



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

---

---

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
E INVESTIGACIÓN**

**INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES  
DE LOS TRABAJADORES DEL ESTADO**

**EFFECTO DE LA NUTRICIÓN PARENTERAL CICLADA  
EN LA PREVENCIÓN Y MANEJO DE LA COLESTASIS  
EN LOS RECIÉN NACIDOS PREMATUROS EN LA  
UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS NEONATALES**

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN QUE PRESENTA:**

**DRA. LORENA ANGÉLICA GÓMEZ ALDAPE**

**PARA OBTENER EL DIPLOMA DE LA ESPECIALIDAD  
NEONATOLOGÍA**

**ASESOR DE TESIS:  
DRA. PERLA KARINA GARCÍA MAY**

**NO. DE REGISTRO DE PROTOCOLO:  
653.2020**

**2021**





Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
E INVESTIGACIÓN

INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES  
DE LOS TRABAJADORES DEL ESTADO

EFFECTO DE LA NUTRICIÓN PARENTERAL CICLADA  
EN LA PREVENCIÓN Y MANEJO DE LA COLESTASIS  
EN LOS RECIÉN NACIDOS PREMATUROS EN LA  
UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS NEONATALES

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN QUE PRESENTA:

DRA. LORENA ANGÉLICA GÓMEZ ALDAPE

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE LA ESPECIALIDAD  
NEONATOLOGÍA

ASESOR DE TESIS:  
DRA. PERLA KARINA GARCÍA MAY

NO. DE REGISTRO DE PROTOCOLO:  
653.2020

2021



---

**DR. RAMÓN MINGUET ROMERO**  
**COORDINADOR DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN**

---

**DR. FÉLIX ESPINAL SÓLIS**  
**JEFE DE ENSEÑANZA MÉDICA**

---

**DRA. MARTHA EUNICE RODRÍGUEZ ARELLANO**  
**JEFE DE INVESTIGACIÓN**

---

**DRA. PERLA KARINA GARCÍA MAY  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE NEONATOLOGÍA**

---

**DRA. PERLA KARINA GARCÍA MAY  
ASESOR DE TESIS**

---

**DRA. ALMA OLIVIA AGUILAR LUCIO  
JEFE DE SERVICIO**

## **DEDICATORIA**

A Dios por la hermosa vida que tengo.

A mi esposo, Pepe, por su inmenso amor, mi razón de ser y mi mayor alegría, juntos somos uno, pero mucho más que dos.

A mi mamá por ser mi inspiración, mi compañera de vida, mi apoyo incondicional y mi mayor bendición.

A mis dos ángeles que, aunque no físicamente, me cuidan y me guían con su inmensa luz día a día.

A mis pequeños pacientes que me han enseñado a mirar con los ojos del corazón.

A todos los que han creído en mi ... Gracias infinitas.

## **AGRADECIMIENTOS**

A la Universidad Nacional Autónoma de México que ha desempeñado un papel protagónico en mi formación como profesional y como persona.  
“Por mi raza hablará el espíritu”

Al Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos por abrirme las puertas y permitirme llegar a la meta.

A mi tutora, Dra. Perla Karina García May por su gentil guía, disposición y apoyo para la realización de esta tesis.

A todos mis maestros, porque enseñar no es transferir conocimiento, es crear las posibilidades para su propia construcción.

## Índice

Resumen .....	7
Abstract .....	8
Marco Teórico.....	9
Planteamiento del problema.....	13
Pregunta de investigación .....	13
Justificación .....	13
Objetivos.....	14
Hipótesis.....	14
Material y métodos.....	15
Descripción de variables .....	17
Plan de análisis estadístico .....	19
Consideraciones éticas .....	19
Resultados.....	19
Gráficas. ....	22
Discusión .....	25
Conclusiones .....	26
Referencias bibliográficas .....	27

## Resumen

**Marco teórico:** La nutrición parenteral (NPT) es la administración intravenosa de sustancias nutritivas, líquidos y electrolitos para el soporte nutricional y metabólico en pacientes críticamente enfermos, siendo una de las principales formas de nutrición en los recién nacidos prematuros (RNPT) o recién nacidos con trastornos gastrointestinales (1). Sin embargo, tiene como contrapartida el hecho de presentar con frecuencia una amplia cohorte de complicaciones secundarias, siendo la colestasis asociada a NPT (CANPT) una de las más importantes y frecuentes, presentándose ante un uso prolongado definido, como la administración de nutrición parenteral por más de 14 días, tras descartar otras causas de colestasis (13). Las acciones propuestas para disminuir la CANPT se basan en realizar cambios en la composición de la NPT, el inicio temprano de la nutrición enteral (NE), el tratamiento con ácido ursodesoxicólico, el control del sobrecrecimiento bacteriano y la sepsis, y la administración ciclada de la NPT (18). Se define NPT ciclada la que se lleva a cabo de forma intermitente infundiéndose con interrupciones a intervalos regulares, con una técnica de infusión en un periodo menor a 24 horas (1). **Objetivo general:** Determinar si la nutrición parenteral ciclada previene y disminuye la colestasis en recién nacidos prematuros en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales.

**Material y métodos:** Se realizó un estudio prolectivo, longitudinal, observacional, analítico de casos y controles anidados en una cohorte histórica durante el periodo del 01 octubre 2020 al 31 marzo 2021 en el Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos, en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales. Se incluyeron en el grupo de casos 9 pacientes < 32 semanas de gestación (SDG) y/o que se sometieron a procedimientos quirúrgicos de malformaciones gastrointestinales y/o ayuno prolongado que ameritaron uso de NPT desde el nacimiento por 14 o días o más, administrándose de forma ciclada en 20 horas con descansos de 4 horas, tiempo en el que se administraron soluciones calculadas a requerimientos hídricos. Se incluyeron en el grupo control 18 recién nacidos < 32 SDG y/o que se sometieron a procedimientos quirúrgicos de malformaciones gastrointestinales y/o ayuno prolongado que ameritaron uso de NPT desde el nacimiento con duración de 14 días o más, administrada de forma continua por 24 horas. Se evaluaron los niveles de bilirrubina directa (BD) en las primeras 72 horas, 7 y 14 días de vida para observar desarrollo o no de colestasis asociada a NPT. A su vez, se evaluó en ambos grupos la presencia de las siguientes variables: peso bajo al nacimiento, restricción de crecimiento intrauterino (RCIU) sepsis, enterocolitis necrosante, ayuno prolongado y procedimientos quirúrgicos, para determinar si alguna de dichas variables se consideraba como factor de riesgo para el desarrollo de colestasis. El análisis estadístico se realizó con el programa Wizard Pro versión 23, se utilizó estadística descriptiva mediante el cálculo de frecuencias y porcentajes. Se calculó chi cuadrada, correlación de Pearson según corresponda, intervalos de confianza al 95%, y se consideró estadísticamente significativo un valor de  $p < 0.05$ . **Resultados:** Se incluyeron un total de 27 pacientes de los cuales la edad media de la muestra fue de 29.2 +/- 0.78 SDG (límite 32 SDG), 12 pacientes fueron masculinos (44.4%) y 15 femeninos (55.5%), peso medio de la muestra fue de 1124 +/- 105 gramos (límite 1500 gramos). En cuanto al análisis comparativo de las variables entre los pacientes con colestasis, acerca del género, 3 de 15 pacientes femeninos (20%) vs 8 de 12 pacientes masculinos presentaron colestasis (66.6%)  $p=0.97$ . Observamos que 3 de 3 (100%) pacientes con RCIU presentaron colestasis vs 8 de 24 pacientes (33.3%) sin RCIU que presentaron colestasis.  $p=0.027$  con riesgo relativo (RR)=4. En cuanto al análisis comparativo de la variable ciclado de NPT vs NPT continua con colestasis, 2 de los 9 pacientes a los que se administró la NPT de forma ciclada presentaron colestasis (22.2%) vs 9 de los 18 pacientes a los que se les administro la NPT continua (50%),  $p=0.166$ , sin significancia estadística. **Conclusiones:** Nuestros resultados coinciden con lo descrito en la literatura internacional donde la presencia de colestasis en RNPT con NPT prolongada es mayor en el género masculino y en pacientes con antecedente de RCIU. Concluimos que existe 4 veces más riesgo de desarrollar colestasis asociada a NPT prolongada en los pacientes con antecedente de RCIU.  $p=0.027$ , RR=4. Encontramos clínicamente relevante que el 60% de los pacientes que desarrollaron colestasis tuvieron niveles de bilirrubina directa de 0.35-0.52 mg/dl en las primeras 72 horas de vida, lo anterior puede servir como indicador en los primeros días de vida para llevar a cabo un seguimiento y vigilancia más estrecha de estos pacientes. En cuanto a nuestro objetivo principal no obtuvimos valor de  $p$  estadísticamente significativo, concluyendo que el ciclado de la nutrición parenteral temprana no reduce la incidencia de colestasis asociada a la nutrición parenteral, por lo que es una medida que no se adoptará en nuestra Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales.

**Palabras clave:** Nutrición parenteral, colestasis, nutrición parenteral ciclada, complicaciones nutrición parenteral.

## Abstract

**Theoretical framework:** Parenteral nutrition (NPT) is the intravenous administration of nutrients, fluids and electrolytes for nutritional and metabolic support in critically ill patients, being one of the main forms of nutrition in premature newborns or newborns with gastrointestinal disorders (1). However, its counterpart is the fact that it frequently presents a wide cohort of secondary complications, being the cholestasis associated with parenteral nutrition (CANPT) one of the most important and frequent, presenting itself before a defined prolonged use, such as the administration of parenteral nutrition for more than 14 days after ruling out other causes of cholestasis (13). The actions proposed to decrease the CANPT are based on making changes in the composition of the NPT, the early initiation of enteral nutrition (EN), treatment with ursodeoxycholic acid, the control of bacterial overgrowth and sepsis, and the cyclic administration of NPT (18). Cyclic NPT is defined as that which is carried out intermittently, infusing with interruptions at regular intervals, with an infusion technique in a period of less than 24 hours (1).

**General objective:** To determine if cyclic parenteral nutrition prevents and decreases cholestasis in premature newborns in the Neonatal Intensive Care Unit. **Material and methods:** A projective, longitudinal, observational, analytical study of nested cases and controls was performed in a historical cohort during the period from October 1, 2020 to March 31, 2021 at the Lic. Adolfo López Mateos Regional Hospital, in the Neonatal Intensive Care. The study group included nine patients <32 weeks of gestation (SDG) and/or who underwent surgical procedures for gastrointestinal malformations and/or prolonged fasting that required the use of NPT from birth to 14 days or more, which was delivered in a cyclic manner for 20 hours with 4-hour breaks, time in which solutions were delivered based on hydraulic requirements. The study also included 18 newborns <32 SDG and / or who underwent surgical procedures for gastrointestinal malformations and / or prolonged fasting that required the use of NPT from birth with a duration of 14 days or more, and which was administered continuously for 24 hours. Direct bilirubin (BD) levels were evaluated in the first 72 hours, 7 and 14 days of life to observe the development or not of cholestasis associated with NPT. In turn, the presence of the following variables was evaluated in both groups: low birth weight, intrauterine growth restriction (RCIU), sepsis, necrotizing enterocolitis, prolonged fasting, and surgical procedures, to determine if any of these variables was considered a risk factor for the development of cholestasis. Statistical analysis was performed with the Wizard pro version 23 program, descriptive statistics were used by calculating frequencies and percentages. Chi square, Pearson's correlation as appropriate, 95% confidence intervals, a value of  $p < 0.05$  was considered statistically significant. **Results:** A total of 27 patients were included, of which the mean age of the sample was  $29.2 \pm 0.78$  SDG (limit 32 SDG), 12 patients were male (44.4%) and 15 female (55.5%), mean weight of the sample was  $1124 \pm 105$  grams (limit 1500 grams). Regarding the comparative analysis of the variables between the patients with cholestasis, we obtained that for the gender, 3 of 15 female patients presented cholestasis (20%) vs 8 of 12 male patients who presented cholestasis (66.6%)  $p = 0.97$ . We observed that 3 of 3 (100%) patients with RCIU presented cholestasis vs 8 of 24 patients (33.3%) without RCIU who presented cholestasis.  $p=0.027$  with relative risk (RR=4). Regarding the comparative analysis of the cyclic NPT variable vs continuous NPT with cholestasis, we obtained that of the 9 patients to whom NPT was administered in a cyclic manner, 2 patients had cholestasis (22.2%) vs 9 of the 18 patients who received continuous NPT (50%),  $p = 0.166$ , without statistical significance. **Conclusions:** Our results coincide with what has been described in the international literature where the presence of cholestasis in premature newborns with prolonged NPT is greater in males and in patients with a history of RCIU. We concluded there is 4 times more risk to develop cholestasis associated with prolonged NPT in patients with a history of RCIU.  $p = 0.027$ , RR=4. We found clinically relevant that 60% of the patients who developed cholestasis had direct bilirubin levels of 0.35-0.52 mg / dl during the first 72 hours of life, this can serve as an indicator in the first days of life for a tighter follow-up and surveillance for these patients. Regarding our main objective, we did not obtain a statistically significant p value, concluding that cycling of early parenteral nutrition does not reduce the incidence of cholestasis associated with parenteral nutrition, so it is a measure that will not be adopted in our Neonatal Intensive Care Unit.

**Keywords:** Parenteral nutrition, cholestasis, cyclic parenteral nutrition, parenteral nutrition complications.

## Marco Teórico

### Antecedentes

Robert Elman introdujo en 1937 el término nutrición parenteral, especificó las indicaciones y ejemplificó sus resultados con glucosa e hidrolizados de proteínas, sin embargo, persistían los problemas relacionados con la toxicidad y anafilaxia de sus elementos.

Fue hasta 1962 cuando Arvid Wretling desarrolló la nutrición intravenosa equilibrada en una vena periférica con inclusión de lípidos, unos años después el desarrollo del acceso vascular central y la obtención de aminoácidos sintéticos, emulsiones de grasa no tóxica y materiales plásticos mejor tolerados y un mejor conocimiento de los efectos secundarios del catabolismo prolongado culminaron con los experimentos de Stanley J. Dudrick en 1967 y desde entonces la nutrición parenteral es una alternativa para la recepción de nutrientes. (15)

### Nutrición parenteral en recién nacido prematuros.

La nutrición parenteral (NPT) es la administración intravenosa de sustancias nutritivas (macronutrientes: carbohidratos, lípidos y proteínas, así como micronutrientes: vitaminas y oligoelementos), líquidos y electrolitos para el soporte nutricional y metabólico en pacientes críticamente enfermos de todas las edades a quienes no se les puede alimentar por vía enteral o no cubren por dicha vía el total de sus requerimientos calórico-proteicos. (1,2)

Es una de las principales formas de nutrición en los recién nacidos prematuros o recién nacidos con trastornos gastrointestinales siendo este grupo de pacientes el que recibe de forma sistemática nutrición parenteral con más frecuencia debido a su inmadurez. (1)

El nacimiento del recién nacido prematuro (RNPT) conlleva que los procesos fisiológicos que en condiciones normales tendrían lugar intraútero a lo largo del tercer trimestre de gestación tengan lugar en las Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN), siendo el inicio temprano de la nutrición parenteral esencial para prevenir la pérdida de peso posnatal la cual se ha relacionado con retraso del crecimiento extrauterino (RCEU) el cual no es sólo un concepto estadístico de alejamiento de estándares antropométricos de referencia, también es un factor pronóstico relevante a otros niveles, principalmente en la esfera neurológica, por lo tanto, mejorar el crecimiento postnatal y prevenir su restricción es una forma de mejorar los resultados de calidad de vida a largo plazo. (16)

El objetivo de la nutrición parenteral en el recién nacido prematuro es suministrar las demandas energéticas basales y específicas debidas a su comorbilidad manteniendo un balance de energía positivo que permita el crecimiento y desarrollo adecuados. En el momento actual podemos asumir que el objetivo nutricional es igualar el crecimiento intrauterino y obtener resultados funcionales similares a los esperados en recién nacidos a término, todo esto se puede resumir en una ganancia ponderal esperada para recién nacidos prematuros de 20 -30 gr/kg/día. (17)

Estudios muestran como la ganancia de peso regular y el crecimiento cefálico postnatal pueden aproximarse a los fetales con la incorporación de pautas de nutrición precoz que contemplan un incremento en la oferta calórica- proteica desde el primer día. En este sentido las guías de nutrición recomiendan la introducción muy precoz dentro de las primeras horas de vida de nutrición parenteral en el recién nacido prematuro para evitar el catabolismo celular. Además, permite cubrir las demandas energéticas incrementadas por morbilidades postnatales. (17)

### Complicaciones nutrición parenteral.

En el estudio realizado por López-Sandoval y colaboradores en un Hospital de tercer nivel en nuestro país, se reportó que al menos 61% de los pacientes estudiados (44 recién nacidos) tuvieron alguna complicación asociada a la NPT, encontrándose predominio del sexo masculino (52%). (18)

Se describen diversos tipos de complicaciones entre ellas:

- *Infecciosas*: las bacteriemias asociadas a catéter son una de las complicaciones más comunes de los catéteres venosos centrales (CVC), su incidencia oscila entre los 0.2 y 11 episodios por cada 1000 días de catéter y los gérmenes más frecuentes son *Staphylococcus epidermidis*, *Enterobacter spp*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomona aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus* (*E. faecalis*, *E. faecium*) y *Candida albicans* u otros hongos. Siendo que esta infección puede ser desencadenada por contaminación del catéter, flora de la piel o contaminación de la solución infundida. La inserción del catéter su manipulación y la preparación de las soluciones a infundir con técnica estéril disminuye el riesgo de estas complicaciones. (18)
- *Asociadas al catéter*: encontramos las relacionadas con la inserción del catéter venoso central (CVC) como el neumotórax, hemotórax, arritmias, perforación cardiaca, embolismo aéreo, todas las anteriores con incidencia del 4%. También se encuentran las asociadas con rotura o desplazamiento del CVC y con oclusión y trombosis relacionada con el catéter. (18)
- *Metabólicas*: las más frecuentes son las debidas al déficit o exceso de nutrientes con predominio de hipo o hiperglicemia, hipofosfatemia, hipocalcemia o hipertrigliceridemia. Entre otras existen el síndrome de realimentación por un desequilibrio de líquidos y electrolitos o intolerancia a los hidratos de carbono que ocurre en pacientes muy desnutridos durante una realimentación rápida, por lo que debe iniciarse con aportes graduales de energía y nutrientes, y monitorización estrecha con estudios de laboratorio. La enfermedad ósea metabólica es otra complicación que se da en pacientes con NPT de larga duración con un origen multifactorial con deficiencia de vitamina D, desequilibrio de fósforo, calcio y nitrógeno. Y por último las alteraciones hepáticas con elevación de enzimas hápticas sobre todo GGT hasta la colestasis asociada y la fibrosis. La colestasis es reversible si la NPT se suspende antes de que se produzca un daño hepático irreversible o si se eliminan o minimizan factores predisponentes. (18)

#### Colestasis asociada a nutrición parenteral prolongada

La colestasis asociada a la nutrición parenteral (CANP) fue descrita por primera vez por Peden y colaboradores en 1971 en un recién nacido pretérmino de 1000 gramos que presentaba alteraciones bioquímicas compatibles con colestasis y cirrosis asociada al tratamiento con NPT (13).

La mortalidad de los recién nacidos pretérmino ha experimentado en los últimos años una notable reducción, sin embargo, no se ha visto acompañada de una disminución de la morbilidad asociada en los supervivientes. La nutrición parenteral en el periodo neonatal, sin embargo, tiene como contrapartida el hecho de presentar con frecuencia una amplia cohorte de complicaciones secundarias y la colestasis es una de las más importantes y frecuentes presentándose ante un uso prolongado definido como la administración de nutrición parenteral por más de 14 días tras descartar otras causas de colestasis (13).

La colestasis asociada a la nutrición parenteral es tanto más frecuente cuanto menor es la edad de gestación y menor es el peso al nacimiento. Asimismo, la duración es un factor decisivo de modo que la incidencia de colestasis aumenta exponencialmente a partir de las 2 semanas de nutrición parenteral exclusiva. (19)

Si a lo anterior se suman los siguientes factores: prematuridad, peso bajo al nacimiento, enterocolitis necrotizante, sepsis, ausencia de nutrición enteral o ayuno, género masculino, toxicidad mineral, toxicidad de fitoesteroles, entre otros, existe mayor riesgo de desarrollar colestasis neonatal. (1)

Por otro lado, el estímulo trófico temprano, el uso de taurina, el uso de emulsiones de lípidos basadas en aceites de pescado, el uso de ácido ursodesoxicólico y la nutrición parenteral ciclada son factores que previenen su aparición. (12)

En biopsias hepáticas se han descrito colestasis intracelular y canalicular posterior a 2 semanas de NPT, siendo el hallazgo anatomopatológico más común, proliferación de los canalículos biliares, fibrosis de los tractos portales y cirrosis si la NPT se prolonga más de 12 semanas. La mortalidad asociada está entre el 11 y el 30%, aumentando en pacientes en los que la colestasis no se resuelve, y en aquellos que no alcanzan una nutrición enteral (NE) exclusiva. Las causas más frecuentes de mortalidad son la sepsis, tanto de origen intestinal como la asociada a catéter y el fallo hepático progresivo relacionado con la dependencia de nutrición parenteral prolongada (NPP). La incidencia de CANP es muy variable en la literatura y va desde el 7 al 80%, según las características de los pacientes incluidos en el estudio y los parámetros bioquímicos con los que se defina la colestasis (19).

Aunque su fisiopatología exacta sigue siendo desconocida, se han propuesto como factores implicados fundamentales, la composición de la NPT por aporte excesivo de proteínas y lípidos; y la falta de suplementación con taurina, la traslocación bacteriana a través de la pared intestinal debido al sobrecrecimiento intestinal, y la inmadurez del sistema excretor biliar que encontramos en recién nacidos pretérmino (RNPT). Su etiología es multifactorial, y los principales factores relacionados con su desarrollo son la mayor duración de la NPT, la prematuridad y los episodios de sepsis concomitantes. (17)

La nutrición parenteral prolongada es la causa más común de hiperbilirrubinemia directa en los recién nacidos pretérmino. La tasa de colestasis asociada a nutrición parenteral varía entre el 10-50% con la mayor incidencia los prematuros de muy bajo peso al nacimiento. En los estudios realizados se define colestasis asociada a nutrición parenteral como una bilirrubina directa  $> 2\text{mg/dl}$  secundario al uso de nutrición parenteral por al menos 2 semanas (5), sin embargo, acorde con la última Guía para la evaluación de colestasis en el recién nacido de la Sociedad Norteamericana y Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (NASPHGAN, ESPHGAN) se define como colestasis un valor de bilirrubina conjugada  $> 1\text{mg/dL}$  ( $17\text{ mmol/L}$ ) sin importar el valor de bilirrubina total ya que es complejo considerar si la fracción directa excede o no el 20% de la bilirrubina total como se menciona en diferentes publicaciones. (2)

El daño hepático causado por la nutrición parenteral puede ir desde la presencia de colestasis hasta la presencia de cirrosis y falla hepática, como es conocido, este daño se correlaciona con la duración de la nutrición parenteral siendo reportado hasta en 55% de los neonatos que requieren NPT prolongada. (4)

Las acciones propuestas para disminuir la CANP se basan en la realización de cambios en la composición de la NP, el inicio temprano de la NE, el tratamiento con ácido ursodesoxicólico, el control del sobrecrecimiento bacteriano y la sepsis, y la administración ciclada de la NPT (18).

#### Nutrición parenteral ciclada.

Se ha utilizado este tipo de administración de la NPT para la prevención de la colestasis neonatal desde el año 2010, definiéndose NPT ciclada la que se lleva a cabo de forma intermitente infundiéndose con interrupciones a intervalos regulares, con una técnica de infusión en un periodo menor a 24 horas. (1)

Su administración varía, generalmente de 10-14 horas teniendo un rango de hasta 8-23 horas. A pesar de la amplia variedad de rangos de descanso de infusión se ha visto que rangos de 1-2 horas reducen el riesgo de hipoglicemia en los recién nacidos por las bajas reservas de glucógeno con las que cuentan. (14)

El uso de nutrición parenteral ciclada en recién nacidos prematuros con muy bajo peso al nacimiento se ha visto limitada por la inquietud de anormalidades metabólicas como la hipoglicemia, así como por el riesgo potencial de infecciones por los cambios múltiples de líneas intravenosas (6).

Existen pocas publicaciones en RN sobre el uso de administración ciclada de la NPT. Se ha descrito una prevención del desarrollo de CANP, y una disminución de la misma una vez establecida con su uso, sin embargo, existe controversia en la literatura. (1)

Por lo que aún existe poca información de este método de infusión, existiendo estudios como el de Agnes y colaboradores quienes realizaron un ensayo controlado prospectivo aleatorizado donde incluyeron un total de 70 recién nacidos de bajo peso al nacimiento hospitalizados en una unidad de cuidados intensivos neonatales, los pacientes fueron divididos aleatoriamente en dos grupos, con nutrición parenteral continua (51.4 %) y nutrición parenteral ciclada (48.6%) de los cuales la incidencia de colestasis asociada fue de 31 y 32% respectivamente, concluyendo que el ciclado de la nutrición parenteral temprana no reduce la incidencia de colestasis asociada a la nutrición parenteral en recién nacidos de muy bajo peso. (5)

Por otra parte existen estudios como el de Jung y colaboradores, quienes realizaron un estudio de cohorte retrospectivo donde se incluyó un total de 124 pacientes de los cuales 100 (80.6%) pacientes recibieron nutrición parenteral continua y 24 (19.4%) pacientes recibieron nutrición parenteral mixta, es decir, continua y posteriormente ciclada, observándose la presencia de colestasis en el 27.4% del primer grupo versus 20.8% del segundo grupo, llegándose a la conclusión de que la nutrición parenteral ciclada puede ser efectiva en la prevención y mejora de colestasis asociada a la nutrición parenteral prolongada. ( $p=0.003$ ). (1)

Se sugiere que ciclar la nutrición parenteral mimetiza el patrón fisiológico de la alimentación oral mediante el incremento de la oxidación de los lípidos y la disminución de la oxidación de los carbohidratos durante la fase de “ayuno” del régimen cíclico. Por el contrario, durante la nutrición parenteral continua los carbohidratos son principalmente utilizados a lo largo del día y en consecuencia los lípidos no son oxidados. Estas diferencias de sustratos explican como la nutrición parenteral ciclada puede reducir el riesgo de colestasis. (3)

El efecto benéfico de la nutrición parenteral ciclada es que este conlleva a un “descanso hepático” evitándose la estimulación constante del mismo disminuyendo la carga metabólica. (5)

Jolin y colaboradores realizaron un estudio retrospectivo descriptivo donde determinaron los factores de riesgo que presentaron una cohorte de 89 recién nacidos manejados en UCIN para desarrollar colestasis neonatal asociada a nutrición parenteral. Se encontró que los pacientes con colestasis recibieron nutrición parenteral por un tiempo más prolongado versus el grupo control (39 días vs. 20 días,  $p=0.001$ ), así mismo, encontraron que la dosis de carbohidratos en gr/kg/día fue significativamente más alta en el grupo con colestasis que en el grupo control (14.4 gr/kg/día vs 12.5 gr/kg/día,  $p=0.002$ ). (3)

Existen factores asociados que aumentan el riesgo de aparición de colestasis asociada a nutrición parenteral entre ellos la falta de estimulación enteral. (8)

La ausencia de alimentación enteral conduce a una reducción de factores de crecimiento que se producen con la alimentación enteral y que son necesarios para la maduración de los enterocitos, así como a una secreción disminuida de hormonas intestinales como la gastrina y colecistoquinina que conllevan a estasis biliar. (5)

La nutrición enteral no solo promueve la circulación enterohepática y la motilidad intestinal, a su vez inhibe la translocación bacteriana intestinal la cual puede condicionar sepsis. Datos nuevos sobre sepsis asociada a colestasis han demostrado que las citocinas proinflamatorias son potentes inhibidores de la expresión de genes encargados del transporte hepatobiliar. (5) Además, la estasis intestinal lleva a un sobrecrecimiento bacteriano y estudios han demostrado que toxinas de bacterias gram- negativas son capaces de inhibir la secreción biliar conllevando a colestasis sobre todo en recién nacidos pretérminos quienes son más susceptibles a dichas toxinas. (7)

Modelos animales han demostrado que niveles elevados de dextrosa en la nutrición parenteral se correlacionan con niveles alterados de insulina y glucagón en el plasma, así como con alteraciones en la morfología de los hepatocitos asociados con infiltración grasa peri-portal. (10)

Por otra parte, se ha descrito que un exceso de calorías dado por sobrecarga de lípidos en la nutrición parenteral puede conllevar a esteatosis y colestasis, se han recomendado las emulsiones a base de aceite de pescado ya que estas no dañan la secreción biliar además de

contener omega-3 y ácidos grasos polinsaturados con efectos anti inflamatorios bien conocidos, a diferencia de otras emulsiones como las basadas en lípidos de soya. (3)

Baserga y colaboradores compararon la incidencia de colestasis asociada a nutrición parenteral en pacientes con y sin restricción de crecimiento intrauterino encontrando una mayor incidencia en el grupo restringido (56% vs 27%). Varios autores comparten dichos hallazgos, lo anterior atribuido a cambios metabólicos y fisiológicos de los hepatocitos secundarios a la insuficiencia uteroplacentaria y específicamente a la alteración en la expresión de los transportadores de glucosa, así mismo, es supuesto que los pacientes con RCIU presentan mayor tiempo de reposo intestinal siendo este otro factor de riesgo. (11)

El ciclado de la NPT es una estrategia utilizada no solo para el tratamiento, también para la prevención de la colestasis asociada, definiéndose como NPT profiláctica a aquella que se cicla administrándose en un periodo menor a 24 horas e inicia de esta forma previo al desarrollo de colestasis, a diferencia de la NPT terapéutica la cual se inicia a ciclar posterior a establecida la colestasis. (4)

Hang y colaboradores realizaron una revisión retrospectiva de 43 recién nacidos de los cuales 23 recibieron NPT ciclada profiláctica y 20 NPT ciclada terapéutica reportando que el uso de NPT profiláctica estaba asociada a menor incidencia de hiperbilirrubinemia ( $p= 0.001$ ) comparada con la NPT terapéutica, así como que estuvo asociada con menor uso de medicamentos para manejo de colestasis y un menor tiempo de estancia hospitalaria. Lo anterior sugiere un beneficio potencial para la iniciación temprana de la NPT ciclada como preventiva más que terapéutica (15).

## **Planteamiento del problema**

La nutrición parenteral es una de las principales formas de nutrición en los recién nacidos, en especial en prematuros de muy bajo peso o críticamente enfermos. Este tipo de nutrición es esencial para asegurar las demandas energéticas basales y específicas debidas a su comorbilidad que permitan su crecimiento y desarrollo adecuados evitando un retraso en el crecimiento extrauterino y de esta forma garantizando un mejor neurodesarrollo futuro, desafortunadamente existen efectos secundarios al uso prolongado de la misma dentro de los que están la colestasis asociada.

Dentro de las medidas descritas para la prevención y el tratamiento de la colestasis asociada a la nutrición parenteral es el ciclado de la misma, es decir la administración de la nutrición parenteral no de forma continua con intervalos de descanso, dependiendo la literatura de 1 a 4 horas.

Poco es conocido acerca de los efectos de la nutrición parenteral ciclada en los recién nacidos prematuros, en México no existen estudios que evalúen su utilidad en la prevención o mejoría de la colestasis asociada y no existen guías de práctica estandarizadas para el uso de nutrición parenteral ciclada en las unidades de cuidados intensivos neonatales.

## **Pregunta de investigación**

¿Cuál es el efecto de la nutrición parenteral ciclada en la prevención y manejo de la colestasis en los recién nacidos prematuros en una UCIN?

## **Justificación**

El motivo de este estudio de investigación se fundamenta en el nacimiento de los recién nacidos de 700 a 1000 por año en el Servicio de Neonatología del Hospital Regional del ISSSTE "Lic. Adolfo López Mateos" de los cuales aproximadamente 10 % son prematuros menores de 32 semanas de gestación es decir 70 a 100 recién nacidos por año.

Todos estos prematuros reciben terapia de nutricional parenteral siendo la colestasis asociada una de las complicaciones más presentes, incluso a los pocos días de iniciada la nutrición parenteral, con una prevalencia de aproximadamente 48 recién nacidos por año que presentan colestasis.

La nutrición parenteral administrada en el hospital es preparada con carbohidratos al 10 y 50% dependiendo los requerimientos energéticos, con lípidos al 20% con triglicéridos de cadena media en un 50%, y proteínas al 10%.

La Academia Americana de Pediatría recomienda usar lípidos con triglicéridos de cadena media con una concentración menor al 40%, los únicos que contienen esta concentración son los SMOF LIPID al 20% (aceite de soya 30%, aceite de oliva 25%, aceite de pescado 15% y triglicéridos de cadena media 30%) (20) con los cuales no contamos actualmente en la institución, por lo que se usan los lípidos al 50%.

Consideramos que este estudio podría ser de utilidad ya que al no contar con SMOF LIPID, el ciclado de nutrición parenteral podría disminuir la colestasis, ya que el suspender por 4 horas esta nutrición, favorecerá la oxidación lipídica.

El ciclado de la nutrición parenteral acorde a la literatura mundial ha tenido efectos benéficos tanto en la prevención como en el tratamiento de la colestasis asociada, siendo ésta una medida factible, al alcance de todos y de bajo costo, que de tener los efectos esperados se podría adoptar en nuestra unidad de cuidados intensivos neonatales del Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos. Ya que no contamos con nutriciones parenterales preparadas con SMOF LIPID o un servicio de mezclas externo.

En México el uso de nutrición parenteral ciclada en recién nacidos no ha sido estudiado por lo que los resultados aportados de este trabajo podrán servir como pauta para otras investigaciones más y/ o para implementar estrategias para disminuir la presencia de esta complicación.

## **Objetivos**

### **General:**

- Determinar si la nutrición parenteral ciclada previene y disminuye la colestasis en recién nacidos prematuros en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales.

### **Específicos:**

- Determinar la incidencia de colestasis neonatal asociada a la nutrición parenteral.
- Determinar los factores de riesgo asociados a colestasis neonatal (ayuno prolongado, sepsis, enterocolitis necrosante, bajo peso al nacer, restricción del crecimiento intrauterino, procedimientos quirúrgicos de malformaciones intestinales).

## **Hipótesis**

La nutrición parenteral ciclada previene y disminuye un 50% la colestasis en los recién nacidos prematuros en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales.

NO = La nutrición parenteral ciclada no previene ni disminuye un 50% la colestasis en los recién nacidos prematuros en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales.

## Material y métodos

Se realizó un estudio prolectivo, longitudinal, observacional, analítico de casos y controles anidados en una corte histórica.

En la Ciudad de México, en el Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos, en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales a los recién nacidos < 32 semanas y/o que se sometieron a procedimientos quirúrgicos de malformaciones gastrointestinales (gastrosquisis, onfalocele, atresia de esófago, malrotación intestinal, obstrucción intestinal, atresia intestinal y laparotomía exploradora) y/o ayuno prolongado que ameritaron uso de nutrición parenteral desde el nacimiento, se llevó a cabo la administración de la misma de forma “ciclada”, es decir la administración de la nutrición parenteral en 20 horas, con descansos de 4 horas tiempo en el que se administraron soluciones calculadas como aporte de líquidos para cumplir los requerimientos hídricos del paciente.

Se tomaron controles de bilirrubina directa en las primeras 72 horas de vida, así como en el día 7 y 14, se tomó la muestra de sangre venosa periférica y se procesó en tubo microtainer color ámbar. Se excluyó a los pacientes con colestasis de causas anatómicas, metabólicas e infecciosas. A su vez se evaluó la presencia de las siguientes variables: peso bajo al nacimiento, restricción de crecimiento intrauterino, sepsis, enterocolitis necrosante, ayuno prolongado y procedimientos quirúrgicos, para determinar si alguna de dichas variables se considera como factor de riesgo para el desarrollo de colestasis. Lo anterior se llevó a cabo en el grupo de “casos”, en el periodo del 01 octubre 2020 al 31 marzo 2021.

En el grupo de “controles” definidos como pacientes recién nacidos < 32 semanas y/o que se sometieron a procedimientos quirúrgicos de malformaciones gastrointestinales (gastrosquisis, atresia de esófago, malrotación intestinal, obstrucción intestinal, atresia intestinal y laparotomía exploradora) y/o ayuno prolongado hospitalizados del periodo 01 de enero 2019 a 30 de septiembre de 2020 en la unidad de cuidados intensivos neonatales que fueron manejados con nutrición parenteral administrada de forma continua por 14 o más días con o sin colestasis, se determinó también la presencia de las variables ya mencionadas (peso bajo al nacimiento, restricción de crecimiento intrauterino, sepsis, enterocolitis necrosante, ayuno prolongado y procedimientos quirúrgicos), así como se observó el nivel de bilirrubina directa en las primeras 72 horas, 7 y 14 días de vida para determinar si la nutrición parenteral continua se asoció a un incremento en la incidencia de colestasis, mediante la revisión de expedientes clínicos.

## Criterios de inclusión

### Definición grupo control

- Recién nacidos prematuros menores < 32 SDG y/o que se sometieron a procedimientos quirúrgicos de malformaciones gastrointestinales (gastrosquisis, atresia de esófago, malrotación intestinal, obstrucción intestinal, atresia intestinal y laparotomía exploradora) y/o ayuno prolongado con y sin colestasis que usaron nutrición parenteral administrada de forma continua por 24 horas durante 14 o más días.

### Definición grupo casos

- Recién nacidos prematuros menores < 32 SDG y/o que se sometieron a procedimientos quirúrgicos de malformaciones gastrointestinales (gastrosquisis, atresia de esófago, malrotación intestinal, obstrucción intestinal, atresia intestinal y laparotomía exploradora) y/o ayuno prolongado con y sin colestasis que usaron nutrición parenteral administrada de forma ciclada por 20 horas durante 14 o más días.

### Criterios de exclusión

- Recién nacidos con alteraciones anatómicas de hígado o vías biliares colestasis confirmadas como causantes de colestasis.
- Recién nacidos con patología infecciosa confirmada causante de colestasis.
- Recién nacidos con patología metabólica confirmada causante de colestasis.
- Recién nacidos con colestasis preexistente al uso de la nutrición parenteral.

### Criterios de eliminación

- Muerte del paciente.
- Ausencia de autorización (consentimiento informado)

Como muestra final se obtuvieron 27 pacientes. Se diseñó una base de datos en Excel donde se recabaron los datos de la siguiente manera:

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M
1	BASE DE DATOS												
2	EFECTO DE LA NUTRICION PARENTERAL CICLADA EN LA PREVENCION Y MANEJO DE LA COLESTASIS EN LOS RECIEN NACIDOS PREMATUROS EN LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS NEONATALES												
3													
4	CASOS - NUTRICION PARENTERAL CICLADA												
5	NOMBRE	EXPEDIENTE	SEXO	EDAD GESTACIONAL	PESO AL NACIMIENTO	RCIU	AYUNO PROLONGA	SEPSIS	ECN	PROCEDIMIENTOS	C BD 72 HORA	BD 7 DIAS	BD 14 DIAS
6													
7													
8													
9													
10													
11													
12	CONTROLES- NUTRICION PARENTERAL CONTINUA												
13	NOMBRE	EXPEDIENTE	SEXO	EDAD GESTACIONAL	PESO AL NACIMIENTO	RCIU	AYUNO PROLONGA	SEPSIS	ECN	PROCEDIMIENTOS	C BD 72 HORA	BD 7 DIAS	BD 14 DIAS
14													
15													
16													
17													
18													
19													

Se realizó el análisis estadístico, redactó a la discusión y conclusión del estudio.

## Descripción de variables

VARIABLE DEPENDIENTE	CONCEPTUALIZACIÓN	OPERACIONALIZACIÓN	TIPO	UNIDAD DE MEDIDA	ESTADÍSTICA QUE APLICA
Sexo	Conjunto de características biológicas que diferencian femenino y masculino.	Femenino: con características biológicas femeninas. Masculino: con características biológicas masculinas.	Cualitativa Nominal	1.Femenino 2-Masculino	Chi cuadrada
Edad gestacional	Edad que se otorga al recién nacido conforme a sus características físicas y neurológicas de madurez de acuerdo a escalas estandarizadas .	Se estimará la edad gestacional mediante las siguientes escalas: <b>Capurro:</b> Test basado en la suma de puntuaciones acorde a características físicas. Se emplea la fórmula- Puntuación otorgada + 204/ 7 = Edad gestacional estimada. <b>Ballard:</b> Test basado en la suma de puntuaciones acorde a características físicas y neuromusculares. La suma total estimara la edad gestacional de 20 a 44 semanas.	Cuantitativa Discreta	Semanas. Días.	T de Student.
Peso bajo para la edad gestacional.	Definido como peso al nacimiento por debajo del percentil 10 acorde a la edad gestacional.	Se utilizarán las tablas de Intergrowth 21st: international newborn size reference charts for preterm infants. Considerándose peso bajo para la edad gestacional debajo del percentil 10 para la edad	Cuantitativa Continua	Gramos	T de student
Restricción del crecimiento intrauterino	Presencia de retraso en el crecimiento fetal conforme a lo esperado para la edad gestacional por diversas causas maternas, fetales o ambas.	Se considera retraso en el crecimiento intrauterino cuando el peso, talla y PC del recién nacido se encuentra por debajo del percentil 10 para la edad gestacional.	Cualitativa. Nominal	1.Si 2.No.	Chi cuadrada
Ayuno prolongado	Ausencia del estímulo enteral mayor o igual a 4 días.	Se considera ayuno prolongado ausencia del estímulo enteral mayor o igual a 4 días.	Dicotómica Cuantitativa discreta	1.Si a. Días 2.No	T de student / chi cuadrada

Enterocolitis necrosante (ECN)	Entidad neonatal severa caracterizada por necrosis principalmente en íleon y colon con o sin perforación, es multifactorial.	Se realizará el diagnóstico clínico y radiológico y estadificará acorde a la clasificación de Bell. <b>Etapa I:</b> ECN sospechada. Signos no específicos como distensión abdominal, residuo gástrico elevado, inestabilidad térmica, apnea. Se divide a su vez en etapas IA o IB por la ausencia (A) o presencia (B) de sangre en las heces. <b>Etapa II:</b> ECN probada. A lo anterior se le suma ausencia de ruidos intestinales, y los signos característicos de la radiografía. Se divide también en IIA o IIB según si se le considera levemente enfermo (A) o moderadamente enfermo (B), por signos como acidosis metabólica y trombocitopenia. <b>Etapa III:</b> ECN avanzada o severa. Se caracteriza por tener signos sistémicos como hipotensión, bradicardia, acidosis mixta (metabólica y respiratoria) y coagulación intravascular diseminada. Se divide en etapas IIIA y IIIB según la presencia o ausencia de perforación intestinal.	Dicotómica Cualitativa Ordinal	1.Si a. Etapa I etapa II etapa III 2.No	Chi cuadrada
Sepsis	Situación clínica derivada de la invasión y proliferación de cualquier patógeno en el torrente sanguíneo del recién nacido manifestada por signos clínicos y en ocasiones aislamiento del patógeno en algún medio de cultivo proveniente del foco de infección.	Se realizará el diagnóstico mediante criterios clínicos: Fiebre o hipotermia, irritabilidad, letargia, taquipnea, taquicardia, hipotensión, apnea, disglucemias, entre otros. Así como aislamiento del patógeno en diferentes medios de cultivo provenientes del foco sospechado de infección (hemocultivo, urocultivo, cultivo de secreción bronquial, cultivo de LCR, etc.)	Cualitativa nominal.	1.Si 2.No	Chi cuadrada

Procedimiento quirúrgico de malformaciones del tracto gastrointestinal.	Intervención quirúrgica con fines diagnósticos o terapéuticos que involucre al tracto gastrointestinal	Se determinará la presencia de alguna malformación del tracto gastrointestinal como: gastrosquisis, onfalocele, atresia de esófago, malrotación intestinal, obstrucción intestinal, atresia intestinal y laparotomía exploradora.	Cualitativa nomina	1.Si 2. No	Chi Cuadrada
<b>VARIABLE INDEPENDIENTE</b>	<b>CONCEPTUALIZACION</b>	<b>OPERACIONALIZACION</b>	<b>TIPO</b>	<b>UNIDAD DE MEDIDA</b>	<b>ESTADISTICA QUE APLICA</b>
Colestasis	Disminución o ausencia del flujo de bilirrubina desde el hígado hasta el duodeno causando su acumulación.	Se realizará el diagnóstico basado en el último consenso de la NASPGHAN/ESPGHAN donde se define colestasis como la cifra de bilirrubina total >1 mg/dl.	Cualitativa nominal	1.Si 2.No	Chi cuadrada

### Plan de análisis estadístico

El análisis estadístico se realizó con el programa Wizard Pro versión 23 de cada una de las variables que se muestran en la Tabla 1. Se utilizó estadística descriptiva mediante el cálculo de frecuencias y porcentajes. Se calculó chi cuadrada, correlación de Pearson según corresponda, intervalos de confianza al 95%, y se consideró estadísticamente significativo un valor de  $p < 0.05$ .

### Consideraciones éticas

De acuerdo al artículo 17 del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, la participación de los pacientes en este estudio conlleva un tipo de riesgo: Mayor al mínimo. Consentimiento informado.

### Resultados

Se incluyeron un total de 27 pacientes de los cuales las variables analizadas se comportaron de la siguiente manera.

- *En cuanto a la población general de nuestro estudio obtuvimos los siguientes resultados:*

En cuanto al género, 12 pacientes fueron masculinos (44.4%) y 15 femeninos (55.5%).  $p=0.564$   
**Grafica 1.**

En cuanto al peso medio de la muestra fue de 1124 +/-105 gramos (límite 1500 gramos)  $p=1$ .  
**Gráfica 2.**

La edad media de la muestra fue de 29.2 +/- 0.78 SDG (límite 32 SDG). **Gráfica 3.**

De la muestra 3 pacientes (11.1%) tuvieron Retraso del Crecimiento Intrauterino y 24 pacientes no tuvieron (88.8%)  $p = < 0.001$

En cuanto a la presencia de ayuno prolongado 12 pacientes (44.4%) lo tuvieron y 15 pacientes no lo tuvieron (55.5%)  $p = 0.564$

Los 27 pacientes del total de la muestra (100%) presentaron sepsis, de los cuales 18 pacientes fueron sepsis temprana (74%), 5 pacientes tardía (18.5%) y 2 pacientes ambas (7.4%)

En cuanto a los pacientes sometidos a procedimientos quirúrgicos únicamente 1 paciente fue sometido (3.8%) y 26 pacientes no fueron sometidos (96.2%)  $p = < 0.001$

De los 27 pacientes del total de la muestra 11 pacientes desarrollaron colestasis (40.7%) vs 16 pacientes que no desarrollaron colestasis (59.13%). **Gráfica 6.**

- En cuanto *al análisis comparativo de las variables entre los pacientes con colestasis* obtuvimos los siguientes resultados:

Acerca del género 3 de 15 pacientes femeninos presentaron colestasis (20%) vs 8 de 12 pacientes masculinos que presentaron colestasis (66.6%)  $p = 0.97$ . **Gráfica 7.**

En cuanto a la edad gestacional la media de los pacientes que presentaron colestasis fue de 29.5 +/- 2.2 SDG.  $p = 0.114$

El peso medio de los pacientes que presentaron colestasis fue de 1127 +/- 332 gramos.  $p = 0.349$

Observamos que 3 de 3 (100%) pacientes con RCIU presentaron colestasis vs 8 de 24 pacientes (33.3%) sin RCIU que presentaron colestasis.  $p = 0.027$  con riesgo relativo (RR)=4. **Grafica 8.**

2 de 6 pacientes (33.3%) con ECN presentaron colestasis vs 9 de 21 pacientes (42.8%) sin ECN que presentaron colestasis.  $p = 0.86$

En cuanto al ayuno prolongado encontramos que 5 de 11 pacientes (45.4%) con ayuno prolongado presentaron colestasis vs 6 de 16 pacientes (37.5%) sin ayuno prolongado que presentaron colestasis.  $p = 0.93$

En cuanto al antecedente de haber requerido algún procedimiento quirúrgico encontramos que 1 de 1 paciente sí lo amerito (100%) y presentó colestasis vs 10 de 26 pacientes (38.4%) sin procedimiento quirúrgico que presentaron colestasis.  $p = 0.219$ .

La media del valor de BD a las 72 horas fue de 0.83 +/- 0.52 de los pacientes que presentaron colestasis.  $p = 0.93$

La media del valor de BD a los 7 días fue de 1.4 +/- 0.61 de los pacientes que presentaron colestasis.  $p = 0.594$

- En cuanto *al análisis comparativo de la variable ciclado de NPT vs NPT continua con colestasis* obtuvimos los siguientes resultados:

De los 9 pacientes a los que se administró la NPT de forma ciclada 2 pacientes presentaron colestasis (22.2%) vs 9 de los 18 pacientes a los que se les administro la NPT continua (50%).  $p = 0.166$ , sin significancia estadística pero clínicamente relevante. **Gráfica 5.**

**TABLA 1. Características generales de los pacientes.**

CARACTERISTICA	GRUPO 1 – NPT CICLADA	GRUPO 2- NPT CONTINUA	TOTAL	P
Número de pacientes	n=9 (33.33%)	n=18 (66.66%)	n=27	
Sexo	Femenino = 8 (88.8%) Masculino= 1 (12.2%)	Femenino= 11 (61.1%) Masculino =7 (38.8%)	Femenino=15 (55.5%) Masculino= 12 (44.4%)	0.564
Semanas de gestación (SDG)	29 +/- 1.5	29.3 +/-2.1	29.2 +/- 0.78	0.83
Peso (gramos)	1222.7 +/-359	1075 +/-200.9	1124 +/-105	1
Restricción crecimiento intrauterino	Si = 0 No = 9 (100%)	Si= 3 (16.6%) No=15 (83.3%)	Si= 3 (11.1%) No= 24 (88.8%)	<0.001
Ayuno prolongado	Si = 4(37.5%) No = 5 (62.5%)	Si = 8 (44.4%) No = 10 (55.5%)	Si = 12 (44.4%) No = 15 (55.5%)	0.564
Sepsis	Si= 9(100%) No=0	Si= 18 (100%) No=0	Si = 18 (100%) Temprana=20 (74%) Tardía= 5 (18.5%) Temprana/tardía = (7.4%) No = 0	
Procedimiento quirúrgico	Si=1 (12.5%) No=8 (87.5%)	Si=0 No=18 (100%)	Si = 1(3.8%) No = 26 (96.2%)	<0.001

**TABLA 2a. Relación entre grupos y sus características.**

Grupo	Características	n / (%)	P
Pacientes con colestasis.	Desarrollo de colestasis.	Sí=11/27 (40.7%) No=16/27 (59.2%)	0.510
	Sexo	Femenino= 3/15 (20%) Masculino =8/12(66.6%)	0.97
	Edad gestacional (SDG)	29.5+/-2.2	0.114
	Peso (gramos)	1127 +/-332	0.349
	RCIU	Si=3/3 (100%) No=8/24(33.3%)	0.027*
	ECN	Si= 2/6 (33.3%) No=9/21(42.8%)	0.86
	Ayuno prolongado	Si= 5/11 (45.4%) No=6/16(37.5%)	0.930
	Procedimiento quirúrgico	Si= 1/1 (100%) No=10/26(37.5%)	0.219
	Sepsis	Si= 1/1 (45.4%) No=/16(37.5%)	
	BD 72 horas		0.516
	BD 7 días		0.031

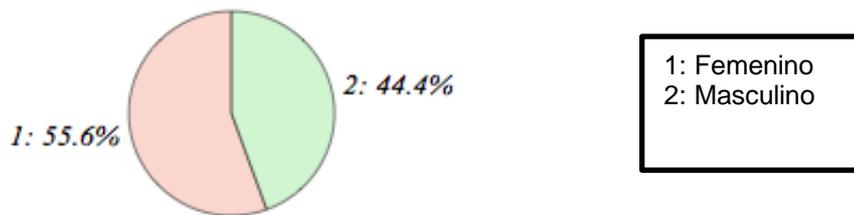
\*Chi cuadrada

**TABLA 2b. Relación entre grupos y colestasis.**

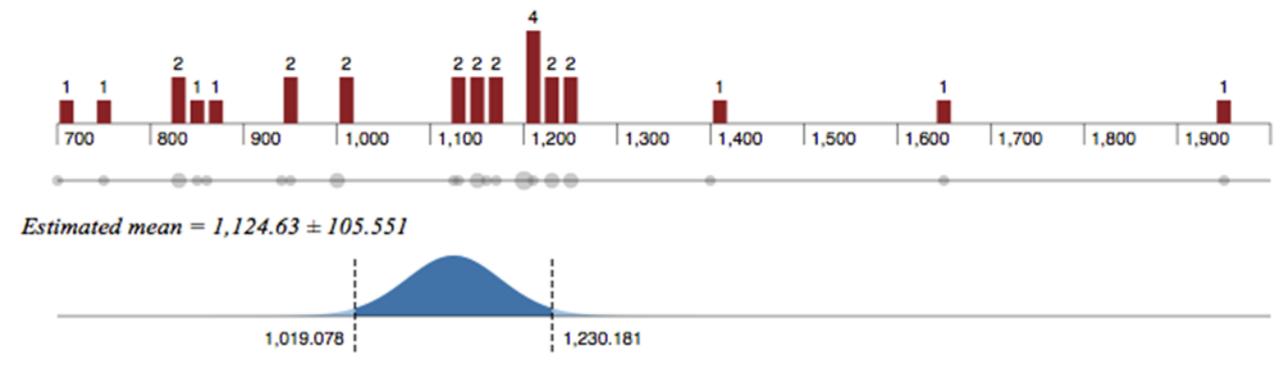
Grupo	Característica	n/%	Correlación de Pearson	P
Grupo pacientes NPT Ciclada				
	Colestasis	2/9 (22.2%)	0.179	0.166
	No colestasis	7/9 (77.7%)	0.179	0.166
Grupo pacientes NPT Continua				
	Colestasis	9/18 (50%)	0.179	0.166
	No colestasis	9/18 (50%)	0.179	0.166

**Gráficas.**

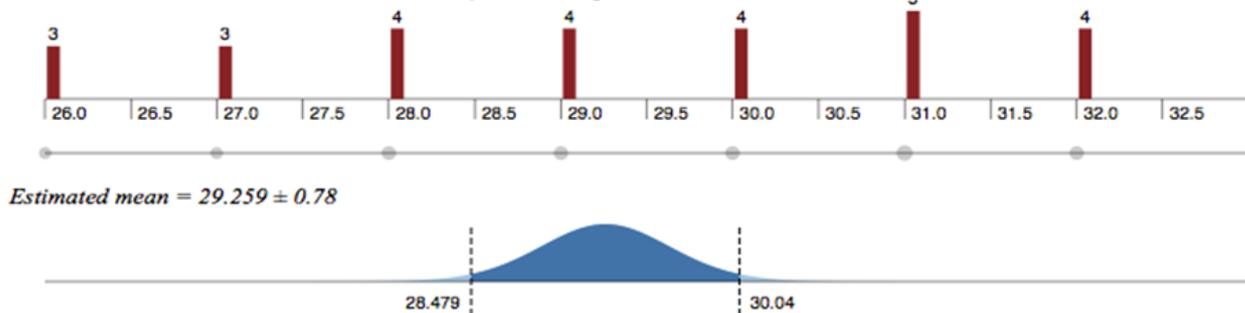
**Gráfica 1. Distribución muestra total por género.**



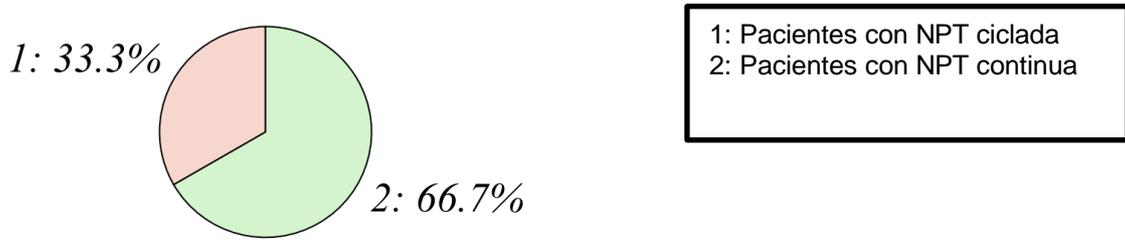
**Gráfica 2. Distribución muestra total por peso.**



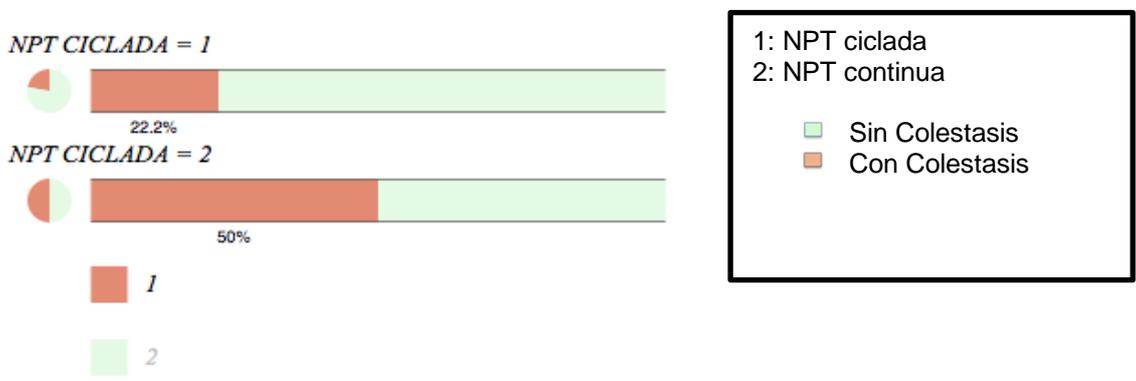
**Gráfica 3: Distribución muestra total por edad gestacional.**



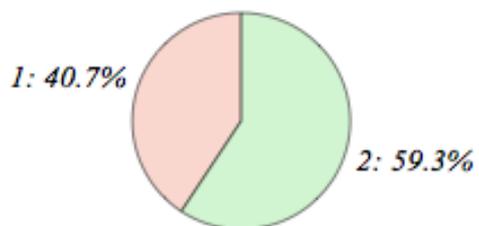
**Gráfica 4. Distribución de grupos.**



**Gráfica 5. Colestasis y NPT ciclada/continua.**

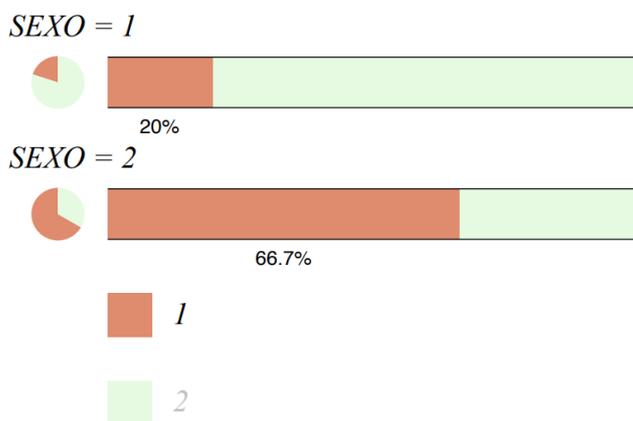


**Gráfica 6. Distribución muestra total. Desarrollo de colestasis**



1: Desarrollo de colestasis  
2: Sin desarrollo de colestasis

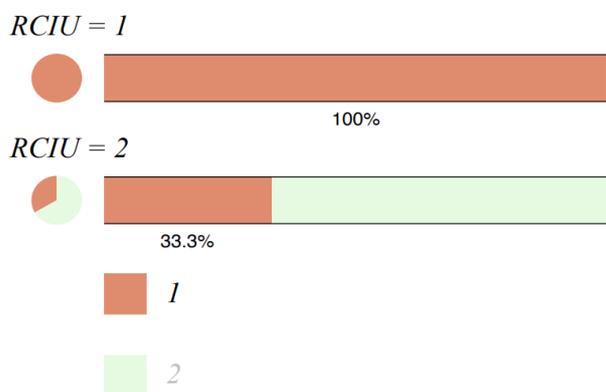
**Gráfica 7. Colestasis por género.**



1: Femenino  
2: Masculino

■ Sin Colestasis  
■ Con Colestasis

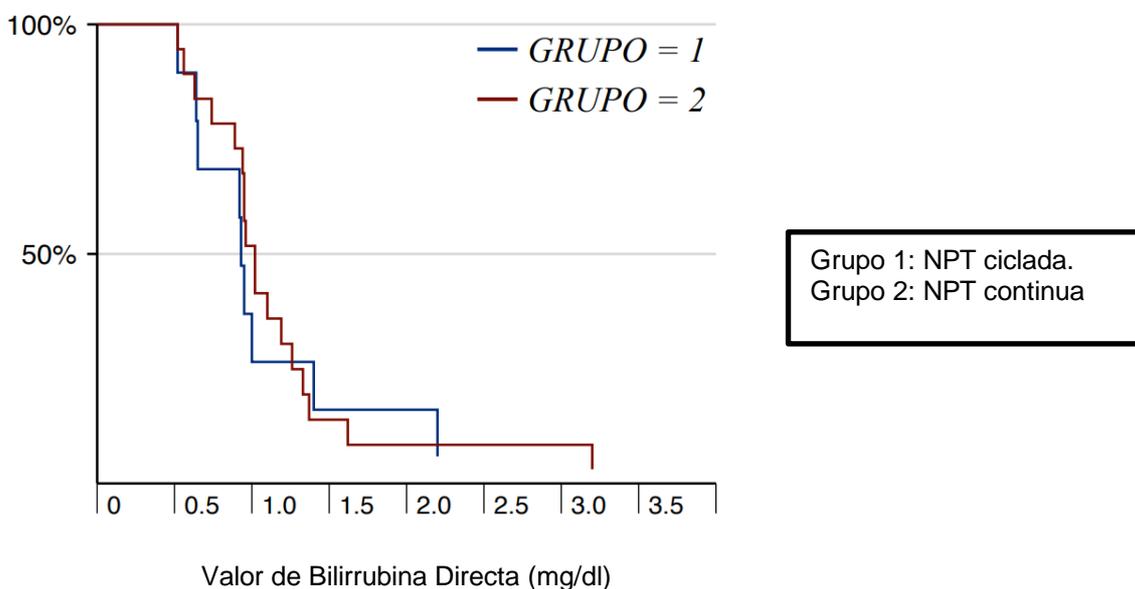
**Grafica 8. RCIU y colestasis.**



1: Con RCIU  
2: Sin RCIU

■ Sin Colestasis  
■ Con Colestasis

**Grafica 9. Niveles de Bilirrubina directa a los 14 días de vida por grupo.**



## Discusión

En nuestro estudio 3 de 15 pacientes femeninos presentaron colestasis (20%) vs 8 de 12 pacientes masculinos que presentaron colestasis (66.6%)  $p=0.97$ . A pesar de no obtener una  $p$  significativa, nuestros resultados coinciden con lo descrito en la literatura internacional donde la presencia de colestasis en RNPT con NPT prolongada es mayor en el género masculino (1).

Así mismo en nuestro estudio observamos que 3 de 3 (100%) pacientes con RCIU presentaron colestasis vs 8 de 24 pacientes (33.3%) sin RCIU que presentaron colestasis.  $p=0.027$  con riesgo relativo (RR) = 4. Lo anterior concuerda con lo descrito por Bae y cols.<sup>2</sup> donde de igual forma se reportó mayor incidencia de colestasis en los pacientes con RCIU.

Encontramos clínicamente relevante que el 60% de los pacientes que desarrollaron colestasis tuvieron niveles de bilirrubina directa de 0.35-0.52 mg/dl en las primeras 72 horas de vida, lo anterior puede servir como indicador en los primeros días de vida para un seguimiento y vigilancia más estrecha en estos pacientes, estableciendo medidas oportunas de prevención y tratamiento de colestasis asociada a NPT prolongada.

En nuestro estudio de los pacientes que presentaron colestasis el nivel máximo de bilirrubina directa a los 14 días de vida fue de 3.2 mg/dl en los pacientes con NPT continua y de 2.2 mg/dl en los pacientes con NPT ciclada, dichos valores son bajos comparados con lo reportado en la literatura donde se reportan valores de hasta > 6 mg/dl en colestasis asociada a NPT prolongada e incluso hasta infiltración grasa y daño hepático fibrótico con el uso de lípidos que no conservan una concentración menor al 40% de TCM (6), como los lípidos utilizados en nuestra institución al 20%. Lo anterior tiene importancia clínica ya que aunque no contemos con TCM 40% o menos como lo indica la Academia Americana de Pediatría y utilizamos TCM 50% nuestros pacientes utilizan una nutrición parenteral total con valores adecuados a sus requerimientos nutricionales conservando el aporte calórico mínimo requerido para cumplir sus necesidades metabólicas sin causar hepatotoxicidad o dicha colestasis, esto demuestra las buenas prácticas en el manejo nutricional de los RNPT en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales de nuestra Institución.

En cuanto a nuestro objetivo principal de los 9 pacientes a los que se administró la NPT de forma ciclada 2 pacientes presentaron colestasis (22.2%) vs 9 de los 18 pacientes a los que se les administró la NPT continua (77.7%).  $p=0.166$ . No obtuvimos valor de  $p$  estadísticamente significativo, lo anterior concuerda con la literatura donde estudios como el de Agnes y colaboradores quienes realizaron un ensayo controlado prospectivo aleatorizado donde incluyeron un total de 70 recién nacidos de bajo peso al nacimiento de los cuales la incidencia de colestasis asociada fue de 31 % en los pacientes con NPT ciclada y 32% en los pacientes con NPT continua concluyendo que el ciclado de la nutrición parenteral temprana no reduce la incidencia de colestasis asociada a la nutrición parenteral. (5)

## **Conclusiones**

Obtuvimos resultados clínicamente relevantes al observar mayor incidencia de colestasis asociada a nutrición parenteral en el género masculino. En pacientes con antecedente de retraso en el crecimiento intrauterino que desarrollaron colestasis asociada a NPT obtuvimos  $p$  significativo de 0.027, con riesgo relativo (RR) = 4, concluyendo que la RCIU aumenta 4 veces el riesgo de presentar colestasis asociada a NPT.

Así mismo observamos el rango de bilirrubina directa en las primeras 72 horas de vida presentado por la mayoría de los pacientes que desarrollaron colestasis, lo anterior nos ofrece la oportunidad de detectar dichos pacientes tempranamente adoptando medidas oportunas y llevando a cabo una vigilancia más estrecha para evitar o disminuir la incidencia del desarrollo de colestasis asociada a nutrición parenteral.

En cuanto a nuestro objetivo principal no obtuvimos significancia estadística concluyendo que el ciclado de la nutrición parenteral temprana no reduce la incidencia de colestasis asociada a la nutrición parenteral, por lo que es una medida que no se adoptará en nuestra Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales.

Aún existe poca información de este método de infusión de nutrición parenteral y de su uso como manejo y prevención de colestasis asociada, la muestra de nuestro estudio fue pequeña sin embargo tiene utilidad como referencia para próximas investigaciones con muestras más grandes de pacientes.

## Referencias bibliográficas

1. Austhof, S. I., DeChicco, R., Cresci, G., Corrigan, M. L., Lopez, R., Steiger, E., & Kirby, D. F. (2017). Expediting transition to home parenteral nutrition with fast-track cycling. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*. <https://doi.org/10.1177/0148607115595620>
2. Bae, H. J., Shin, S. H., Kim, E. K., Kim, H. S., Cho, Y. S., & Gwak, H. S. (2019). Effects of cyclic parenteral nutrition on parenteral nutrition-associated cholestasis in newborns. *Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition*. [https://doi.org/10.6133/apjcn.201903\\_28\(1\).0007](https://doi.org/10.6133/apjcn.201903_28(1).0007)
3. Fawaz, R., Baumann, U., Ekong, U., Fischler, B., Hadzic, N., Mack, C. L., McLin, V. A., Molleston, J. P., Neimark, E., Ng, V. L., & Karpen, S. J. (2017). Guideline for the Evaluation of Cholestatic Jaundice in Infants. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. <https://doi.org/10.1097/mpg.0000000000001334>
4. Gupta, K., Wang, H., & Amin, S. B. (2016). Parenteral nutrition-associated cholestasis in premature infants: Role of macronutrients. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*. <https://doi.org/10.1177/0148607114555161>
5. Hojsak, I., Colomb, V., Braegger, C., Bronsky, J., Campoy, C., Domellöf, M., Embleton, N., Fidler Mis, N., Hulst, J. M., Indrio, F., Lapillonne, A., Mihatsch, W., Molgaard, C., Van Goudoever, J., & Fewtrell, M. (2016). ESPGHAN committee on nutrition position paper. Intravenous lipid emulsions and risk of hepatotoxicity in infants and children: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001121>
6. Jolin-Dahel, K., Ferretti, E., Montiveros, C., Grenon, R., Barrowman, N., & Jimenez-Rivera, C. (2015). Parenteral nutrition-induced cholestasis in neonates: Where does the problem lie? *Gastroenterology Research and Practice*. <https://doi.org/10.1155/2013/163632>
7. Lee, H. H., Jung, J. M., Nam, S. H., Lim, G., & Chung, M. L. (2016). Risk factor analysis of parenteral nutrition-associated cholestasis in extremely low birth weight infants. *Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics*. <https://doi.org/10.1111/apa.13441>
8. Liu, P., Guo, L., Huang, L., Zhao, D., Zhen, R., Hu, X., & Yuan, X. (2015). Analysis of factors affecting the prognosis of neonatal cholestasis. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*.
9. Nghiem-Rao, T. H., Cassidy, L. D., Polzin, E. M., Calkins, C. M., Arca, M. J., & Goday, P. S. (2015). Risks and benefits of prophylactic cyclic parenteral nutrition in surgical neonates. *Nutrition in Clinical Practice*. <https://doi.org/10.1177/0884533613502813>
10. Salvador, A., Janeczko, M., Porat, R., Sekhon, R., Moewes, A., & Schutzman, D. (2015). Randomized controlled trial of early parenteral nutrition cycling to prevent cholestasis in very low birth weight infants. *Journal of Pediatrics*. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2012.02.003>
11. iu, P., Guo, L., Huang, L., Zhao, D., Zhen, R., Hu, X., & Yuan, X. (2015). Analysis of factors affecting the prognosis of neonatal cholestasis. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*.
12. Nghiem-Rao, T. H., Cassidy, L. D., Polzin, E. M., Calkins, C. M., Arca, M. J., & Goday, P. S. (2015). Risks and benefits of prophylactic cyclic parenteral nutrition in surgical neonates. *Nutrition in Clinical Practice*. <https://doi.org/10.1177/0884533613502813>
13. Shin, J. II, Namgung, R., Park, M. S., & Lee, C. (2015). Could lipid infusion be a risk for parenteral nutrition-associated cholestasis in low birth weight neonates? *European Journal of Pediatrics*. <https://doi.org/10.1007/s00431-007-0454-7>

14. Sujka, J. A., Weaver, K. L., Lim, J. D., Gonzalez, K. W., Biondo, D. J., Juang, D., Aguayo, P., & Hendrickson, R. J. (2018). A safe and efficacious preventive strategy in the high-risk surgical neonate: cycled total parenteral nutrition. *Pediatric Surgery International*. <https://doi.org/10.1007/s00383-018-4351-0>
15. Bernabeu Mestre, J., Ballester Añón, R., Wanden-Bergue Lozano, C., Franco López, Á., Culebras, J. M., Sanz Valero, J., & CDC-Nut SENPE, G. (2015). Artículo especial / Parte 1 HISTORIA DE LA NUTRICIÓN CLÍNICA ESPAÑOLA (1): Nutrición artificial y su incorporación al ámbito clínico español. *Nutr Hosp*.
16. Eduardo Sepúlveda, S., Fátima Crispi, B., Andrés Pons, G., & Eduard Gratacos, S. (2014). Restricción de crecimiento intrauterino. *Revista Médica Clínica Las Condes*. [https://doi.org/10.1016/s0716-8640\(14\)70644-3](https://doi.org/10.1016/s0716-8640(14)70644-3).
17. Pedrón Giner, C., Cuervas-Mons Vendrell, M., Galera Martínez, R., Gómez López, L., Gomis Muñoz, P., Irastorza Terradillos, I., Martínez Costa, C., Moreno Villares, J. M., Pérez-Portabella Maristany, C., Pozas del Río, M. T., Redecillas Ferreiro, S. E., Prieto Bozano, G., & Grupo de Estandarización de la SENPE, S. (2017). Guía de práctica clínica SENPE/SEGHNP/SEFH sobre nutrición parenteral pediátrica. *Nutrición Hospitalaria*. <https://doi.org/10.20960/nh.1116>
18. López-Sandoval, J. J., Alfaro-Castellanos, D. E., Valle-Delgado, E., Angulo-Castellanos, E., García-Camarena, H., Parra-O'connor, S., González-Cortés, L. F., Villalobos-Lizardi, J. C., Álvarez-Mancilla, L. E., Aguirre-Jáuregui, Ó., Yanowski-Reyes, G., Santana-Ortiz, R., & Padilla-Muñoz, H. (2016). Incidencia de complicaciones metabólicas asociadas a la nutrición parenteral en recién nacidos de la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales de Referencia Regional. *Revista Médica MD*.
19. Garzón, L., Ledo, A., Cubells, E., Sáenz, P., & Vento, M. (2009). Colestasis asociada a la nutrición parenteral prolongada en el período neonatal: Posible eficacia del ácido ursodesoxicólico. *Anales de Pediatría*. <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2009.03.006>.
20. ElHassan, N. O., & Kaiser, J. R. (2011). Parenteral nutrition in the neonatal intensive care unit. In *NeoReviews*. <https://doi.org/10.1542/neo.12-3-e130>.