




UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA • DIVISIÓN DE ESTUDIO DE POSGRADO

“FRECUENCIA DE COLESTASIS NEONATAL EN
PACIENTES CON NUTRICIÓN PARENTERAL”

TESIS
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE MÉDICO
ESPECIALISTA EN NEONATOLOGÍA

PRESENTA:
DR. JOSÉ LUIS JIMÉNEZ ABADÍA

TUTOR:
DR. YAHIEL OSORIO ALAMILLO
COORDINADOR DEL SERVICIO DE NUTRICIÓN CLÍNICA PEDIÁTRICA, SERVICIO DE
PEDIATRÍA
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO 

CIUDAD UNIVERSITARIA, CDMX 2019



DR. EDUARDO LICEAGA



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.



DR. CARLOS FERNANDO MOSQUEIRA MONDRAGÓN
JEFE DEL SERVICIO DE PEDIATRÍA HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO "DR.
EDUARDO LICEAGA"



DRA. MARIA TERESA CHAVARRIA JIMÉNEZ
COORDINADORA DE EDUCACIÓN MÉDICA SERVICIO DE PEDIATRÍA DEL
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO "DR. EDUARDO LICEAGA"



DR. YAHIEL OSORIO ALAMILLO
TUTOR DE TESIS, NUTRICIÓN CLÍNICA PEDIÁTRICA DEL HOSPITAL GENERAL DE
MÉXICO "DR. EDUARDO LICEAGA"

DEDICATORIA

Agradezco a Dios por la fuerza y paciencia que me otorga para cumplir con cada objetivo en mi vida.

A mis padres y mis hermanas por su ejemplo y las palabras que me brindan para mantener el camino en curso.

A mi esposa por su apoyo incondicional y comprensión en cada decisión que he tomado en mi carrera.

A mis compañeros de la residencia y adscritos por que a pesar de las dificultades han sido como una familia estando lejos de casa.

A mis asesores y a todos los involucrados en esta tesis por que sin su trabajo y esfuerzo no hubiese sido posible.

Y sobre todo dedico este trabajo a mis pacientes, a los que están y a los que ya no. A todos ustedes mis maestros más preciados y a sus padres, que las dificultades en el inicio de sus vidas sigan siendo verdaderos ejemplos de amor y lucha.

RESUMEN ESTRUCTURADO

Antecedentes: La colestasis se refiere a la alteración de la excreción normal de la bilis desde el hígado. Se le define como el incremento de la bilirrubina directa por arriba de 2 mg/dL o cuando es mayor a 20% de la total.

La nutrición parenteral se ha convertido en una medida esencial para los recién nacidos, especialmente los recién nacidos prematuros.

La incidencia de colestasis neonatal es directamente proporcional al tiempo de utilización de la nutrición parenteral y a la presencia de sepsis; es inversamente proporcional al ayuno.

La colestasis asociada a nutrición parenteral es predominantemente una enfermedad pediátrica, siendo los neonatos prematuros el grupo de edad más predispuesto. La incidencia, la gravedad y la duración de la colestasis varían sustancialmente entre los informes según la población de estudio y la duración de la exposición a la nutrición parenteral; puede variar del 10 al 60% según la población estudiada y los criterios utilizados.

En el Hospital General de México reportó colestasis neonatal con una frecuencia de 6.6 por cada 1000 nacidos vivos de los cuáles 78% utilizaron nutrición parenteral.

OBJETIVO: Determinar la frecuencia de colestasis neonatal en pacientes con nutrición parenteral.

METODOLOGÍA: Observacional, Retrospectivo, Transversal, Retrolectivo, Descriptivo.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO: Se analizará la distribución de los datos con la prueba de Kolmogorov Smirnov, se reportará con medidas de tendencia central y dispersión según corresponda. Se utilizará prueba de t de student o U de Mann Whitney para determinar si existen diferencias significativas entre la frecuencia dependiendo el rango de edad gestacional, el tiempo de ayuno y prueba de X^2 para diferencia entre nutrición parenteral prolongado o no dependiendo de la frecuencia.

Palabras clave: Colestasis neonatal, Nutrición parenteral

INDICE

Dedicatoria.....	3
Resumen estructurado.....	4
1. Antecedentes.....	6
2. Planteamiento del problema.....	9
3. Justificación.....	9
4. Hipótesis.....	10
5. Objetivos.....	10
6. Materiales y métodos.....	10
Resultados.....	19
Discusión.....	25
Conclusión.....	27
Bibliografía.....	28
ANEXOS.....	30

FRECUENCIA DE COLESTASIS NEONATAL EN PACIENTES CON NUTRICIÓN PARENTERAL

1. ANTECEDENTES

Colestasis Neonatal.

La colestasis se refiere a la alteración de la excreción normal de líquido biliar desde el hígado, lo que produce una acumulación anormal de sales biliares, bilirrubina y lípidos en la sangre. En la etapa neonatal, la colestasis puede presentarse como ictericia asintomática, prurito, deficiencia de vitaminas liposolubles o insuficiencia hepática aguda. La presencia de heces acólicas sugiere obstrucción biliar funcional o anatómica. (1)(2)(3)

Se define como el incremento de la bilirrubina directa por arriba de 2 mg/dL o cuando es mayor a 20% de la bilirrubina total. Se acompaña de la consecuente presencia histológica de pigmentos biliares en los hepatocitos y los conductos biliares y de la acumulación de sustancias excretadas normalmente en la bilis, entre ellas la bilirrubina en diversos tejidos.(4)(5)

El líquido biliar se compone principalmente de ácidos biliares, bilirrubina y grasas, se forma en el hígado y se secreta en el canalículo. Desde el canalículo, la bilis fluye hacia los conductos biliares desde donde finalmente se secreta hacia el intestino después de un almacenamiento transitorio dentro de la vesícula biliar. La interrupción de este proceso a cualquier nivel resulta en colestasis. Aunque la colestasis no es sinónimo de hiperbilirrubinemia conjugada, la retención anormal de bilirrubina y sus niveles séricos elevados en colestasis, así como el bajo costo del estudio y la amplia disponibilidad de las pruebas, hace que la bilirrubina conjugada en suero sea el marcador de colestasis más útil clínicamente.(6)

Nutrición Parenteral.

Hacia fines de la década de los sesenta la nutrición parenteral (NPT) se convirtió

en la opción de nutrición para los recién nacidos incapaces de recibir alimentación enteral. En 1971 se publicó el primer caso de un neonato que recibió nutrición parenteral total durante 71 días; desde entonces se han descrito distintas complicaciones hepatobiliares asociadas con esta forma de nutrición. (7)(8)

La incidencia general de colestasis neonatal asociada a nutrición parenteral reportado en la literatura es del 28,2% en niños que reciben nutrición parenteral durante ≥ 14 días (9). La incidencia de colestasis neonatal es directamente proporcional al tiempo de utilización de la nutrición parenteral y a la presencia de sepsis; es inversamente proporcional al ayuno. (10)

Uso de nutrición parenteral y el desarrollo de colestasis neonatal.

La colestasis asociada a nutrición parenteral es predominantemente una enfermedad pediátrica, siendo los neonatos prematuros el grupo de edad más predispuesto con altas tasas de morbilidad y mortalidad. La incidencia, la gravedad y la duración de la colestasis varían sustancialmente entre los informes según la población de estudio y la duración de la exposición a la nutrición parenteral; puede variar del 10 al 60% según la población estudiada y los criterios utilizados.(11) Se sabe que la infusión prolongada de lípidos se ha relacionado con el desarrollo de enfermedad hepática asociada a nutrición parenteral caracterizada por ictericia colestásica en bebés prematuros.(12)

Cuando se usa nutrición parenteral total por menos de 2 semanas, cualquier inflamación hepática asociada generalmente se resuelve por completo. Sin embargo, el uso prolongado aumenta el riesgo de enfermedad hepática irreversible que en última instancia puede resultar en fibrosis hepática y falla.(13) La enfermedad hepática colestásica puede evolucionar a fibrosis y cirrosis. La evidencia de disfunción hepática puede ocurrir tan pronto como 14 días después de iniciar la NPT en el recién nacido, y se estima que de continuar recibiendo nutrición parenteral total durante 2 meses o más, la incidencia de enfermedad hepática colestásica puede ser tan alta como 50%.(12)

El diagnóstico de enfermedad hepática asociada a nutrición parenteral se sugiere por la presencia de un nivel de bilirrubina conjugada en suero superior a 2 mg / dL, alanino amino transferasa (ALT) mayor de 2 veces el límite superior y gamaglutamiltranspeptidasa (GGT) elevada. Debido al alto riesgo que conlleva administrar nutrición parenteral por periodos prolongados estrategias hepatoprotectoras como el inicio temprano de la alimentación enteral, el uso de leche humana, así como el uso de lípidos intravenosos dosis adecuadas junto con prevención de procesos infecciosos..(14)(15)(16)

El uso de ácidos grasos omega-6 (ω -6) o aceite de pescado en formulaciones lipídicas a base de soya ha demostrado ser eficaz en la resolución de la colestasis en algunos estudios.(17) Durante muchos años, la mayoría de los recién nacidos prematuros recibieron emulsión lipídica a base de aceite de soja, como Intralipid. Actualmente se considera que ω -6 es más proinflamatorio, en contraste, se ha demostrado que los ácidos grasos omega 3 (ω -3) poseen propiedades antiinflamatorias y son hepatoprotectoras. La suplementación con ω -3, ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga para niños prematuros puede reducir las morbilidades neonatales, según lo revisado recientemente por Zhang et al.(12)(18)

La prevención agresiva de la enfermedad hepática asociada a nutrición parenteral y la rehabilitación intestinal cuando es apropiado es fundamental para prevenir el daño hepático irreversible.(19)

La etiología de la colestasis neonatal es multifactorial, pero de las causas tóxicas, la nutrición parenteral es la más frecuente para este periodo. (2)

Prevalencia y antecedentes en México

En un estudio de factores asociados a colestasis neonatal en el Hospital General de México del 2003 se encontró que la colestasis se presentó en promedio a los 14 días de vida con una frecuencia de 6.6 por cada 1000 nacidos vivos. Respecto al porcentaje de pacientes con colestasis neonatal con uso de Nutrición parenteral encontraron que fue del 78%. Se observó que las bilirrubinas totales reportadas

fueron en promedio 14.6 mg/dl y la bilirrubina directa 9.4mg/dl. Con uso de Nutrición parenteral por 31.5 días en promedio.(20)

En un estudio en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Centro Médico Nacional 20 de noviembre del ISSSTE en el periodo comprendido de diciembre del 2009 a noviembre del 2012 de 245 neonatos pretérmino, 170 recibieron nutrición parenteral; hubo ocho pacientes con colestasis para una prevalencia de 6.9 casos por cada 100. Al igual que en otros reportes publicados encontraron que el ayuno prolongado, la prematurez extrema, la sepsis y el retraso en alcanzar una adecuada alimentación enteral fueron las principales causas que favorecen el desarrollo de esta afección. (4)

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

El uso de nutrición parenteral se encuentra asociado a la aparición de colestasis neonatal con una incidencia del 10% al 60%. En el Hospital General de México se ha encontrado colestasis neonatal con una frecuencia de 6.6 por cada 1000 nacidos vivos, de los cuáles 78% utilizaron nutrición parenteral. No contamos con la frecuencia de colestasis en pacientes con uso de nutrición parenteral en nuestra institución sin tomar en cuenta la patología de base. Sin embargo, el uso de nutrición parenteral es una práctica común en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales y se buscará determinar la frecuencia de colestasis en quien la recibió como parte de su tratamiento.

3. JUSTIFICACION

Durante el internamiento en la UCIN, es común por las condiciones del paciente, necesitar de ayunos prolongados y con ello agregar al manejo el uso de nutrición parenteral; por lo que es vital conocer la frecuencia de colestasis en los pacientes que ameriten su uso, lo cual podría ser de utilidad en un futuro para crear diferentes líneas de investigación sobre medidas preventivas a considerar la

modificación de los componentes y porcentajes de la nutrición parenteral para lograrlo.

4. HIPOTESIS:

La frecuencia de colestasis neonatal en la UCIN del Hospital General de México (HGM) asociada al uso de nutrición parenteral será mayor al 7%.

5. OBJETIVOS:

Determinar la frecuencia de colestasis neonatal en pacientes de la UCIN del HGM que recibieron nutrición parenteral.

Objetivos específicos

Determinar la frecuencia de colestasis en uso de NPT por edad gestacional.

Determinar la frecuencia de colestasis en uso de NPT por tiempo de ayuno.

Determinar la frecuencia de colestasis acorde al tiempo de uso de NPT.

Determinar la frecuencia de colestasis en uso de NPT acorde al tipo de nutrición enteral.

Determinar la frecuencia de colestasis en uso de NPT acorde a la presencia de sepsis neonatal.

Determinar la frecuencia de colestasis en uso de NPT acorde a la presencia de enterocolitis necrozante.

Determinar la frecuencia de colestasis en uso de NPT acorde al peso al nacimiento.

Describir el tiempo de estancia hospitalaria en pacientes con uso de NPT con colestasis.

6. MATERIALES Y MÉTODOS

6.1 Tipo y diseño de estudio

Se realizará un estudio **Observacional, Retrospectivo, Transversal, Retrolectivo, Descriptivo.**

La recolección de la información se realizará a través de las libretas de ingreso del servicio de UCIN en el año 2018, se revisarán los expedientes de pacientes que cumplan con los criterios de inclusión y exclusión para posterior llenado de las hojas de recolección de datos (ANEXO1)

6.2 Población y tamaño de la muestra

Expedientes de pacientes internados en UCIN con uso de NPT en el periodo comprendido de enero del 2018 a diciembre 2018.

6.3 Calculo de tamaño de muestra.

Se realizará el tamaño de muestra tomando en cuenta lo reportado por Carsi-Bocanegra et al, en donde se describió que de "245 neonatos de pretérmino 170 recibieron nutrición parenteral; hubo ocho pacientes con colestasis para una prevalencia de 6.9 casos por cada 100".

Con esto teniendo una población potencialmente con el factor que se busca de 170, se obtuvo un tamaño de muestra de **119 pacientes**.

Nivel de confianza: 95 %

Error: 5

Heterogeneidad: 50 %

Población: 170

Se utilizará el paquete estadístico SPSS versión 20.

6.4 Criterios de inclusión, exclusión y eliminación

Inclusión:

- Expedientes de pacientes con antecedente de uso de nutrición parenteral en Neonatología

Exclusión:

- Expedientes incompletos.

Eliminación:

No requiere de criterios de eliminación ya que la información se obtendrá de expedientes.

6.5 Variables.

Tabla de operacionalización de las variables

Variable	Definición conceptual	Unidad de Medición	Tipo de variable	Codificación
Edad	Edad cronológica en días al momento del diagnóstico de Colestasis.	Días	Cuantitativa Discontinua	NO APLICA
Género	Fenotipo masculino o femenino de la persona	Femenino Masculino	Cualitativa Nominal Dicotómica	Femenino = 0 Masculino = 1
Semanas de gestación	Edad valorada por método de Capurro o Ballard	Pretérmino Término Postérmino	Cualitativa Nominal	Pretérmino = 0 Término = 1 Postérmino = 2

Tipo de alimentación enteral	Uso de vía enteral para alimentación además de la parenteral (NPT)	Ninguna Leche humana Fórmula Leche humana y fórmula	Cualitativa nominal	Ninguna = 0 Leche humana Fórmula = 1 Leche humana y fórmula = 2
Tiempo de Ayuno	Tiempo sin ser alimentado por vía enteral	Días	Cuantitativa discontinua	NO APLICA
Días de uso NPT	Cuantificación de días con nutrición parenteral desde inicio hasta diagnóstico de colestasis.	Días	Cuantitativa discontinua	NO APLICA
Tiempo de uso NPT	Clasificación del tiempo de uso de nutrición parenteral desde inicio hasta diagnóstico de colestasis en: Breve: Menos de una semana. Prolongado: Más de una semana	Breve Prolongado	Cualitativa nominal dicotómica	Breve = 0 Prolongado = 1

Colestasis neonatal	Incremento de la bilirrubina directa por arriba de 2 mg/dL o cuando es mayor a 20% de la total.	No Sí	Cualitativa nominal dicotómica	No= 0 Sí = 1
Sepsis Neonatal	Datos de respuesta inflamatoria sistémica con reactantes de fase aguda positivos que ameritaron inicio de antibiótico (previo o durante el diagnóstico de colestasis)	No Sí	Cualitativa nominal dicotómica	No = 0 Sí = 1
Peso al nacimiento	Clasificación de peso al nacimiento por la OMS	Extremadamente bajo Muy bajo Bajo Adecuado Peso elevado	Cualitativa nominal ordinal	Extremadamente bajo = 0 Muy bajo = 1 Bajo = 2 Adecuado = 3 Peso elevado = 4
Enterocolitis necrozante	Diagnóstico en base a criterios de Bell durante su internamiento (previo o durante	No Sí	Cualitativa nominal dicotómica	No = 0 Sí = 1

	el diagnóstico de colestasis)			
Tiempo de estancia hospitalaria	Cuantificación en días del tiempo hospitalizado desde nacimiento a su egreso	Días	Cuantitativa discontinua	NO APLICA

6.7 Procedimiento

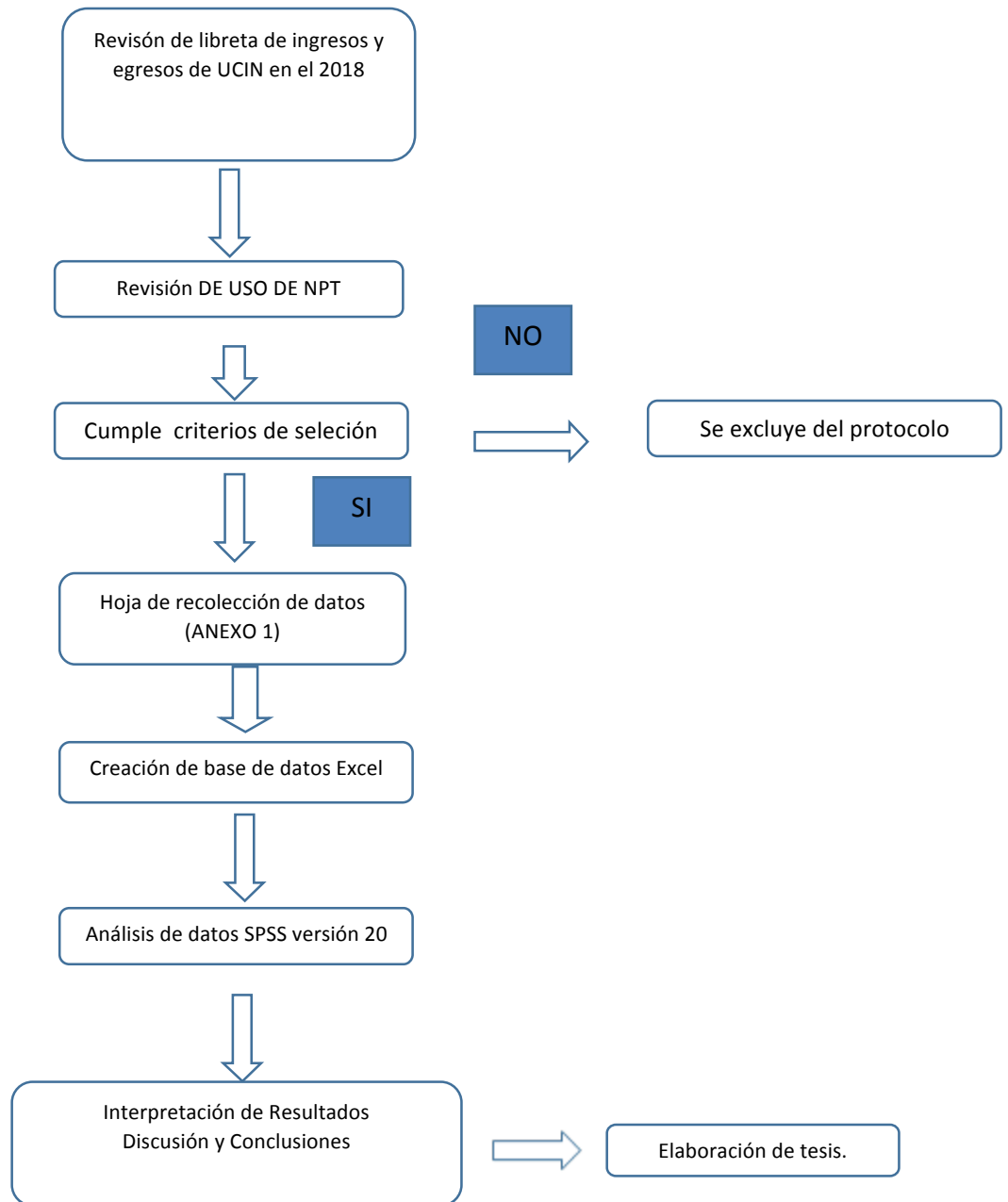
Se revisarán las libretas de ingreso y egresos de UCIN del 2018, se revisarán los expedientes de pacientes que cumplan con los criterios de inclusión y exclusión.

Se recolectará la información en una hoja de recolección de datos para posterior elaboración de hoja de cálculo de Excel y análisis con el programa estadístico SPSS versión 20 y con ello análisis de datos, discusión, conclusiones y elaboración de tesis.

6.8. Análisis estadístico

Se analizará la distribución de los datos con la prueba de Kolmogorov Smirnov, dependiendo su distribución se reportará con medidas de tendencia central y dispersión según corresponda (mediana y rango intercuartil; media y desviación estándar). Se utilizará prueba de t de student o U de Mann Whitney para determinar si existen diferencias significativas entre la frecuencia dependiendo el rango de edad gestacional, el tiempo de ayuno y prueba de X^2 para diferencia entre NPT prolongado o no dependiendo de la frecuencia.

Flujograma:



7. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Fechas	Enero a Marzo 2019	Abril 2019	Mayo 2019	Junio 2019	Julio 2019
Actividad					
Elaboración de Marco Teórico	■				
Elaboración de protocolo		■			
Solicitud de Registro a Comité de Protocolos Retrospectivos			■		
Recolección de datos*				■	■
Análisis Estadístico*					■
Presentación de Resultados y Elaboración de Tesis*					■

***Una vez aceptado el protocolo por comité de protocolos retrospectivos.**

8. ASPECTOS ETICOS Y DE BIOSEGURIDAD

En base a la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, se considera el presente protocolo con riesgo mínimo; ya que, al ser un estudio retrospectivo, sólo se hace uso de la libreta de ingresos – egresos de UCIN, así como de expedientes. Se garantiza la confidencialidad de los datos obtenidos.

9. RELEVANCIA Y EXPECTATIVAS

El objetivo del presente trabajo en primer lugar es obtener el título de posgrado de la especialidad en Neonatología. Dependiendo de los resultados se podrán proponer investigaciones futuras como medidas preventivas de desarrollo de

colestasis ante el uso de NPT, a considerar sus componentes y proporción de los mismos.

10. RECURSOS DISPONIBLES (HUMANOS, MATERIALES Y FINANCIEROS)

Humanos: Investigador responsable y tutor de tesis.

Materiales: Libreta de ingresos - egresos de la UCIN y expedientes. Papel, impresora computadora, Word, Excel, SPSS.

Financieros: Ninguno.

11. RECURSOS NECESARIOS

Se requiere de autorización para la revisión de la libreta de ingresos y egresos de UCIN, así como de los expedientes.

RESULTADOS

En el Hospital General de México, en el periodo junio 2018 a junio del 2019, nacieron 3,060 recién nacidos, de los cuales 670 fueron clasificados como prematuros menores de 37 semanas de gestación y 200 pacientes tuvieron un peso menor a 1,500 gramos. (FIGURA 1)

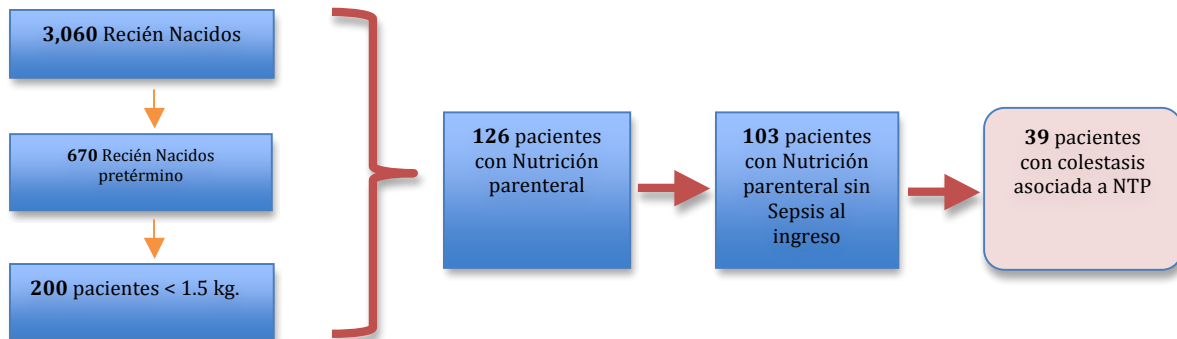


FIGURA 1

De este total de pacientes se encontraron 126 pacientes de la UCIN que utilizaron nutrición parenteral durante su estancia. Se excluyeron los pacientes con diagnóstico de ingreso sepsis, obteniendo un total de 103 pacientes alimentados por nutrición parenteral. Se evaluó la presencia de elevación de bilirrubina total > 2 g/dl durante su estancia en la UCIN, encontrando que 39 pacientes presentaron colestasis neonatal probablemente asociada a nutrición parenteral. (GRÁFICO 1)

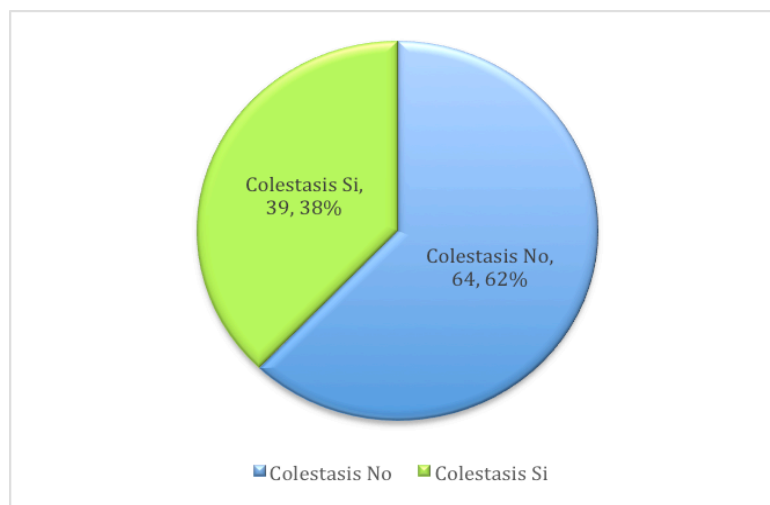


GRAFICO 1

De estos pacientes se obtuvo la frecuencia de colestasis por sexo, siendo para el sexo femenino 34% (n=16 de 47 niñas incluidas) y masculino 34% (n=23 de 56 niños incluidos) (p 0.799). (GRÁFICO 2 Y 3)

COLESTASIS EN SEXO FEMENINO

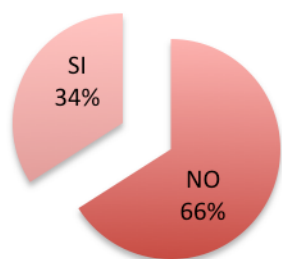


GRÁFICO 2

COLESTASIS EN SEXO MASCULINO

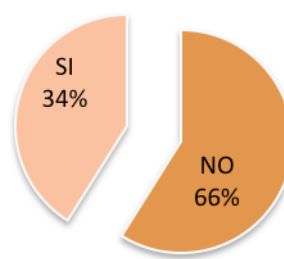


GRÁFICO 3

Se establecieron las frecuencias de colestasis además para el peso al nacimiento, edad gestacional, tipo de alimentación enteral, enterocolitis, síndrome de dificultad respiratoria, patología quirúrgica abdominal al nacimiento, tiempo de estancia prolongado, tiempo de uso de nutrición parenteral y motivo de egreso que se describen a continuación.

La media de peso al nacimiento para los niños con colestasis neonatal fue de 1527 g comparado con los que no presentaron colestasis que fue de 1775g (p 0.103).

Debido a que en la literatura se ha relacionado con un aumento de frecuencia de colestasis a menor peso, se analizaron por subgrupos encontrando lo siguiente: los recién nacidos prematuros con extremadamente bajo peso (<1 kg) representan el 20% del total de pacientes que utilizaron nutrición parenteral incluidos en el estudio (n=21), los pacientes con muy bajo peso 30% (n=31), prematuros de bajo peso el 33% (n=34) y los recién nacidos con adecuado peso el 17% (n=17). La frecuencia de colestasis neonatal fue mayor para los clasificados como peso extremadamente bajo al nacimiento (p= 0.019). (GRÁFICO 4)

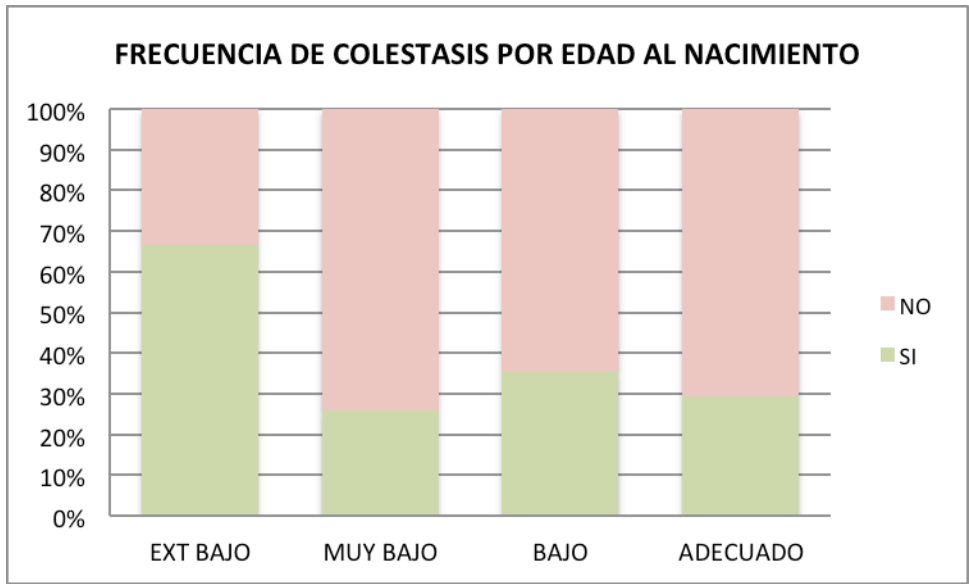


GRÁFICO 4

Se encontraron 81 pacientes pretérmino y 22 de término que utilizaron nutrición parenteral. La frecuencia de colestasis neonatal para los pretérmino fue 38% (n=31) lo que fue muy similar a la frecuencia de los recién nacidos de término de 36% con colestasis (n=8) siendo esto también estadísticamente poco significativo (p= 0.870). (GRÁFICO 5)

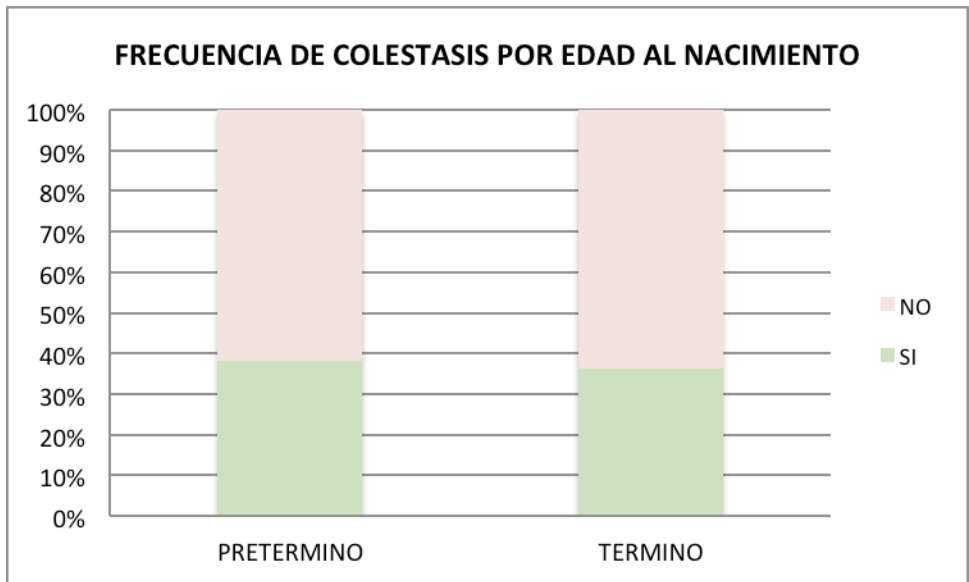


GRÁFICO 5

En cuanto al tiempo de ayuno y los días que se utilizó nutrición parenteral hubieron diferencias estadísticas significativas entre los pacientes con y sin colestasis neonatal.

Los pacientes con colestasis neonatal tuvieron una media de 11 días en ayuno comparado con 4 días de los que no desarrollaron colestasis, independientemente de otros factores de riesgo ($p < 0.05$). (GRÁFICO 6). Los días de uso de nutrición parenteral también fueron mucho más para los que desarrollaron colestasis neonatal siendo la media de 22 días vs 7 días de los que no desarrollaron la alteración ($p < 0.05$) (GRÁFICO 7)

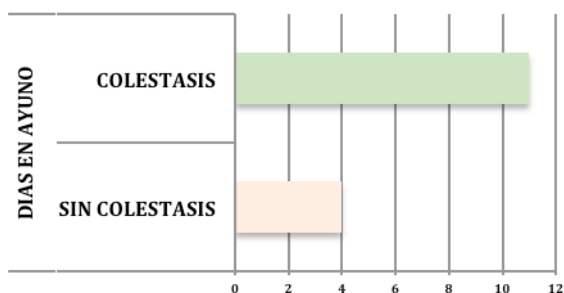


GRÁFICO 6

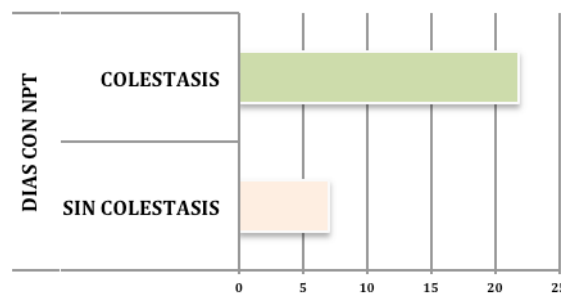


GRÁFICO 7

El grupo de pacientes con tiempo prolongado en el uso de nutrición parenteral (> de 7 días) tuvo una frecuencia de colestasis del 59%. (GRAFICO 8)

FRECUENCIA DE COLESTASIS EN PACIENTES CON NPT POR TIEMPO PROLONGADO

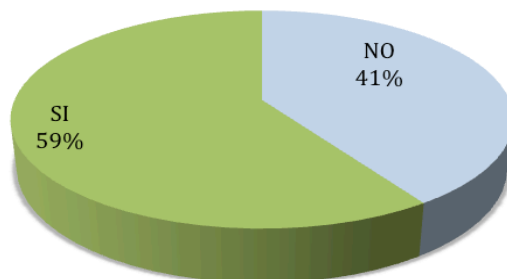


GRÁFICO 8

La frecuencia de colestasis en relación a diferentes patologías demostró ser más significativa para los pacientes quirúrgicos (onfalocele, gastrosquisis, hernia diafragmática, atresia esofágica, atresia intestinal) en relación a otras patologías como la enterocolitis, síndrome de dificultad respiratoria (SDR). (TABLA 1)

FRECUENCIA DE COLESTASIS NEONATAL POR PATOLOGÍA ASOCIADA		
PATOLOGÍA	COLESTASIS	SIGNIFICANCIA
ENTEROCOLITIS	43%	p= 0.582
SEPSIS	42%	p= 0.006
SDR	33%	p= 0.082
QX ABDOMINAL	55%	p= 0.025

TABLA 1

El motivo de egreso de los pacientes que recibieron nutrición parenteral se dividió en dos grupos. Los egresados por mejoría (n=92) y los que egresaron por defunción (n=34). (GRÁFICO 9)

De estos dos grupos se obtuvo también la frecuencia de colestasis la cual fue mayor en los que presentaron mejoría (36% vs 26%) obteniendo una pobre significancia estadística (p= 0.156). Esto probablemente debido al tiempo de estancia y otros factores relacionados entre ambos grupos.

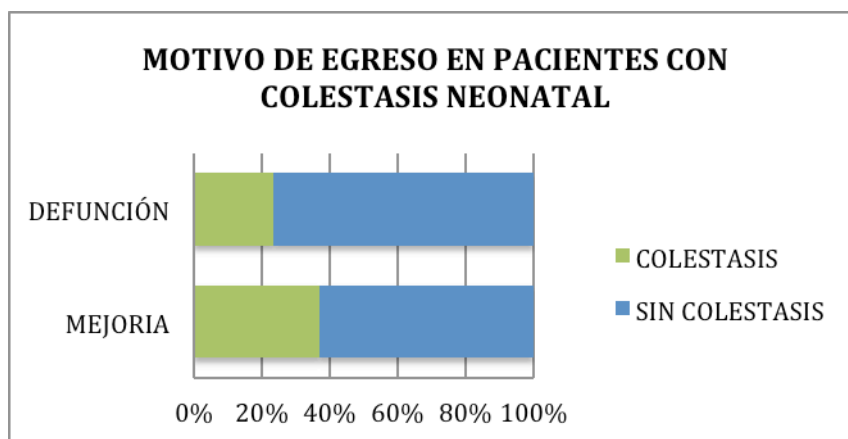


GRAFICO 9

Durante el uso de nutrición parenteral los pacientes que iniciaron la vía enteral se dividieron en 3 grupos. Los que utilizaron leche humana exclusiva (n=44), los alimentados con fórmula (n=21) y los que utilizaron fórmula y leche humana (n=32). No hubo diferencia estadísticamente significativa entre estos grupos. (TABLA 2)

También hubo un grupo que se mantuvo en ayuno durante el uso de nutrición parenteral pero de estos la mayoría fueron defunciones (n=3) y otros no requirieron por más tiempo la nutrición parenteral (n=2) y por lo tanto no desarrollaron colestasis asociada.

FRECUENCIA DE COLESTASIS NEONATAL POR TIPO DE ALIMENTACIÓN ENTERAL ASOCIADA			
	TOTAL DE PACIENTES	COLESTASIS	FRECUENCIA
<i>LECHE HUMANA</i>	44	15	34%
<i>FORMULA</i>	21	13	33%
<i>L. HUMANA Y FORMULA</i>	32	11	28%
<i>NINGUNA</i>	5	0	-

TABLA 2

El tiempo de hospitalización también fue mayor en los pacientes que desarrollaron colestasis neonatal. (GRAFICO 10)

Tiempo de estancia hospitalaria en días

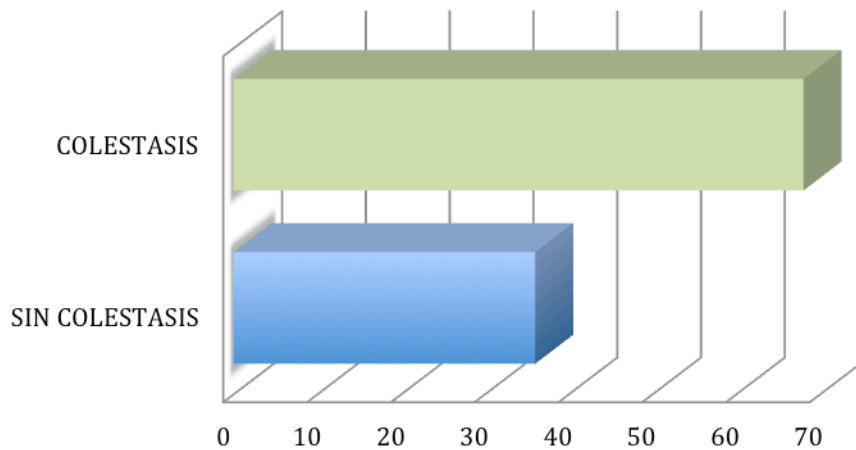


GRAFICO 10

DISCUSIÓN

El uso de nutrición parenteral se encuentra asociado a la aparición de colestasis neonatal con una incidencia del 10% al 60% a nivel mundial. En el Hospital General de México en el año 2003 se reportó colestasis neonatal con una frecuencia de 6.6 por cada 1000 nacidos vivos, de los cuáles 78% utilizaron nutrición parenteral.

En esta ocasión encontramos que el porcentaje de pacientes con colestasis con uso de nutrición parenteral en nuestra institución fue de 6.5 casos por cada 100 recién nacidos prematuros. Algo similar a lo reportado por S. Sharef et al en su estudio de incidencia y factores de riesgo de colestasis asociada a nutrición parenteral en neonatos de Omán en la región árabe, donde el resultado fue una incidencia de 39%. Los principales factores de riesgo asociados con el PNAC fueron la duración de la NPT, la duración de la inanición enteral, las cirugías gastrointestinales, las transfusiones de sangre y la sepsis. Los neonatos con colestasis tuvieron una incidencia ligeramente mayor de enterocolitis necrotizante en comparación con aquellos sin colestasis.

Beale et al notaron por primera vez la asociación entre el tiempo de uso de NPT y el desarrollo de colestasis. Demostraron que la incidencia de colestasis (definida como $CB \geq 1.5 \text{ mg / dL}$) fue de 10% después de 10 días de NPT, pero aumentó a 90% en los tratados durante > 3 meses. Siendo el porcentaje en nuestro estudio de casi 60% en los pacientes con NPT por tiempo prolongado. Aunque el máximo de tiempo que se utilizó NPT en un paciente en nuestra unidad fue de 35 días.

Actualmente los protocolos para el inicio de la nutrición parenteral y su manejo se han estandarizado en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales en trabajo conjunto con el servicio de Nutrición Clínica Pediátrica en base a las recomendaciones de la ESPGHAN en las Guías de Nutrición Parenteral Pediátrica del 2018. Además se ha implementado medidas que se consideran protectoras en relación al desarrollo de colestasis asociada a nutrición parenteral. Entre estos se encuentran el uso generalizado en pacientes neonatales de emulsiones lipídicas especiales (SMOFlipid),

el inicio temprano y continuación de la vía enteral, además del inicio oportuno de carnitina y la disminución del aporte de lípidos en pacientes con uso de nutrición parenteral por tiempo prolongado.

Nutrición Parenteral Macronutrientes	PREMATUROS
<input type="checkbox"/> PROTEINAS 1 gr= 4 kcal	<ul style="list-style-type: none"> • Dosis inicial 1.5 gkgdía. • Incrementos 1gkgdía • Dosis máxima 3.5- 4 gkgdía. Administrar cisteína 50-75mgkgdía Administrar tirosina > 18mgkgdía.
<input type="checkbox"/> LIPIDOS 1 gr= 10 kcal <input type="checkbox"/> SMOF: riesgo colestasis, intestino corto, NPT prolongada.	<ul style="list-style-type: none"> • Dosis inicial 1.5 gkgdía. • Incrementos 1gkgdía • Dosis máxima 4gkgdía • Infusión máxima lactantes 0.13-0.17 gkg/hr niños: 0.08-0.13 gkg/hr
<input type="checkbox"/> CARBOHIDRATOS 1gr=3.4 kcal	Dosis inicial pre término 4-8 mgkg/min (5.8-11.5gkgdía) • Meta 8-10 mgkg/min (11.5-14.4gkgdía) Sepsis: mantener aporte de glucosa del primer día Dosis inicial término 2.5-5mgkg/min (3.6-7.2gkgdía) • Meta 5-10 mgkg/min (7.2-14.4gkgdía) Fase aguda sepsis: 2-4 mgkg/min (2.9-5.8gkgdía) Fase estable sepsis: 4-6 mgkg/min (5.8-8.6gkgdía) <ul style="list-style-type: none"> • Dosis máxima pre término y término 12mgkg/min (17.3gkgdía) • Incrementos 1.5-2 gkgdía

Tabla 3. Protocolo de progresión de nutrición parenteral en la UCIN del Hospital General de México. Basado en ESPGHAN/ESPEN/ESPR guidelines on pediatric parenteral nutrition. 2018.

En un estudio de factores asociados a colestasis neonatal en el Hospital General de México del 2003 se encontró que el uso de nutrición parenteral promedio fue de 31.5 días. A diferencia de esto, encontramos que el tiempo de uso promedio de nutrición parenteral, en pacientes que desarrollaron colestasis, fue de 11 días. Esto en relación al esfuerzo de progresar y suspender lo más pronto posible el uso de NPT.

En un estudio realizado por E. Carsi Bocanegra et al, en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Centro Médico Nacional 20 de noviembre del ISSSTE se encontró una prevalencia de 6.9 casos por cada 100 recién nacidos. También el ayuno prolongado, la prematurez extrema, la sepsis y el tiempo de uso de nutrición parenteral fueron los principales factores asociados que favorecen el desarrollo de

esta afección.

La sepsis neonatal sigue siendo la patología más común en las unidades de cuidados intensivos neonatales de nuestro medio y del mundo y por consecuencia se encuentra fuertemente relacionada al desarrollo de colestasis neonatal y se consideró un factor confusor en la interpretación de los resultados. Además que el uso de NPT implica el uso de catéteres venosos centrales y estos son una vía común de entrada de patógenos.

La mayor frecuencia de colestasis neonatal en pacientes quirúrgicos al nacimiento se debe probablemente al tiempo de ayuno y uso de NPT prolongado.

CONCLUSIONES

El uso de nutrición parenteral en neonatos continúa siendo un factor de riesgo en el desarrollo de colestasis neonatal a pesar de las medidas protectoras que se utilizan en la actualidad. En nuestra institución encontramos un total de 6.5 casos por cada 100 recién nacidos prematuros de colestasis asociada a nutrición parenteral y una prevalencia de 10.5 casos por cada 100 en recién nacidos prematuros con un peso menor a 1.5 kg.

Encontramos que la frecuencia de colestasis neonatal en pacientes con uso nutrición parenteral se encuentra relacionada a múltiples factores de riesgo asociados entre ellos los más importantes el uso de nutrición parenteral por tiempo prolongado y los días de permanencia en ayuno.

La importancia del presente estudio radica en el desarrollo de antecedentes en neonatos prematuros mexicanos alimentados por vía parenteral con lípidos 30% aceite de Soya, 30% triglicéridos de cadena media, 25% aceite de oliva y 15% aceite de pescado adicionados con Vitamina E con un protocolo estandarizado, que posteriormente nos permitirán desarrollar estudios prospectivos para identificar

factores protectores y de riesgo de colestasis asociada a nutrición parenteral en población latinoamericana.

12. BIBLIOGRAFIA

1. Gleason CA, Juul SE. Avery's Diseases of the Newborn. 10th ed. ELSEVIER; 2018. 1098–1112 p.
2. Girard M, Lacaille F. Diagnóstico de la colestasis neonatal. *Ann Nestlé (Ed española)*. 2009;66(3):109–20.
3. Satrom K, Gourley G. Cholestasis in Preterm Infants. *Clin Perinatol* [Internet]. 2016;43(2):355–73. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clp.2016.01.012>
4. Carsi-Bocanegra EE, Rafael-Alemán B, Yazmín B, -Quintero M. Colestasis secundaria a nutrición parenteral en recién nacidos con peso menor a 2 kg. Prevalencia en una Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales. *Rev española médico quirúrgica* [Internet]. 2014;19:261–6. Available from: <http://www.medigraphic.com/pdfs/quirurgicas/rmq-2014/rmq143b.pdf>
5. Barr PA, Mally P V., Caprio MC. Standardized Nutrition Protocol for Very Low-Birth-Weight Infants Resulted in Less Use of Parenteral Nutrition and Associated Complications, Better Growth, and Lower Rates of Necrotizing Enterocolitis. *J Parenter Enter Nutr*. 2018;00(0).
6. Lane E, Murray KF. Neonatal Cholestasis. *Pediatr Clin North Am* [Internet]. 2017;64(3):621–39. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pcl.2017.01.006>
7. Moreno Villares JM. Complicaciones hepáticas asociadas al uso de nutrición parenteral. *Nutr Hosp*. 2008;23(SUPPL. 2):25–33.
8. Orso G, Mandato C, Veropalumbo C, Cecchi N, Garzi A, Vajro P. Pediatric parenteral nutrition-associated liver disease and cholestasis: Novel advances in pathomechanisms-based prevention and treatment. *Dig Liver Dis* [Internet]. 2016;48(3):215–22. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.dld.2015.11.003>
9. Yan W, Li H, Ying W, Yi F, Lu L, Tao Y, et al. Retrospective dual-center study of parenteral nutrition-associated cholestasis in premature neonates: 15 years' experience. *Nutr Clin Pract*. 2017;32(3):407–13.
10. Lauriti G, Zani A, Aufieri R, Cananzi M, Chiesa PL, Eaton S, et al. Incidence, prevention, and treatment of parenteral nutrition-associated cholestasis and intestinal failure-associated liver disease in infants and children: A systematic review. *J Parenter Enter Nutr*. 2014;38(1):70–85.
11. Sharef SW, Al-Sinani S, Al-Naamani K, Al-Zakwani I, Reyes ZS, Al-Ryiami H, et al. Incidence and risk factors of parenteral nutrition-associated cholestasis in omani neonates single centre experience. *Sultan Qaboos Univ Med J*. 2015;15(2):e234–40.
12. Kasirer Y, Bin-Nun A, Raveh A, Schorrs I, Mimouni F, Hammerman C.

- SMOFlipid Protects Preterm Neonates against Perinatal Nutrition–Associated Cholestasis. *Am J Perinatol*. 2019;1(212):1–5.
13. Nanji AA, Anderson FH. Sensitivity and specificity of liver function tests in the detection of parenteral nutrition-associated cholestasis. *J Parenter Enter Nutr*. 1985;9(3):307–8.
 14. Al-Hathlol K, Al-Madani A, Al-Saif S, Abulalmoun B, Al-Tawil K, El-Demerdash A. Ursodeoxycholic acid therapy for intractable total parenteral nutrition-associated cholestasis in surgical very low birth weight infants. *Singapore Med J*. 2006;47(2):147–51.
 15. Kowdley K V. Ursodeoxycholic acid therapy in hepatobiliary disease. *Am J Med*. 2000;108(6):481–6.
 16. Hartman C, Shamir R, Simchowit V, Lohner S, Cai W, Decsi T, et al. ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: Complications. *Clin Nutr*. 2018;37(6):2418–29.
 17. Jiang M, Mishu MM, Lu D, Yin X. A case control study of risk factors and neonatal outcomes of preterm birth. *Taiwan J Obstet Gynecol* [Internet]. 2018;57(6):814–8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.tjog.2018.10.008>
 18. Kapoor V, Glover R, Malviya MN. Soy oil based versus alternative lipid emulsions for parenterally fed preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(12).
 19. Blackmer AB, Btaiche IF, Arnold MA, Teitelbaum DH. Diseases of the Liver in Children. *Dis Liver Child*. 2013;
 20. Ortiz Zetina LD, Yañez Lopez MP. FACTORES ASOCIADOS A COLESTASIS NEONATAL EN EL SERVICIO DE PEDIATRIA DEL HOSPITAL GENERAL DE MEXICO. Universidad Nacional Autónoma de México; 2003.

ANEXOS 1

Frecuencia de colestasis neonatal en pacientes con nutrición parenteral.

SERVICIO DE NEONATOLOGÍA HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

INICIALES DEL PACIENTE:				
Edad al diagnóstico de colestasis: _____ días				
Género:		Masculino	Femenino	
Peso al nacimiento: _____ gramos, acorde a la OMS:				
Extremadamente bajo		Bajo	Adecuado	Elevado
Semanas de gestación: _____				
Tipo de alimentación enteral:				
Ninguna		Leche humana	Fórmula	Leche humana y fórmula

Enfermedades en periodo neonatal		
1. COLESTASIS NEONATAL	SI	NO
2. ENTEROCOLITIS NECROZANTE	SI	NO
3. SEPSIS	SI	NO

Uso de NPT	
TIEMPO DE USO DE NUTRICIÓN PARENTERAL AL DIAGNÓSTICO DE COLESTASIS: _____ días.	
Breve	Prolongado

Tiempo de estancia hospitalaria: _____ días
Tiempo de ayuno: _____ días