION: UMAE-HOSPITAL DE PEDIATRÍA, CMNO. GUADALAJARA, JALISCO.

DIRECCION: Belisario Domínguez 735, Colonia Independencia. Guadalajara, Jalisco. México. CP 44340.

CORREO ELECTRONICO: ana070670@hotmail.com

ASESOR METODOLÓGICO

DR. JUAN CARLOS BARRERA DE LEÓN

CATEGORÍA: Médico Subespecialista en Neonatología. Doctor en Ciencias Médicas, Maestro en Bioestadística. Jefe del Departamento de Investigación de la UMAE-Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional de Occidente.

DIRECCIÓN: Belisario Domínguez 735, Colonia Independencia. Guadalajara, Jalisco. México. CP 44340.

TELÉFONO 0443333

ASESOR CLÍNICO:

DRA. YOLANDA CASTILLO DE LEÓN

CATEGORIA: División de Gastroenterología Pediátrica, UMAE- Hospital de Pediatría, CMNO.

ADSCRIPCION: UMAE-HOSPITAL DE PEDIATRÍA, CMNO. GUADALAJARA, JALISCO.

DIRECCION: Belisario Domínguez 735, Colonia Independencia. Guadalajara, Jalisco. México. CP 44340.

TEL:

CORREO ELECTRONICO: yolicastdeleon@gmail.com

INVESTIGADOR ASOCIADO:

DR EN C. JOSÉ DE JESUS LÓPEZ JIMÉNEZ

CATEGORÍA: Laboratorio de Influenza del Centro de Investigación Biomédica de Occidente (CIBO). CMNO, IMSS.

ADSCRIPCION: CENTRO DE INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA DE OCCIDENTE; CENTRO MÉDICO NACIONAL DE OCCIDENTE. GUADALAJARA, JALISCO.

DIRECCION: Belisario Domínguez 735, Colonia Independencia. Guadalajara, Jalisco. México. CP 44340.

CORREO ELECTRONICO: jesuslopezqfb@yahoo.com.mx

ÍNDICE

Índice	04
Abreviaturas	06
Resumen	07
Marco Teórico	09
Justificación	17
Magnitud	17
Trascendencia	18
Factibilidad	18
Planteamiento del Problema	18
Hipótesis	19
Objetivo General	19
Objetivos Específicos	19
Material y métodos	20
Criterios de selección	21
Criterios de Eliminación	21
Variables de estudio	24
Operacionalización de las variables	27
Análisis Estadístico	30
Determinación de la Eficacia	31
Aspectos éticos	31
Recursos, financiamiento y factibilidad	32
Experiencia de grupo	34

Resultados	35
Discusión	46
Conclusión	48
Referencias Bibliográficas	49
Anexo 1	51
Anexo 2	52
Anexo 3	53
Anexo 4	55

ABREVIATURAS

- AB: Ácidos biliares
- AUCD: Ácido Ursodesoxicólico
- BD: Bilirrubina directa
- CANPT: Colestasis asociada a nutrición parenteral
- CMNO: Centro Médico Nacional de Occidente
- FA: Fosfatasa Alcalina
- GGT: Gamma-glutamyltransferasa
- HP: Hospital de Pediatría
- IMSS: Instituto Mexicano del Seguro Social
- NPT: Nutrición Parenteral Total
- RN: Recién nacido
- RNT: Recién nacido de término
- RNPT: Recién nacido pretérmino
- SPSS: Statical Package for the Social Sciences
- TGO: Transaminasa Glutámico oxalacética
- TGP: Transaminasa glutámico pirúvica
- UMAE: Unidad Médica de Alta Especialidad

RESUMEN

Dentro de la atención al recién nacido, se encuentra el manejo nutricional parenteral, pudiendo cursar con efectos secundarios en diferentes órganos, entre ellos el hígado causando como complicación el desarrollo de colestasis, definida como el incremento e bilirrubinas directas $\geq 1\text{mg/dl}$ con o sin elevación de otras enzimas que permiten interpretar el estado del funcionamiento hepático. Uno de los tratamientos farmacológicos establecidos es el ácido ursodesoxicólico teniendo buenos resultados y con escasos efectos adversos. Sin embargo, pocos son los estudios descritos acerca de la eficacia de este fármaco como prevención para el desarrollo de enfermedad colestásica asociada al uso de nutrición parenteral. **OBJETIVO.** Determinar la eficacia del ácido ursodesoxicólico como profilaxis para colestasis asociada al uso de nutrición parenteral total. **MATERIAL Y MÉTODOS.** Ensayo clínico controlado aleatorizado y cegado simple en el Hospital de Pediatría, CMNO del IMSS a todos los recién nacidos en ayuno que requirieron inicio de nutrición parenteral total con el aporte durante 14 días. Se analizaron pruebas de funcionamiento hepático basales y se registraron los aportes nutricionales basales, a los 7 y 14 días del inicio de la nutrición, siendo divididos en 2 grupos; grupo A: pacientes que recibieron ácido ursodesoxicólico desde el inicio de la nutrición parenteral; y grupo B: pacientes que no recibieron el ácido ursodesoxicólico durante su manejo con nutrición parenteral. Se empleó estadística descriptiva utilizando frecuencias y medidas de tendencia central. Chi cuadrada para análisis inferencial y comparación de medianas con u de Mann Whitney. Se consideró significancia estadística con valor de p menor a 0.05. **RESULTADOS.** Se incluyeron de manera preliminar un total de 22 pacientes, grupo A: 10, grupo B: 12. De los cuales hubo desarrollo de colestasis en un 25% (n=3) de los pacientes que no recibieron ácido ursodesoxicólico a comparación del grupo A con un 10% (n=1) que desarrollo colestasis recibiendo el fármaco. Sin embargo con un valor de $p=0.269$, estadísticamente no significativo. Se presentó mayor incidencia de colestasis en recién nacidos pretérmino con un 75% (n=4), sin presentar colestasis en los pacientes de término. Las determinaciones de GGT con elevación estadísticamente significativa a los 14 días del uso de NPT ($p=0.004$) así como fosfatasa alcalina en muestras basales y a los 14 días con valor de $p=0.0001$ y $p=0.020$ respectivamente. Las bilirrubinas directas no alcanzaron significancia estadística para el estudio actual.

CONCLUSIÓN No hubo significancia estadística respecto al número de pacientes que presentaron colestasis y que recibieron o no el ácido ursodesoxicólico, sin embargo si hubo menor incidencia de colestasis en aquellos que recibieron el ácido ursodesoxicólico.

MARCO TEÓRICO

La colestasis neonatal se refiere a la acumulación de bilirrubinas y ácidos biliares que es manifestado por un incremento de bilirrubinas conjugadas. La incidencia de colestasis en niños pretérmino varía con el grado de prematurez y la presencia de otros factores de riesgo como: ayuno, uso de nutrición parenteral total (NPT), daño intestinal, sepsis o inflamación, antecedente de hipoxia, medicación hepatotóxica entre otros; Turki M. Alkharfy contempla, además de los ya comentados: edad del inicio de la vía enteral, edad en que se completa aporte de vía enteral, cateterización umbilical (arterial y venoso), cateterización percutánea. De estos en su estudio comenta que encontró más sensibilidad en la duración de los días de aporte de NPT (96%) con especificidad de 89%, seguido de edad gestacional con sensibilidad de 92% y especificidad de 87%.^{1,2}

La incidencia de colestasis en los recién nacidos más prematuros engloba la inmadurez del sistema hepatobiliar, que comparado con el recién nacido de término tienen un procesamiento ineficiente de ácidos biliares. Los recién nacidos pretérmino (RNPT) tienen una síntesis y consumo disminuido de sales biliares, así como una circulación enterohepática disminuida, dando lugar a estasis biliar. Así, el hígado del RNPT es más susceptible a toxicidad por deficiencia de solubilización de sales biliares por vía de sulfación. La falta de alimentación enteral causa disminución de hormonas de secreción gastrointestinal y reduce el flujo biliar, exacerbando las consecuencias de la inmadurez de la función hepática.^{1,3}

El estado nutricional en el recién nacido se puede ver afectado por factores de morbi-mortalidad materna, malnutrición materna y efectos adversos como prematurez y antecedente de sufrimiento fetal agudo o crónico que puede condicionar el peso bajo al nacimiento y/o talla baja entre otros. ⁴ La nutrición parenteral es una modalidad de soporte nutricional cada vez más utilizada en pediatría y ha llegado incluso a formar parte de las medidas que son aplicables en el domicilio del paciente. Es importante proveer al paciente de una cantidad adecuada de líquidos, energía y nutrientes. ⁵

La nutrición del neonato en estado crítico ha sido el objetivo central en las unidades de cuidado intensivo neonatal en la última década, el soporte nutricional es el punto de mayor importancia en la supervivencia, limitación del daño y pronóstico a largo plazo en los recién nacidos que requieren cuidado intensivo neonatal.

Los requerimientos de cada paciente, dependiendo de su edad gestacional y padecimientos, tienen necesidades nutricionales específicas para mantener un crecimiento y desarrollo adecuados por lo que se debe implementar soporte nutricional específico con el objetivo de preservar la función de órganos vitales y mantener la homeostasis, lograr balance nitrogenado positivo, evitar la sobrealimentación que predispone a retención de dióxido de carbono (CO₂) y proporcionar requerimientos hídricos, calóricos y proteicos a través de hidratos de carbono, proteínas y lípidos, siendo así una práctica individualizada que tiene sus indicaciones bien establecidas, entre las que se encuentran: anomalías congénitas o adquiridas del tracto gastrointestinal, enfermedades cardiorrespiratorias, estados hipermetabólicos como preoperatorios que requieran reposo intestinal previo, postoperatorio con imposibilidad de emplear la vía enteral por período mayor de 3 días, además de sepsis, trauma, asfixia, etc. neonatos de alto riesgo nutricional (peso bajo, muy bajo y extremadamente bajo; retardo en crecimiento intrauterino. Inmadurez funcional del tracto gastrointestinal, pacientes sin vía oral por indicación médica mayor de 3 días.⁴

Así como el empleo de la NPT ha tenido muchas ventajas en el soporte nutricional y por lo tanto en el manejo del paciente, también se ha observado que presenta algunos efectos adversos o complicaciones, estas se dividen en tres grupos: mecánicas, infecciosas y metabólicas. Entre estas últimas se encuentran las asociadas al uso de carbohidratos en exceso o en forma deficiente (hiper/hipoglucemia), las asociadas a administración de aminoácidos y lípidos pueden derivar en falla de aclaramiento lipídico, obesidad y enfermedad hepática, como es la Colestasis.^{4,6,7}

La Colestasis asociada a Nutrición parenteral (CANPT), se describe como la alteración del flujo biliar que traduce en hiperbilirrubinemia a expensas de bilirrubina directa en pacientes que han recibido NPT de manera prolongada. La definición varía, pero los criterios que incluye son bilirrubina directa de 2mg/dl o >34μmol/L o más, aumento del 15% del total de la bilirrubina directa, así como elevación de enzimas biliares o de aminotransferasas tras el inicio de NPT por 14 días o más. La evidencia sugiere que es la duración y a dosis total acumulativa de nutrición parenteral y no la concentración inicial diaria, las causantes del daño hepático.^{1,2,8,9} Por otro lado, la Asociación Norteamericana de Gastroenterología Pediátrica, Hepatología y Nutrición (NASPGHAN) así como la Sociedad Europea para la Gastroenterología, Hepatología

y Nutrición Pediátrica (ESPGHAL) en las Guías establece que el comité considera como colestasis a todo paciente icterico que presente bilirrubinas séricas directas $>1.0\text{mg/dl}$ o $>17\mu\text{mol/L}$.^{10,11}

En la literatura se reporta que entre un 40 a 70% de los pacientes que reciben NPT aparecen alteraciones en las enzimas hepáticas, incluso hay publicaciones en las que refieren entre un 10 a 85%; el sistema hepatobiliar puede verse afectado de diversas maneras:

1. Colestasis. Hallazgo predominante en los pacientes pediátricos que desarrollan colestasis asociada a NPT. La alteración del enzimograma hepático es un indicador precoz de esta afectación, aunque la correlación entre los niveles de enzimas y el grado de afectación es menor. Los niveles elevados de Gamma-glutamilttransferasa (GGT) representan el test con mayor sensibilidad (89.5%) aunque con baja especificidad (61.9%) que puede mejorar si se combina con los niveles de fosfatasa alcalina. La determinación de ácidos biliares en plasma parece presentar una mejor correlación con los daños histológicos, siendo una técnica poco disponible en la práctica diaria.

2. Esteatosis. La infiltración grasa es la afectación hepática más frecuente en adultos con NPT con o sin elevación de transaminasas y suele ser asintomática pudiendo progresar a esteatonecrosis y fibrosis.

3. Fibrosis. Determinados estudios determinan la aparición de esta en biopsias hepáticas, incluso en pacientes con NPT de corta duración (<2 años), manteniéndose estable o progresando.

4. Disfunción de las vías biliares y vesícula biliar: Afecta por igual a adultos y niños. La NPT constituye una de las causas más frecuentes de la litiasis biliar en niños (2% de los niños con antecedente de NPT presentan hallazgos ecográficos de litiasis biliar), con riesgo de sufrir colestasis acalculosa o asociada a litiasis.^{6,12,13}

Se sabe que un aporte calórico aumentado produce una estimulación de la lipogénesis, lo que conlleva a aparición de esteatosis hepática por alteración en la movilización lipídica. Este cuadro también lo favorece la composición de macronutrientes de la fórmula, y combinado con las altas concentraciones de proteínas se relacionan con aparición temprana de colestasis.^{6,14}

EL uso de aminoácidos ha sido estudiado ya que se ha asumido que puede ser el posible factor responsable para inducir la disfunción hepática ya que se ha observado que en preparaciones de NPT con alto contenido proteico (3.6g/k/d), desarrollan colestasis de forma

más temprana que aquellos que reciben preparaciones con menor contenido: 2.5g/k/d. Algunos Aminoácidos son hepatotóxicos (metionina, fenilalanina, tirosina y triptófano) y por otro lado, otros son considerados como posibles protectores (glutamina y taurina); la taurina incluso actúa como un ácido biliar conjugado y posiblemente se ve involucrado en el incremento del flujo biliar.^{1,2}

Se ha descrito que alrededor del 40-60% de los niños que recibieron Nutrición Parenteral desarrollará colestasis, que sin ser detectada y manejada puede llegar a la falla hepática y muerte.^{15,16}

Existe evidencia de que la reducción de la circulación enterohepática de ácidos biliares y el incremento de niveles de fitosteroles, los cuales son altamente concentrados en muchas emulsiones lipídicas utilizadas para NPT incrementan el riesgo de colestasis. De cualquier manera la asociación de NPT a disfunción hepática en relación a los lípidos es atribuida principalmente a defensas inmunológicas y alteración en la respuesta inflamatoria. Otra posibilidad es la inmadurez del sistema secretor, particularmente en RNPT resultando en conjugación, pero no excreción de los ácidos biliares en la bilis con el subsecuente incremento en las concentraciones séricas. Concentraciones elevadas de Ácidos biliares (AB) séricos representan el indicador de colestasis más temprano y más sensible, ocurriendo cambios histológicos de colestasis que pueden ser observados.^{17,18} La falta de nutrientes por vía enteral provoca alteraciones de la barrera intestinal y favorece el sobrecrecimiento bacteriano y traslocación bacteriana al sistema portal, lo mismo que se observa en pacientes sépticos por liberación de endotoxinas.⁶ Otros factores son la deficiencia de taurina en los neonatos, de colina y carnitina, así como la toxicidad directa de los fitosteroles y el manganeso contenidos en la fórmula.⁶

González Contreras realizó un estudio analítico, retrospectivo y observacional en el que corroboran el papel hepatoprotector de la Taurina y apoyan su utilización en la colestasis inducida por NPT.¹⁹

En bebés pretérmino, el primer signo histológico de daño hepático inducido por NPT es la colestasis canalicular y puede ser detectado tan temprano como a los 5 días después de haber iniciado la NPT. Después de 2 semanas de NPT, se puede detectar colestasis intracelular y después de 8 semanas de NPT desarrollan proliferación de ductos biliares y fibrosis. El riesgo

de desarrollar complicaciones hepáticas es más alto en recién nacidos de bajo peso tratados con NPT por más de 2 semanas a comparación de aquellos con peso normal.¹⁷

Hay sustancias que a su paso por el hígado se metabolizan o se depuran, sin salir a la circulación sistémica, un ejemplo son la insulina y las sales o ácidos biliares, que se depuran entre 70 y 80%, estas últimas participan en la solubilidad de los lípidos, ayudando con absorción en intestino delgado, tanto de los que se eliminan en la bilis como de los que son ingeridos en los alimentos. Los ácidos biliares forman parte de la bilis (12%) además de agua (82%), fosfolípidos (4%) y colesterol (1%). Los ácidos biliares son el producto final hidrosoluble del metabolismo del colesterol; inducen la secreción de otros lípidos que ayudan a mantener la solubilidad de las grasas de la dieta para promover su absorción, incluidas las vitaminas liposolubles. Debido a que las sales biliares son tóxicas, sus síntesis, transporte y catabolismo se deben regular en forma estricta. Las síntesis de ácidos biliares primarios (ácido cólico y quenodesoxicólico), a partir del colesterol, implica al menos 14 enzimas diferentes que participan en dos vías de síntesis diferentes: la clásica y la alterna o ácida. En condiciones fisiológicas 70% de los ácidos biliares en el humano están compuestos por ácido cólico y otro 30% por quenodesoxicólico y otros ácidos biliares secundarios que producen las enzimas bacterianas al pasar por el intestino. Del ácido cólico se deriva el desoxicólico y del quenodesoxicólico el ácido litocólico. La secreción de sales biliares es única en cuanto a los ácidos biliares porque existe una circulación enterohepática o concentración de ácidos biliares y circula entre 6 a 10 veces por día en el adulto. Hay una excreción diaria de ácidos biliares de 20 a 40g durante 24hrs, de estos, se pierden entre 0.3 a 0.6g de ácidos biliares en las heces y deben sintetizarse una vez más. Los ácidos biliares en concentraciones elevadas son citotóxicos, en especial cuando no se conjugan y en casos de obstrucción pueden condicionar necrosis o inducir apoptosis inapropiada de los hepatocitos.²⁰

Las sales biliares no conjugadas son ácidos débiles sin carga eléctrica en lo que respecta al pH fisiológico en el plasma; por lo tanto pueden atravesar la membrana celular por difusión pasiva. El transporte de las sales biliares conjugadas ocurre, contra un gradiente de concentración de 5 a 10 veces entre la sangre portal y el citosol del hepatocito. Con la colestasis existe acumulación de sales biliares y con ello disminución en la expresión proteica del transportador sinusoidal y de proteínas resistentes a multidrogas MRP-2.²⁰

ANTECEDENTES

En 1975, Ranger y Finegold publicaron el primer estudio reportando colestasis intrahepática en niños que recibieron nutrición parenteral.¹⁵

El primer caso de CANPT fue descrito en 1971 en un recién nacido pretérmino, de 1000g, con colestasis y cirrosis en la autopsia. Los rangos de espectro de la enfermedad va desde colestasis moderada hasta hipertensión portal severa y fase terminal de enfermedad hepática llegando a requerir trasplante hepático.

El uso de aceite de soya parenteral es de lo más comúnmente utilizado para administración de lípidos intravenosos en los Estados Unidos, y los fitosteroles han sido utilizados en los modelos animales para activar las células de inflamación de Kupfer y regulación a la baja de transportadores de esteroides incitando a daño hepático., Otra alternativa que se utiliza es el aceite de pescado.¹

Otras causas de colestasis en el recién nacido es la sepsis. También se ven más afectados los RNPT, ya que su sistema inmunológico es inmaduro e inexperto, lo que aumenta su vulnerabilidad. Las infecciones tanto bacterianas como fúngicas tanto a nivel sanguíneo como de tracto urinario pulmonar o abdominal, son asociadas al desarrollo de colestasis. Se ha observado en estudios animales el mecanismo por el cual la cascada de inflamación, incluyendo citocinas, interleucina 1 y factor de necrosis tumoral alfa inhibe los transportadores hepatocelulares que son importantes en la producción de bilis y da lugar a fibrosis en las células sinusoidales hepáticas. Además la liberación de endotoxinas en la infección sistémica hace al hígado más susceptible a daño para futuras infecciones.¹

Los mecanismos que explicaría la acción favorecedora de la secreción biliar por AUDC incluyen la corrección de la deficiencia de ácidos biliares, la mejoría del flujo biliar, el desplazamiento de los ácidos biliares citotóxicos (cólico y litocólico) y la administración de mecanismos citoprotectores, estabilizadores de membrana e inmunomoduladores. De acuerdo a un estudio en el que seleccionaron 30 pacientes, 12 tratados con AUDC y 18 no tratados; los pacientes que recibieron la medicación de forma profiláctica, indican que la acción del AUDC logró frenar la instauración de la colestasis y sobre todo de disminuir el tiempo hasta su resolución.⁸

L. Garzón hizo un estudio retrospectivo en el que se administró AUDC sin embargo a pacientes que presentaban colestasis ya establecida y describe que la administración una vez

que ya está establecida puede tener menor efectividad y un intervalo de tiempo mayor hasta que se observe el descenso en los valores plasmáticos de los marcadores de colestasis. Por otra parte describen que se ha observado una correlación directa entre las cifras de bilirrubina conjugada y la duración de la nutrición parenteral, donde parece que la mejoría de los parámetros bioquímicos tras la administración de AUCD no estaría en relación con el resultado final de la colestasis excepto para la bilirrubina conjugada, que si parece ser el predictor más fiable de la evolución de la hepatopatía a largo plazo.⁸

Sertac Arslanoglu y cols. realizaron un estudio prospectivo, doble ciego en el que estudiaron la eficacia y seguridad del AUCD en RNPT. Este estudio lo realizaron en 4 periodos: Periodo 0: periodo de aleatorización. Periodo 1: Inició en el día 3 de vida, se administró AUCD a dosis de 5mg/k/d o placebo a niños que recibieron NPT. Período 2: Correspondiente al momento en que inició la vía enteral, en el AUCD a 10mg/k/d o el placebo se dio hasta el último día de NPT. Período 3: Empezó el día en el que se completó el aporte enteral, administrando AUCD 20mg/k/d o placebo en suspensión hasta el último día del estudio. Utilizaron el método bloque. La intervención inició en el tercer día de vida y duró hasta 4 a 6 semanas. Incluyeron RN con peso ≥ 900 g con edad gestacional ≤ 34 semanas y que requirieron NPT durante los primeros días de vida. Excluyendo del estudio a pacientes con anomalías congénitas mayores, aberraciones cromosómicas, infecciones congénitas y enfermedad neonatal severa. Este estudio probó que el AUCD es seguro y bien tolerado en los RNPT, todos los participantes cursaron sin presentar ningún efecto adverso. Además mostró que el tratamiento con AUCD altera el curso de la colestasis asociada a nutrición parenteral en niños y adultos, este mecanismo incluye el intercambio de ácidos biliares hidrofóbicos por hidrofílicos, dando lugar a un mejor flujo biliar. Los hallazgos más interesantes de este estudio fueron la observación de una reducción constante y significativa de GGT en el grupo que recibió AUCD. También se observó que los pacientes tratados con AUCD alcanzaron la vía enteral completa 2 días antes que lo tratados con placebo, mejorando su estado nutricional y además se vio que los marcadores de colestasis como alanina-aminotransferasa declinaron continuamente y de forma significativa con el AUCD y en el grupo placebo incrementaron durante el periodo de NPT y disminuyeron más lentamente. Sin embargo la actividad de las bilirrubinas directas y la fosfatasa alcalina (FA) fueron similares en ambos grupos.²¹ Es importante remarcar que los pacientes no presentaron efectos adversos por el empleo de AUCD, Romero Maldonado y Cols. realizaron un ensayo clínico en el que estudian la efectividad del AUCD y el fenobarbital

para tratamiento de colestasis, en el que se establece de forma puntual que los efectos adversos del AUDC son escasos, entre ellos: náuseas, vómito, dolor abdominal, constipación, flatulencia y diarrea, siendo este último el más frecuente.²²

Oceanía D'Apolito y cols. Realizaron un estudio experimental de casos y controles en el cual cuantificaron de ácidos biliares conjugados (AB) en 15 pacientes sanos (control) y 22 pacientes que recibieron NPT por un período de 3 a 15 días (T1) y otro grupo de 9 pacientes de los que obtuvieron las muestras antes de iniciar la NPT (T0); observando que las concentraciones de AB no difiere de forma significativa entre los controles y los pacientes de los que tomaron la muestra previo al inicio de NPT, con la excepción del ácido glicólico. Observaron una diferencia significativa de ácidos biliares entre los controles y los pacientes en los que se tomaron las muestras después del inicio de NPT con el ácido Taurocólico, tauroquenodesoxicólico, taurodesoxicólico y tauroursodesoxicólico; concluyendo que en los RN que recibieron NPT por un corto periodo tuvieron asociación con el incremento temprano de algún ácido biliar conjugado. Sus resultados sugieren que los niveles de los ácidos: glicólico, ácido taurocólico y el ácido taurodesoxicólico + taurodesoxicólico + tauroursodesoxicólico, pueden ser utilizados como marcadores tempranos de colestasis relacionada con NPT.¹⁷

La mejor manera de evitar la aparición de colestasis asociada a la NPT es la aplicación de medidas preventivas y la detección precoz de dicha complicación. Al tener establecida la afección hepática se han propuesto diversos tratamientos para frenar su progresión o normalizar las alteraciones hepáticas. Entre ellos destaca el uso de ácido Ursodesoxicólico (AUDC) cuyo mecanismo de acción exacto es desconocido pero parece tener efecto beneficioso ya que mejora el flujo biliar además de comportarse como inmunomodulador del hepatocito. Se ha constatado un descenso de las enzimas hepáticas y la bilirrubina a partir de la primera o segunda semana de uso de NPT tras haber iniciado AUDC a dosis de 15-30mg/k/d. Con ventaja de ausencia de efectos secundarios significativos. Además del uso profiláctico de antibióticos para la traslocación y sobrecrecimiento bacterianos, así como el uso de lecitina o colecistoquinina no se pueden recomendar de manera sistemática al no existir estudios concluyentes que demuestren su efectividad.⁶

JUSTIFICACIÓN

La Colestasis en el recién nacido representa un padecimiento grave que impacta de manera significativa la salud pública a nivel mundial. La morbi-mortalidad continúa siendo más alta en países en vías de desarrollo que en países desarrollados. México no es la excepción y las tasas de morbimortalidad asociadas con la colestasis son de gran impacto en los grupos de población afectados. En el servicio de Neonatología de la UMAE-Hospital de Pediatría, CMNO se registró un total de 497 ingresos en el año 2016 a la Unidad de Terapia Intensiva e Intermedia Neonatal, de estos 78% requirieron soporte nutricional parenteral, de los cuales 108 tuvieron durante su estancia diagnóstico de Colestasis.

En el presente estudio se investigó el comportamiento de las bilirrubinas y enzimas hepáticas como reflejo del efecto del ácido ursodesoxicólico en pacientes que requieren NPT ya que como es conocido, la población que recibe este tipo de nutrición es más susceptible al desarrollo de colestasis como complicación, y la literatura médica describe los hallazgos clínicos, bioquímicos e histológicos a nivel hepático de la población pediátrica y adulta, pero actualmente también neonatal, por lo que este estudio analizó en forma precisa cual es el impacto del efecto del ácido ursodesoxicólico como prevención primaria en pacientes recién nacidos con nutrición parenteral total, y se comparó con aquellos que no recibieron el fármaco, esto se realizó en la UMAE-Hospital de Pediatría del CMNO.

MAGNITUD

En las últimas décadas, el uso de la nutrición parenteral se ha incrementado, además se ha modificado su uso ante la presencia de múltiples comorbilidades por el tipo de componentes que la forman, observando la posibilidad de ocasionar altos índices de complicaciones, entre ellas a nivel hepático. Actualmente se regula con micronutrientes y elementos que han reducido su morbilidad, sin embargo, en la literatura se reporta la presencia de desarrollo de colestasis en un 40 hasta 60% de los pacientes que reciben NPT, lo que ha llevado a estudiar, en la población neonatal el uso de ácido ursodesoxicólico como tratamiento de este padecimiento encontrando buenos resultados, sin embargo, son escasos los estudios referentes al uso de este fármaco como profilaxis.

TRASCENDENCIA

Los pacientes que son manejados en esta Unidad con nutrición parenteral, en más de una ocasión han presentado eventos de colestasis, fijando morbilidad que impacta el estilo y calidad de vida de los pacientes, situación que se ve agravada si presenta otras comorbilidades como sepsis, choque, alteraciones intestinales entre otras. Esta es la condición que resalta la importancia de conocer la posibilidad de utilizar algún fármaco como profilaxis para el desarrollo de colestasis asociada a nutrición parenteral, o bien que impacte al reducir la intensidad de la misma, pudiendo afectar de manera positiva al disminuir la incidencia.

FACTIBILIDAD

El presente trabajo se realizó para identificar el efecto del ácido ursodesoxicólico como profilaxis para el desarrollo de colestasis en pacientes que recibieron nutrición parenteral. En la UMAE-Hospital de Pediatría del CMNO, se cuenta con el servicio de Neonatología, dividido en Terapia Intensiva e Intermedia, donde se tratan pacientes que requieren nutrición parenteral y se tiene un laboratorio especializado donde se realizaron los exámenes bioquímicos necesarios, utilizados para fundamentar el diagnóstico de colestasis así como marcadores de daño hepático.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En el servicio de Neonatología de la UMAE-Hospital de Pediatría del CMNO se observó que el 78% de los pacientes hospitalizados en el año 2016 requirieron nutrición parenteral, de los cuales, 108 cursaron durante su estancia con diagnóstico de colestasis. Situación que nos llamó la atención para plantear la siguiente premisa: ¿Cuál es la eficacia del ácido ursodesoxicólico como profilaxis para el desarrollo de colestasis asociada a nutrición parenteral en recién nacidos?

HIPÓTESIS

H₁ En los pacientes con nutrición parenteral que reciben Ácido Ursodesoxicólico como profilaxis, las cifras de ácidos biliares, bilirrubinas directas y enzimas hepáticas séricas se mantienen en rangos normales, sin desarrollo de colestasis.

H₀ En los pacientes con nutrición parenteral que reciben Ácido Ursodesoxicólico como profilaxis, las cifras de ácidos biliares, bilirrubinas directas y enzimas hepáticas séricas no se mantienen en rangos normales, con desarrollo de colestasis.

OBJETIVO GENERAL

Determinar la eficacia del ácido ursodesoxicólico como profilaxis para colestasis asociada nutrición parenteral total

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Determinar las variables sociodemográficas del grupo de estudio y del grupo control.
2. Comparar los niveles séricos de bilirrubinas y enzimas hepáticas basales, a los 7 y 14 días de inicio de nutrición parenteral entre grupo de estudio y control.
3. Determinar cuáles son los niveles de aminoácidos, lípidos, hidratos de carbono y oligoelementos prescritos en la nutrición parenteral al momento del diagnóstico de colestasis.
6. Determinar si existe diferencia en el uso de ácido ursodesoxicólico entre los recién nacidos de término y pretérmino.

MATERIAL Y MÉTODOS

DISEÑO DE ESTUDIO

Tipo de estudio: Ensayo clínico controlado, aleatorizado, cegado simple.

Universo de trabajo: Recién nacidos del servicio de Neonatología que requieran soporte nutricional parenteral total

Grupo A (estudio): Recién nacidos pretérmino o de término valorados por Capurro o Ballard, con requerimiento de nutrición parenteral, a los que se les inició manejo con ácido ursodesoxicólico dosis de 20mg/k/d en dos dosis y se les tomaron determinaciones de pruebas de perfil hepático (TGO, TGP, FA, DHL, GGT, Bilirrubinas) basales, a los 7 y 14 días de su uso.

Grupo B (control): Recién nacidos pretérmino o de término valorados por Capurro o Ballard, con requerimiento de nutrición parenteral, a los que no se le inició manejo con Ácido Ursodesoxicólico y se les tomaron determinaciones de pruebas de perfil hepático (TGO, TGP, FA, DHL, GGT, Bilirrubinas) al momento del inicio de la nutrición parenteral así como a los 7 y 14 días de su uso.

Muestreo. Probabilístico.

Distribución. Se asignaron a los grupos a través de una tabla de números aleatorios en donde los pares corresponderán al grupo A y los nones al grupo B.

Lugar de estudio. Se realizó en la Unidad de Terapia Intensiva e Intermedia Neonatal de La UMAE-Hospital de Pediatría, CMNO del IMSS, Guadalajara, Jalisco.

Período de estudio: Octubre 2017- Junio 2018.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

Criterios de inclusión:

-Recién nacidos hospitalizados en la Terapia neonatal que requirieron nutrición parenteral a los cuales se les realizaron niveles séricos basales, a los 7 y 14 días de bilirrubinas (directa), Gamma-glutamyltransferasa, Fosfatasa Alcalina, TGO y TGP.

Criterios de no inclusión:

- Pacientes que desarrollaron sepsis en la primer semana de vida.
- Pacientes que presentaron malformaciones anatómicas hepáticas y de las vías biliares.
- Pacientes que fueron portadores de enfermedades malabsortivas a nivel intestinal.
- Pacientes que no contaron con consentimiento informado.

Criterios de eliminación:

- Pacientes que fallecieron antes de tener la tercer muestra de laboratorio.
- Pacientes en los que se confirmó enfermedad infecciosa tipo TORCH
- Pacientes a los que se les diagnosticó patología obstructiva de las vías biliares posterior al inicio del estudio.
- Pacientes a los cuales el familiar responsable decidió el retiro del estudio.
- Pacientes que fueron egresados antes de completar 3 muestras de laboratorio.

PROCEDIMIENTO (DESCRIPCIÓN DE LA MANIOBRA)

Posterior a la evaluación y aceptación por el Comité de Investigación y Comité de Ética, se identificaron a los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión y se procedió a la firma de consentimiento informado por parte del familiar responsable. Se asignó un grupo de estudio a través de muestreo probabilístico de casos consecutivos donde los pares correspondieron al grupo A (pacientes que recibieron el ácido ursodesoxicólico a dosis de 20mg/k/día) y los noes al grupo B (pacientes que no recibieron ácido ursodesoxicólico). Posteriormente se realizó la obtención de la muestra de sangre basal, a los 7 y 14 días, todas tomadas con previo aseo, se puncionó con aguja 22Fr para la obtención de 2ml de sangre

venosa, se recolecto en tubo sin anticoagulante. Se centrifugaron a 3500 revoluciones /minuto por 10 minutos para obtención de suero y se realizó el análisis de las muestras.

El método de Slide VITROS ALT se realizó utilizando los slides VITROS ALT y el kit de Calibrador 3 VITROS de Bioquímica en los analizadores VITROS. El Slide Vitros de cada prueba es un elemento analítico multicapa incorporado a un soporte de poliéster. En el slide se depositó una gota de muestra del paciente que se distribuye uniformemente desde la capa difusora a las capas subyacentes.

Para ALT, La capa difusora contiene los sustratos de la ALT, L-alanina y α -cetoglutarato sódico. La alanina aminotransferasa cataliza la transferencia del grupo amino de la L-alanina al α -cetoglutarato para producir piruvato glutamato. A continuación, la lactato deshidrogenasa (LDH) cataliza la conversión de piruvato y NADH en el lactato y NAD^+ . La frecuencia de oxidación del NADH se monitorizó por espectrofotometría de reflectancia. La frecuencia de cambio de la densidad de reflectancia es proporcional a la actividad enzimática.

Para AST, el grupo amino de L-aspartato se transfirió a α -cetoglutarato en presencia de piridoxal 5-fosfato (P-5-P) para producir glutamato y oxalacetato. EL oxalacetato formado en la desaminación del L-aspartato es convertido a piruvato y dióxido de carbono por la oxalacetato descarboxilasa. La piruvato oxidasa oxida al piruvato en acetilfosfato y peróxido de hidrógeno. EL paso final de la reacción implica la oxidación catalizada por la peroxidasa de un leucoderivado para dar un pigmento coloreado. La frecuencia de oxidación del leucoderivado se monitorizó por espectrofotometría de reflectancia . La frecuencia de cambio en la densidad de reflectancia es proporcional a la actividad enzimática en la muestra. El filtro de corte de la longitud de onda corta presente en la montura del slide minimiza los efectos de frecuencia del banco de la luz incidente durante el desarrollo de colorante.

Para Bilirrubinas, por colorimetría de punto final, se utilizaron slides VITROS BuBc y el Kit de Calibrador 4 VITROS de Bioquímica en los analizadores VITROS El slide VITROS BuBc es un elemento multicapa incorporado a un soporte de poliéster. En el slide se depositó una gota de muestra del paciente que se distribuye uniformemente desde la capa difusora a las capas subyacentes. Gracias a la acción de la cafeína y del benzoato de sodio existentes en la capa difusora, La BU se disocia de la albúmina y migra junto con la Bc a través de la capa protectora hasta llegar a la capa reactiva. Las proteínas (incluida la delta delta bilirrubina unida a albúmina y hemoglobina), así como los lípidos y los lipocromos se retienen en la capa difusora. La capa

protectora bloquea ópticamente los compuestos con potencial de interferencia atrapados en la capa difusora, evitando así que se pueda determinar. En la capa reactiva, Bu y Bc se une en un mordiente catiónico. A consecuencia de esto, se produce la desviación de los picos de absorbencia de las fracciones de bilirrubina, amentando significativamente los coeficientes de extinción molar. Cuando los monoglucorónidos y los diglucorónidos de la bilirrubina se unen al mordiente tienen aspectos idénticos y se cuantifican conjuntamente como Bc. En las proximidades de 400 a 420nm, Bu y Bc presentan valores de absorptividad molar similares; a 460nm, la absorptividad molar de Bu es mayor que la de Bc. Debido a estas características espectrales únicas, se utilizan las densidades de la reflectancia a dos longitudes de onda 400 y 460nm, para determinar las concentraciones de Bu y Bc.

Para la GGT, se utilizó multifrecuencia; el método del slide VITROS GGT se realizó utilizando los slides VITROS GGT y el kit calibrador 3 Vitros de bioquímica en los analizadores VITROS. EL slide es un elemento analítico multicapa incorporado a un soporte de poliéster. En el slide se deposita una gota de muestra del paciente que se distribuye uniformemente desde la capa difusora a las capas subyacentes. La GGT cataliza la transferencia de la porción γ -glutamilo- p -bitroanilida a glicilglicina, produciendo simultáneamente p -nitroanilina. Se midió la frecuencia de cambio en la densidad de reflectancia y se usó para calcular la actividad enzimática de la GGT.

Para DHL, se utiliza también Multifrecuencia, utilizando los SLIDE VITROS LDH y Kit de calibrador 3 VITROS de Bioquímica en los analizadores VITROS. En el slide se deposita una gota de muestra del paciente, que se distribuye uniformemente desde la capa difusora a las capas subyacentes. La lactato deshidrogenasa cataliza la conversión de piruvato y NADH en lactato y NAD⁺. La oxidación de NADH que se monitoriza por espectrofotometría de reflectancia, se usa para medir la actividad de lactato deshidrogenasa.

ESTABILIDAD Y ALMACENAJE: Material a investigar: Para la medida se utilizaron a medida de lo posible, muestras frescas (entre 2 y 8 °C) o muestras, almacenadas congeladas a bajas temperaturas, (-80° en caso de ácidos biliares) de sueros humanos y de plasmas con heparina o EDTA. Cuando los slides se conservan y manipulan de acuerdo a lo indicado se mantienen estables hasta la caducidad, se pueden conservar en refrigeración a temperaturas entre 2-8°C, o congelados hasta la fecha de caducidad.

Una vez conocida la cifra de bilirrubinas, GGT, TGO, TGP, FA y ácidos biliares, se compararon con la estipulada como normal en el recién nacido; se consideraron alteradas en cantidad, aquellas que para la edad del paciente salieron de los rangos que le corresponden. Con los resultados obtenidos se llenará una base de recolección de datos para realizar una base de datos en Excel 2011 para su posterior análisis estadístico y la elaboración de los resultados y conclusiones. Se utilizó el programa SPSS 24.0.

VARIABLES DE ESTUDIO

INDEPENDIENTE:

-Ácido Ursodesoxicólico

*Definición conceptual: Ácido orgánico biliar secundario, altamente hidrofílico, que disuelve el colesterol y la grasa a nivel intestinal, actúa sobre la circulación de los ácidos biliares endógenos aumentando la secreción biliar además de contar con factores inmunomoduladores.

*Definición operacional: Ácido Biliar hidrofílico con baja acción detergente sobre las membranas celulares, modifica solución de ácidos biliares, además de efectos coleréticos, citoprotectores, disminuye cantidad de bilis, cuyo uso farmacológico se encuentra en comprimidos o capsulas de 300, 250 y 150 mg.

**Naturaleza o tipo de variable: Cualitativa nominal

**Unidad de medición: Sí / No

DEPENDIENTE

Colestasis

*Definición conceptual: Síndrome clínico y bioquímico caracterizado por la presencia de prurito, ictericia, elevación sérica de FA, secundaria a trastorno excretor de la bilis y los aniones orgánicos. Puede ser intrahepática o extrahepática teniendo como resultado elevación de las bilirrubinas conjugadas o directas.

Definición operacional: Valores de bilirrubinas directas >1mg/dl;

Naturaleza o tipo de variable: Cualitativa nominal dicotómica

Escala de medición: Sí/ No

Bilirrubina Directa: Pigmento formado en retículo endotelial a partir de la degradación del grupo hemo y de otras hemoproteínas como citocromos, catalasa, peroxidasa, pirrolasa y mioglobina; que se conjuga en el hígado con ácido glucorónico (hidrofílica). Unidad de medición: mg/dl

Naturaleza o tipo de variable: Cualitativa Nominal

Escala de medición: Sí / No

Gamma-glutamyltransferasa: Glicoproteína heterodimérica unida a la membrana plasmática que cataliza la transferencia de grupos gamma-glutamyl de un aminoácido a otro o de un péptido a un aminoácido; su actividad proviene principalmente del hígado y traduce daño hepático.

Naturaleza o tipo de variable: Cuantitativa, Continua

Unidad de medición: U/L

Fosfatasa Alcalina: Enzima que hidroliza el enlace éster fosfórico entre un grupo fosfato y un radical orgánico a pH básico, liberando fosfato inorgánico. Presente en riñón, hígado, intestino y hueso. Niveles anormales indican existencia de enfermedades óseas o daño hepático.

Naturaleza o tipo de variable: Cuantitativa, Continua

Unidad de medición: U/L

Transaminasa Glutámico-oxalacética (TGO): Aspartato aminotransferasa (AST), enzima que normalmente es encontrada en diversos tejidos (hígado, corazón, músculo, riñones y cerebro), incrementando su nivel cuando hay alteraciones en dichos órganos.

Naturaleza o tipo de variable: Cuantitativa, Continua

Unidad de medición: U/L

Transaminasa Glutámico-Pirúvica (TGP): Alanino-aminotransferasa(ALT), Enzima que es encontrada en mayor parte en el hígado, liberado al tener daño hepático, siendo marcador más específico del estado del hígado.

Naturaleza o tipo de variable: Cuantitativa, Continua

Unidad de medición: U/L

VARIABLES				
VARIABLE DEPENDIENTE				
Tipo	DEFINICIÓN	DEFINICIÓN OPERACIONAL	NATURALEZA	UNIDAD MEDICIÓN
Ácido Ursodesoxicólico	Ácido orgánico biliar secundario, altamente hidrofílico, que disuelve el colesterol y la grasa a nivel intestinal, actúa sobre la circulación de los ácidos biliares endógenos aumentando la secreción biliar además de contar con factores inmunomoduladores.	Ácido Biliar hidrofílico con baja acción detergente sobre las membranas celulares, modifica solución de ácidos biliares, además de efectos coleréticos, citoprotectores, disminuye cantidad de bilis, cuyo uso farmacológico se encuentra en comprimidos o capsulas de 300, 250 y 150 mg.	Cualitativa Nominal	Sí No
VARIABLE INDEPENDIENTE				
Tipo	DEFINICIÓN	OPERACIONAL	NATURALEZA	ESCALA DE MEDICIÓN
Colestasis	Síndrome clínico y bioquímico caracterizado por la presencia de prurito, ictericia, elevación sérica de FA, secundaria a trastorno excretor de la bilis y los aniones orgánicos. Puede ser intrahepática o extrahepática teniendo como resultado elevación de las bilirrubinas conjugadas o directas.	Valores de bilirrubinas directas 1mg/dl;	Cualitativa Nominal Dicotómica	SI / NO
Bilirrubina Directa	Pigmento formado en retículo endotelial a partir de la degradación del grupo hemo y de otras hemoproteínas como citocromos, catalasa, peroxidasa, pirrolasa y mioglobina; que se conjuga en el hígado con ácido glucorónico (hidrofílica). Unidad de medición: mg/dl		Cualitativa Nominal	SI / NO
Gamma-glutamyltransferasa	Glicoproteína heterodimérica unida a la membrana plasmática que cataliza la transferencia de grupos gamma-glutamil de un		Cuantitativa Continua	U/L

	aminoácido a otro o de un péptido a un aminoácido; su actividad proviene principalmente del hígado y traduce daño hepático.			
Fosfatasa Alcalina	Enzima que hidroliza el enlace éster fosfórico entre un grupo fosfato y un radical orgánico a pH básico, liberando fosfato inorgánico. Presente en riñón, hígado, intestino y hueso. Niveles anormales indican existencia de enfermedades óseas o daño hepático.		Cuantitativa Continua	U/L
TGO	Aspartato aminotransferasa (AST), enzima que normalmente es encontrada en diversos tejidos (hígado, corazón, músculo, riñones y cerebro), incrementando su nivel cuando hay alteraciones en dichos órganos.		Cuantitativa Continua	U/L
TGP	Alanino-aminotransferasa(ALT), Enzima que es encontrada en mayor parte en el hígado, liberado al tener daño hepático, siendo marcador más específico del estado del hígado.		Cuantitativa Continua	U/L
Edad	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un ser vivo.		Cuantitativa Discreta	Días
Género	Forma de agrupación de los seres vivos, de acuerdo a características que pueden compartir		Cualitativa Nominal Dicotómica	Masculino =0 Femenino =1

CÁLCULO DEL TAMAÑO DE LA MUESTRA.

EL cálculo de tamaño de muestra se realizó a través de la fórmula para dos medias, considerando los niveles de bilirrubina directa picos referidos por el Dr. Simic Dusica y cols. en su estudio Preventive Effect of Ursodesoxycholic Acid on Parenteral Nutrition-Associated Liver Disease in Infants. Para dicho cálculo se consideró un error α de 5%(0.05) y error β 10% (0.10), poder $(1 - \beta)$ 90% (0.90) lo que nos traduce un valor K $(z-\alpha + z-\beta)^2$ de 8.6.

En el artículo referido se menciona un valor pico de bilirrubina directa en los neonatos mayores de 1500g de 5.393 ± 2.409 comparado con los pacientes que no desarrollaron colestasis que fue de 0.32 ± 0.566 .

FÓRMULA

$$n = \frac{K(\sigma_1^2 + \sigma_2^2)}{(\mu_1 - \mu_2)^2}$$

$$n = \frac{8.6(2.409^2 + 0.566^2)}{(5.393 - 3.800)^2}$$

$$n = \frac{8.6(5.803 + 0.320)}{2.5}$$

$$n = \frac{8.6(6.12)}{2.5}$$

$$n = \frac{52.63}{2.5}$$

$$n = 21$$

De acuerdo al desglosamiento de la fórmula, se obtuvieron 21 pacientes por grupo, de los cuales se han registrado a la mitad de la muestra para ambos grupos. Muestreo no aleatorio por conveniencia, de todos los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión durante el periodo de estudio.

El presente es un estudio preliminar por lo que se completará el número total de la muestra.

CEGAMIENTO.

Este estudio se realizó a través de un método ciego simple, ya que el químico encargado de procesar las muestras para los exámenes séricos de laboratorio no conoció si el paciente recibió o no el ácido ursodesoxicólico. El médico encargado del estudio y la enfermera encargada de la administración del fármaco si supieron a quienes se les administró el ácido ursodesoxicólico.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Análisis descriptivo:

- Para el análisis descriptivo de variables cualitativas se utilizaron frecuencias y porcentajes
- Para el análisis descriptivo de variables cuantitativas se utilizaron media y desviación estándar en caso de curva simétrica y medianas y cuartiles en caso de curva no simétrica

Análisis inferencial

- Para el análisis inferencial de variables cualitativas se realizó chi cuadrada
- Para análisis inferencial intergrupos en caso de curva simétrica se utilizó t de student y en caso de curva no simétrica se utilizó u de Mann Whitney
- Para análisis inferencial intragrupos de las variables cuantitativas se realizó con t pareada en caso de curva simétrica o wilcoxon en caso de curva no simétrica.

Se realizó análisis de pacientes que salgan por alguna situación del estudio a través del análisis de intención a tratamiento.

Se calculó la precisión de la estimación del efecto del tratamiento a través de los intervalos de confianza al 95%.

Se considerará una significancia estadística con una $p < 0.05$.

La base de datos electrónica se desarrollará en el paquete estadístico Excel de Office 10.0.

Para el análisis estadístico, los datos recabados en la base de datos serán capturados en el paquete estadístico Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) versión 24.0 para Windows.

DETERMINACIÓN DE LA EFICACIA

*Definición conceptual: Capacidad de producir o alcanzar el efecto deseado tras la realización de una acción.

*Definición operacional: Cambio en el resultado de laboratorio de las pruebas de perfil hepático de tal forma que no se vean alteradas o en menor grado tras el empleo del ácido ursodesoxicólico.

ASPECTOS ÉTICOS:

El presente estudio fue sometido a evaluación por parte del Comité Local de Investigación 1302 del Hospital de Pediatría de la Unidad Médica de Alta Especialidad del Centro Médico Nacional de Occidente de Guadalajara, Jalisco.

Su propuesta se apega a los lineamientos de la declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial adaptada por la 18 Asamblea Médica Mundial, Helsinki, Finlandia, Junio de 1964, con enmienda de la 29 Asamblea Médica Mundial Tokio, Japón, octubre de 1983 y la 41 Asamblea Médica Mundial Hong Kong, septiembre 1989; y Escocia, Octubre 2000. La Ley General de Salud de los Estados Unidos Mexicanos en lo referente a investigación para la salud y las normas de Instituto Mexicano del Seguro Social.

Por ser un estudio de categoría III (riesgo mayor al mínimo) según la clasificación de la Ley General de Salud emitida en 1990 (Artículo 17), ameritó consentimiento informado por escrito por parte de los padres de los pacientes recién nacidos.

Se cuidó la confidencialidad de la información, la cual solo fue utilizada con fines científicos y estadísticos.

Se respetó el derecho de no participación de los padres del recién nacido enfermo sin que esto afecte la atención del paciente.

Este proyecto se presentó ante el Comité Local de Investigación en Salud y el Comité Local de Ética en Investigación en salud que funge como Comité de Seguimiento de proyectos y revisó los avances de los protocolos de investigación vigentes cada 6 meses para revingenciar o en su defecto suspender un protocolo. Las condiciones para poder suspender un estudio aceptado son:

I. Datos generados por ensayo

- Evidencia inequívoca de beneficio o perjuicio
- Número alto de efectos colaterales
- Ausencia de beneficios

II. Cuestiones de desarrollo del estudio:

- Insuficientes pacientes
- Mal cumplimiento de tratamiento de muchos casos
- Insuficientes recursos financieros

III. Datos de fuentes externas

- Datos de otros ensayos de beneficio o perjuicio

El estudio fue sometido a revisión por el Comité de Investigación en Salud (CLIS) 1302, recibiendo su autorización el Lunes, 09 de abril de 2018, con Número de Registro: R-2018-1302-027.

RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD

❖ RECURSOS HUMANOS:

Estudiante: Dr. Manuel Valdez Freyre. Especialista en Pediatría, residente de segundo año de la subespecialidad en Neonatología. Se encargó de la realización del protocolo, recolección, captura y análisis de datos, así como de la elaboración del escrito final de tesis.

Directora de Tesis: Dra. Ana Bertha Rodríguez López. Especialista en Pediatría, subespecialista en Neonatología, Maestra en Investigación Clínica. Fue encargada de asesorar la realización del protocolo, ingresarlo a la plataforma SIRELCIS, supervisar la recolección y captura de datos.

Investigador Asociado: Dra. Yolanda Castillo de León. Especialista en Pediatría, subespecialista en Gastroenterología Pediátrica. Fue encargada de asesorar y supervisar la realización del protocolo así como la realización de escrito final de tesis.

Asesor Metodológico: Dr. Juan Carlos Barrera de León. Especialista en Pediatría, subespecialista en Neonatología. Doctor en Ciencias Médicas, Maestro en Bioestadística. Jefe del Departamento de Investigación de la UMAE-Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional de Occidente. Fue encargado de asesoramiento de la metodología del diseño de estudio, así como análisis y descripción datos para realización del escrito final de tesis.

Investigador Asociado: Dr. en C. José de Jesús López Jiménez. Químico Farmacobiólogo, Doctor en Ciencias. Adscrito al Centro de Investigación Biomédica de Occidente, Centro Médico Nacional de Occidente. Asesoró y realizó el principio del procedimiento y realización de medición de pruebas bioquímicas, importante para la obtención de resultados y análisis de los mismos para la redacción de conclusiones.

❖ RECURSOS FÍSICOS:

El estudio fue realizado en el espacio físico adaptado para fungir como Unidad de Terapia Intensiva e Intermedia Neonatal de UMAE-HP, CMNO. Así como, la biblioteca de dicha unidad, que cuenta con un espacio físico con escritorios, fuentes de luz, impresora, escáner, libros y revistas, donde se pudo llevar a cabo la captura de la información obtenida del estudio clínico.

❖ RECURSOS MATERIALES:

Fue necesaria la utilización de material de oficina como un escritorio, sillas, computadora, software específico para análisis de datos (Excel, SPSS), hojas blancas, impresora, cartuchos para impresora, lápices.

❖ FINANCIAMIENTO:

El presente proyecto fue financiado por los investigadores, debido a que ya se contaba en la unidad con el mobiliario y el equipo tecnológico necesario para la captura y análisis de datos. Los recursos materiales fueron cubiertos por los investigadores, las pruebas de laboratorio fueron realizados en el laboratorio de la UMAE-HP, CMNO del IMSS.

❖ FACTIBILIDAD

La realización de este proyecto fue factible, debido a que se cuenta con el servicio de Neonatología en el que se atienden pacientes que requieren manejo con Nutrición Parenteral con el riesgo de presentar colestasis, los cuales fueron los candidatos a administrar Ácido Ursodesoxicólico y realizar la determinación de pruebas diagnósticas para colestasis. Los costos que implica dicha investigación fueron cubiertos por la Unidad ya que son estudios que se realizan en forma rutinaria en pacientes que se encuentran con nutrición parenteral. Se contó con la capacitación y experiencia de los asesores en el área de Investigación, Estadística, Neonatología y Gastroenterología Pediátrica.

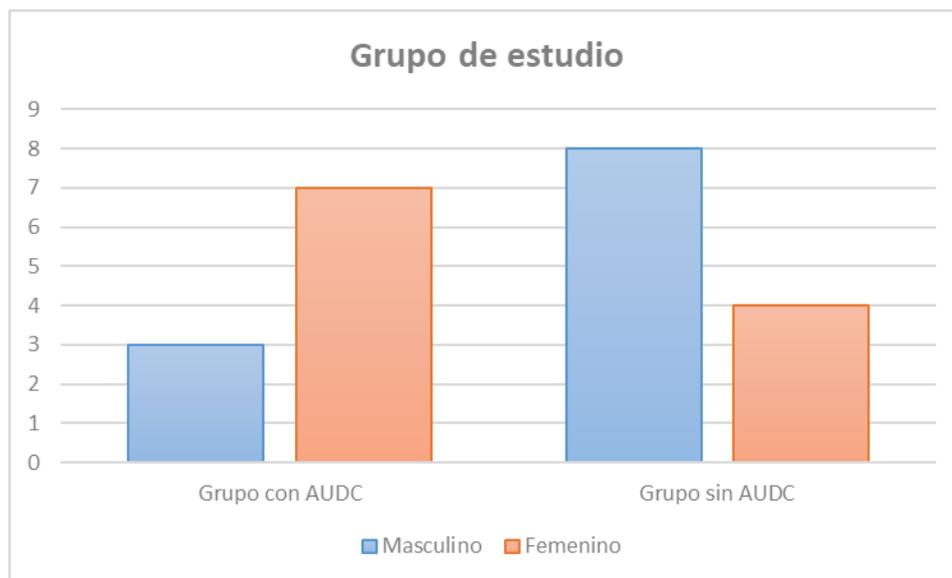
EXPERIENCIA DE GRUPO

Los médicos participantes en este estudio cuentan con los conocimientos necesarios que permitieron llevar a cabo los objetivos descritos en este trabajo, dos neonatólogos expertos en el manejo del recién nacido y una gastroenteróloga experta en el diagnóstico y tratamiento de la colestasis, un químico fármaco-biólogo y Dr. en ciencias con experiencia en el procesamiento de muestras de laboratorio y un Dr. en Ciencias con experiencia para el tratamiento estadístico y redacción de artículo para su publicación.

RESULTADOS

Para el presente estudio se realizó un ensayo clínico controlado, aleatorizado, cegado simple en recién nacidos en la Unidad de Terapia Intensiva e Intermedia Neonatal del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional de Occidente, IMSS. Este estudio se realizó en el período del 01 de Marzo al 28 de Julio del 2017.

En el estudio se incluyeron a todos los recién nacidos que se encontraron hospitalizados estando en ayuno y que por lo tanto requirieron iniciar nutrición parenteral total. De forma preliminar se incluyeron a 22 pacientes de los cuales se conformaron dos grupos: al primer grupo se le administró ácido ursodesoxicólico desde el primer día que inició la nutrición parenteral total y se tomaron exámenes de funcionamiento hepático así como la muestra para ácidos biliares al momento del inicio de NPT, considerados como basales, y posteriormente a los 7 y 14 días de administración de la nutrición parenteral; al segundo grupo se le tomaron las mismas pruebas de laboratorio con la diferencia de no haber recibido ácido ursodesoxicólico; siendo la variable de desenlace el desarrollo o no de enfermedad colestásica.



En la distribución por género, no se observó ningún predominio ya que se tuvieron la misma cantidad de pacientes del género masculino y femenino, sin embargo en el grupo que recibió AUDC se observó predominio del sexo femenino en relación con el sexo masculino (2.3:1). En el segundo grupo la relación Mujer:Hombre fue de 0.5:1. La distribución de pacientes que recibieron AUDC por edad gestacional predominó en el grupo de 26-30 sdg con un 50% (n=5). De los pacientes que desarrollaron

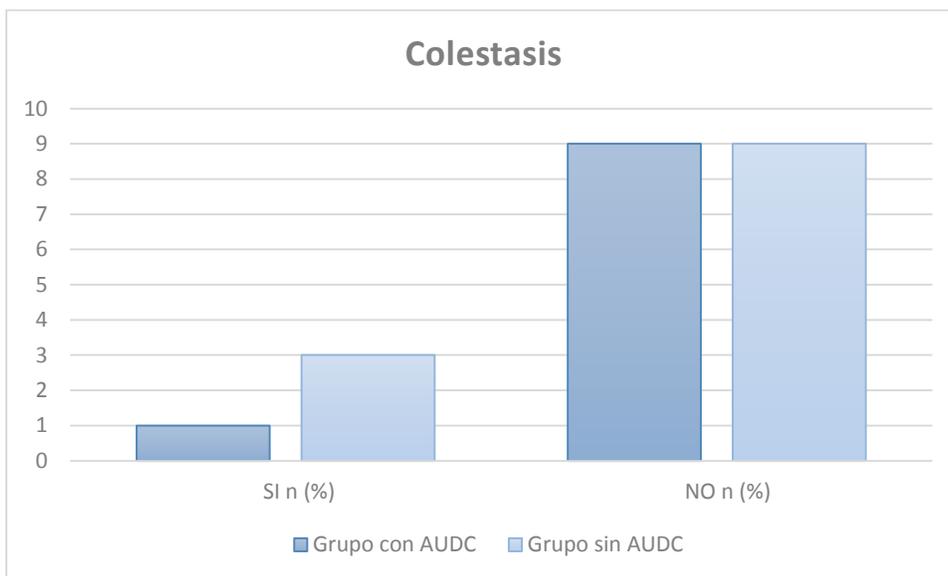
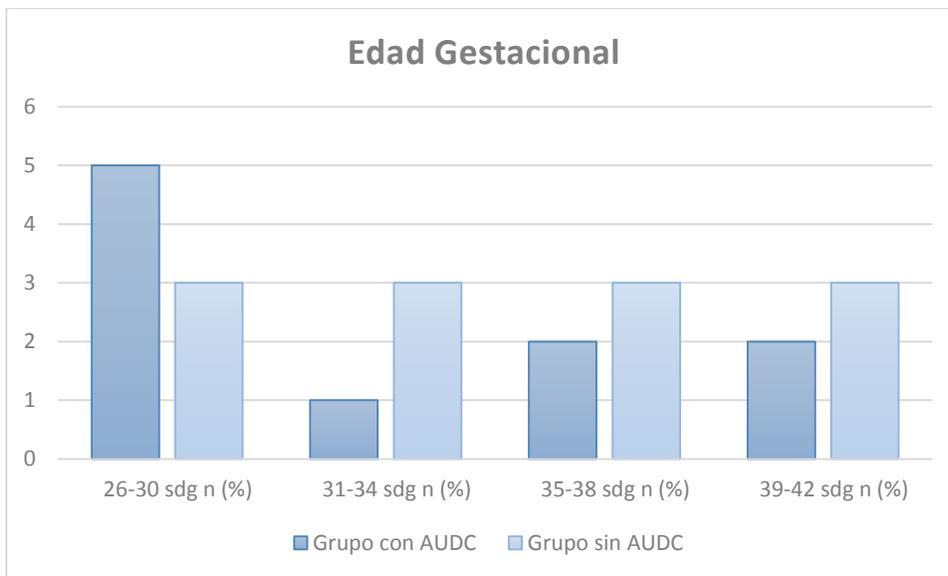
colestasis, se observó que solo el 10% recibió el AUCD mientras que en el 25% (n=3) de los pacientes que presentaron colestasis no recibieron AUCD. Si bien no tuvo significancia estadística (p=0.269) del estudio en su forma preliminar, se puede observar que de los 4 pacientes que desarrollaron colestasis, el 75% (n=3) no recibió AUCD; evidenciando así la incidencia mayor de colestasis en el grupo que no recibió AUCD, a pesar de no tener un RR significativo. Así mismo se observó que en el grupo donde se recibió AUCD la ausencia de colestasis fue mayor (90%, n=9) respecto al grupo contrario.

La edad gestacional no fue un determinante de riesgo obteniendo en ambos grupos (recién nacido pretérmino y de término), presentando un RR 1.000 (IC 0.420 – 2.384). Tabla 1.

Tabla 1. Características sociodemográficas del recién nacido por grupo de estudio.

	Grupo con AUCD N=10	Grupo sin AUCD N=12	VALOR P
SEXO Masculino /Femenino n(%)	3(30)/7(70)	8 (66.6) / 4 (33.3)	0.201
Edad gestacional			1.000
26-30 sdg n (%)	5 (50)	3 (25)	
31-34 sdg n (%)	1 (10)	3 (25)	
35-38 sdg n (%)	2 (20)	3 (25)	
39-42 sdg n (%)	2 (20)	3(25)	
COLESTASIS			0.269
SI n (%)	1(10)	3(25)	
NO n (%)	9 (90)	9 (75)	

Comparación de proporciones con chi cuadrada. RNT: recién nacido de término, RNPT: recién nacido pretérmino. SDG: Semanas de gestación. AUCD: ácido ursodesoxicólico.



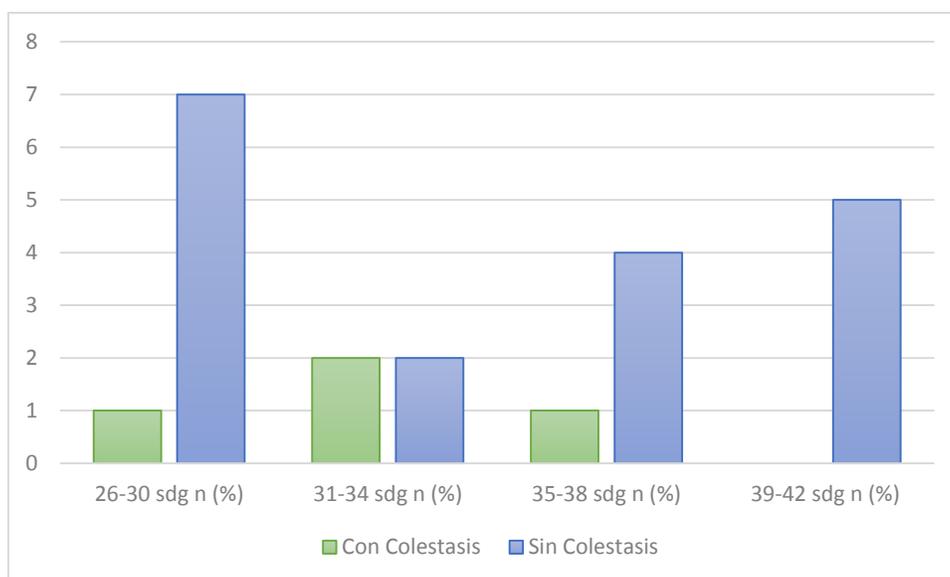
De los pacientes que no recibieron el ácido ursodesoxicólico, en relación con la edad gestacional y el desarrollo de colestasis, se observó que del total de pacientes que presentaron colestasis el 100% fue en recién nacidos pretérmino (n=4), teniendo predominio en el grupo de 31-34 sdg (n=2, 50%), observando la ausencia de colestasis en los recién nacido entre las 39 y 42 semanas de gestación.

Tabla 2

Tabla 2. Distribución por grupos de edad de pacientes con desarrollo de colestasis

	Con Colestasis	Sin Colestasis	VALOR P
Edad gestacional			0.095
26-30 sdg n (%)	1 (25)	7 (38.8)	
31-34 sdg n (%)	2 (50)	2 (16.6)	
35-38 sdg n (%)	1 (25)	4 (33.3)	
39-42 sdg n (%)	0 (0)	5 (41.6)	

Comparación de proporciones con chi cuadrada.SDG: semanas de edad gestacional

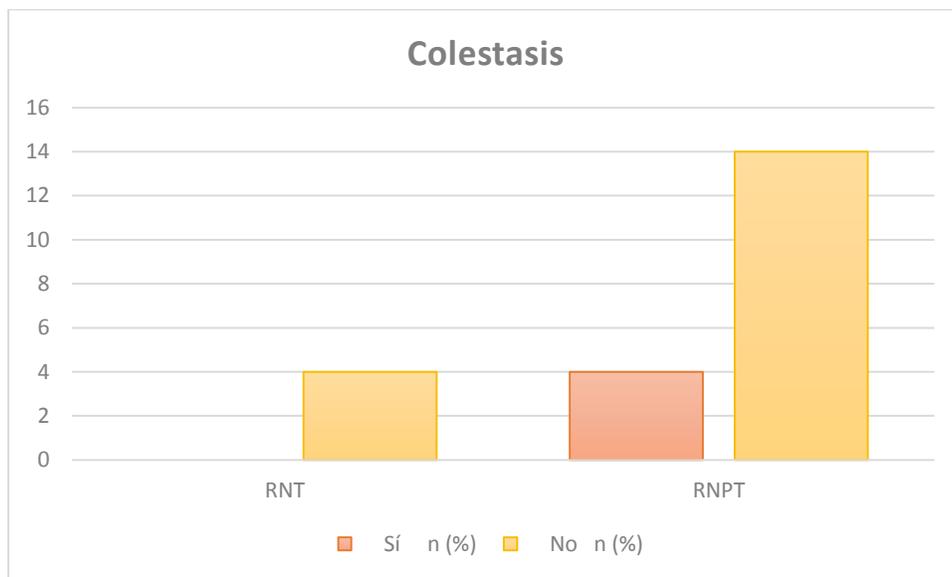


Ninguno de los recién nacidos de término tuvo desarrollo de colestasis. Si bien esto nos demuestra la mayor incidencia de colestasis en pacientes que no reciben ácido ursodesoxicólico y que son recién nacidos pretérmino, no tuvo significancia estadística $p=0.095$. Tabla 3

Tabla 3. Relación de desarrollo de colestasis en pacientes que no recibieron AUDC en base a edad gestacional.

	RNT N=4	RNPT N=18	VALOR P
COLESTASIS			0.095
Sí n (%)	0 (0)	4 (22.22)	
No n (%)	4 (100)	14 (77.77)	

Comparación de proporciones con chi cuadrada. RNT: recién nacido de término, RNPT: recién nacido pretérmino.



La bilirrubina directa, siendo uno de las variables bioquímicas de mayo importancia diagnóstica, en el presente estudio no mostró significancia estadística ($p=0.051$) para los pacientes que recibieron el AUDC y los que no lo recibieron sin embargo se observa cercanía de p a 0.05 conforme iban incrementando los días de manejo con nutrición parenteral, y se observa que dentro del rango superior de bilirrubinas directas en los pacientes sin ácido UDC se encuentra dentro de rangos en patrón colestásico a comparación de los que si recibieron el ácido ursodesoxicólico, en lo que el rango superior se encuentra muy por debajo de los niveles de bilirrubina directa considerados como diagnóstico de colestasis.

La GGT se considera una de las variables con significancia estadística ($p=0.004$) pero hasta el día 14 de haber estado bajo nutrición parenteral de acuerdo a sus valores con una media de 231.18 en los pacientes que no recibieron el AUDC y con una media de 80.63 en aquellos pacientes que si recibieron el fármaco. Mostrándose sin significancia estadística respecto a las muestras basales y a los 7 días del manejo de la nutrición.

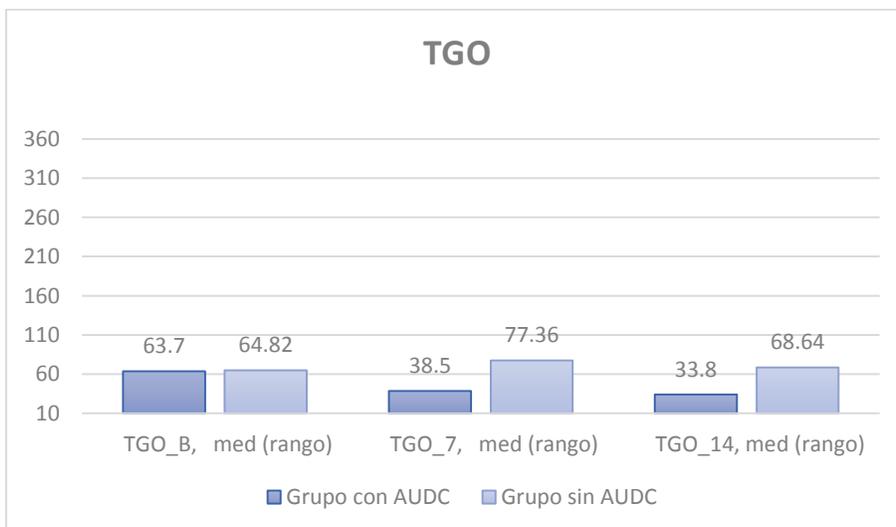
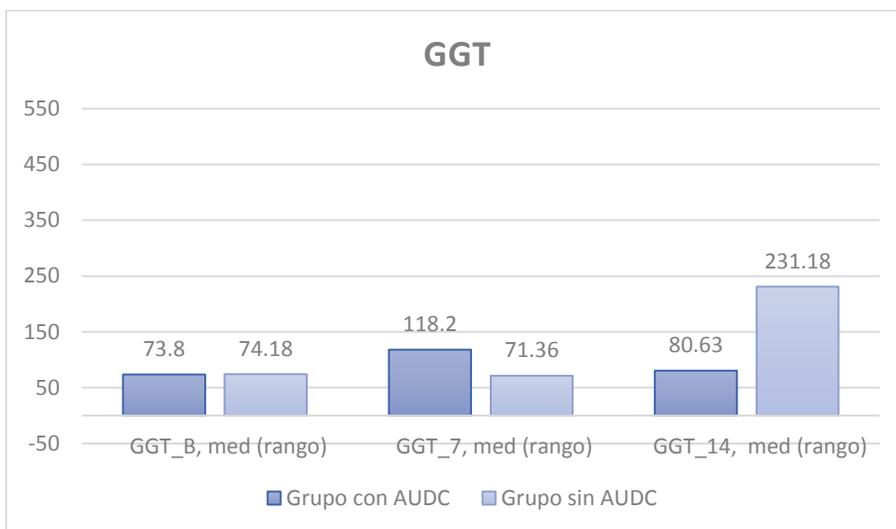
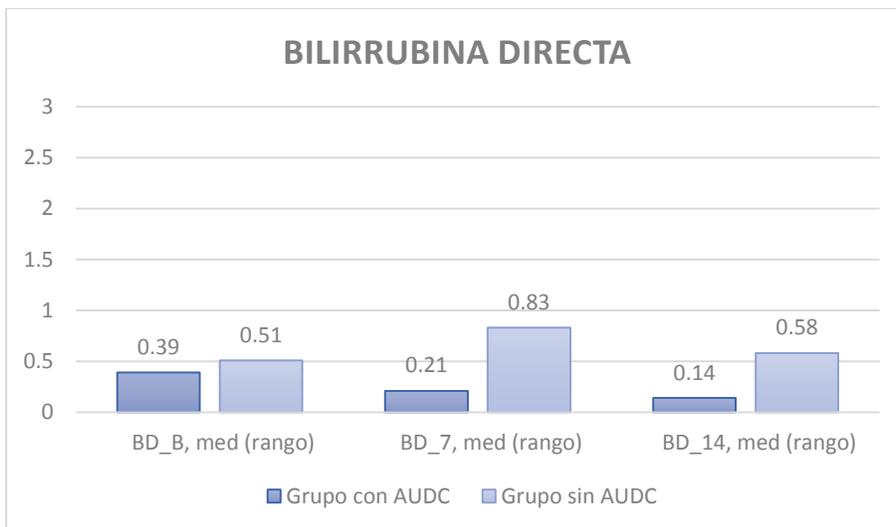
Las transaminasas TGO y TGP no mostraron significancia estadística para ninguna de las determinaciones (basal a los 7 y 14 días) sin embargo se puede observar que hubo rangos de TGP más elevados en el grupo de estudio que no recibió el fármaco.

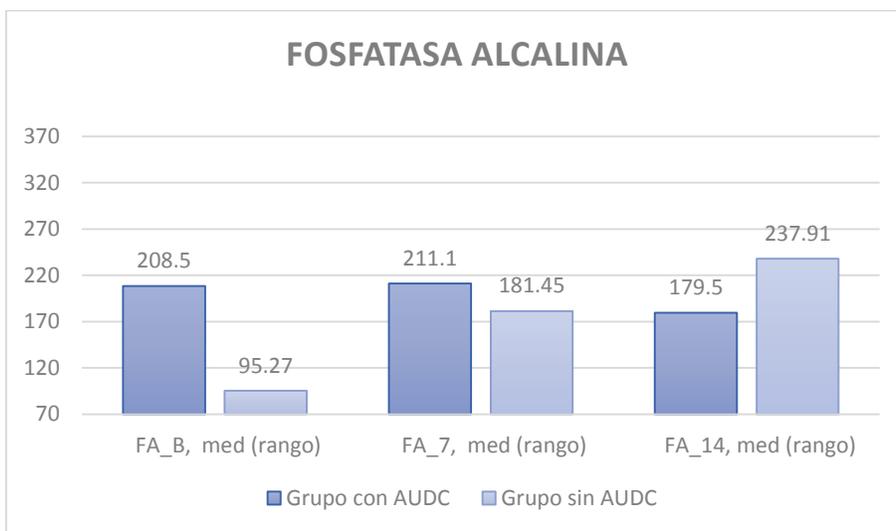
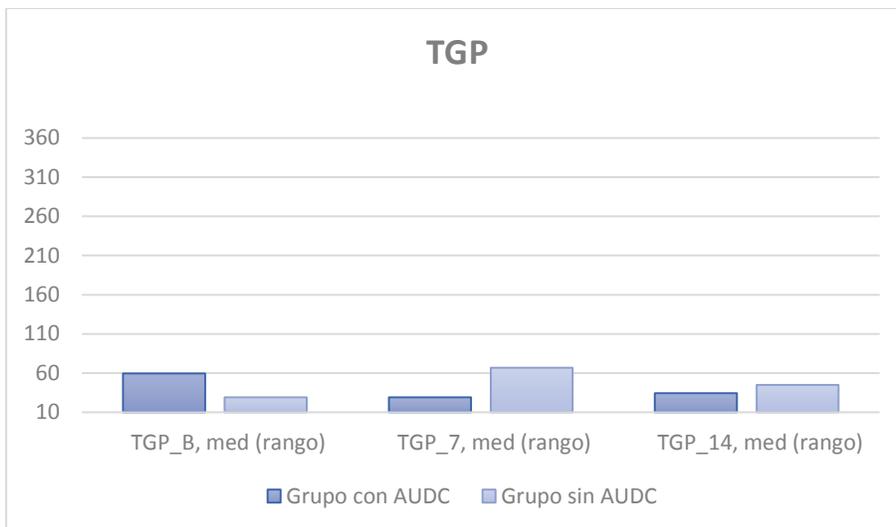
La fosfatasa alcalina mostró significancia estadística tanto para la muestra basal como al día 14, encontrando en ambos grupos elevación de la misma ($p=0.0001$ / $p=0.02$ respectivamente) y se puede observar que tanto la media como el valor máximo de fosfatasa alcalina descendieron en los pacientes que recibieron el fármaco, contrario a los que no lo recibieron, en quienes incrementó la media y el valor máximo dentro del rango de fosfatasa alcalina. Tabla 4.

Tabla 4. Variables bioquímicas determinantes de colestasis por grupo de estudio

	Grupo con AUDC N=10	Grupo sin AUDC N=12	VALOR P
BILIRRUBINA DIRECTA			
BD_B, med (rango)	0.39 (0-0.9)	0.51 (0-0.90)	0.387
BD_7, med (rango)	0.21 (0-0.45)	0.83 (0-2.50)	0.152
BD_14, med (rango)	0.14 (0-0.40)	0.58 (0-1.42)	0.051
GGT			
GGT_B, med (rango)	73.8 (24-158)	74.18 (1.52-151)	0.918
GGT_7, med (rango)	118.2(30-525)	71.36 (2-133)	0.468
GGT_14, med (rango)	80.63 (28-314)	231.18 (68-525)	0.004
TGO			
TGO_B, med (rango)	63.70 (16-160)	64.82 (18-307)	0.756
TGO_7, med (rango)	38.5 (16-97)	77.36 (21-397)	0.349
TGO_14, med (rango)	33.8 (19-88)	68.64 (26-380)	0.062
TGP			
TGP_B, med (rango)	59.70 (19-189)	29 (12-89)	0.099
TGP_7, med (rango)	29.2 (19-59)	66.64 (18-400)	0.654
TGP_14, med (rango)	34.25 (26-42)	44.91 (22-130)	0.840
FOSFATASA ALCALINA			
FA_B, med (rango)	208.5 (92-284)	95.27 (78-121)	0.0001
FA_7, med (rango)	211.1 (141-382)	181.45 (89-362)	0.099
FA_14, med (rango)	179.5 (141-227)	237.91 (85-370)	0.020

Comparación de proporciones con chi cuadrada. comparacion de medianas con U de Mann Whitney. AUDC: ácido ursodesoxicólico, BD: bilirrubina directa, FA: fosfatasa alcalina, GGT: gammaglutamiltranspeptidasa, TGO: transaminasa glutámico-oxalacética, TGP: transaminasa glutámico pirúvica. _B: basal, _7: séptimo día. _14: catorceavo día.



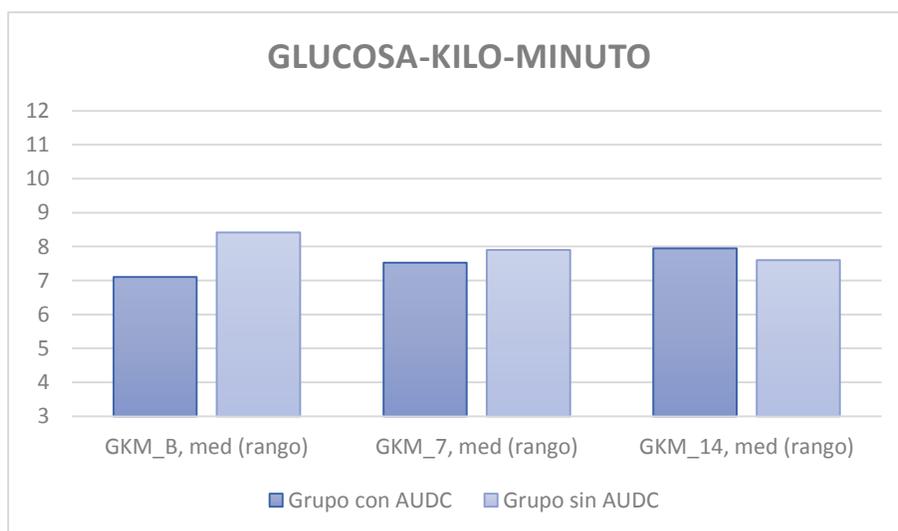


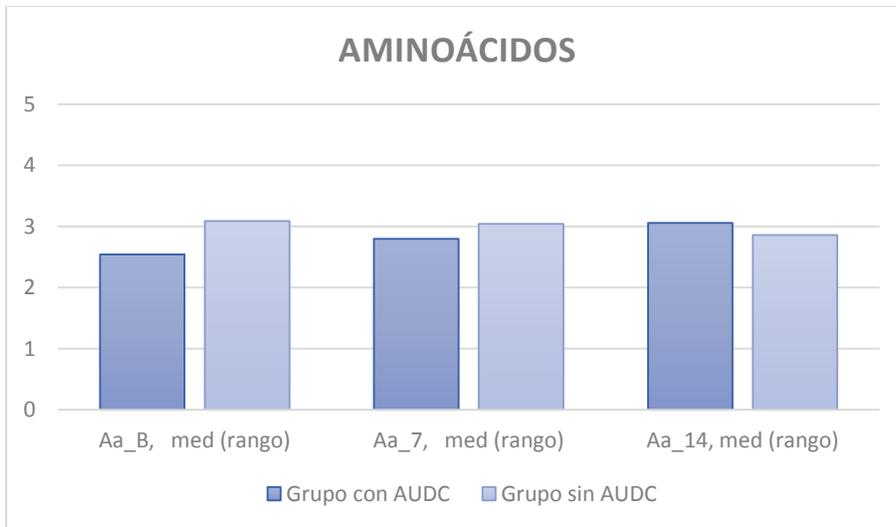
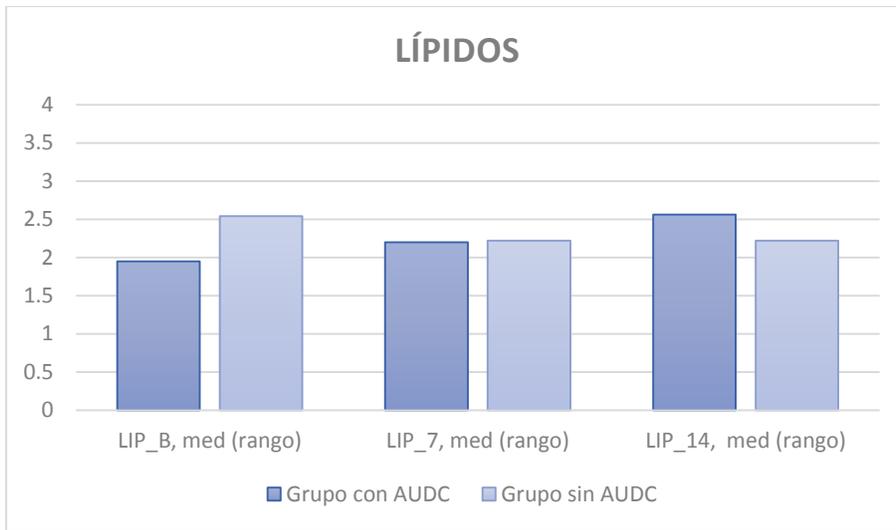
De acuerdo a los aportes nutricionales prescritos en la nutrición parenteral, se observó que en los pacientes que no recibieron AUDC tuvieron un aporte mayor de GKM al inicio de la nutrición con una media de 8.42 teniendo significancia estadística ($p=0.020$), misma situación que se observó en cuanto al aporte de lípidos y aminoácidos, sin embargo no se observó esta situación en las determinaciones de los días 7 y 14, pero los aportes disminuyeron para estos días; pudiendo estar en relación el aporte alto inicial de estos macronutrientes en relación con el desarrollo de colestasis en los pacientes que no recibieron AUDC, ya que los pacientes que tuvieron colestasis tuvieron aportes iniciales de GKM > 6.5 , lípidos de 2 a 2.5 y aminoácidos $>2.5g/k$.

Tabla 7. Aporte de macronutrientes por grupo de estudio

	Grupo con AUDC N=10	Grupo sin AUDC N=12	VALOR P
GLUCOSA-KILO-MINUTO			
GKM_B, med (rango)	7.1 (5.5-8.0)	8.42 (5.5-10.2)	0.020
GKM_7, med (rango)	7.53 (4.0-11.1)	7.9 (4.0-10.5)	0.605
GKM_14, med (rango)	7.95 (4.0-10.0)	7.6 (4.0-10.4)	0.600
LÍPIDOS			
LIP_B, med (rango)	1.95 (1.0-2.5)	2.54 (2.0-3.0)	0.020
LIP_7, med (rango)	2.2(1.0-3.5)	2.22 (1.0-3.0)	0.809
LIP_14, med (rango)	2.56 (1.0-3.5)	2.22 (1.0-3.0)	0.310
AMINOÁCIDOS			
Aa_B, med (rango)	2.54 (2.0-3.2)	3.09 (2.5-3.5)	0.020
Aa_7, med (rango)	2.8 (2.0-4.0)	3.04 (2.0-3.5)	0.282
Aa_14, med (rango)	3.06 (2.0-4.0)	2.86 (2.0-3.5)	0.545
OLIGOELEMENTOS			
OligoE_B, med (rango)	0.49 (0.0-0.08)	0.67 (0.26-1.14)	0.223
OligoE_7, med (rango)	0.54 (0.0-1.08)	0.61 (0.0-1.16)	0.756
OligoE_14, med (rango)	0.62 (0.34-1.08)	0.56 (0.0-1.16)	0.840

Comparación de proporciones con chi cuadrada. comparacion de medianas con U de Mann Whitney. GKM: glucosa-kilo-minuto. LIP: lípidos, Aa: Aminoácidos. OligoE: Oligoelementos; _B: basal, _7: séptimo día. _14: catorceavo día.





DISCUSIÓN

El ayuno es una condición muy frecuente a la que se ven expuestos los recién nacidos que requieren hospitalización debido a las diferentes patologías a las que se enfrentan los pacientes en este grupo de edad, incluso solo por el estado fisiológico inmaduro que presenta el recién nacido pretérmino. La nutrición parenteral total ha logrado un alto impacto al dar soporte ante la imposibilidad total o parcial de mantener la alimentación enteral, logrando entre otros beneficios, el mantener adecuado estado nutricional que se traducirá en un crecimiento y desarrollo de manera armónica, o lo más cercano posible a la normalidad. A pesar de ello, la NPT no deja de ser como un fármaco que presenta diferentes efectos secundarios, que se han descrito como complicaciones las cuales se han clasificado de manera general en mecánicas, infecciosas y metabólicas; entre estas últimas encontramos la enfermedad colestásica, que de acuerdo a diferentes bibliografías, entre ellas la guías actualizadas de la NASPGHAN y ESPGHAL tienen alta incidencia en pacientes que reciben nutrición parenteral, diferentes autores, entre ellos Feldman-AG y cols, describen una incidencia entre el 40 al 60% de colestasis asociada a nutrición parenteral; Oceania D'Apolito y cols., describen la incidencia de 15 al 85% de asociación entre el daño y/o disfunción hepática asociada a la administración de NPT, estos son rangos muy amplios y si bien hay diferentes escritos respecto al recién nacido, en nuestro estudio, de manera preliminar se tuvo un total de 22 pacientes, de los cuales se observó afección colestásica en un 18.1%, entrando dentro de la incidencia descrita por Oceania D'Apolito.^{14,17}

No se ha descrito la predisposición de la patología en estudio por algún género o que se presente con una morbimortalidad de mayor impacto en pacientes masculinos o femeninos. Este estudio no es la excepción, hasta el momento se tuvo una distribución de género en la que se tuvo 50% pacientes masculinos y 50% del género femenino, de los cuales este último grupo representó el mayor número de pacientes que recibieron el AUDC con un 70% pero no representa significancia estadística de acuerdo a lo analizado.

A pesar de que no hubo significancia estadística en los resultados preliminares respecto a la edad gestacional, se ha descrito a la prematurez como importante factor de riesgo para el desarrollo de colestasis asociada a nutrición parenteral, Turki M. Alkharfy lo puntualiza en segundo lugar como factor de riesgo seguido de la duración de la NPT, reportándolo con una sensibilidad de 95% y especificidad de 87%.² En el presente estudio se observó que del 18.1%

de pacientes que desarrollaron colestasis, el 100% de los pacientes fueron recién nacidos pretérmino, con predominio en el grupo edad de 31-34SDG, Katie Satrom y Glenn Gourley lo atribuyen en su trabajo: "Cholestasis in Preterm Infants", a la síntesis y consumo disminuido de sales biliares, circulación enterohepática disminuida, deficiencia de solubilización de sales biliares por vía de sulfación y ayuno con disminución de secreción de hormonas gastrointestinales y flujo biliar.¹

Uno de los objetivos principales en este estudio fue la presencia o no de colestasis tras haber recibido manejo de forma profiláctica con AUDC en comparación de los que no recibieron el fármaco. En este trabajo preliminar no se observó significancia estadística que confirme la hipótesis alterna, sin embargo se observó mayor incidencia de colestasis con un 25% en aquellos pacientes que no recibieron AUDC en comparación de los que se manejaron con el fármaco, presentando colestasis solo un 10%. Esto coincide con la poca literatura que se encuentra respecto al uso profiláctico del AUDC, encontrando beneficios de acuerdo al trabajo realizado por Dusica Simic y cols. en el que se estudia este fármaco como uso preventivo en un estudio retrospectivo en el cual concluye que el desarrollo de colestasis fue significativamente más tardío que en el grupo control, comentando que además de ser preventivo ya se conoce que su uso es satisfactorio para en la reducción de los síntomas de colestasis.²³ Dentro de su trabajo también se estudiaron los picos de pruebas de función hepática como en el presente estudio, encontrando mayor significancia en los picos de AST, FA y GGT, los cuales fueron más altos en los recién nacidos de bajo peso al nacer. En este estudio se evaluaron también picos de transaminasas, encontrando una media con significancia estadística para aspartato aminotransferasa o TGP, observando en las muestras basales y en el 14° día del inicio de la nutrición parenteral, así como los niveles de GGT, los cuales también se elevan traduciendo significancia estadística en el 14° día de la nutrición, esto traduciendo a datos de inflamación hepática secundaria al daño tisular dentro de la evolución de la lesión hepática como ya se describió anteriormente. En el presente estudio las pruebas de TGO y TGP no traducen significancia estadística. Para el artículo citado previamente también fue de importancia el valor de las bilirrubinas iniciales así como el pico de bilirrubinas directas, siendo más alto en el grupo control (que no recibió el fármaco). Sin embargo se considera, acorde a la bibliografía que la bilirrubina directa es la que se incrementa de manera más temprana dentro de las primeras 2 semanas aún tras el inicio de la vía enteral.

En nuestro estudio no hubo una significancia estadística, sin embargo es documentada como prueba de importancia pues su elevación es parte de los criterios diagnósticos de la colestasis, aunque Farret et al. Sugiere que la elevación de las concentraciones de ácidos biliares es uno de los indicadores más tempranos de enfermedad colestásica.²³

CONCLUSIÓN

La colestasis asociada a nutrición parenteral es una de las patologías que se describen con alta incidencia. En el presente estudio no se demostró como eficaz el uso del ácido ursodesoxicólico para el manejo profiláctico efectivo para la enfermedad colestásica asociada a la nutrición parenteral de acuerdo a las pruebas de análisis estadísticos realizadas, sin embargo si se observó una menor incidencia de colestasis en aquellos pacientes que recibieron el fármaco. Existe una asociación entre la elevación de la GGT al 14º día del manejo con NPT y la presencia de colestasis en los pacientes que no recibieron el ácido ursodesoxicólico, misma situación que se observó con la fosfatasa alcalina. Los aportes iniciales altos de GKM, lípidos y aminoácidos se encuentran relacionados con el riesgo de desarrollo de colestasis.

Es necesario una muestra que tenga mayor número de pacientes para poder tener resultados más objetivos del estudio.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Satrom K. Gourley G. "Cholestasis in preterm Infants. Clini. Perinatol, Elsevier; 2016.
2. Alkharfy Turki-M., Ba-Abbad-R., Hadi-A., Sobaih Bard-H., AlFaleh-K.M. "Total parenteral nutrition-associated colestasis and risk factors in preterm infants". The Saudi Journal of Gastroenterology. 2014, 20(5): 293-96.
3. Ibañez Samaniego- L., Díaz Ruíz-R. "Protocolo diagnóstico de la Colestasis intrahepática". Protocolos de Práctica asistencial. Medicine 2016, 12(11): 635-39.
4. Mancilla Ramírez-J., Torres Montes-A, Kühn Córdova-Y. "Nutrición del prematuro -Avances en la nutrición del neonato pretérmino". Programa de Actualización Continua en Neonatología- 4, libro 6. Federación Nacional de Neonatología de México AC. México 2016. P 3-18.
5. Morais López-A., Lama More-R.A., Galera Martínez-R. "Consejos prácticos para la prescripción de Nutrición Parenteral Pediátrica. Acta Pediatr Esp 2016, 74(2): 57-63.
6. Blanca García-J.A., Morais López A., Cortés Mora P., "Afectación hepática y ósea asociadas a nutrición parenteral". Nutrición Infantil. Acta Pediatr Esp 2016, 74(6): 160-164.
7. Tapia Rombo-C.A, Guerrero Vara-M.I., Aguilar Solano-A.M.G., Mendoza Zanela-R.M. Gómez de los Santos L.S., "Factores asociados a complicaciones del uso de nutrición parenteral en recién nacidos prematuros". Rev Invest Clin 2013; 65(2): 116-129.
8. Garzón L., Ledo-A., Cubells E., Sáenz-P., Vento-M. "Colestasis asociada a la Nutrición Parenteral prolongada en el período neonatal: posible eficacia del ácido ursodesoxicólico". An Pediatr Barca, Elsevier 2009; 70(6):547-552.
9. Mangalat N., Bell-C., Graves A, Imsers E.M. "Natural history of conjugated bilirubin trajectory in neonates following parenteral nutrition cessation". BMC Pediatrics, 2014; 14:298, 1-7.
10. Fawaz R, Baumann U, Ekong U, et.al. "Guideline for Evaluation of Cholestasis Jaundice in Infants: Joint Recomendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition and European Society for Peditric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition". JPGN 2017; 64(1):154-165.
11. Fawaz R, Baumann U, Ekong U, et.al. "Guideline for Evaluation of CHolestasis Jaundice in Infants: Joint Recomendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition and European Society for Peditric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition". JPGN Europa 2016;2-61.
12. Costa S, Barone G, Catenazzi P, Romagnoli C. "Parenteral Nutrition associated colestasis". Italian Journal of Pediatrics. 2015, 41(suppl 1): A4.
13. Agnes S, Janeczko M, Porat R, Sekhon R. "Parenteral Nutrition Cycling to prevent colestasis in ery low weight infants". The Journal of Pediatrics; 161(2): 229-33.

14. Feldman-AG, Sokol-RJ. "Neonatal Cholestasis". *Neoreviews*, American Academy of Pediatrics; Noviembre 2013 14(2):1-21.
15. Willis-TC, Carter BA, Rogers SP, Hawthorne KM, Hicks PD, Abrams SA. "High rates of Mortality and Morbidity Occur in Infants With Parenteral Nutrition-Associated Cholestasis". *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*. 2010 34(1):32-37.
16. Soon Min Lee, Ran Namgung, Min Soo Park, Ho Sun Eun, Nam Hyo Kim, Kook In Park, Chul Lee. "Parenteral Nutrition associated colestasis is earlier, more prolonged and severe in small for gestacional age compared with appropriate for gestacional age very low birth weight infants". *Yonsei Med J*, 2013, 54(4)839-844.
17. Oceania D'Apolito et al. "Plasma levels of conjugated bile acids newborns after a short period of parenteral nutrition". *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*. 2010, 34(5):538-541.
18. Ovchinsky Nadia. "Conjugated bile acids as potencial early markers of parenteral nutrition-associated liver disease". *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*. 2010, 34(5).
19. Robinson Daniel T., Ehrenkranz. "Parenteral Nutrition-associated colestasis in small for gestaional age infants. *The Journal of Pediatrics* 2008:59-62.
20. García García C. "Fisiología de la Colestasis". *Med. Int.Méx.* 2006; 22(5): 411-421.
21. Janzen y cols. Rapid quantification of conjugated and unconjugated bile acids an C₂₇ precursors in dried blood spots and small volumes of serum. *Journal of Lipid Research*, Vol 51, 2010: 1591-98.
22. Romero Maldonado-S., Godínez Téllez-N.C. y cols. "Efectividad del ácido ursodesoxicólico versus fenobarbital en el tratamiento de la colestasis en prematuros. Ensayo clínico cruzado". *Bol. Med. Hosp. Infant. Mex.* 2010, Vol 67: 422-29.
23. Dusica Simic, Irinia Mllojevic y cols. "Preventive Effect of Ursodeoxycholic Acido n Parenteral Nutrition-Associated liver diseases in infants". *Srp Arh Celol Lek*; 142 (3-4) Mar-Apr 2014: 184-188.
24. Sertac Arslanoglu, Guido E. Moro, Horst-Dietmar Tauschel, Gunther Boehm. Ursodeoxycholic acid treatment in preterm infants: a pilot study for the prevention of colestasis associated with total parenteral nutrition. *J. Pediatr Gastroenterol Nutr* Vol. 46 No. 2, February 2008.

ANEXO 1

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

	2 0 1 7				2 0 1 8								
ACTIVIDADES	AG O	SE P	OCT	NO V	DI C	EN E	FE B	MA R	ABRI L	MA Y	JU N	JU L	AG O
Delimitación del tema a estudiar	√												
Revisión y selección de la bibliografía		√											
Redacción de marco teórico y metodología		√	√										
Correcciones del marco teórico y metodología			√	√	√								
Evaluación de protocolo por el Comité de Investigación					√	√	√	√					
Realización del proyecto									√	√	√	√	
Recolección de datos												√	
Análisis de resultados												√	
Conclusiones												√	
Elaboración de trabajo final												√	
Presentación de protocolo												√	√

ANEXO 2. INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

TITULO: EFICACIA DEL ÁCIDO URSODESOXICÓLICO COMO PROFILAXIS PARA COLESTASIS ASOCIADA A NUTRICIÓN PARENTERAL TOTAL EN RECIÉN NACIDOS DE LA UNIDAD DE TERAPIA INTENSIVA NEONATAL DEL HOPSITAL DE PEDIATRÍA CMNO”

Núm. de aprobación del Comité: _____

Nombre: _____ NSS: _____

Género: Masculino () Femenino ()

Edad (días): _____

Edad gestacional: _____

Diagnóstico:

Determinación de pruebas bioquímicas:

	A	B
Grupo Estudio		

	BASAL	5° DÍA	14°DÍA	21° DÍA
ÁC. BILIARES				
TGO				
TGP				
GGT				
FA				
B. DIRECTA				
NPT				
GKM				
LÍPIDOS				
AMINOÁCIDOS				
OLIGOELEMENTOS				



CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA LA PARTICIPACIÓN EN EL PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN:

EFICACIA DEL ÁCIDO URSODESOXICÓLICO COMO PROFILAXIS PARA ENFERMEDAD COLESTÁSICA ASOCIADA A NUTRICIÓN PARENTERAL TOTAL EN RECIÉN NACIDOS DE LA UNIDAD DE TERAPIA INTENSIVA NEONATAL DEL HOSPITAL DE PEDIATRÍA CMNO.

Identificación: _____.

Número de registro: _____

Guadalajara, Jalisco. A _____ de _____ del 2018

Para realizar el estudio, se administrará el medicamento (Ácido Ursodesoxicólico) a los bebés que requieran inicio de nutrición por la vena y se realizarán los exámenes de laboratorio tomando una muestra de sangre, para diagnóstico y vigilancia de una enfermedad del hígado que pueden desarrollar que se llama Colestasis. Esto servirá para saber si es efectivo el medicamento para prevenir el daño al hígado de su bebé como complicación por uso de este tipo de nutrición.

Una vez que acepte, el procedimiento consistirá en picar una vena del brazo del bebé con una aguja para obtener 2ml de sangre, la cual se colocará en un tubo para después llevarlo a analizar en el laboratorio y ver si hay incremento de sustancias llamadas bilirrubinas, enzimas hepáticas y ácidos biliares, que nos indican que el hígado del bebé se puede lastimar por utilizar este tipo de alimentación por la vena.

En cuanto al procedimiento hay posibilidad de que se generen molestias y hay riesgos, entre los cuales se encuentran dolor en el sitio de piquete, sangrado, aparición de un moretón, inflamación de la vena; posibilidad de que el medicamento no tenga efecto y a pesar de recibirlo se pueda afectar el hígado.

Como todo medicamento, tiene posibilidad de generar efectos no deseados en los pacientes, sin embargo el medicamento que se va a utilizar tiene escasos efectos descritos en bebés recién nacidos y son poco frecuentes, entre ellos su bebé puede presentar ganas de vomitar o bien presentar vómito, dolor abdominal, disminución en la frecuencia en la que hace popo, presencia de gases intestinales y que tenga diarrea, siendo este último el que se considera más frecuente.

Por otro lado, los beneficios que se pueden tener al participar en el estudio, es que al detectar de manera oportuna la alteración en el hígado, será posible tomar medidas necesarias en el tipo de nutrición que se administre al bebé. El hecho de participar en el estudio, no implica ningún tipo de pago.

Una vez obtenidos los resultados del estudio serán publicados en una revista médica científica. Al tener alteración se realizarán modificaciones al tipo de nutrición para disminuir la alteración en el hígado.

Yo como padre o madre del bebé, podré elegir retirarlo del estudio en cualquier momento sin ninguna repercusión sobre la atención y continuidad del tratamiento de mi hijo en el hospital.

En todo momento se cuidará la confidencialidad de los datos, no identificándose con el nombre de su bebé sino con un número consecutivo otorgado al momento del ingreso al estudio. Las muestras de sangre tomadas serán única y exclusivamente para este estudio y al término serán desechadas a través de los mecanismos que establece el IMSS para el desecho de los residuos biológico-infecciosos como es la sangre.

BENEFICIO AL TÉRMINO DEL ESTUDIO: Se podrá dar un tratamiento especializado con este medicamento para prevenir las complicaciones del hígado (colestasis) asociada a Nutrición por la vena (Nutrición Parenteral).

Han respondido mis preguntas y ante lo explicado mi decisión es:

_____ Si autorizo que se administre el medicamento y se tome la muestra para el estudio.

_____ No autorizo que se dé el medicamento pero si autorizo que se tome la muestra.

_____ No autorizo la participación de mi hijo en el estudio.

NOMBRE Y FIRMA DEL PADRE, TUTOR O
REPRESENTANTE LEGAL

NOMBRE Y FIRMA DE QUIEN OBTIENE
EL CONSENTIMIENTO

TESTIGO 1

TESTIGO 2

Investigador responsable: Manuel Valdez Freyre. Tel. 4645799733

Colaborador: Ana Bertha Rodríguez López. Tel. 3331056891

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a : Comisión de Ética e Investigación de la CNIC del IMSS: Av. Cuauhtémoc 330, 4° piso, Bloque B de la Unidad de Congresos. Colonia Doctores. México DF. CP 06720. Teléfono (55)56276900, extensión 21230. Correo electrónico: comisión.etica@imss.gob.mx.



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación en Salud **1302** con número de registro **17 CI 14 039 045** ante COFEPRIS y número de registro ante CONBIOÉTICA **CONBIOÉTICA 14 CEI 001 2018022**.
HOSPITAL DE PEDIATRÍA, CENTRO MEDICO NACIONAL DE OCCIDENTE LIC. IGNACIO GARCIA TELLEZ, GUADALAJARA JALISCO

FECHA **Lunes, 09 de abril de 2018.**

DRA. ANA BERTHA RODRIGUEZ LOPEZ
P R E S E N T E

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

EFICACIA DEL ÁCIDO URSODESOXICÓLICO COMO PROFILAXIS PARA ENFERMEDAD COLESTASICA ASOCIADA A NUTRICIÓN PARENTERAL TOTAL EN RECIÉN NACIDOS DE LA UNIDAD DE TERAPIA INTENSIVA NEONATAL DEL HOSPITAL DE PEDIATRÍA CMNO"

que sometió a consideración para evaluación de este Comité Local de Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

No. de Registro R-2018-1302-027

ATENTAMENTE

DRA. MARTHA ORTIZ ARANDA
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 1302

IMSS
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL