



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

FACULTAD DE MEDICINA

División de Estudios de Posgrado

**FUNCIÓN HEPÁTICA CON DOS DIFERENTES EMULSIONES
LIPÍDICAS EN NUTRICIÓN PARENTERAL EN RECIÉN
NACIDOS CON MALFORMACIONES INTESTINALES.**

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA
EN LA ESPECIALIDAD DE:**

N E O N A T O L O G Í A

PRESENTA :

Dr. Daniel Varela Valenzuela

DIRECTOR DE TESIS

Dra. Elvia Patricia Concha González

ASESORA EXPERTA

M. C. Froylán Eduardo Hernández Lara González

ASESOR METODOLOGICO

M. C. Elizabeth Ruiz Gutiérrez.

ASESORA METODOLOGICA EXTERNA



Ciudad Universitaria, Cd. Mx., 2019



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.

AGRADECIMIENTOS.

A mi esposa Angie por tu amor y apoyo incondicional.

A mi hijo Leo por ser mi mejor inspiración.

A mi familia por creer en mí.

A mis maestros y compañeros por la paciencia, confianza, experiencia y conocimiento compartido.

A mis pacientes y sus familias, por ayudarme a crecer y aprender juntos.

INDICE

1. ANTECEDENTES	4
1.1 ANTECEDENTES GENERALES.....	4
1.1.1 GENERALIDADES DE NUTRICIÓN PARENTERAL.....	4
1.1.2 INDICACIONES DE NPT.....	5
1.1.3 COMPONENTES DE LA NPT.....	6
1.1.4 MONITORIZACIÓN DE LA NPT.....	7
1.1.5 FISIOLÓGÍA DE LOS LÍPIDOS.....	9
1.2 ANTECEDENTES ESPECÍFICOS.....	11
1.2.1 ENFERMEDAD HEPÁTICA POR NUTRICIÓN PARENTERAL.....	11
1.2.2 EMULSIONES DE LÍPIDOS EN NPT.....	13
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	19
2.1 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	19
2.2 HIPOTESIS DE INVESTIGACIÓN.....	19
3. JUSTIFICACIÓN	20
4. OBJETIVOS	20
4.1 OBJETIVO PRINCIPAL.....	20
4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	20
4.2 OBJETIVOS SECUNDARIOS.....	21
5. DISEÑO	21
5.1 TIPO DE INVESTIGACIÓN.....	21
5.2 GRUPO DE ESTUDIO.....	21
5.3 CRITERIOS DE SELECCIÓN.....	21
5.3.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN PARA GRUPO QUE RECIBIERON LIPIDOS BASE SOYA.....	21
5.3.2 CRITERIOS DE INCLUSIÓN PARA GRUPO QUE RECIBIERON LIPIDOS BASE MIXTA.....	21
5.4 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.....	21
5.5 CRITERIOS DE ELIMINACIÓN.....	23
5.6 TIPO DE MUESTRA.....	23
5.7 DEFINICIONES OPERACIONALES.....	23
5.8 DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO.....	24
5.9 GRAFICA DE GANTT.....	25
5.10 TABLA DE VARIABLES.....	26
6. ANALISIS ESTADISTICO	27
7. RECURSOS	27
8. ASPECTOS ÉTICOS	27
9. RESULTADOS	28
10. DISCUSIÓN	32
11. CONCLUSIONES	35
12. BIBLIOGRAFÍA	36

1. ANTECEDENTES

1.1. ANTECEDENTES GENERALES.

1.1.1 GENERALIDADES DE NUTRICIÓN PARENTERAL.

La nutrición parenteral total (NPT) consiste en la provisión de nutrientes mediante su infusión intravenosa a través de catéteres específicos para cubrir los requerimientos tanto metabólicos como de crecimiento adecuado, en aquellos pacientes en los que la vía enteral es inadecuada, insuficiente o está contraindicada.

(1)

Desde la década de 1960 las fórmulas para nutrición parenteral se diseñaron para proveer carbohidratos, aminoácidos, electrolitos y minerales intravenosos para llegar a los requerimientos nutricionales en los pacientes que son incapaces de obtener dichos nutrimentos en cantidad y calidad suficiente para satisfacer sus necesidades. Estas fórmulas iniciales permitían a los pacientes pediátricos sobrevivir e incluso alcanzar ciertas metas de crecimiento dentro de un periodo finito de dependencia de la misma. (2)

El doctor Dudrik consiguió la primera NPT en 1968, desde entonces se ha convertido en una herramienta rutinaria y de gran valor en hospitales. Inicialmente en forma indiscriminada, pero a través del tiempo se ha evolucionado de manera considerable tanto en la utilización, vías de administración, requerimientos de macro y micronutrientes, contraindicaciones, complicaciones, seguimiento y preparación. El objetivo principal de la NPT es mantener o restaurar el estado nutricional del paciente por medio de un balance nitrogenado positivo, con un aporte adecuado de macro y micronutrientes, según las diferentes edades pediátricas. (1)

1.1.2 INDICACIONES DE NPT.

La nutrición parenteral puede iniciarse en el primer o segundo día de vida en aquellos pacientes que no completarán la nutrición enteral total en la primera semana de vida, sobre todo en neonatos enfermos, donde se requiere proteína para disminuir o prevenir la catabolia y es más importante el inicio temprano de la misma.

(3)

La nutrición parenteral total está indicada cuando no se puede utilizar total o parcialmente la vía enteral; algunas de sus indicaciones son las siguientes:

Digestivas.

Patologías neonatales, congénitas o adquiridas: íleo meconial, atresia intestinal, gastrosquisis, onfalocele, enfermedad de Hirschsprung complicada o extensa, hernia diafragmática, enterocolitis necrosante y prematuro extremo.

Intervenciones quirúrgicas: resecciones intestinales, peritonitis infecciosa, mal rotación y vólvulo.

Malabsorción intestinal: síndrome de intestino corto, diarrea grave prolongada, enfermedad inflamatoria intestinal grave, fístulas digestivas de alto gasto, enterotomía proximal, enteritis por radiación, pseudobstrucción crónica idiopática.

Extradigestivas.

Estados hipermetabólicos: sepsis, politraumatismo severo, quemaduras severas, trasplante de médula ósea; caquexia cardiaca, desnutridos severos antes o después de intervenciones quirúrgicas. ⁽⁴⁾

1.1.3 COMPONENTES DE LA NPT.

La distribución calórica en los regímenes de nutrición parenteral comúnmente prescritos tiene una distribución calórica de 8 a 10 % de aminoácidos, 30 a 40% lípidos, y 50 a 60% de carbohidratos. ⁽³⁾

Carbohidratos:

Son la principal fuente de energía, constituye de 40 a 60% del aporte calórico dentro de la nutrición. La mayoría de los carbohidratos se obtiene a partir de la glucosa, la cual se utiliza en las células de todo el organismo y es una fuente obligada de energía para el cerebro, médula renal y eritrocitos. ⁽⁴⁾

Aminoácidos:

Las proteínas se aportan en forma de soluciones de aminoácidos esenciales y no esenciales, son necesarios para el mantenimiento de la masa corporal magra. Cubren de 12 a 16% de las kilocalorías totales, siendo esto fundamental para el crecimiento adecuado en los niños y como mecanismo reparador principalmente en pacientes quirúrgicos. La recomendación es iniciar con 1.5 a 2.5 g/kg/día en los recién nacidos hasta cubrir requerimientos. Se deben utilizar soluciones de aminoácidos pediátricas que son enriquecidas con taurina y cisteína. ⁽⁵⁾

Lípidos:

Los lípidos proporcionan ácidos grasos esenciales y forman parte importante del aporte global de energía no proteica. Cubren de 25 a 40% del aporte calórico total. En algunos casos se debe tener precaución y reducirlos asegurando la administración de ácidos grasos esenciales en infecciones graves, hiperbilirrubinemia neonatal, trombocitopenia $< 100\ 000/\text{mm}^3$, insuficiencia hepática y enfermedades pulmonares.

Se utilizan emulsiones de lípidos al 20% que proporcionan mayor densidad calórica en menor volumen, menor cantidad de fosfolípidos y adecuado aclaramiento de triglicéridos. Se debe iniciar de 0.5 g/kg/día hasta 4 g/kg/día para el recién nacido. Cuando los niveles séricos de triglicéridos son mayores de 250 mg/dl se debe disminuir el aporte de lípidos, y cuando los niveles son de 400 mg/dl o más, se deben de suspender. ⁽⁶⁾

Electrólitos.

Los electrolitos tienen un papel fundamental en la regulación de muchos procesos orgánicos. El potasio y el sodio se pueden aportar como cloruros, acetatos o fosfatos. El uso de uno u otro dependerá del estado del niño. En situaciones de acidosis se utilizará el acetato, ya que se transforma en bicarbonato en el organismo. El aporte de electrolitos se calcula se calcula se acuerdo con las recomendaciones, más la pérdidas que puede tener el paciente dentro del tubo digestivo o debido a sudor, orina, sangre y quemaduras. ⁽¹⁾

Vitaminas.

Los aportes se calculan de acuerdo con los requerimientos y edad de cada paciente. Se dispone con preparados de vitaminas tanto hidrosolubles y liposolubles. La dosis del multivitamínico es de 2 ml/kg/día con un máximo de 5 ml. ⁽³⁾

Oligoelementos.

Los oligoelementos suelen administrarse de forma conjunta; la dosis es de 0.1-0.3 ml/kg/día con un tope de 5 ml/día. En los bebés prematuros los requerimientos son mayores por lo que se debe adicionar sulfato de Zinc. ⁽¹⁾

1.1.4 MONITORIZACIÓN DE LA NPT.

La monitorización de la NPT comprende una valoración inicial completa antes de su inicio, en la que se incluyen la indicación, el estado nutricional, el tipo de acceso venoso y una serie de controles bioquímicos indispensables.

Durante el soporte nutricional se deben realizar evaluaciones periódicas del estado nutricional, así como el cumplimiento de los objetivos terapéuticos marcados originalmente. ⁽³⁾ El tratamiento con NPT tiene riesgos potenciales que obligan a realizar una monitorización continua y adecuada.

Las metas del cuidado nutricional deben ser establecidas con parámetros medibles o términos cuantitativos y estar directamente relacionadas con el objetivo de evaluar la efectividad de las intervenciones nutricionales. ⁽⁷⁾

1.1.5 FISIOLÓGÍA DE LOS LÍPIDOS.

Los lípidos sirven a muchos propósitos en el cuerpo, por lo cual tienen una importancia biológica vital; sirven como una densa fuente de energía celular, son componentes de las membranas celulares, actúan como mensajeros secundarios en la cascada de señalización celular, son precursores de moduladores de la inflamación y de la función plaquetaria, y son sustrato para la biosíntesis del colesterol y de los esteroides endógenos.

En condiciones normales, los lípidos de la dieta se emulsionan por sales biliares en el lumen intestinal y son hidrolizados por lipasas pancreáticas para ser absorbidos por el enterocito; los ácidos grasos de cadena larga son empaquetados en quilomicrones para entrar en el sistema linfático y finalmente en el sistema venoso. Los ácidos grasos de cadena corta y media son absorbidos por el enterocito y pasan directamente a la circulación como ácidos grasos libres unidos a albúmina. ⁽²⁾

Los ácidos grasos pueden ser clasificados de acuerdo a sus 3 características estructurales que afectan sus propiedades físicas y fisiológicas:

1.- Longitud de su cadena de carbono: ácidos grasos de cadena media (MCFAs, C8-C12) y ácidos grasos de cadena larga (LCFAs > C14).

2.- Grado de saturación: ácidos grasos saturados (SFAs), ácidos grasos monoinsaturados (MUFAs), ácidos grasos polinsaturados (PUFAs).

3.- Posición de su primer enlace doble del extremo no carboxílico a la cadena de carbono: ácidos grasos Omega 3 (Ω -3)-(n-3), Omega 6 (Ω -6)-(n-6) y Omega 9 (Ω -9)-(n-9).⁽⁸⁾

Los ácidos grasos pueden ser sintetizados en el hígado, tejido adiposo y glándulas mamarias en lactancia, a partir de la acetil-CoA, un producto común de la glucosa y la síntesis proteica. Sin embargo los mamíferos son incapaces de sintetizar ácidos grasos poli-insaturados (PUFAs) Omega 3 (Ω -3)-(n-3) y Omega 6 (Ω -6)-(n-6). Estos ácidos grasos no pueden ser sintetizados por la falta de enzimas capaces de catalizarlos en ácidos grasos de cadena larga, por lo cual deben ser obtenidos por la dieta. Un consumo insuficiente puede resultar en Enfermedad por Deficiencia de Ácidos Grasos Esenciales (EFAD), con manifestaciones clínicas como: dermatitis, falla de crecimiento, retraso en el desarrollo, fatiga, infertilidad, degeneración del metabolismo hepático, susceptibilidad a las infecciones e insuficiencias pulmonar en algunos casos.⁽⁸⁾

1.2 ANTECEDENTES ESPECÍFICOS.

1.2.1 ENFERMEDAD HEPÁTICA POR NUTRICIÓN PARENTERAL

La enfermedad hepática por nutrición parenteral (EHNP) se desarrolla en el 40 al 60% de infantes que requieren nutrición parenteral por tiempo prolongado debido a falla intestinal. Los recién nacidos sometidos a cirugía abdominal mayor, son usualmente incapaces de recibir una adecuada nutrición enteral por largos periodos de tiempo, durante el cual requieren apoyo con nutrición parenteral parcial o total.

(9)

La enfermedad hepática asociada a falla intestinal (EHFI) es un desorden colestásico que se desarrolla en niños que reciben NPT por tiempo prolongado. La etiología de la EHFI en niños es multifactorial y ha sido asociada a inmadurez intestinal, sepsis neonatal temprana y ciertos componentes de la NPT. (10)

El espectro clínico de la EHNP incluye esteatosis hepática, colestasis, colelitiasis y fibrosis hepática; en una minoría de los pacientes progresa a cirrosis biliar, hipertensión portal y falla hepática que requiere trasplante. La patogénesis es multifactorial y se relaciona con prematurez, peso bajo al nacimiento, duración de la NPT, síndrome de intestino corto que requiere múltiples laparotomías y sepsis recurrente. Otros mecanismos incluyen ausencia de alimentación enteral que produce reducción de la secreción hormonal intestinal, disminución del flujo biliar y estasis que conduce al desarrollo de colestasis, lodo biliar y litiasis biliar, que exacerba la disfunción hepática, especialmente en prematuros, con un funcionamiento hepático ya inmaduro por sí solo. (11)

El uso de emulsiones de lípidos, particularmente emulsiones con base de aceite de soya se han asociado con colestasis hepática en niños; sin embargo, hay muy poca evidencia actual para apoyar toxicidad de otros componentes de la nutrición parenteral. ⁽¹²⁾

La esteatosis hepática es secundaria a un acúmulo de lípidos o glucógeno por aporte excesivo de calorías (>8-12mg/kg/día de glucosa). ⁽¹³⁾ La histología del hígado revela infiltrados grasos del hepatocito que es reversible después de una reducción de calorías. La esteatosis hepática también pueden estar relacionada con un exceso en la infusión de lípidos, especialmente infusiones a base de aceite de soya, deficiencia de ácidos grasos esenciales, colina, taurina o glutatión; así como fotooxidación de las vitaminas parenterales. ⁽¹⁴⁾

El desarrollo de colestasis está relacionado a varios factores; en neonatos se relaciona con prematurez, sepsis recurrente, sepsis asociada a catéter, uso de emulsiones de lípidos a base de aceite de soya y falta de alimentación enteral. ⁽¹⁵⁾ En neonatos quirúrgicos hay una asociación entre el largo del intestino remanente, el número de laparotomías, los días de antibióticos y el retraso en el inicio de la alimentación enteral. ⁽¹⁶⁾

La disfunción hepática temprana es asintomática, pero la ictericia es un signo obvio de colestasis y las fluctuaciones pueden estar relacionadas a episodios sépticos. La fibrosis portal y esplenomegalia secundaria a falla hepática se desarrolla gradualmente y puede o no estar asociado a ictericia en infantes. ⁽¹⁷⁾

Los signos bioquímicos tempranos de la EHNP son un aumento en la bilirrubina conjugada particularmente entre los episodios de sepsis asociado a un aumento de la fosfatasa alcalina (FAL), alanino amino transferasa (ALT), aspartato amino

transferasa (AST) y gama glutamil transpeptidasa (GGT). Una disminución de la albúmina o prolongación de los tiempos de coagulación es un signo tardío de disfunción hepática, mientras que la trombocitopenia sugiere hiperesplenismo secundario a fibrosis o cirrosis hepática. ⁽¹⁸⁾

En general la mayoría de los niños que usan NPT por un periodo de tiempo, desarrollan un grado variable de EHNP, pero es reversible en la mayoría que eventualmente toleran la alimentación enteral y suspenden la NPT, aunque algunas alteraciones transitorias de la función hepática pueden persistir por algún tiempo; sin embargo con una identificación temprana de la EHNP y en especial con una prevención y tratamiento específico de la misma, el pronóstico es bueno para la mayoría de los bebés. ⁽¹⁹⁾

1.2.2 EMULSIONES DE LIPIDOS EN NPT.

Los lípidos intravenosos de una NPT “saltan” la circulación intestinal y no sufren hidrólisis por lipasas, no son empaquetadas tampoco en quilomicrones; motivo por el cual las grasas administradas intravenosas deben estar pre-empaquetadas en partículas compatibles para viajar a través del ambiente “acuoso” fisiológico de la sangre. ⁽²⁾

Las diferentes emulsiones lipídicas intravenosas disponibles en el mercado son únicas en su composición de aceite, y por lo tanto, en su contenido de ácidos grasos y aditivos. La evidencia experimental y clínica indica que no todas las emulsiones son adecuadas en cualquier circunstancia clínica. A continuación se presentan las principales emulsiones en el mercado actual.

EMULSIONES A BASE DE ACEITE DE SOYA.

Emulsión pura a base de dicho cereal en presentación de 20 g/100 ml, con una concentración alta de fitoesteroles de 350 mg/L, y con una concentración baja de alfa-tocoferol de 38 mg/L. En los Estados Unidos emulsiones de aceite de soya puro son la fuente predominante de grasas en NPT, contienen suficiente cantidad de ácidos grasos esenciales para evitar su deficiencia; sin embargo debido a su relación alta de PUFAs (n-3) :(n-6), y su abundancia en fitoesteroles, su potencial inflamatorio y hepatotóxico es alta. Se ha demostrado que las emulsiones de lípidos de aceite de soya parenterales producen acumulación de lípidos en los hepatocitos y en el sistema reticuloendotelial. ⁽⁹⁾

Estudios en modelos animales muestran una exacerbación de la hepato-toxicidad inducida para la sepsis con el uso de emulsiones de aceite de soya; aún a pesar de que dichas emulsiones pueden aportar las calorías y ácidos grasos esenciales como fuente de grasa parenteral adecuados, su uso puede no ser adecuado en ciertas circunstancias clínicas. ⁽²⁰⁾

Una situación clínica específica es en el contexto de enfermedad hepática asociada a nutrición parenteral. Los niños que usan NPT con emulsión de lípidos a base de aceite de soya que desarrollan EHNP tienen mayor cantidad de fitoesteroles séricos que los que no desarrollan EHNP. A pesar de un énfasis en el estudio del mecanismo del rol de las emulsiones de lípidos a base de aceite de soya en la EHNP permanece desconocida aún la causa por la cual se asocia de manera significativa a dicha patología. ⁽²¹⁾

EMULSIONES A BASE DE ACEITE DE PESCADO.

Estas emulsiones tiene una presentación en el mercado con una concentración de 10g/100mL, con una composición de aceite del 100% de aceite de pescado. El pescado utilizado para la producción es de la costa oeste de sud-américa y contiene 30% de ácidos grasos Ω -3 y DHA; contiene además poco fitoesterol y abundante α -Tocoferol (150-300 mg/L). ⁽²²⁾

En los Estado Unidos las emulsiones de lípidos de aceite de pescado no es están aprobadas por la FDA para su uso rutinario en NPT; sin embargo, su uso es permitido bajo un uso compasivo para el tratamiento de la EHNP en pacientes dependientes de NPT. Se ha demostrado consistentemente durante los últimos 10 años que el reemplazo de las emulsiones de aceite de soya con emulsiones de aceite de pescado como monoterapia puede revertir la EHNP en pacientes pediátricos dependientes de NPT y que no pueden lograr la autonomía enteral. ⁽²³⁾

En modelos animales y en pacientes pediátricos que dependen de NPT, el uso de emulsiones parenterales de aceite de pescado está asociado con mejoría de los perfiles séricos inflamatorios y aumento de mediadores anti-inflamatorios, comparado con emulsiones de aceite de soya. ⁽²⁴⁾

In vitro, el aceite de pescado suprime la respuesta inflamatoria inducida por lipopolisacáridos en cultivos de monocitos, así como la transición epitelio-mesénquima inducido por TGF- β 1 que caracteriza a la fibrosis en células epiteliales hepáticas. ⁽²⁵⁾

Existe debate en cuanto a la utilidad del tratamiento con monoterapia del aceite de pescado en pacientes con EHNP; pues aunque la emulsión de lípidos de aceite de

pescado contiene abundantes ácidos grasos esenciales Ω -3, su contenido de Ω -6 es muy bajo; por lo cual se recomienda la co-administración de emulsiones que contengan ácidos grasos Ω -6, para satisfacer las necesidades de ácidos grasos esenciales y no se recomienda emulsiones de aceite de pescado como monoterapia en NPT. ⁽²⁶⁾

EMULSION MIXTA CON ACEITE DE SOYA Y OLIVA.

Emulsión recientemente aprobada en los Estado Unidos para su uso parenteral, sin embargo es usada ya en gran parte del mundo. La concentración de aceite es de 20 g/100 mL, y la composición de aceite es de 80% aceite de oliva y 20% aceite de soya. Debido a su composición pura de aceites de plantas, es alta en fitoesteroles con 330 mg/L. es además baja en α -Tocoferol con 30 mg/L. Los ácidos grasos que contiene esta emulsión son únicos por su abundancia en ácidos grasos monoinsaturados (MUFAs), particularmente en ácido oleico Ω -9. La porción de aceite de oliva contiene mínimos ácidos grasos esenciales; a pesar de que el componente de aceite de soya contiene ácidos grasos esenciales, esto solo representa el 20% de la emulsión. En un modelo animal, el uso de esta emulsión como único aporte de grasa derivó en enfermedad por deficiencia de ácido grasos esenciales. ⁽²²⁾

La emulsión de aceite de soya y aceite de oliva contiene niveles bajos de la forma biológicamente activa de PUFA's Ω -3 y Ω -6, en comparación con otras emulsiones de lípidos; por lo tanto se ha probado y presenta un potencial beneficioso para su uso en estados inflamatorios como el trauma, sepsis y quemaduras. ⁽²⁷⁾ En niños dependientes de NPT con falla intestinal, el uso de esta emulsión como fuente de lípidos le da beneficios con la inflamación sistémica y el estrés oxidativo. ⁽²⁸⁾.

Diversos estudios concluyen que la emulsión de lípidos a base de aceite de oliva y soya como única fuente de grasas en pacientes dependientes de NPT no confiere beneficios en la prevención para el desarrollo de colestasis. ⁽²⁹⁾

EMULSION MIXTA CON TRIGLICÉRIDOS DE CADENA MEDIA, ACEITE DE OLIVA, SOYA Y PESCADO.

Emulsión con una concentración de 20 g/100 mL, compuesta por aceite de soya en 30%, triglicéridos de cadena media en 30%, aceite de oliva en 25% y aceite de pescado en 15%. Esta emulsión contiene menos fitoesteroles con 50 mg/L, y más α -tocoferol 200mg/L, que la emulsión a base de aceite de soya. ⁽²²⁾

Debido a que solo 15% del aceite es de pescado y 30% de soya; la relación de Ω -3: Ω -6 es alta con 30% de ácido linoleico y 7% de ácido alfa-linoleico en combinación con DHA. Esta emulsión además ha mostrado ser eficaz y segura en ensayos clínicos realizados en recién nacidos dependientes de NPT por falla intestinal. ⁽³⁰⁾

El uso de esta emulsión mixta de lípidos puede tener uso como terapia de prevención en el desarrollo de EHNP; en modelos animales, como el realizado por M. Turner et al en 2015 en cerdos neonatos encontró que el grupo que uso Lípidos mixtos con Soya, oliva y pescado tuvo incremento el flujo biliar ($P=.008$), menor nivel de bilirrubina ($P=.001$) y menor nivel de Proteína C reactiva ($P=.023$) comparado contra el grupo que uso emulsión de lípidos de Soya. ⁽³¹⁾

En un ensayo clínico aleatorizado realizado en 2010 por Tomsits E et Al, demostró mejoría de la función hepática por medición de la Gama Glutamil Transferasa (γ -GT) en el grupo de estudio versus el grupo control (107.8 ± 81.7 vs 188.8 ± 176.7 IU/L, $P < 0.05$) y de la cifra total de bilirrubinas 5.0 ± 6.5 versus 5.1 ± 6.6 (pero no

fue significativo);^(32,33) sin embargo en un modelo animal no fue capaz de prevenir esteatosis tan bien como una emulsión de aceite de pescado solo.⁽²²⁾

En un estudio de cohorte retrospectivo realizado en 2012 por Muhammed R. Et Al, en pacientes pediátricos dependientes de NPT que desarrollaron EHNP, la transición de una emulsión de lípidos con aceite de soya a una mixta (Oliva, pescado, soya y TCM), derivó en resolución de la colestasis en 5 de 8 niños con un promedio de bilirrubina 79 $\mu\text{mol/L}$, mientras que la colestasis se revirtió solo en 2 de 9 niños que continuaron recibiendo solo emulsión con aceite de soya con promedio 99 $\mu\text{mol/L}$ ($P=0.02$).⁽³⁴⁾

Se realizó un estudio retrospectivo por Pichler J. Et Al., con 127 niños dependientes de NPT con falla intestinal en 2014, con edades de 0-16 años con media de 0.6 de los cuales 56 recibieron emulsión de aceite de soya y 71 emulsión mixta. 53 de los 127 iniciaron NPT por primera vez y 74 tenían tratamiento previo con emulsión de soya; durante el tratamiento AST y ALT disminuyeron significativamente ($P<0.008$ de Mixta; $P<0.05$ de soya), con una reducción adicional significativa en la γ -GT con la emulsión mixta. La incidencia de hiperbilirrubinemia disminuyó de 34% al empezar el estudio a 24 % en tratamiento continuo ($P=<0.05$). La tasa de infecciones fue de 1 /1000 días de catéter, el conteo de leucocitos, los triglicéridos séricos y el nivel de colesterol fue similar en los dos grupos.⁽³⁵⁾

A pesar de que esta emulsión mixta de lípidos ha demostrado resultados prometedores en la prevención de EHNP en modelos animales y en estudios clínicos tempranos, se requiere estudios de largo plazo de cohortes para dar conclusiones definitivas.

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN) del Hospital para el Niño Poblano (HNP), la falla intestinal por patología abdominal quirúrgica es un padecimiento con alta incidencia que requiere de apoyo con nutrición parenteral total. Las complicaciones del uso de NPT en los pacientes impactan sobre su morbi-mortalidad de manera significativa. Dentro de las estrategias de prevención para el desarrollo de dicha complicación se ha iniciado la administración, desde Marzo de 2018, de una nueva emulsión de lípidos a base de triglicéridos de cadena media, aceite de oliva, soya y pescado; en sustitución de una emulsión a base de aceite de soya previamente utilizada. Sin embargo, no se cuenta actualmente con información en la unidad sobre el impacto de esta terapia en el desarrollo de enfermedad hepática por nutrición parenteral (EHNP) en este tipo de pacientes.

2.1 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.

¿Cuál es la función hepática con el uso de dos diferentes emulsiones lipídicas en nutrición parenteral de recién nacidos con malformaciones intestinales congénitas?

2.2 HIPOTESIS DE INVESTIGACION.

No existen diferencias en la función hepática con el uso de dos diferentes emulsiones lipídicas en nutrición parenteral de recién nacidos con malformaciones intestinales congénitas.

3. JUSTIFICACION

Debido que en el HNP hasta el año 2018 se utilizaba la emulsión lipídica tradicional de soya, y la frecuencia de alteraciones en la función hepática se presentaba con una frecuencia desconocida a la fecha; recientemente hubo un cambio hacia la nueva formulación lipídica mixta a partir de marzo de 2018, de la cual también desconocemos el impacto en la función hepática. Lo cual justifica este estudio para determinar si ha habido cambios con la nueva formulación. Los resultados de esta investigación aportarían información al acervo científico en Neonatología, abriéndose líneas de estudio subsecuentes. Por otro lado, a las autoridades sanitarias esto les puede ayudar a tomar decisiones administrativas asertivas para los insumos relacionados a esta terapia.

4. OBJETIVOS.

4.1 OBJETIVO PRINCIPAL

Comparar la función hepática con el uso de dos diferentes emulsiones lipídicas de nutrición parenteral en recién nacidos con malformaciones intestinales congénitas.

4.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS:

- Identificar la incidencia de alteración en la función hepática asociada a emulsión de soya en nutrición parenteral en expedientes de recién nacidos con malformación intestinal congénita durante el periodo de 1 marzo de 2017 a 28 de febrero de 2018.
- Identificar la incidencia de alteración en la función hepática asociada a emulsión mixta en nutrición parenteral en expedientes de recién nacidos con

malformación intestinal congénita durante el periodo de 1 de marzo de 2018 a 28 de febrero de 2019

- Comparar la incidencia de ambos periodos de estudio.

4.3 OBJETIVOS SECUNDARIOS:

- Describir las variables demográficas de los pacientes estudiados: sexo, peso al nacimiento, semanas de gestación y la patología neonatal congénita quirúrgica de los pacientes estudiados en ambos grupos.

5. DISEÑO

5.1 TIPO DE INVESTIGACIÓN.

Se propuso un estudio comparativo, transversal, analítico, con comparación de incidencia de enfermedad hepática asociada a nutrición parenteral con dos diferentes tipos de emulsiones de lípidos en dos poblaciones en diferentes tiempos.

5.2 GRUPO DE ESTUDIO.

Expedientes de pacientes menores de 28 días de vida ingresados a la UCIN durante el periodo de estudio, que recibieron nutrición parenteral con emulsión de lípidos y que fueron sometidos a cirugía abdominal por patología congénita intestinal.

5.3. CRITERIOS DE SELECCIÓN.

5.3.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN PARA GRUPO QUE RECIBIÓ EMULSIÓN A BASE DE SOYA.

- Expedientes de pacientes ingresados a la UCIN HNP durante el periodo de 1 marzo de 2017 a 28 de febrero de 2018 que cuenten con los siguientes estudios de laboratorio: AST, ALT, FAL, GGT y bilirrubinas al inicio y 7 días posteriores al uso de nutrición parenteral. La GGT solo se tomó en aquellos pacientes en que en la

segunda medición de estudios de laboratorio se dieron datos compatibles con EHNP.

- Expedientes de pacientes menores de 28 días de vida con diagnóstico de falla intestinal secundario a patología quirúrgica que utilizaron NPT por más de 7 días con lípidos a base de aceite de soya

5.3.2 CRITERIOS DE INCLUSIÓN PARA GRUPO QUE RECIBIÓ EMULSIÓN A EMULSIÓN DE LÍPIDOS MIXTA

- Expedientes de pacientes ingresados a la UCIN HNP durante el periodo de 1 marzo de 2017 a 28 de febrero de 2018 que cuenten con los siguientes estudios de laboratorio: AST, ALT, FAL y bilirrubinas, al inicio y 7 días posteriores al uso de nutrición parenteral. La GGT solo se tomó en aquellos pacientes en que en la segunda medición de estudios de laboratorio se dieron datos compatibles con EHNP.

- Expedientes de pacientes menores de 28 días de vida con diagnóstico de falla intestinal secundario a patología quirúrgica que utilizaron nutrición parenteral total por más de 7 días con lípidos a base de aceite de soya

5.4 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.

- Expedientes de pacientes cuya enfermedad hepática no sea debida a nutrición parenteral y sea secundaria a una etiología diferente, entre ellos: sepsis, lesión hepática por medicamentos, infección por CMV, VEB, Parvovirus, Hepatitis A, B y C y microorganismos del complejo TORCH.

5.5 CRITERIOS DE ELIMINACIÓN.

- Expedientes que no contengan la información suficiente para el análisis de las variables.

5.6 TIPO DE MUESTRA

Tipo de muestra: conveniente no probabilística ya que es un estudio de incidencias.

5.7 DEFINICIONES OPERACIONALES.

Enfermedad hepática por nutrición parenteral se define como la presencia de 1 o más de las siguientes alteraciones bioquímicas del perfil de funcionamiento hepático sérico:

Bilirrubina total mayor o igual 6 mg/dl.

Bilirrubina conjugada mayor o igual del 50 % de la bilirrubina total

Bilirrubina conjugada mayor o igual 2 mg/dl.

Alanino aminotransferasa > 54 U/L.

Aspartato aminotransferasa > 75 U/L

Fosfatasa alcalina > 420 U/L.

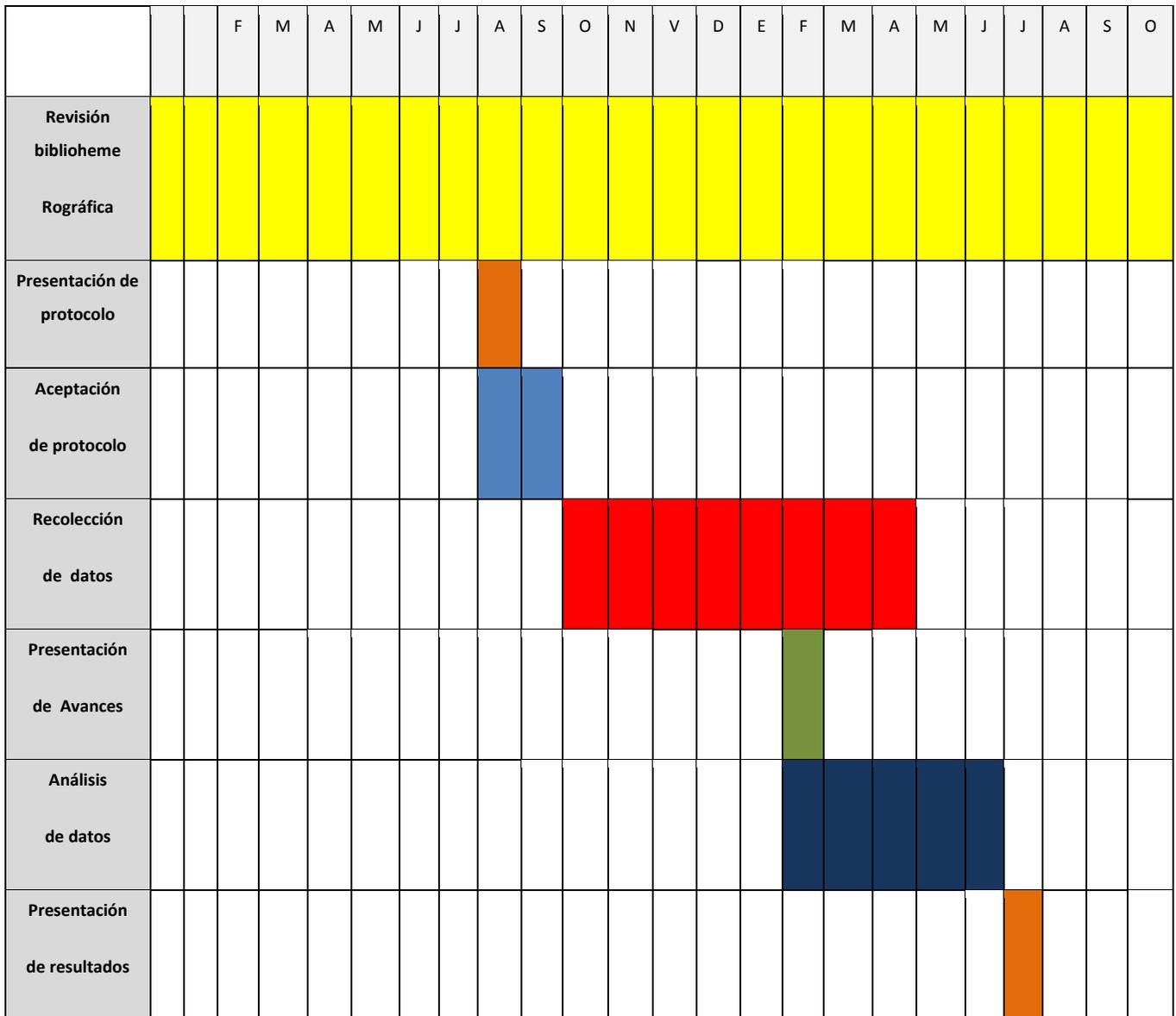
Gamma glutamil transpeptidasa > 30 U/L

Falla intestinal es la incapacidad de utilizar la vía enteral como forma de obtención de aporte calórico y nutricional debido a cirugía abdominal.

5.8 DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO.

1. Se identificaron en el archivo clínico del HNP los expedientes por medio del diagnóstico de malformación intestinal congénita en el periodo correspondiente al 1 de marzo de 2017 al 28 de febrero de 2019.
2. Se separaron los 2 grupos de estudio por las fechas ya mencionadas.
3. Se identificaron los expedientes que cumplen con los criterios de selección
4. Se llenaron formatos por cada expediente con los datos de las variables de estudio.
5. Se vació la información con hoja de cálculo de Excel.
6. Se realizó estadística descriptiva de ambos grupos.
7. Se realizó análisis comparativo de los grupos para determinar la incidencia de EHNP por cada grupo.

5.8 GRAFICA DE GANTT



5.10. TABLA DE VARIABLES:

VARIABLE	MEDICIÓN	TIPO DE VARIABLE	NIVEL DE MEDICIÓN	ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA
Edad gestacional al nacimiento.	1.- >36.6 SGD (Pre término) 2.- >= 37-42 SDG (Término) 3.->42 SDG (Pos término)	Paramétrica.	Númerica, discreta y ordinal.	Media, desviación estándar y proporción.
Edad al inicio de NPT	Días cumplidos.	Paramétrica.	Númerica, discreta.	Media y desviación estándar.
Peso al nacimiento.	1.- < 1500 GRS (Peso muy bajo) 2.- 1501-2499 GRS (Peso bajo) 3.- >2500 GRS (Peso adecuado)	Paramétrico	Númerica, continua y ordinal.	Media, desviación estándar y proporción.
Sexo.	1.- Masculino. 2.- Femenino.	No paramétrico.	Nominal y dicotómica.	Proporción.
Patología abdominal.	1.- Atresia intestinal 2.- Malformación anorectal. 3.- Malrotación intestinal. 4.- Gastrosquisis. 5.- Onfalocele. 6.- Atresia de colon. 7.- Páncreas anular.	No paramétrico.	Nominal y categórica.	Proporción.
Tipo de cirugía.	1.- Corrección primaria. 2.- Corrección diferida.	No paramétrico.	Nominal y dicotómica.	Proporción.
Días de uso	Días	Paramétrico.	Númerica, discreta	Media y desviación estándar.
Bilirrubina total.	mg/dl.	Paramétrico.	Númerica, continua.	Media y desviación estándar.
Bilirrubina indirecta.	mg/dl	Paramétrico.	Númerica, continua.	Media y desviación estándar.
Bilirrubina directa.	mg/dl	Paramétrico.	Númerica, continua.	Media y desviación estándar.
ALT	U/L	Paramétrico.	Númerica, continua.	Media y desviación estándar.
AST	U/L	Paramétrico.	Númerica, continua.	Media y desviación estándar.
FAL	U/L	Paramétrico.	Númerica, continua.	Media y desviación estándar.
GGT	U/L	Paramétrico.	Númerica, continua.	Media y desviación estándar.

6. ANALISIS ESTADISTICO.

Para el análisis de las variables se empleó estadística descriptiva en ambos grupos.

Para comparar ambos grupos, en las variables numéricas se empleó prueba de T de Student para grupos independientes. Para variables nominales se utilizó Chi Cuadrada considerando una significancia estadística con $p < 0.05$.

Se utilizó una hoja de cálculo de Excel para realizar la estadística descriptiva, el análisis comparativo se realizó con el paquete estadístico SPSS versión 21.

7. RECURSOS.

RECURSOS HUMANOS.

Médico residente de neonatología, personal de farmacia hospitalaria.

Médicos asesores expertos y metodológicos.

RECURSOS MATERIALES.

Expediente clínico, registro de nutrición parenteral de farmacia hospitalaria, manuales de NPT de farmacia hospitalaria, papelería y equipo de cómputo.

8. ASPECTOS ÉTICOS.

El seguimiento se llevó de manera retrospectiva y en base al expediente clínico, se guardó la confidencialidad de los datos, por lo que se cumplió con las directivas de las buenas prácticas clínicas de la Conferencia Internacional de Armonización en sus 13 principios, excepto, el número 9 y 12.

9.- RESULTADOS.

Se hizo una búsqueda en el expediente clínico electrónico por diagnósticos de malformaciones intestinales congénitas por fechas de acuerdo a los criterios de selección; una vez obtenidos estos expedientes que en la totalidad de los periodos de estudio sumaban 102, se eliminaron nueve expedientes que no completaban criterios de selección por información incompleta (laboratorios). De los mencionados se retiraron aquellos expedientes en los que había causas infecciosas y medicamentosas como probable causa asociada de enfermedad hepática: se excluyeron tres expedientes de pacientes con diagnósticos de infección congénita por Citomegalovirus, seis expedientes fueron eliminados de pacientes que por su condición clínica utilizaron tanto de forma profiláctica como a dosis convencional fluconazol por más de cinco días previos al uso de nutrición parenteral; finalmente fueron eliminados catorce expedientes de pacientes que describieron datos clínicos o bioquímicos confirmados de sepsis neonatal previo al uso de nutrición parenteral de los cuales diez fueron de inicio temprano y cuatro tardío.

A continuación se describen los pacientes que completaron al 100% los criterios de selección.

En el cuadro 1 se resumen las variables sociodemográficas de ambos grupos: el grupo A que recibió solución lipídica base soya y a su derecha se separan los pacientes del grupo A que desarrollaron enfermedad hepática por nutrición parenteral (EHNP); de la misma manera se describen el grupo B que recibió solución lipídica mixta, y a su derecha el grupo que presento EHNP. Además se realizó un análisis comparativo de ambos grupos buscando diferencias estadísticas

en las variables demográficas para demostrar si había diferencias entre los grupos y como puede observarse no hubo diferencias.

Cuadro 1: Variables sociodemográficas y EHNP en ambos grupos					
Variable	Grupo A. N= 36 (%)	Grupo A con EHNP N=11(%)	Grupo B N= 33 (%)	Grupo B con EHNP N=4 (%)	p
Frecuencia de EHNP	11 (30)		4 (12)		0.06**
Edad gestacional al nacimiento: Media (DE)	36.8 ± 2.77		36.6 ± 2.76		0.76*
Pre término:	12(33)	3 (8)	16 (48)	1 (6)	
Término:	23 (60)	8 (22)	17 (52)	3 (17)	
Pos término: N (%)	1 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Edad (días) al inicio de NPT: Media (DE)	1.8 ± 5.09		1.9 ± 3.56		0.59*
Peso al nacimiento: Media (DE)	2.36 ± 0.59		2.36 ± 0.59		0.95*
Peso muy bajo:	2 (6)	1 (3)	1(3)	0 (0)	
Peso bajo:	13 (36)	3 (8)	15 (45)	3 (20)	
Peso adecuado: N (%)	18 (50)	7 (20)	17 (52)	1 (6)	
Días de uso de NPT: Media (DE)	10.66 ± 9.73		11.93 ± 7.55		0.73*
Sexo: N (%)	Masculino: 23 (63)	Masculino: 7 (30)	Masculino: 16 (48)	Masculino: 1 (6)	0.19**

DE= Desviación estándar, *= T de Student, **: Chi Cuadrada

En el cuadro 2 se resumen las malformaciones intestinales congénitas diagnosticadas al ingreso de los pacientes, las cuales fueron el motivo del uso de nutrición parenteral ya que estos pacientes no pueden recibir alimentación por vía oral en forma temprana.

Cuadro 2: Diagnóstico de malformación intestinal y EHNP en ambos grupos				
Variable.	Grupo A N= 36 (%)	Grupo A con EHNP N= 11 (%)	Grupo B N= 33 (%)	Grupo B con EHNP N= 4 (%)
1.- Atresia intestinal.	9 (25)	2 (22)	12 (36)	1 (8.3)
2.- Malformación anorectal.	9 (25)	4 (44)	10 (30)	1 (10)
3.- Malrotación.	4 (11)	2 (50)	1 (3)	1 (100)
4.- Gastrosquisis.	4 (11)	1 (25)	4 (12)	1 (25)
5.- Onfalocele.	2 (5)		3 (9)	
6.- Atresia de colón.	3 (8)	2 (66)		
7.- Páncreas anular.	3 (8)		3 (9)	
Corrección primaria	16 (44)	5 (45)	15 (45)	2 (50)
Corrección diferida	20 (55)	6 (54)	18 (55)	2 (50)

Finalmente en el cuadro 3 tenemos un resumen de las pruebas de función hepáticas realizadas al inicio de la nutrición parenteral y a los 7 días posteriores que como se ha descrito es cuando puede presentarse las alteraciones características. Además se realizó un análisis comparativo de cada variable en cada grupo, encontrando que hubo diferencias significativas debido a que un porcentaje tuvo una importante elevación de bilirrubinas y aminotransferasas debidas a la EHNP, esto fue evidente en ambos grupos. Sin embargo la prueba gama glutamil transpeptidasa solo se realizó en aquellos pacientes con sospecha de enfermedad hepática por elevación de las pruebas anteriormente descritas, esto debido a que por costos no es posible realizarla en forma rutinaria en todos los pacientes.

Cuadro 3: Variables de función hepática de ambos grupos						
Variable	Grupo A al inicio de NPT N= 36	Grupo A 7 días de NPT N= 36	Grupo B al inicio de NPT N= 33	Grupo B 7 días de NPT N= 33	p Grupo A	p Grupo B
Bilirrubina total mg/dl; Media (DE)	2.69 ± 1.51	3.7 ± 3	3.91 ± 1.17	3.03 ± 2.34	0.001	0.65
Bilirrubina indirecta (mg/dl)	2.3 ± 1.51	2.99 ± 2.14	3.44 ± 1.06	2.49 ± 1.71	0.02	0.20
Bilirrubina directa (mg/dl)	0.15 ± 0.21	0.26 ± 1.38	0.19 ± 0.45	0.21 ± 0.98	0.0002	0.07
Alanina Aminotransferasa (U/L)	31 ± 11	49.45±45.64	27.58 ± 9.67	38.51±38.27	0.0006	0.007
Aspartato Aminotransferasa (U/L)	37.3 ± 12.7	47.7 ± 55.8	38.19 ± 11.92	45.76±37.43	0.002	0.014
Gama Glutamil Transpeptidasa (U/L)		45 ± 9.4 N= 10 pacientes		45.6 ± 9.27 N= 4 pacientes	No procede	No procede
Fosfatasa alcalina (U/L)	80.6 ± 29.2	141.83 ± 183.53	99.65 ± 50.9	173.28 ± 114	0.00001	0.00004

10. DISCUSIÓN.

Antes de iniciar formalmente la discusión se debe aclarar que nuestro hospital es un hospital de tercer nivel de referencia, sin servicio de tococirugía. Es decir los pacientes nacen en una unidad hospitalaria diferente y son trasladados a nuestra unidad para la atención correspondiente por patologías quirúrgicas complejas.

Al revisar la edad gestacional y compararlo con los reportes de otros autores, encontramos que en tres de ellos ^(30,35,37) se presenta edades menores a nuestros pacientes entre 26 y 33 semanas, solamente encontramos 1 estudio de Pereira-da-Silva et al.⁽¹⁰⁾ con edades similares a las nuestras entre 36 y 38 semanas.

De igual manera al comparar el peso al nacimiento se encontró similitudes de nuevo con el estudio de Pereira-da-Silva et al.⁽¹⁰⁾ y diferencias con los estudios antes mencionados, probablemente debido a que la edad gestacional de sus pacientes era menor ^(30,37).

En cuanto al sexo no hubo diferencias significativas en comparación con otros estudios.^(10,30,33,35)

Los días totales de uso de nutrición parenteral en ambos grupos fueron similares al grupo de Tomsit et al en 2010 ⁽³²⁾, mientras que otros autores reportan uso más prolongado de nutrición parenteral ^(33,35).

No se encontró reporte de ayuno en otros estudios revisados, mientras que nuestros pacientes fueron sometidos a ayuno estricto desde el día de su ingreso debido a que las malformaciones intestinales cursaban con falla intestinal. Sin embargo de todos los artículos revisados solamente Pereira-da-Silva et al ⁽¹⁰⁾ reporta el tipo de malformación intestinal encontrado en sus pacientes.

En cuanto a las variables bioquímicas, la bilirrubina total fue una variable medida en la mayor parte de los estudios revisados encontrando que hubo elevación de las mismas con diferencias estadísticas en cuatro de los estudios revisados, ^(10,30,33,38) mientras que en tres estudios no encontraron diferencias estadísticas^(34,35,37).

Por otro lado, en relación a las pruebas diagnósticas como son ALT, AST y FAL, nosotros encontramos diferencias estadísticas al igual que todos los estudios revisados^(10,30,35,37,38), por lo que podrían ser consideradas como pruebas de gran sensibilidad para el diagnóstico de EHNP.

La GGT (U/L) se documentó únicamente en pacientes que presentaron alteraciones de su perfil de transaminasas y bilirrubinas al día 7 de uso de nutrición parenteral, esto debido a los costos de proceso, no considerándose actualmente como una prueba de rutina al inicio de nutrición parenteral en nuestra unidad, reportándose niveles de: 45 ± 9.4 en grupo de lípidos base soya y 45.6 ± 9.2 en grupo de lípidos mixtos, esta prueba es altamente sensible como se pudo ver en otros estudios^(10,30,35,37,38).

Finalmente la proporción de paciente que desarrolló EHNP en nuestro estudio con la solución lipídica de base soya fue del 30%, en contraste con solo el 13% del grupo de lípidos mixtos, a simple vista es evidente que hubo una diferencia en la incidencia entre ambos grupos; sin embargo al realizar la estadística no encontramos diferencias ya que la p obtenida fue de 0.06, esto podría ser debido a que el tamaño de nuestra muestra fue pequeña, además que el estudio fue retrospectivo realizado en expedientes, a diferencia de los demás estudios revisados los cuales fueron estudios prospectivos aleatorizados y doble ciegos^(10,30,34,35,37,38). En algunos de

estos estudios revisado sí hubo diferencias estadísticas ^(34,35) mientras que en otros no hubo diferencias ^(10,30,37,38).

Debemos agregar que no se realizó un análisis de mortalidad de los pacientes ya que algunos de ellos tuvieron estancia prolongada y complicaciones ulteriores por sepsis, que los llevó a la muerte, sin embargo no se podría asociar esta defunción estrictamente con EHNP.

11. CONCLUSIONES.

1. Este estudio fue exploratorio ya que fue realizado en forma retrospectiva en expedientes, para tener resultados más concluyentes en cuanto a seguridad y eficacia lo ideal sería un ensayo clínico controlado como pudimos observar durante el análisis y la discusión.
2. Aparentemente el uso de una solución de lípidos mixtos parecería ser más segura en algunos estudios y también en nuestra revisión de expedientes, sin embargo se deberá hacer una revisión más exhaustiva para determinar si efectivamente es más segura.
3. En nuestra unida por costos no es factible la toma de GGT desde su ingreso, sin embargo otros marcadores como la ALT, AST y FAL demostraron ser muy sensibles para detectar EHNP, por lo que en nuestro caso continuaremos realizando análisis de rutina como hasta el momento.
4. Una variable que vale la pena considerar en la elección de cualquiera de las soluciones lipídicas son los costos, ya que esto puede facilitar o complicar el uso de estas soluciones en nuestros pacientes.

12. BIBLIOGRAFIA

1. ASPEN. Guidelines for the use of Parenteral and Enteral Nutrition in Adult and Pediatric Patients. JPEN. 2002; 26(1):1s-137s.
2. Gillian L Fell, Prathima Nandivada, Kathleen M Gura, Mark Puder. Intravenous Lipid Emulsions in Parenteral Nutrition. American Society for Nutrition. Adv Nutr 2015; 6:600-610.
3. Bresson JL, Bader B, Rochchiccioli F. Protein metabolism kinetics and energy-substrate utilization in infants fed parenteral solutions with different glucose-fat ratios. AM J Clin Nutr 1991; 54:370-376.
4. Koletzko B. , Goulet O., Hunt J. , et al. Guidelines on Pediatric Parenteral Nutrition of ESPGHAN and European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN), supported by European Society of Pediatric Research (ESPR). J. Pediatr Gastroenterology Nutr. 2005; 41(2) S1-S87.
5. Thureen P. Effect of Low versus High Intravenous Amino Acid Intake on Very Low Birth Weight Infants in the Early Neonatal Period. Pediatr Res. 2003; 53(1):24-32.
6. Guía de Práctica Clínica GPC. Nutrición Parenteral en Pediatría. Secretaría de Salud. 2008.
7. Martínez Olmos M. Martínez Vázquez M. et al. Evaluación de la actividad asistencial de un equipo multidisciplinario de soporte nutricional en el seguimiento en la nutrición parenteral total. Nutrición Hospitalaria. 2006; 21 (1): 57-63.
8. Bistrrian BR. Clinical Aspects of essential fatty acid metabolism. Journal Parenteral and Enteral Nutrition. 2003; 27:168-175.

9. Friedman Z., Marks KH, Maisels J, Thorson R, Naeye R. Effect of parenteral fat emulsion on the pulmonary and reticuloendothelial systems in the newborn infant. *Pediatrics*. 1978; 61:694-698.
10. Luís Pereira-da-Silva, Sara Nóbrega, María Luisa Rosa, Marta Alves, Ana Pita, Daniel Virella, Ana Luisa Papoila, Micaela Serelha, Gonzalo Cordeiro-Ferrerira. Berthold Koletzko. Parenteral nutrition-associated Cholestasis and triglyceridemia in surgical term and near term neonates: A pilot randomized controlled trial of two mixed intravenous lipid emulsion. *Clinical Nutrition ESPEN*. 2017; e1-e6.
11. Deirdre A Kelly. Preventing parenteral nutrition liver disease. *Early Human Development*. 2010;86: 683-687
12. Hongliang Tian, Xiangrong Yao, Rao Sun, Hongyan Tian, Chunhu Shi, Lun Li, Jinhui Tian, Kehu Yang. Safety and efficacy of a new parenteral lipid emulsion (SMOF) for surgical patients: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutrition in Clinical Care*. 2012; 71(12):815-821.
13. Zaman N, Tam YK, Jewell LD, Coutts RT. Effects of intravenous lipid as a source of energy in parenteral nutrition associated hepatic dysfunction and lidocaine elimination: a study using isolated rat liver perfusion. *Biopharm Drug Dispos*. 1997; 18 (9):803-819.
14. Chessex P, Lavoie JC, Rouleau T, Brochu P, St-Louis P, Levy E, Alvarez F. Photooxidation of parenteral multivitamins induces hepatic steatosis in a neonatal guinea pig model of intravenous nutrition. *Pediatr Res* 2002; 52(6):958-63.
15. Columb V, Goulet O, de Potter S, Ricour C. Liver disease associated with long-term parenteral nutrition in children. *Trans Proc* 1994; 6:1467.

16. Drongowski RA, Coran AG. An analysis of factors contributing to the development of total parenteral nutrition-induced cholestasis. *J Parenter Enteral Nutr* 1989 Nov-Dec; 13 (6): 586-9.
17. Beath SV, Davies P, Papadopolou A, Khan AR, Buick RG, Corkery JJ, Gornall P, Booth IW. Parenteral nutrition-related cholestasis in postsurgical neonates: multivariate analysis of risk factors. *J Pediatr Surg* 1996; 31(4):604–6.
18. Cavicchi M, Beau P, Crenn P, et al. Prevalence of liver disease and permanent intestinal failure. *Ann Intern Med* 2000; 132:525–32.
19. Cowles RA, Ventura KA, Martinez M, Lobritto SJ, Harren PA, Brodli S, Carroll J, Jan DM. Reversal of intestinal failure-associated liver disease in infants and children on parenteral nutrition: experience with 93 patients at a referral center for intestinal rehabilitation. *J Pediatr Surg* 2010 Jan; 45(1):84–7 discussion 87-88.
20. Heinonen KM, Kataja V, Laitinen M. Parenteral soya bean fat emulsions potentiate the hepatotoxicity of *E. coli* endotoxin in suckling rats. *Experientia* 1984; 40:1439–40.
21. Kurvinen A, Nissinen MJ, Andersson S, Korhonen P, Ruuska T, Taimisto M, Kalliomäki M, Lehtonen L, Sankilampi U, Arikoski P, et al. Parenteral Plant Sterols and Intestinal Failure–associated Liver Disease in Neonates. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012; 54:803–11.
22. Meisel JA, Le HD, de Meijer VE, Nose V, Gura KM, Mulkern RV, Akhavan Sharif MR, Puder M. Comparison of 5 intravenous lipid emulsions and their effects on hepatic steatosis in a murine model. *J Pediatr Surg* 2011; 46:666-73.

23. Park HW, Lee NM, Kim JH, Kim KS, Kim S-N. Parenteral fish oil containing lipid emulsions may reverse parenteral nutrition-associated cholestasis in neonates: a systematic review and meta-analysis. *J Nutr* 2015; 145:277–83.
24. Kalish BT, Le HD, Gura KM, Bistrain BR, Puder M. A metabolomic analysis of two intravenous lipid emulsions in a murine model. *PLoS One* 2013; 8:e59653
25. Pastor-Clerigues A, Marti-Bonmati E, Milara J, Almudever P, Cortijo J. Anti-inflammatory and anti-fibrotic profile of fish oil emulsions used in parenteral nutrition-associated liver disease. *PLoS One* 2014; 9:e115404.
26. Lam HS, Tam YH, Poon TCW, Cheung HM, Yu X, Chan BPL, Lee KH, Lee BSC, Ng PC. A double-blind randomised controlled trial of fish oil-based versus soy-based lipid preparations in the treatment of infants with parenteral nutrition-associated cholestasis. *Neonatology* 2014; 105:290–6.
27. Sala-Vila A, Barbosa VM, Calder PC. Olive oil in parenteral nutrition *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2007; 10:165–74.
28. Göbel Y, Koletzko B, Böhles H-J, Engelsberger I, Forget D, Le Brun A, Peters J, Zimmermann A. Parenteral fat emulsions based on olive and soybean oils: a randomized clinical trial in preterm infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003; 37:161–7.
29. Teng J, Arnell H, Bohlin K, Nemeth A, Fischler B. Impact of parenteral fat composition on cholestasis in preterm infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2015; 60:702–7.
30. Rayyan M, Devlieger H, Jochum F, Allegaert K. Short-term use of parenteral nutrition with a lipid emulsion containing a mixture of soybean oil, olive oil, medium-chain triglycerides, and fish oil: a randomized double-blind study in preterm infants. *JPEN J Parenter Enter Nutr* 2012; 36:81S–94S.

31. Turner JM, Josephson J, Field CJ, Wizzard PR, Ball RO, Pencharz PB, Wales PW. Liver disease, systemic inflammation, and growth using a mixed parenteral lipid emulsion, containing soybean oil, fish oil, and medium chain triglycerides, compared with soybean oil in parenteral nutrition-fed neonatal piglets. JPEN J Parenter Enter Nutr [Internet]. [cited 2015 Apr 2]; pii. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25837680>.
32. Tomsits E, Pataki M, Tölgyesi A, Fekete G, Rischak K, Szollár L. Safety and efficacy of a lipid emulsion containing a mixture of soybean oil, medium-chain triglycerides, olive oil, and fish oil: a randomised, double-blind clinical trial in premature infants requiring parenteral nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2010; 51:514–21.
33. Goulet O, Antebi H, Wolf C, Talbotec C, Alcindor L-G, Corriol O, Lamor M, Colomb-Jung V. A new intravenous fat emulsion containing soybean oil, medium-chain triglycerides, olive oil, and fish oil: a single-center, double-blind randomized study on efficacy and safety in pediatric patients receiving home parenteral nutrition. JPEN J Parenter Enter Nutr. 2010; 34:485–95.
34. Muhammed R, Bremner R, Protheroe S, Johnson T, Holden C, Murphy MS. Resolution of parenteral nutrition-associated jaundice on changing from a soybean oil emulsion to a complex mixed-lipid emulsion. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2012; 54:797–802.
35. Pichler J, Simchowicz V, Macdonald S, Hill S. Comparison of liver function with two new/mixed intravenous lipid emulsions in children with intestinal failure. Eur J Clin Nutr 2014; 68:1161–7.
36. Kapoor V, Glover R, Malviya MN Alternative lipid emulsions versus pure soy oil based lipid emulsions for parenterally fed preterm infants. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2016; 46:215–19.

37. Skouroliahou M, Konstantinou D, Charalampos A, Cholestasis, Bronchopulmonary Dysplasia, and Lipid Profile in Preterm Infants Receiving MCT/w-3-PUFA Containing or Soybean-Based Lipid Emulsions. *Nutr Clin Pract* 2012 27: 817
38. Stanislaw K, Cecile CH, Singer P. Four week parenteral nutrition using a third generation lipid emulsion (SMOF) a double blind, randomised, multicentre study. *Clinical nutrition* 32 (2013) 224-231.