

112405



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIO DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

¿ES ÚTIL EL CICLADO DE ALIMENTACIÓN
PARENTERAL TOTAL PARA PREVENIR
COLESTASIS?

TESIS



QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
SUBESPECIALIDAD EN:

GASTROENTEROLOGÍA Y NUTRICIÓN
PEDIÁTRICA

Y R. Peña

SUBDIRECCION DE
ENSEÑANZA

PRESENTA:

DRA. YAEL ENCINAS BRAVO

TUTORA DE TESIS:

DRA. LILIANA WORONA DIBNER

9001

[Signature]



MÉXICO, D. F.

FEBRERO 2005

0342130



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.

LA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA**

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO
"FEDERICO GOMEZ"**

**¿ES UTIL EL CICLADO DE ALIMENTACIÓN
PARENTERAL TOTAL PARA PREVENIR COLESTASIS?**

TESIS DE SUBESPECIALIDAD

**PARA OBTENER TITULO DE:
GASTROENTEROLOGIA Y NUTRICIÓN PEDIATRICA**



**PRESENTA:
DRA. Yael ENCINAS BRAVO**



**TUTORA:
DRA. LILIANA WORONA DIBNER**

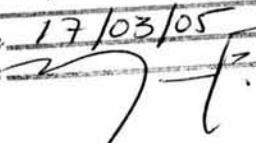
MÉXICO, D.F. FEBRERO DE 2005

INDICE

Dedicatoria.....	1
Agradecimientos.....	2
Introducción.....	3
Complicaciones asociadas al uso de la NPT.....	3
Esteatosis hepática.....	4
Lodo biliar.....	4
Colestasis.....	4
Factores predisponentes.....	5
Alteración de pruebas de laboratorio	7
Histopatología.....	8
Prevención.....	8
Tratamiento.....	9
NPT ciclada.....	10
Definición.....	10
Ventajas.....	10
Indicaciones.....	11
Contraindicaciones.....	11
Complicaciones.....	12
Planteamiento del problema.....	12
Justificación.....	12
Objetivo.....	12
Hipótesis.....	12
Material y métodos.....	13
Criterios de inclusión.....	13
Criterios de exclusión.....	13
Resultados.....	15
Discusión	17
Conclusiones.....	10
Bibliografía.....	24

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recepcional.
NOMBRE: Yael Encinas Bravo

FECHA: 17/03/05

FIRMA: 

DEDICATORIA

A mi querido y adorado **MARLOT**, por el largo tiempo que ha permanecido en este hospital, por haber sido mi mejor libro de gastroenterología y nutrición, mi gran preocupación en las guardias, y sobre todo por enseñarme que con amor se puede sonreír a pesar de la adversidad.

Siempre estarás en mi corazón y en mis oraciones y definitivamente nunca dejarás de ser mi niño pechiocho.

Gracias por ser mi más grande lección de vida todos los días.

AGRADECIMIENTOS

A Dios nuestro señor por acompañarme siempre y por su amor infinito.

A mi familia: Mamá, Tita, Alexis, Lorena y mi Quirindin por motivarme siempre a continuar el camino empezado, por su gran cariño, paciencia, apoyo incondicional por ser míos y estar conmigo en todo momento.

A Tury, Yaya, Octavio, Claudia, Tanis, Gaby, Iris, Mirna, Carlitos, Coco y Marianita por ser mis mejores amigos, muchas gracias por los mensajes, las porras, los chistes, la complicidad, y por su gran cariño.

A la Dra. Liliana Worona Dibner por el tiempo que me ha dedicado para la realización de este trabajo, gracias por su gentileza y por toda su enseñanza.

A mis pacientes, por ellos vale la pena todo el esfuerzo, son el exámen más importante día con día.

Al Dr. Gamboa porque conocerlo ha sido un regalo muy grande. Mil gracias por todo su cariño y su gran apoyo como maestro y como mi amigo.

Y muy especialmente quiero agradecer a mi querida Mariana por ser más que una amiga, mi más grande apoyo incondicional, mi compañía diaria, mi enfermera, mi cómplice, mi pesadilla, mi mejor amiga, mi HERMANA; mil gracias por compartir conmigo los momentos muy malos y dejarme disfrutar contigo los momentos muy buenos.

¿ES UTIL EL CICLADO DE ALIMENTACIÓN PARENTERAL TOTAL PARA PREVENIR COLESTASIS?

TRABAJO DE TESIS DE GASTROENTEROLOGÍA Y NUTRICIÓN PEDIÁTRICA.

INTRODUCCIÓN

Desde la introducción de nutrición parenteral total (NPT) por Dudrick, Wilmore y colaboradores, la técnica estándar en los Estados Unidos ha sido infusión continua de dextrosa hipertónica y aminoácidos a una vena central ¹⁻³.

A pesar de las ventajas, la NPT es claramente no fisiológica debido a la administración continua de nutrientes. Cuando es alimentado de forma intermitente, el organismo es capaz de movilizar los micro y macronutrientes necesarios durante el estado postabsortivo. Esta movilización de energía y nutrientes requiere de un entorno hormonal de baja insulina sérica característica del estado postabsortivo. Con el uso de alimentación parenteral continua el cuerpo mantiene niveles altos de insulina, debido a la administración continua de dextrosa hipertónica. Esto da como resultado dos fenómenos importantes: El primero es que las concentraciones altas de insulina promueven el estado lipogénico, por lo tanto, cuando se provee una adecuada energía, parte de la dextrosa es convertida a grasa especialmente en el hígado, primer sitio de lipogénesis de novo. Esto conlleva a infiltración grasa y al subsecuente incremento en las aminotransferasas asociadas a daño hepático si se administra un exceso de energía. Sin embargo, por la limitación de la lipólisis periférica, caen los ácidos grasos séricos, privando al cuerpo de una fuente importante de ácidos grasos esenciales, los cuales se almacenan abundantemente en el tejido adiposo pero no pueden ser movilizados fácilmente en este medio hormonal. El segundo fenómeno consiste en que los altos niveles de insulina promueven la utilización periférica de aminoácidos en músculo esquelético, con privación a órganos vitales durante la enfermedad aguda cuando se administran inadecuadamente aminoácidos exógenos ³.

COMPLICACIONES ASOCIADAS AL USO DE NUTRICIÓN PARENTERAL

La NPT puede estar asociada a una variedad de complicaciones hepatocelulares, como lo son: esteatosis, esteatohepatitis, lodo biliar, colelitiasis, colestasis, fibrosis, cirrosis micronodular, colecistitis acalculosa y carcinoma hepatocelular; las más frecuentes son esteatosis hepática, colestasis intrahepática y lodo biliar ^{4,5}. Mientras la colestasis predomina en niños, incluyendo prematuros y neonatos, la esteatosis es más frecuente en adultos y la formación de lodo biliar es común en ambos grupos ^{4,6}.

Las complicaciones hepatobiliares de la NPT se presentan en ocasiones desde dos semanas después de haber iniciado el tratamiento. Se ignora cuál es su frecuencia exacta pero varía de 7.4% a 84% ⁷⁻⁹.

1) ESTEATOSIS HEPÁTICA:

Estudios clínicos y experimentales indican que la esteatosis hepática es una complicación común durante la administración de NPT, principalmente en adultos. Es un hallazgo temprano, comúnmente encontrado en biopsias tomadas a los cinco días de iniciada NPT. La esteatosis se caracteriza por la acumulación de glóbulos de grasa en los hepatocitos sin evidencia de inflamación, colestasis o necrosis hepática^{6,10,11}. Ocasionalmente la esteatosis esta asociada con cambios necroinflamatorios en el hígado, dejando una imagen de esteatohepatitis. A diferencia de la esteatohepatitis, la esteatosis es una condición benigna reversible y no progresiva¹⁰. El desarrollo de esteatosis esta relacionada con exceso de calorías en la fórmula de NPT particularmente en forma de carbohidratos, que se convierten en grasa en el hígado^{6,10}. Otras posibles causas incluyen deficiencia de ácidos grasos esenciales y deficiencia de carnitina y colina¹⁰.

2) LODO BILIAR:

Es la complicación más frecuente. La pérdida de estimulación entérica que ocurre durante la terapia con NPT disminuye la función motora de la vesícula biliar. El lodo biliar y/o colelitiasis son hallazgos frecuentes en niños que reciben NPT prolongada (12-40% de los casos). Esto puede ser resultado de hipomotilidad, cambios en la composición de la bilis y de la circulación enterohepática⁶.

3) COLESTASIS

La colestasis intrahepática fue la primera complicación hepatobiliar atribuida a NPT. Peden y colaboradores reportaron ictericia colestásica asociada a NPT en 1971, que se caracterizó por la presencia de cirrosis biliar y de un incremento marcado en las enzimas así como colestasis y necrosis hepática^{6,12}.

Existe una relación directa entre la duración de la administración de la NPT y la prevalencia de colestasis asociada a NPT en prematuros^{7,9}. La mayor frecuencia se observa en lactantes que fueron prematuros de bajo peso al nacer, que padecieron enterocolitis necrozante, atresia intestinal, gastrosquisis, hernia diafragmática congénita, síndrome de intestino corto, ayuno prolongado y brotes múltiples de sepsis^{6,9}.

La incidencia de colestasis intrahepática asociada a NPT se ha reportado recientemente en 30-70%¹³.

Desde el punto de vista patológico, la colestasis inicialmente se presenta con una infiltración periportal mixta linfocítica/neutrofilica y trombos en el canalículo biliar. Esto es seguido de proliferación neoductal y luego de aparición de cirrosis, hasta el desarrollo completo de una imagen patológica de cirrosis biliar⁶.

Factores predisponentes:

Se desconoce la causa de la colestasis asociada a NPT pero, se han implicado los siguientes factores: ^{14,15}

- Consumo excesivo de proteínas y carbohidratos.
- Deficiencia de aminoácidos.
- Desequilibrio relativo entre carbohidratos y nitrógeno.
- Deficiencia de carnitina, taurina o serina.
- Consumo excesivo de fitosterol.
- Deficiencia de ácidos grasos esenciales.
- Proliferación bacteriana.
- NPT continua.
- Ayuno (ausencia de estimulación enteral).
- Condiciones médicas preexistentes.
- Prematurez.
- Anormalidades en el metabolismo de los ácidos biliares.

Prematurez: El incremento en la incidencia del desarrollo de alteración hepática asociada a NPT en prematuros es el resultado de inmadurez en la circulación enterohepática de las sales biliares. La circulación enterohepática normal depende de la síntesis, conjugación y secreción de los ácidos biliares. Los ácidos biliares necesitan ser enviados al lumen intestinal, absorbidos y luego regresados al hepatocito por recirculación. Los lactantes podrían tener una anomalía en cualquiera de los pasos importantes en el establecimiento y mantenimiento de la circulación enterohepática normal. En los neonatos hay una reducción o alteración en la síntesis de ácidos biliares; la concentración intraluminal está disminuida y hay una reducción de la absorción de ácidos biliares. Estos cambios son comunes en pacientes prematuros y se resuelven gradualmente con incremento de la edad gestacional¹⁵.

Aproximadamente 2/3 partes de los neonatos de menos de 2,000 g al nacimiento desarrollan colestasis después de 2 semanas de tratamiento con NPT ⁸.

Alteración en el metabolismo de los ácidos biliares: particularmente formación intestinal excesiva de las sales biliares secundarias (deoxicolato y litocolato) ⁸.

Ayuno: El ayuno condiciona ausencia de estímulo gastrointestinal para la secreción biliar y para la motilidad de la vesícula biliar⁸; además, la ausencia de alimento en el intestino, disminuye la motilidad intestinal. Esto da como resultado incremento en la producción de hepatotoxicidad secundaria a ácidos biliares por acción de las bacterias colónicas. La alimentación enteral estimula el desarrollo hepatobiliar y el flujo biliar. La colecistoquinina sérica, glucágon, enteroglucágon, gastrina, motilina, polipéptido gástrico inhibitorio y niveles de secretina difieren entre lactantes que han sido alimentados enteralmente y los alimentados por vía parenteral. Los estudios en lactantes humanos sugieren mejoría de hiperbilirrubinemia conjugada con la administración de colecistoquinina (o con colecistoquinina-octapéptido) la cual previene la aparición de daño hepático, sin embargo esto no está bien establecido^{8,16}.

La provisión de nutrición luminal tiene como objetivo ayudar al mantenimiento de la función de la barrera de la mucosa intestinal. En ausencia de nutrición enteral, el intestino evoluciona hacia atrofia, por lo que puede presentar susceptibilidad a translocación bacteriana y sepsis portal, esto contribuir a estrés del hepatocito y/o lesión del mismo¹⁶.

Sobrealimentación: El exceso de calorías y de carbohidratos está asociado con cambios metabólicos, alteración en el flujo biliar y en la función hepática^{17,18}.

En pacientes normales y clínicamente estables, la ingesta excesiva de glucosa incrementa la concentración de insulina, resultando en una disminución de la cetogénesis, un incremento en la oxidación de glucosa y lipogénesis y disminución de la oxidación de los ácidos grasos. La relación glucágon-insulina se incrementa en la vena porta. Estos cambios metabólicos se han asociado con incremento en los niveles séricos de enzimas hepáticas y esteatosis hepática.

Adultos clínicamente estables alimentados con una solución de NPT basada en glucosa con un promedio del 177% del consumo de energía predecida desarrollaron infiltración grasa y colestasis intrahepática en una biopsia hepática obtenida dentro de cinco días de comenzada la NPT¹⁹. Se detectaron anomalías en las pruebas de función hepática a los 14 días en el 83% de los pacientes, que ocurrieron en proporción al incremento de la concentración de carbohidratos. La segunda biopsia, realizada en el día 21 de iniciada la NPT, mostró proliferación de ductos biliares, tapones biliares canaliculares, colestasis centrolobulillar con acumulación de pigmentos biliares en hepatocitos e inflamación periportal⁸.

Durante el estrés agudo, la lipólisis y la oxidación de ácidos grasos, incrementan relativamente la oxidación de glucosa debido a la acción de hormonas contrarreguladoras, dando como resultado resistencia a la insulina en adultos¹⁵.

Sepsis: La sepsis conlleva a la liberación de endotoxinas que favorecen la colestasis en lactantes que reciben NPT y en los que nunca la han recibido⁹. Se ha documentado un incremento del 30% de la concentración de bilirrubina sérica en neonatos intervenidos quirúrgicamente que recibieron NPT^{8,19}. La infección incrementa la incidencia de ictericia en 36-38% de los neonatos que reciben NPT y precede el desarrollo de colestasis en un tiempo de 13.5 días en lactantes con resección intestinal dependientes de NPT. El sobrecrecimiento de bacterias anaerobias en el intestino también se ha asociado con colestasis durante la administración de NPT. El tratamiento con metronidazol y gentamicina ha mejorado los marcadores de alteración hepática y se han reportado como preventivos en el desarrollo de colestasis en algunos pacientes que reciben NPT¹⁹.

Composición de la solución: la composición de NPT ha sido implicada en el desarrollo de colestasis, ya sea por alguna deficiencia específica de nutrientes o por exceso (toxicidad). Los contaminantes infundidos en la solución de NPT contribuyen a lesión hepática. Los pacientes pretérmino requieren aproximadamente de 4-8 mg/kg/min de glucosa para suprimir la oxidación de glucosa hepática. Sin embargo, la infusión no debe exceder de 12.6 mg/kg/min. El exceso exógeno de glucosa no oxidada se convierte a glucógeno o grasa en el

hígado. Por otro lado las infusiones de aminoácidos se han asociado con enfermedad hepática colestásica. La prematuridad y la alta ingesta de proteínas esta asociada con incremento de riesgo de colestasis. Se ha reportado incremento más rápido y elevado de la concentración de bilirrubinas en los neonatos prematuros que recibieron 3.6 g/kg/día de aminoácidos que en los que recibieron 2.5 g/kg/día²⁰.

Los aminoácidos de manera individual se han asociado con un aumento en el riesgo de colestasis. Esto puede reflejar inmadurez en el metabolismo de aminoácidos dando como resultado un exceso del precursor y deficiencia de aminoácidos y proteínas que requiere síntesis a través de las vías metabólicas. Fenilalanina, treonina, metionina y cisteína están presentes en la mayoría de las soluciones de aminoácidos disponibles comercialmente. Se ha reportado que los niveles séricos de metionina están incrementados en niños que reciben alimentación parenteral, esto puede ser por un bloqueo en la vía de transulfuración; la remetilación de homocisteína da como resultado un incremento en la producción de metionina o alteración en la oxidación de aminoácidos que contienen sulfuro. La infusión de metionina intravenosa ha demostrado ser causa de lesión hepática similar a la que se observa secundaria al uso de NPT. También se ha asociado a la metionina, cicloleucina y triptófano con disminución del flujo biliar. El incremento de cisteína se ha relacionado a colestasis y alteraciones morfológicas que incluyen proliferación de ductos biliares, necrosis periportal, fibrosis portal e inflamación de la tríada portal. La foto-oxidación de las soluciones de aminoácidos puede dar como resultado la producción de metabolitos hepatotóxicos²¹. La taurina es importante en la conjugación de ácidos biliares en neonatos. La ausencia de taurina resulta en el predominio de ácidos biliares conjugados con glicina que se pueden convertir en hepatotóxicos en los niños ^{22,23}. En los neonatos y niños, la colestasis asociada a NPT puede evolucionar a cirrosis e hipertensión porta. Estos pacientes pueden presentar también colecistitis acalculosa, lodo biliar y colelitiasis^{4,14}.

El patrón común es un incremento gradual en la fosfatasa alcalina sérica asociado con leve incremento de aspartato aminotransferasa (AST) y elevación de bilirrubinas sérica. Las anomalías relacionadas al hígado son comunes en lactantes que reciben nutrición parenteral por más de dos semanas y representan una causa importante de morbilidad y mortalidad en niños que requieren NPT prolongada^{7,14}.

Alteración de las pruebas de laboratorio

- 1- Elevación de la concentración sérica de bilirrubina conjugada: >2.0mg/dl ó > 20% de la concentración total de la bilirrubina^{24,25}.
- 2- Incremento de fosfatasa alcalina: Es difícil de interpretar en lactantes y niños debido a la isoenzima ósea que se puede elevar por enfermedad ósea o puede disminuir por deficiencia de zinc²⁶.
- 3- Incremento de gamma-glutamil transpeptidasa o 5 nucleotidasa: no tiene valor diagnóstico por si sola como la concentración de bilirrubina conjugada^{27,28}.

- 4- Prolongación del tiempo de protrombina (TP) y disminución de la albúmina sérica: indican deterioro de la función de síntesis hepática^{24,25}.

Histopatología

La lesión inicial es esteatosis y puede ocurrir dentro de las primeras dos semanas de haberse iniciado NPT. El grado de esteatosis se relaciona con el grado de energía infundida²⁹.

La colestasis ocurre predominantemente en la región centrolobulillar e involucra hepatocitos, canalículos y células de Kupffer. Son datos histológicos de colestasis asociada a NPT:^{30,31}

- Inflamación periportal leve o moderada.
- Infiltrado predominantemente linfocitario
- Hepatocitos abombados
- Gránulos de lipofuscina en la región periportal
- Células de Kupffer hiperplásicas que también pueden tener gránulos de lipofuscina.
- Alteración de la arquitectura lobulillar y fibrosis periportal
- Proliferación de los ductos biliares y puentes fibrosos
- Hematopoyesis extramedular.
- Cirrosis.

En niños con síndrome de intestino corto, el tiempo de administración de NPT estimado para desarrollar fibrosis hepática moderada (<50% de espacios involucrados), es cercano a 40 meses. Después del desarrollo de fibrosis, tiende a haber progresión más rápida hacia cirrosis (tiempo promedio: 14 meses). Se ha reportado desarrollo de insuficiencia hepática en el 16.6% de lactantes con resección intestinal tratados con NPT prolongada. Se observó carcinoma hepatocelular en lactantes de 6 meses de edad dependientes de NPT³².

Prevención

Se han propuesto diferentes medidas tendientes a evitar el daño hepático condicionado por la administración prolongada de NPT. Estas incluyen:

- 1) Identificar factores de riesgo
- 2) Prevenir infecciones
- 3) Utilizar soluciones apropiadas
- 4) Tapar la solución de NPT
- 5) Inicio temprano de estimulación enteral: En niños dependientes de NPT, la infusión de pequeñas cantidades de nutrición enteral, mostró reducción en el desarrollo de colestasis^{30,33,34}. Estudios realizados en cerdos y en niños, mostraron que la alimentación mínima o trófica se asoció con contracción de la vesícula biliar, incremento del flujo biliar, de la secreción de gastrina y glucagón, así como reducción de estasis intestinal y sobrecrecimiento bacteriano^{35,36}.

Tratamiento

Lo ideal es prevenir el desarrollo de colestasis asociada al uso prolongado de NPT. No obstante, una vez desarrollada la misma, la terapia más efectiva consiste en suspender la NPT y administrar nutrición enteral total³⁷⁻³⁹. No siempre es posible suspender la NPT y evitar el desarrollo progresivo de daño hepático, por lo que se han propuesto algunas medidas terapéuticas tanto médicas como quirúrgicas. Estas incluyen:

- Antinflamatorios no esteroideos y el ácido acetilsalicílico: han mostrado beneficio en la prevención de daño hepático asociado a NPT en animales^{40,41}.
- Colecistoquinina-octapéptido: Se ha documentado que estimula la contracción de la vesícula biliar y previene el desarrollo de colestasis grave asociada al uso prolongado de NPT en neonatos⁴².
- Ácido ursodesoxicólico: Existe poca experiencia en niños. En un trabajo realizado, se documentó disminución del tiempo de duración de la colestasis así como disminución de los niveles séricos de bilirrubina directa en 12 niños prematuros⁴³.
- Antibióticos: Se ha demostrado un efecto benéfico del metronidazol administrado durante las primeras tres semanas de NPT^{36,44,45}; sin embargo, no hay estudios que determinen su efecto a largo plazo.
- Otros agentes farmacológicos: El uso de colestiramina, glucocorticoides y fenobarbital no previene el desarrollo de colestasis asociada a NPT en niños^{46,47}.
- Procedimiento quirúrgicos que mejoren el flujo biliar: Se ha observado que los pacientes que tienen colestasis asociada a NPT refractaria a tratamiento conservador, principalmente prematuros, mejoran tras la realización de colecistectomía e irrigación del tracto biliar. Durante la colangiografía transoperatoria que demuestra anatomía normal se ha observado la presencia de lodo biliar que conlleva a anomalía de la excreción biliar así como alteración en la motilidad de los conductos biliares. Un estudio realizado en nueve pacientes prematuros con colestasis asociada a NPT refractaria a tratamiento conservador, demostró mejoría posterior a la irrigación del tracto biliar⁴⁸.
- Transplante de intestino delgado y hepático como terapia final en niños que tienen síndrome de intestino corto o disfunción intestinal grave que requieren NPT prolongada. La enfermedad hepática asociada a NPT progresa a falla hepática irreversible si no es posible suspender NPT y administrar nutrición enteral completa por lo que en este tipo de pacientes se les puede ofrecer transplante intestinal y hepático^{49,50}.

- **Ciclado de la NPT:** No hay suficientes reportes en la literatura sobre su efecto terapéutico en niños con colestasis asociada a la administración prolongada de NPT; sin embargo, en los estudios realizados, el tiempo de ciclado fue muy corto⁵¹. Nuestra experiencia con un número reducido de pacientes que presentaron colestasis asociada a NPT, mostró que el ciclado de la misma fue capaz de disminuir los niveles séricos de bilirrubina directa, aún en el caso con más días de administración de NPT continua antes del ciclado (298 días)⁵².

La NPT ciclada es la técnica de infusión de una nutrición intravenosa en menos de 24 hrs. Durante un periodo, diurno o nocturno, se interrumpe la infusión por un número de horas, las líneas son heparinizadas y bloqueadas, dejando al paciente libre^{53,54}. El ciclado de la NPT mejora la calidad de vida al permitir un periodo libre de terapia intravenosa de 12 horas o más. De esta manera se puede favorecer la administración de la nutrición parenteral en el hogar e incrementar la actividad física⁵⁵.

La nutrición parenteral cíclica se ha utilizado de manera satisfactoria en niños menores de 6 meses de edad para manejo ambulatorio, aunque hay que tomar en cuenta la escasa capacidad de los lactantes para tolerar el ayuno⁵⁶.

Ventajas: Hasta ahora reportadas con el uso de la NPT ciclada incluyen:¹⁸

- Prevención o tratamiento de infiltración grasa del hígado inducida por NPT continua.
- Prevención o tratamiento de deficiencia de ácidos grasos.
- Incremento o mantenimiento de albúmina sérica a partir de calorías de lípidos que son la fuente principal de energía para la síntesis proteica visceral.
- Prevención de hiperinsulinismo de NPT continua.
- Prevención de lipogénesis.
- Prevención de la obtención de energía a expensas de síntesis de triglicéridos lo cual incrementa el cociente respiratorio.

La administración ciclada de NPT es un método seguro que se puede utilizar de manera satisfactoria en pacientes de transplantados de médula ósea, en tratamiento con radioquimioterapia y en lactantes menores de 6 meses debido a que no hay evidencia clínica ni metabólica de alteraciones durante el ciclado⁵⁷⁻⁶⁰.

Si bien, la NPT ciclada no es efectiva como la NPT convencional en incrementar la masa corporal en adultos hipermetabólicos, en pacientes que reciben esteroides o radioterapia, lleva a una ganancia equivalente de la proteína visceral, pero con menor ganancia en los depósitos de agua y grasa, esto puede ser debido a que durante la fase de paso rápido del régimen cíclico, la oxidación de los lípidos se incrementa y la oxidación de los carbohidratos disminuye constantemente, mientras que durante la NPT continua, los pacientes utilizan mayormente a los carbohidratos y consecuentemente no oxidan a los lípidos⁶¹. Se ha observado

ritmo circadiano en el uso de la glucosa y grasas con la NPT ciclada pero no con NPT continua. Con la interrupción aguda de NPT continua en pacientes pediátricos, se ha observado hipoglucemia profunda por lo que se recomienda una disminución paulatina de la infusión de glucosa antes de la interrupción intravenosa, sobre todo en menores de tres años ⁶².

Se han estudiado las características de ritmo circadiano (acrofase, amplitud) para colesterol sérico total, ácidos grasos libres, triglicéridos, lipoproteína, apoproteínas A y B, glucosa y proteínas totales en pacientes pediátricos de 8-38 meses hospitalizados, alimentados con 12 hrs de NPT nocturna incluyendo lípidos, pacientes alimentados con nutrición enteral continua durante 24 hrs y pacientes alimentados con tres comidas al día que sirvieron como controles. Se encontraron ritmos circadianos para colesterol total, triglicéridos, ácidos grasos libres, lipoproteínas, apoproteínas y proteínas totales tanto en el grupo de pacientes alimentado con NPT como en el grupo control; los ritmos para apolipoproteína B y glucosa solo se encontraron en pacientes alimentados con NPT, en pacientes alimentados por vía enteral, los ritmos se detectaron para proteínas totales, glucosa y triglicéridos únicamente. Por lo que se concluyó que la administración de NPT ciclada de manera nocturna es bien tolerada tanto metabólica como cronobiológicamente debido a que no se observaron cambios significativos entre los diferentes grupos ⁶³.

Para iniciar el ciclado de NPT los pacientes deben contar con un catéter venoso central y estar metabólicamente estables, libres de infección, con evidencia de incremento ponderal durante por lo menos 2-4 días en régimen de NPT continua ⁶⁴.

Indicaciones: Todos aquellos casos en los cuales se requiera la utilización de NPT prolongada en el hospital o en el hogar ⁶².

- Síndrome de intestino corto
- Enteritis por radiación
- Malabsorción
- Pseudo-obstrucción intestinal crónica
- Diarrea intratable

Contraindicaciones:

- Pacientes con requerimientos hídricos mayores a 3,500 ml/día o con inadecuada tolerancia de flujo elevado de líquidos ⁶¹.
- Pacientes en estado crítico, debido a:
 - 1- Desequilibrio hidroelectrolítico y ácido base, difíciles de corregir durante la administración de NPT ciclada: No deberá indicarse el ciclado hasta no haberse corregido la alteración que presente.
 - 2- Resistencia a la insulina, la cual provoca intolerancia de las altas cargas de glucosa asociadas a NPT ciclada ⁶¹.

Complicaciones

Las complicaciones de ciclado de NPT son similares a aquellas que se presentan con NPT continua, sin embargo, pueden disminuir la incidencia de hepatomegalia y disfunción hepática así como la incidencia de deficiencia de ácidos grasos esenciales en niños ⁵¹.

Se han publicado complicaciones relacionadas a catéter y metabólicas pero, la relación entre la frecuencia de estas y el proceso de alimentación parenteral ciclada no está bien definido ⁵¹.

En la literatura no existen, hasta el momento, datos que apoyen que el uso de la NPT ciclada mejora la colestasis asociada a NPT prolongada así como tampoco estudios destinados a evaluar su utilidad en la prevención de la misma.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Es útil el ciclado de la NPT para prevenir la colestasis asociada a su administración prolongada?

JUSTIFICACIÓN

La colestasis es una complicación muy frecuente (30-70%) del uso prolongado de NPT ¹³. Una vez instalado el daño hepático se deberá, idealmente, interrumpir la administración de la misma con la finalidad de detener su progresión. No obstante, esto es prácticamente imposible en pacientes con patología intestinal que dependen del uso prolongado de la NPT para mantenerse con vida. Con la finalidad de disminuir el daño hepático asociado al uso prolongado de NPT, hemos utilizado la técnica de ciclado de NPT conjuntamente con estimulación enteral temprana progresiva, para tratar la colestasis secundaria a la misma, logrando un descenso en los niveles séricos de bilirrubina directa sin llegar a su normalización. A partir de entonces, comenzamos a utilizar el ciclado de la NPT como medida preventiva; no obstante, desconocemos hasta el momento los resultados de esta práctica.

OBJETIVO

- 1) Determinar si es posible evitar el desarrollo de colestasis asociada a NPT mediante el ciclado de la misma en forma preventiva asociada a administración de estimulación enteral temprana progresiva.
- 2) Determinar si con este tratamiento es posible mantener un estado nutricional normal.

HIPÓTESIS

El ciclado de la NPT asociado a estimulación enteral temprana progresiva, evita el desarrollo de colestasis en niños y permite mantener al paciente en un estado nutricional normal.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio retrospectivo en el que se realizará revisión de los expedientes clínicos correspondientes a los pacientes que recibieron NPT ciclada en el Hospital Infantil de México, "Federico Gómez" en el período comprendido entre enero de 1999 y junio del 2004.

Criterios de inclusión:

- 1- Expedientes de todos los pacientes que recibieron NPT ciclada durante al menos dos semanas, en el HIM en el período mencionado.

Criterios de exclusión:

- 1- Expediente incompleto
- 2- Colestasis antes de iniciar ciclado.

VARIABLES:

Variables poblacionales:

-Edad (meses)

-Género (M/F)

-Peso (kg)

-Talla (cm)

-Estado nutricional: tomando en cuenta la clasificación de Waterlow:

- Eutrófico: T/E > 95% y P/T > 90%
- Desnutrición aguda: T/E > 95% con déficit de peso/talla
Grado leve: P/T 90-81%
Grado moderada: P/T 80-71%
Grado grave: P/T < 70%
- Desnutrición crónica agudizada: T/E < 95% con déficit de P/T
Grado leve: P/T 90-81 %
Grado moderada: P/T 80-71 %
Grado grave: P/T < 70%
- Desnutrición crónica compensada: T/E < 95% y P/T > 90%

- **Enfermedad de base:** Diagnóstico establecido por el que se requiere administración prolongada de NPT.
- **Número de ciclados:** número de veces que se cicló la NPT en cada paciente.
- **Suspensión de ciclado:** Causa que motivó la interrupción de cada ciclado.
- **Estimulación enteral antes del ciclado (SI/NO):** inicio de administración enteral de pequeñas cantidades de fórmula para estimular trofismo intestinal antes de iniciar ciclado.
- **Número de días de estimulación enteral antes del ciclado:** Cantidad de días de administración de alimentación enteral antes de recibir ciclado de NPT.
- **Estimulación enteral después del ciclado (SI/NO):** inicio de administración enteral de pequeñas cantidades de fórmula para estimular trofismo intestinal después de haber iniciado el ciclado.
- **Número de días sin estimulación enteral después del ciclado:** Cantidad de días sin administración de alimentación enteral luego de haber iniciado el ciclado de NPT.
- **Tiempo de administración de la NPT continua antes del ciclado:** Número de días de administración de NPT continua antes de iniciar el ciclado.
- **Nº de horas cicladas:** Número máximo de horas de suspensión de infusión de NPT.
- **Alteraciones metabólicas secundarias a NPT ciclada (SI/NO):** detección de complicaciones metabólicas asociadas al uso de NPT ciclada que condicionen suspensión del ciclado (hipoglucemias, hiperglucemias, acidosis metabólica, sobrecarga de volúmen).
- **Nº de días con NPT en total:** Número de días de administración de NPT continua + NPT ciclada.

Variables de evolución:

Colestasis: Incremento en bilirrubina directa por arriba de 2 mg/dl

- Desarrollo de colestasis (SI/NO):
- Tiempo de desarrollo de colestasis: número de días de uso de NPT ciclada hasta que desarrolló la colestasis.

- Duración de la colestasis (días): tiempo en días en que permaneció con colestasis.

Daño hepatocelular: Incremento en aminotransferasas séricas.

- Transaminasemia (SI/NO): elevación de aminotransferasas mayor de dos veces su valor máximo normal (TGO = 50 UI/L; TGP = 40 UI/L)
- Tiempo en el que desarrolló la transaminasemia (días): número de días después de iniciado el ciclado en el que se registró el aumento de aminotransferasas.
- Duración de la transaminasemia: número de días que permanecieron elevadas las aminotransferasas.

Otras alteraciones (SI/NO): presencia de:

- Litiasis biliar
- Colecistitis
- Lodo biliar

Repercusión en el estado nutricional:

- Desnutrición durante el ciclado (SI/NO): pérdida del 10% o más del peso para la talla durante la administración de NPT ciclada.
- Porcentaje de Incremento en la relación P/T: % de incremento en la relación P/T durante el ciclado.
- Recuperación nutricional durante el ciclado (SI/NO): incremento de por lo menos un 10% en la relación P/T en el paciente previamente desnutrido al finalizar el tratamiento con NPT ciclada.

RESULTADOS

Se revisaron 13 expedientes de pacientes con nutrición parenteral ciclada de los cuales se excluyeron 6 pacientes, 1 por no tener expediente completo y 5 por presentar colestasis antes del ciclado.

De los 7 pacientes incluidos en el estudio 4 fueron niños y 3 niñas con rango de edad de 1-10 meses al inicio del ciclado. Seis pacientes tuvieron diagnóstico de síndrome de intestino corto y uno diarrea intratable.

El tiempo medio de administración de NPT continua antes del ciclado fue de 44.3 días (rango:14-78).

El número de ciclados por paciente varió de 2 a 10. Los pacientes recibieron en promedio 127 días de ciclado (rango: 49-256). El promedio de horas alcanzadas sin NPT durante el ciclado fue de 8 (rango: 6-10).

El tiempo medio de administración de NPT (continua + ciclada) fue de 335 (rango: 75-699)

Cuatro pacientes tuvieron estimulación enteral antes del ciclado, con un promedio de 42 días (rango: 26-51). Los dos pacientes restantes, no tuvieron estimulación enteral antes de iniciar el ciclado por intolerancia. Uno de ellos inició con estimulación enteral después de 144 días de iniciado el ciclado y el otro después de 414 días.

Ningún paciente presentó complicaciones metabólicas secundarias al ciclado de NPT. A excepción de dos ciclados, que fueron interrumpidos por oclusión intestinal secundaria a bridas en un paciente, y neumonía nosocomial en otro, el motivo de suspensión de NPT ciclada fue infección relacionada al catéter en todos los casos [tabla 1].

Ningún paciente presentó colestasis después de recibir NPT ciclada [tabla 2].

Se documentó daño hepatocelular manifestado por elevación sérica de aminotransferasas en tres pacientes antes de iniciar el ciclado de la NPT, lo cual coincidió con sepsis y por lo tanto, interrupción del ciclado en todos los casos. En dos pacientes se evidenció normalización y en uno descenso de los valores séricos al ciclar nuevamente la NPT [Tabla 2].

Ningún paciente presentó deterioro del estado nutricional como resultado del uso de NPT ciclada [Tabla]. Al inicio del ciclado, cuatro pacientes estaban eutróficos, dos presentaron desnutrición crónica agudizada leve y otro desnutrición crónica compensada.

Después del tratamiento con NPT ciclada, los 4 pacientes previamente eutróficos continuaron igual y los tres restantes presentaron mejoría de su estado nutricional: los dos niños con desnutrición crónica agudizada quedaron con desnutrición crónica compensada y el que inició con desnutrición crónica compensada continuó con desnutrición crónica compensada pero con mejoría de talla para la edad (de 86.3% al 93%).

DISCUSIÓN

Existe amplia evidencia en la literatura sobre el papel que tiene la administración de NPT prolongada en el desarrollo de colestasis en niños. Nosotros hemos documentado inicio de colestasis asociada al uso prolongado de NPT continua en un tiempo promedio de 135 días (rango: 29-298) [tabla 4]⁵². Aunque se han reportado varios estudios en adultos y pocos en niños, acerca de la utilidad del ciclado de la NPT en diversas patologías, estos fueron enfocados al manejo ambulatorio de los pacientes. Hasta el momento no se ha documentado su utilidad para disminuir el daño hepático causado por la administración prolongada de NPT y menos aún, para evitar el desarrollo del mismo.

En un trabajo de tesis realizado en hospital infantil de México Federico Gómez⁵² se intentó demostrar que el ciclado de NPT es útil como tratamiento para la colestasis asociada. A pesar de observarse una franca tendencia a la disminución en los niveles séricos de bilirrubina directa, no se pudo lograr la normalización de las mismas [Tabla 5]. Esto pudo deberse al tamaño de la muestra y por otra parte, a la interrupción temprana del ciclado (tiempo promedio: 12 días; rango: 4-25) debido al desarrollo de complicaciones no relacionadas con el ciclado de la NPT [Tabla 4]. A partir de dicha experiencia, nuestra conducta ha sido la de iniciar NPT ciclada en cada paciente con requerimiento de NPT prolongada, una vez alcanzados los parámetros máximos, antes del desarrollo de colestasis.

El presente trabajo está destinado a evaluar los efectos de tal intervención. Si bien la muestra continúa siendo pequeña, debido al escaso número de pacientes que dependen de NPT por tiempos prolongados, observamos claramente que ninguno presentó colestasis durante los ciclados a pesar de haber estado sometidos a tratamiento con NPT por periodos muy extensos (promedio: 335 días; rango: 75-699) [tabla 1]. Es probable que al efecto benéfico del ciclado se haya sumado la administración de estimulación enteral temprana, la cual sabemos favorece el drenaje biliar además de inhibir el sobrecrecimiento bacteriano. No obstante, en dos casos se evitó el desarrollo de colestasis aún sin haber recibido estimulación enteral durante periodos prolongados (144 y 414 días respectivamente) por lo que es probable que en los casos en los cuales no exista tolerancia a la estimulación enteral, la administración de NPT ciclada como única medida, sea suficiente para evitar el desarrollo de colestasis.

Si bien en tres casos se documentó elevación de aminotransferasas séricas, estos incrementos se relacionaron claramente con eventos de sepsis e interrupción del ciclado. La normalización (casos 1, 3 y 6) y el descenso (caso 2) de los valores enzimáticos con el reinicio del ciclado [Tabla 2], apoyan el concepto de que el daño hepatocelular fue condicionado por el uso de NPT continua y que el ciclado de la misma fue de utilidad para disminuirlo.

Considerando que los cuatro pacientes que iniciaron el tratamiento siendo eutróficos, presentaron el mismo estado nutricional al final y que, los que comenzaron con algún estado de desnutrición, mejoraron, se puede afirmar que el uso de NPT ciclada, además de no repercutir negativamente en el estado nutricional de los niños, permite la recuperación nutricional de los mismos.

Si bien la población es pequeña, es muy llamativo que ninguno de los pacientes haya desarrollado colestasis a pesar del tiempo tan prolongado de administración de NPT.

Dada el bajo número de pacientes que dependen de nutrición parenteral prolongada a nivel institucional de manera individual, sería de gran utilidad realizar un estudio prospectivo multicéntrico.

CONCLUSIONES

La administración de NPT ciclada previene el desarrollo de colestasis en niños dependientes de NPT prolongada permitiendo un crecimiento adecuado y favoreciendo la recuperación nutricional.

TABLAS

TABLA 1. Edad, características del ciclado y estimulación enteral en cada paciente.

PACIENTES	1	2	3	4	5	6	7
EDAD (MESES)	3	9	0.5	10	1	1	3
DÍAS DE NPT CONTINUA ANTES DE CICLADO	78	47	48	54	14	25	27
No. DE CICLADOS	10	6	5	3	2	3	3
DÍAS DE CICLADO	256	76	69	173	49	139	48
HORAS DE CICLADO PROMEDIO	8	8	10	8	6	7	6
TOTAL DE DÍAS CON NPT	699	436	486	336	110	233	75
DÍAS DE ESTIMULACIÓN ENTERAL ANTES DEL CICLADO	0	47	44	26	0	51	26
DIAS INICIO ESTIMULACIÓN ENTERAL DESPUÉS DE INICIADO EL CICLADO	144	0	0	0	414	0	0
MOTIVO DE SUSPENSIÓN DE CICLADOS	IRC	IRC OI	IRC	IRC	IRC NN	IRC	IRC

IRC: INFECCIÓN RELACIONADA A CATÉTER.

OI: OCLUSIÓN INTESTINAL.

NN: NEUMONÍA NOSOCOMIAL.

TABLA 2. Valores de laboratorio en cada paciente antes y después de cada ciclado

PAC	No. CICLADO	BT (mg%)		BD (mg%)		BI (mg%)		TGO (UI/L)		TGP (UI/L)	
		ANT	DES	ANT	DES	ANT	DES	ANT	DES	ANT	DES
1	1	0.90	0.20	0.00	0.10	0.90	0.10	102	32	89	24
	2	2.00	3.00	1.00	1.00	1.00	0.20	32	34	24	28
	3	0.40	0.50	0.20	0.20	0.20	0.30	36	38	42	40
	4	0.30	0.50	0.10	0.20	0.20	0.30	28	33	32	31
	5	1.70	1.90	0.30	0.20	1.40	1.70	38	34	42	38
	6	1.70	1.60	0.20	0.20	1.50	1.40	36	42	42	48
	7	0.80	0.90	0.20	0.40	0.60	0.50	28	32	36	38
	8	1.60	0.90	0.80	0.40	0.80	0.50	32	32	39	42
	9	0.80	0.90	0.20	0.40	0.60	0.50	28	32	39	40
	10	0.60	0.40	0.40	0.20	0.20	0.20	30	32	34	35
2	1	0.44	0.29	0.70	0.08	0.40	0.20	30	31	15	41
	2	0.16	0.30	0.70	0.10	0.10	0.20	27	33	19	45
	3	0.52	0.82	0.12	0.60	0.40	0.22	306	60	352	122
	4	0.23	0.33	0.09	0.17	0.10	0.20	66	53	42	62
	5	0.32	0.50	0.09	0.20	0.20	0.40	29	37	27	48
	6	0.50	0.23	0.28	0.09	0.20	0.10	227	66	224	92
3	1	0.24	0.3	0.12	0.0	0.1	0.3	28	44	37	27
	2	0.3	0.2	0.1	0.1	0.2	0.1	48	36	44	32
	3	0.6	0.4	0.4	0.2	0.2	0.2	32	36	28	32
	4	0.6	0.4	0.2	0.1	0.4	0.3	56	43	122	33
	5	0.3	0.2	0.1	0.0	0.2	0.2	53	36	31	28
4	1	0.40	0.60	0.20	0.10	0.20	0.50	43	42	39	36
	2	1.20	0.80	0.60	0.40	0.60	0.40	33	42	28	31
	3	0.80	0.90	0.60	0.50	0.20	0.40	33	51	48	46
5	1	0.44	0.30	0.14	0.10	0.30	0.20	45	32	47	47
	2	3.00	0.40	1.00	0.10	2.00	0.30	64	38	59	33
6	1	0.60	0.30	0.00	0.00	0.60	0.30	55	49	98	43
	2	0.40	0.20	0.10	0.00	0.30	0.20	38	42	29	28
	3	1.30	0.90	0.80	0.40	0.50	0.50	48	46	32	31
7	1	0.30	0.40	0.00	0.10	0.30	0.30	32	28	27	30
	2	0.50	0.80	0.10	0.20	0.40	0.60	34	29	26	29
	3	0.30	0.80	0.10	0.30	0.20	0.50	32	38	27	38

PAC= Pacientes. BT= bilirrubina total. BD= bilirrubina directa. BI= bilirrubina indirecta.
 TGO= transaminasa glutámico-oxalacética TGP= transaminasa glutámico-pirúvica
 ANT= antes del ciclado DES= después del ciclado
En negrita valores superiores dos veces al máximo normal

TABLA 3. ESTADO NUTRICIO ANTES Y DESPUÉS DEL TRATAMIENTO.

ESTADO NUTRICIO	N° PACIENTES ANTES	N° PACIENTES DESPUES
EUTRÓFICO	4	4
DESNUTRICIÓN CRÓNICA AGUDIZADA LEVE	2	0
DESNUTRICIÓN CRÓNICA COMPENSADA	1	3
TOTAL	7	7

TABLA 4. EVOLUCIÓN DEL ESTADO NUTRICIO DE CADA PACIENTE.

PACIENTES	1		2		3		4		5		6		7	
ESTADO NUTRICIO	A	D												
EUTRÓFICO	*	*			*	*	*	*	*	*				
DESNUTRICIÓN CRÓNICA AGUDIZADA LEVE			*										*	
DESNUTRICIÓN CRÓNICA COMPENSADA				*							*	*		*

A: Antes; D: Después

TABLA 5. Días máximos de ciclado en cinco pacientes.

PACIENTE	EDAD (MESES)	DÍAS DE NPT CONTINUA	DÍAS DE CICLADO	HORAS DE CICLADO	MOTIVO DE SUSPENSIÓN DE CICLADO DE NPT
1	2.4	29	11	6	TROMBOSIS DE VENA CAVA SUPERIOR
2	9	222	4	2	HIPOGLUCEMIA SINTOMATICA SEPSIS POR CANDIDA
3	168	52	8	8	SEPSIS RELACIONADA A CATETER
4	7	74	12	8	SEPSIS RELACIONADA A CATETER
5	3.7	298	25	8	SEPSIS-NEUMONIA INTRAHOSPITALARIA HIPERGLUCEMIA-POLIURIA

** TRABAJO DE TESIS REALIZADO EN HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO "FEDERICO GOMEZ" EN 1998⁵²

TABLA 6. Valores séricos de los cinco pacientes que recibieron NPT ciclada antes y después de la misma*

PACIENTES	BD		BI		BT		TGO		TGP	
	A	D	A	D	A	D	A	D	A	D
1	9.1	5.3	5.6	6.7	14.7	12.0	166	37	125	36
2	13.5	8.6	8.5	6.8	22.0	15.4	116	71	124	67
3	2.7	1.8	4.1	0.9	6.8	2.7	57	37	38	34
4	2.4	1.5	1.7	3.4	4.1	4.9	150	49	97	42
5	1.5	0.1	1.4	0.5	2.9	0.6	31	29	18	56

*** TRABAJO DE TESIS REALIZADO EN HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO "FEDERICO GOMEZ" EN 1998⁵²

BIBLIOGRAFÍA

1. Dudrick Sj, Wilmore Dw, Vars HM, et al.
Long term Parenteral Nutrition With Growth, Development and Positive Nitrogen Balance.
Surgery 1968;64:134-42
2. Wilmore Dw, Dudricks Sj.
Growth and development of an infant receiving all Nutrients Exclusively By Vein.
Jama 1968;203:860-4.
3. Charles Friel and Bruce Bistrain
Cycled Total Parenteral Nutrition: is it more effective?.
Am J Clin Nutr 1997; 65:1078-9.
4. Fleming CR.
Hepatobiliary complications in adults receiving nutrition Support.
Dig Dis 1994;12: 191-198
5. Quiqley EM, March MN, Shaffer JL, Marlein RS.
Hepatobiliary complications of total parenteral nutrition.
Gastroenterology 1993; 104: 286-301.
6. M. Angelico and P. Della Guardia.
Review Article: hepatobiliary complications associated with total parenteral nutrition.
7. Bowyer B and others
Does Long-Term Home Parenteral Nutrition in Adult Patients Cause Chronic Liver Disease?
Journal of Parenteral Enteral Nutrition 1985;9:11-17
8. Beale EF. And Others
Intrahepatic Cholestatic Associated With Parenteral Nutrition in Premature Infants
Pediatrics 1979;64: 342-47.
9. Touloukian RT, Seashore Jh.
Hepatic Secretory Obstruction With Total Parenteral Nutrition in Infants.
Journal of Pediatric Surgery 1975;10: 353-360.
10. Erlinger S.
Les consequences hepatices et biliares de l'alimentación parenterale.
Gastroenterol Clin Biol. 1982;6: 671-672.

11. Baker A. Rosenberg IH,
Hepatic complications of total parenteral nutrition.
Am J Med 1987; 82:489-497.
12. Peden VH, Witzleben CL, Skelton MA.
Total Parenteral Nutrition
Journal of Pediatric, January 1971;78 (1):180-1
13. By A Kubota, T. Yonekura, M. Hoki, H. Oyanagi, H. Kawahara, M. Yagi, K. Imura, Y. Liboshi, K. Wasa, S. Kamata, and A. Okada, Osaka Japan.
The Parenteral Nutrition- Associated Intrahepatic Cholestasis in Infants : 25 year's of experience.
Journal of pediatrics surgery July 2000; 35 (7): 1049-51.
14. Melanie Burstyne, RD, and Gordon L. Jensen, MD. PhD.
Abnormal Liver Functions as a Result of Total Parenteral Nutrition in a Patient With Short-Bowel Syndrome.
Nutrition 2000; 16: 1090-92.
15. Balistreri WF., Heubi JE., Suchy FJ.,
Immaturity of the enterohepatic circulation in early life: Factors Predisposing to physiologic Maldigestion and Colestasis.
J Pediatric Gastroenterology and Nutrition 1983;2: 346-354.
16. Levinson S and others.
Comparison of Intraluminal and Intravenous mediators of Colonic Response to Eating.
Dig Disease Sci 1985; 30:33-39
17. Meguid MM and others.
Amelioration of metabolic complications of conventional parenteral nutrition: a prospective randomized study.
Arch surgery 1984;119:1294-1298
18. Loery SF, Brennan MF
Abnormal liver function during parenteral nutrition: relation to infusion excess.
Journal Surg Res 1979;26: 300-307.
19. Kubota A. and others.
Hiperbilirrubinemia in neonates associated with total parenteral nutrition.
J Parenteral Enteral Nutrition, 1988; 602-606.

20. Vileisis R, Inwood RJ, Hunt CE

Prospective controlled study of parenteral nutrition associated cholestasis jaundice: Effect of protein intake.

Journal of paediatrics, 1980; 96: 21-27

21. Merrit RJ and others

Cholestasis effect of intraperitoneal administration of tryptophan to suckling rats pups.

Pediatrics Res 1984; 18: 904-907.

22. Howard D, Thompson DF

Taurina an essential aminoacid to prevent cholestasis in neonates?

Ann Pharmacother 1992; 26: 1390-1392.

23. Heird WC and others

Aminoacid mixture designed to maintain normal plasma aminoacid patterns in infants and children requiring parenteral nutrition.

Pediatrics 1987; 80: 401-408.

24. Grant JP and others:

Serum Hepatic Enzyme and Bilirubin Elevations During Total Parenteral Nutrition.

Surg Gynecol Obstet 1977;145: 573-580.

25. Whittington PF:

Cholestasis Associated With Total Parenteral Nutrition in Infants.

Hepatology 1985; 5: 693-696

26. Glasgow JFT:

Evaluation of Liver Function. In: Chandra RK, editor: The Liver and Biliary System in Infants and Children.

Edinburgh, 1979, Churchill Livingstone, 80-123.

27. Naji AA, Andreson FH

Sensitivity and specificity of liver function tests in the detection of parenteral nutrition associated cholestasis.

Journal of parenteral enteral nutrition 1985; 9: 307-308

28. Cartledge PH, Rutter N.

Gamma-glutamyl transferase in the new born.

Early Hum Dev 1987;15:213-216.

29. Sax HC and others

Hepatic steatosis in total parenteral nutrition: failure of fatty infiltration to correlate with abnormal serum hepatic enzyme levels.

Surgery 1984;100:697-704.

30. Merrit RJ:

Cholestasis associated with total parenteral nutrition

Journal of pediatric gastroenterology and nutrition 1986;5: 9-22.

31. Golfe RR, Allsop JR, Burke JF.

Glucose metabolism in man: response to intravenous glucose infusion.

Metabolism, 1979;28: 210-220.

32. Colomb V and other

Parenteral nutrition –associated liver disease in children: natural history and prognosis.

Clin Nutr 1999; 18 (1): 36.

33. Dunn L and Others

Beneficial Effects of Early Hypocaloric Enteral Feeding on Neonatal Gastrointestinal Function: Preliminary Report Of a Randomized Trial.

Journal of Pediatric 1988;112:622-629

34. Bierseth CL

Minimal Enteral Feedings

Clin Perinatol 1995; 22:195-205

35. Cohen IT, Meunier KM, Hirsh MP

The Effects Of Enteral Stimulation on Gallbladder Bile During Total Parenteral Nutrition In Neonatal Piglet

Journal Of Pediatric Surgery 1990;25:63-67

36. Kucas A. Blom SR, Aynsley-Green A.

Metabolic and Endocrine Consequences of Depriving Preterm Infants Of Enteral Nutrition.

Acta Paediatr Scand 1983;72:245-249

37. Rodgers BM and others

Intrahepatic cholestasis with parenteral alimentation.

Am j surg 1976; 131:149-155.

38. Dahms BB, Halpin TC

Serial liver biopsies in parenteral nutrition- associated cholestasis of early infancy.

Gastroenterology 1981; 81:136-144

39. Moss RL Amii LA

New approaches to understanding the etiology and treatment of total nutrition associated cholestasis.

Sem Pediatr Surg 1999; 8 140-147.

40. Demircan M and others

The effects of acetylsalicylic acid, interferon alfa, and vitamin E on prevention of parenteral nutrition-associated cholestasis: an experimental study.

Journal of pediatric gastroenterology nutrition 1999; 28:291-295.

41. Nussinovitch M and others

The choleric effect of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in total parenteral nutrition associated cholestasis.

Isr J med Sci 1996; 32:1262-1264.

42. Doty JE and others

Cholecystokinin prophylaxis of parenteral nutrition induced liver disease.

Ann Surg 1985;201:76-80.

43. Spagnuolo M and others

Ursodeoxycholic acid for the treatment of cholestasis in children on long-term parenteral nutrition: a pilot study.

Gastroenterology 1996;111(3): 716-719.

44. Capron JP and Others

Metronidazole in Prevention of Cholestasis Associated With Total Parenteral Nutrition.

Lancet 1983;1:446-447

45. Lambert JR, Thomas SM

Metronidazole Prevention of Serum Liver Abnormalities During Total Parenteral Nutrition.

Journal Parenteral Enteral Nutr 1985;9:501-503

46. Levy JS and Others

Prolonged Neonatal Cholestasis: Bile Acid Pattern And Response to Cholestyramine

Mount Sinai J med 1979;46:

47. Gleghorn EE and Others

Phenobarbital Does not Prevent Total Parenteral Nutrition- Associated Cholestasis in Non Infected Neonates

J Parenteral Enteral Nutrition 1986;10:282-283

48. Rintala R. And Others

Surgical Treatment of Intractable Cholestasis Associated With Total Parenteral Nutrition In Premature Infants.

J Pediatric Surg 1993;25:351-352

49. Cooper A and Others

Resolution of Intractable Cholestasis Associated With Total Parenteral Nutrition Following Biliary Irrigation

J Pediatr Surg 1985;20:772-774

50. Kelly DA

Liver Complications of Pediatric Parenteral Nutrition Epidemiology

Nutrition, 1998; 14: 153-157

51. Claude Matuchansky, Bernard Messing.

Cyclical Parenteral nutrition.

The Lancet 1992;340:588-592.

52. Enrique Rafael Ortiz García.

Nutrición Parenteral Ciclada para el Manejo de Colestasis Por Nutricional Parenteral Continua, Experiencia de 6 años en el hospital infantil de México.

Trabajo de Tesis. T624; 1998.

53. Collier S., Ceough, Hendricks K., Caballero B.

Use of cyclic Parenteral Nutrition in Infants less than 6 Months of age.

Nutrition in clinical practice april 1994;9 (2):65-8

54. Steven L. Werlin, David Wyatt, Bruce Camita.

Effect of abrupt discontinuation of high glucosa infusion rates during parenteral nutrition.

The journal of pediatrics 1994; 124 (3): 441-444

55. **Cyclic Parenteral Nutrition.**

Editorial Comments.

Nutrition 1997; 13:46-47.

56. Guo-Hao Wu, Zhao-Han Wu, Zhao Guang Wu

Bowel patients effects of bowel rehabilitation and combined tropic therapy on intestinal adaptation in short.

The world Journal of gastroenterology 2003;9 (11):2601-04

57. Reed MD, Lazarus HM, Hersig RH Halpin TC Jr, Gross S, Husak MP.

Cyclic Parenteral Nutrition during Bone Marrow Transplantation in Children.

Cancer. 1983 Mayo 1; 51(9): 1563-70

58. Joyeux H, Dubois JB, Solassol C, Pujol H.

Cyclic Intermittent parenteral Nutrition. The first Adyuvant therapy for radio-chemotherapeutic combinations in advanced ovarian tumors.

Prog Clin Biol Res 1983;132D:171-8

59. Reed MD, Halpin TC Jr, Herzig RH Gross S.
Cyclic parenteral nutrition during allogenic bone marrow transplantation.
Journal of parenteral enteral nutrition 1981 jan-feb; 5(1):37-9
60. Collier S, Crough J, Hendricks K, Caballero B.
Use of cyclic parenteral nutrition in infants less than 6 months of age.
Nutr Clin Pract 1994, april;9 (2): 65-8
61. Messing B, Pontal Pj, Bernier JJ.
Metabolic Study During Ciclyc total parenteral nutrition in adults patients with and without corticosteroid induced hypercatabolism: comparision with standar total parenteral nutrition.
J. parenteral enteral nutrition 1983; 7:21-25.
62. Just B Darmaun D, Rongier M, Camillo E.
Comparison of sustrate utilization by indirect calorimetry duryng cyclic and continous total parenteral nutrition.
Am J Clin Nutr 1990;51: 107-11
63. Matuchansky C, Fabre J, Guillard O, Morichau-Beauchant M, Reinberg A.
Effects of Cyclic (nocturnal) total parenteral nutrition and continous enteral nutrition on circadian rhythms of blood lipids, lipoproteins and apolipoproteins in humans.
Am J Clin Nutr 1985 Apr; 41 (4): 727-34.
64. Faubion WC, Baker WL et al.
Cyclic TPN for Hospitalized pediatric patients.
Nutritional support services 1981;1 (24)