



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA**

T E S I S

**FACTORES ASOCIADOS AL DESARROLLO DE COLESTASIS EN RECIEN
NACIDOS QUE RECIBEN NUTRICIÓN PARENTERAL**

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE MÉDICO ESPECIALISTA EN
NEONATOLOGÍA

P R E S E N T A

DRA. ARACELY AYERIM ALONSO GONZÁLEZ

TUTOR DE TESIS:

**DRA. MARÍA DEL CARMEN ÁVILA IGLESIAS
MTRA. DAFFNE DANAE BALDWIN MONROY**

ASESOR METODOLÓGICO:
DR. OSCAR ALBERTO PÉREZ GONZÁLEZ



Ciudad de México, 2023.



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

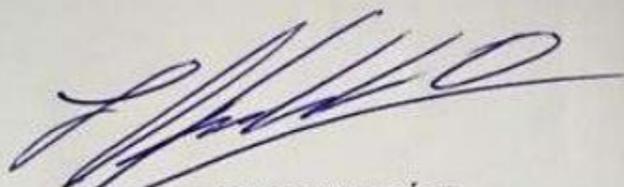
DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

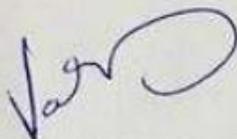
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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

TÍTULO DE TESIS

FACTORES ASOCIADOS AL DESARROLLO DE COLESTASIS EN RECIEN NACIDOS
QUE RECIBIERON NUTRICIÓN PARENTERAL



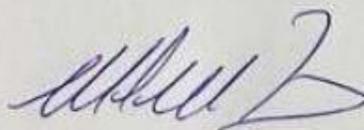
DR. LUIS XOCHIHUA DÍAZ
DIRECTOR DE ENSEÑANZA



DRA. ROSA VALENTINA VEGA RANGEL
ENCARGADA DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO



DR. CARLOS LÓPEZ CANDIANI
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE NEONATOLOGÍA



DRA. MARÍA DEL CARMEN ÁVILA IGLESIAS
TUTOR DE TESIS



DR. OSCAR ALBERTO PÉREZ GONZÁLEZ
ASÉSOR METODOLÓGICO

AGRADECIMIENTOS

A DIOS por ser mi fuerza y llenar mi vida de incontables bendiciones.

A MI ESPOSO porque sin ti nada de esto sería posible, gracias por ayudarme a ser mejor cada día, por apoyarme en cada paso, por siempre estar conmigo.

A MI FAMILIA por ser mi sustento y la razón de estar aquí.

A LOS NIÑOS por enseñarme y permitirme aprender.

A MI ASESOR METODOLÓGICO por su ayuda desinteresada, su compromiso y amor a la enseñanza en la investigación.

A MIS MAESTROS Y AMIGOS por su infinita paciencia y enseñanzas.

GRACIAS

ÍNDICE

Contenido

1	RESUMEN ESTRUCTURADO	6
2	FUNDAMENTO TEÓRICO REFERENCIADO.....	7
3	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	11
4	JUSTIFICACIÓN	11
5	PREGUNTAS	12
6	HIPOTESIS Y OBJETIVOS.....	13
6.1	HIPÓTESIS.....	13
6.2	GENERAL:	13
6.3	ESPECÍFICOS:	14
7	MATERIAL Y MÉTODOS.....	15
7.1	DISEÑO DE ESTUDIO	15
7.2	POBLACIÓN DE ESTUDIO.....	15
	POBLACIÓN OBJETIVO	15
	POBLACIÓN ELEGIBLE.....	15
7.3	CRITERIOS DE SELECCIÓN	15
	CRITERIOS DE INCLUSIÓN	15
	CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	15
	CRITERIOS DE ELIMINACIÓN	15
8	DEFINICIÓN OPERACIONAL DE LAS VARIABLES	16
9	DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO.....	18
10	DESCRIPCIÓN DEL MUESTREO	20
11	CÁLCULO DE TAMAÑO DE MUESTRA	20
12	ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	20
13	ASPECTOS ÉTICOS.....	21
14	RECURSOS MATERIALES Y HUMANOS.....	21
15	FACTIBILIDAD	21
16	RESULTADOS	22
17	DISCUSIÓN	31

18	CONCLUSIONES	32
19	CRONOGRAMA.....	34
20	HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS.....	35
21	BIBLIOGRAFIA	36

1 RESUMEN ESTRUCTURADO

Introducción	La colestasis se define como el incremento de la bilirrubina directa por arriba de 2 mg/dl o cuando es mayor a 20% de la bilirrubina total. El diagnóstico de enfermedad hepática asociada a nutrición parenteral se sugiere por la presencia de un nivel de bilirrubina conjugada en suero superior a 2 mg/dl, alanino aminotransferasa (ALT) mayor de 2 veces el límite superior y gamma glutamil transpeptidasa (GGT) elevada. La etiología de la colestasis neonatal es multifactorial, pero de las causas tóxicas, la nutrición parenteral es la más frecuente para este periodo. El uso de nutrición parenteral (NPT) en el periodo neonatal es frecuente como parte esencial del tratamiento del paciente. En departamento de neonatología del Instituto Nacional de Pediatría no existen estudios concluyentes sobre esta patología, se desconoce la prevalencia real, por lo que es de utilidad conocer sobre el tema para establecer medidas preventivas que incluyan cambios como la modificación de componentes bioquímicos de la nutrición parenteral que repercuten en el tratamiento y pronóstico del paciente.
Objetivos	Identificar los factores asociados al desarrollo de colestasis en neonatos que reciben nutrición parenteral. Los objetivos específicos de mayor interés son: 1. Identificar la asociación del peso con el desarrollo de colestasis en neonatos que reciben nutrición parenteral. 2. Identificar la asociación de edad gestacional con el desarrollo de colestasis en neonatos que reciben nutrición parenteral. 3. Identificar la asociación de los días de uso de nutrición parenteral con el desarrollo de colestasis en neonatos que reciben nutrición parenteral.
Tipo de estudio	Se realizará un estudio observacional, retrospectivo, longitudinal y comparativo.
Análisis estadístico	Para el análisis descriptivo, a las variables cuantitativas se les determinará el tipo de distribución; si es normal se expresarán en media y desviación estándar y si no lo es, se expresarán en mediana y valores mínimo y máximo. Las variables cualitativas se expresarán en proporciones. Se realizará un análisis bivariado comparando las variables independientes entre los pacientes que desarrollaron colestasis y los que no desarrollaron colestasis, usando prueba de t para variables cuantitativas, siempre y cuando tengan una distribución normal, en caso contrario utilizaremos la prueba U de Mann-Witney. Para las cualitativas se utilizará la prueba X ² . Se realizará un análisis de riesgo utilizando riesgo relativo (RR). Se considerará significación estadística un valor de p menor a 0.05 y para el intervalo de confianza valores que no pasen la unidad.
Resultados	El desarrollo de colestasis mostró diferencias estadísticamente significativas (con la prueba de U de Manwithney) cuando comparamos los días de uso de NPT, donde los casos que desarrollaron colestasis mostraron más días (Mdn=34, rango=67) que los que no desarrollaron colestasis (Mdn=17; Rango=69) U=158.5, p=.032, g de Hedges=.611. No se encontró diferencias en la edad gestacional, el peso al nacimiento, el tiempo de aparición de la colestasis y los días de ayuno, aunque para esta última las diferencias fueron tendientes al significado estadístico (p=0.73). En las comparaciones entre las variables independientes categóricas, en relación al desarrollo de colestasis, se encontró diferencias estadísticamente significativas para el sexo, utilizando la prueba de Chi Cuadrada (Valor de Pearson=4.14, GL=1, p= .042), observando significativamente más casos en el grupo de pacientes masculinos. Se compararon el resto de variables; diagnóstico de base que se dividió en dos grupos, patología intestinales y no intestinales, tipo de nutrición enteral, tipo de lípidos usados, ciclado de NPT, pero sin encontrar diferencias significativas. Se encontró una asociación, estadísticamente significativa, con el tiempo de aparición de colestasis con la edad gestacional (p 0.015), con el peso al nacimiento (0.030) y con los días de uso de NPT (0.005) no así con los días de ayuno (0.930)

2 FUNDAMENTO TEÓRICO REFERENCIADO

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

La colestasis se define como el incremento de la bilirrubina directa por arriba de 2 mg/dL o cuando es mayor a 20% de la bilirrubina total. Se acompaña de la consecuente presencia histológica de pigmentos biliares en los hepatocitos y los conductos biliares y de la acumulación de sustancias excretadas normalmente en la bilis, entre ellas la bilirrubina en diversos tejidos.^{4, 5} Otras definiciones incluyen además de la bilirrubina conjugada en suero superior a 2 mg / dL, alaninoaminotransferasa (ALT) mayor de 2 veces el límite superior y gamaglutamiltranspeptidasa (GGT) elevada.

La nutrición parenteral (NPT) hacia fines de la década de los sesenta se convirtió en la opción de nutrición para los recién nacidos incapaces de recibir alimentación enteral. En 1971 se publicó el primer caso de un neonato que recibió nutrición parenteral total durante 71 días; desde entonces se han descrito distintas complicaciones hepatobiliares asociadas con esta forma de nutrición. ^{6,7}

Cuando se usa nutrición parenteral total por menos de 2 semanas, cualquier inflamación hepática asociada generalmente se resuelve por completo. El uso prolongado, mayor a 2 semanas, aumenta el riesgo de enfermedad hepática irreversible que en última instancia puede resultar en fibrosis y falla hepática.⁸

La evidencia de disfunción hepática puede presentarse tempranamente dentro de los 14 días después de iniciar la NPT en el recién nacido, y se estima que de continuar recibiendo nutrición parenteral total durante 2 meses o más, la incidencia de enfermedad hepática colestásica puede ser tan alta como 50%.⁹

Debido al alto riesgo que conlleva administrar nutrición parenteral por periodos prolongados, estrategias hepatoprotectoras como el inicio temprano de la alimentación enteral, el uso de leche humana, así como el uso de lípidos intravenosos a dosis adecuadas junto con prevención de procesos infecciosos son estrategias que permiten disminuir dicha complicación en los pacientes alimentados por nutrición parenteral.^{10,11,12}

Los efectos tóxicos de la NPT en el hígado conocidos como enfermedad hepática asociada a NPT, o enfermedad hepática asociada a insuficiencia intestinal, probablemente se deban a una combinación de función hepática inmadura, toxicidad de ciertos componentes de formulaciones lipídicas administradas por vía parenteral, exacerbado por translocación bacteriana o sepsis.

Las concentraciones deseadas de triglicéridos (TG) para recién nacidos que reciben emulsión de lípidos por vía intravenosa (ELI) suelen ser <250 mg/dl. Las elevaciones por encima de este umbral son poco frecuentes a menos que las tasas de infusión de lípidos sean >2 g/kg/día, o recién nacidos muy prematuros o de bajo peso al nacer, o si se desarrolla sepsis. Los niveles de TG de hasta 250 o 300 mg/dl pueden ser aceptables en algunos casos. Datos limitados sugieren que las concentraciones excesivas de ELI podrían aumentar los efectos adversos de la hiperbilirrubinemia.

La ELI más utilizada en los Estados Unidos es una emulsión a base de soya (Intralipid) con contenido de fitoesteroles que se ha relacionado con el desarrollo de enfermedad hepática. Las medidas preventivas incluyen limitar el aporte de Intralipid a 2 a 3 g/kg/día, reducir Intralipid a 1 g/kg/día en recién nacidos con riesgo o enfermedad hepática, en pacientes con resecciones gastrointestinales extensas y riesgo de síndrome de intestino corto. Otra estrategia incluye el uso de lípidos alternativos con niveles más bajos de fitoesteroles (p. ej., una mezcla de soya, triglicéridos de cadena media, oliva y emulsión de lípidos de aceite de pescado [SMOF]) para bebés seleccionados con alto riesgo de desarrollar enfermedad hepática como aquellos con síndrome de intestino corto que requieran el apoyo de

la NP a largo plazo. La evidencia clínica con respecto al uso de SMOF para la prevención de enfermedad hepática es limitada.¹³

La prevención de la enfermedad hepática asociada a nutrición parenteral y la rehabilitación intestinal es fundamental para prevenir un daño hepático irreversible.¹⁴ La etiología de la colestasis neonatal es multifactorial, siendo la nutrición parenteral la etiología más frecuente para este periodo.³

Epidemiología

La incidencia general de colestasis neonatal asociada a nutrición parenteral reportado en la literatura es del 28,2% en niños que reciben nutrición parenteral durante más de 14 días.¹⁵ La incidencia de colestasis neonatal es directamente proporcional al tiempo de utilización de la nutrición parenteral y a la presencia de sepsis.¹⁶

La colestasis asociada a nutrición parenteral es predominantemente una enfermedad pediátrica, siendo los neonatos prematuros el grupo de edad más predispuesto con altas tasas de morbilidad y mortalidad. La incidencia, la gravedad y la duración de la colestasis varían sustancialmente entre los informes según la población de estudio y la duración de la exposición a la nutrición parenteral; puede variar del 10 al 60% según la población estudiada y los criterios utilizados.¹¹ Se sabe que la infusión prolongada de lípidos se ha relacionado con el desarrollo de enfermedad hepática asociada a nutrición parenteral caracterizada por enfermedad colestásica en prematuros.¹² El Hospital General de México en 2003, reportó colestasis asociada a NPT en recién nacidos en el 78% de los pacientes, el promedio de bilirrubinas totales fue de 14.6 mg/dl y de bilirrubina directa 9.4mg/dl.^{17,}

18

Lauriti G. en el 2013 publicó que la incidencia general de colestasis en prematuros que recibieron nutrición parenteral prolongada (NPT; ≥ 14 días) fue del 25 % y la incidencia de enfermedad hepática asociada a la insuficiencia intestinal (IFALD) en pacientes con insuficiencia intestinal fue de aproximadamente 50 %. Además, la incidencia de colestasis asociada a la NPT fue directamente proporcional a la

duración de la NPT (15,7 % para pacientes que recibieron NPT durante ≤ 1 mes y 60,9 % para los que recibieron NP durante ≥ 2 meses), esto de acuerdo a una revisión sistemática.⁹

De acuerdo a Christensen RD, en 2007, en la unidad de cuidados intensivos neonatales de Intermountain Healthcare, se atendió a 9861 recién nacidos 9547 (96,8%) sobrevivieron al menos 28 días, y de estos 6543 (68,5%) recibieron NPT. 21% (1366 pacientes) de los que recibieron NPT, la recibieron durante ≥ 14 días. La enfermedad hepática asociada a NPT (PNALD) se determinó en este grupo mediante una bilirrubina directa $\geq 2,0$ mg/dl. Los recién nacidos que recibieron NPT durante 14 a 28 días tuvieron una incidencia de 14 % de PNALD, los que recibieron NPT durante 29 a 56 días tuvieron una incidencia del 43 %, los que recibieron NPT durante 57 a 100 días tuvieron una incidencia del 72 % y los que recibieron NPT durante >100 días tuvo una incidencia del 85%. Los grupos de pacientes identificables en el primer día de vida con el mayor riesgo de desarrollar PNALD fueron pacientes con peso al nacer <500 g (odds ratio (OR), 30,7), peso al nacer 500-749 g (OR, 13,1), gastrosquisis (OR, 20.3) y atresia yeyunal (OR, 24.0). Entre 357 pacientes que desarrollaron PNALD, las concentraciones más altas de bilirrubina directa se correlacionaron con las concentraciones más altas de fosfatasa alcalina y transaminasas séricas. Las muertes después de 28 días fueron mucho más comunes en aquellos con las concentraciones más altas de bilirrubina directa y transaminasas ($P<0.0001$).¹⁹

3 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La nutrición parenteral (NPT) se utilizó por primera vez en recién nacidos hace casi 50 años. Es una herramienta valiosa que salva vidas en los recién nacidos que no pueden tolerar una alimentación enteral suficiente para satisfacer sus necesidades nutricionales. Sin embargo, su uso se encuentra asociado a la aparición de colestasis neonatal con una incidencia de 10 a 60%, la incidencia mundial general es de 30-40%, se eleva hasta 50% en los recién nacidos menores de 1 000 g de peso.

El Instituto Nacional de Pediatría, cuenta con un departamento de Neonatología a donde son referidos pacientes con diversas patologías que requieren uso de nutrición parenteral, población significativa, aunque no representativa de la diversidad cultural del país. Al carecer de información en una población como la nuestra, este estudio tiene como objetivo identificar los factores asociados al desarrollo de colestasis en neonatos que reciben nutrición parenteral.

4 JUSTIFICACIÓN

El uso de nutrición parenteral en el periodo neonatal es frecuente, principalmente en los pacientes recién nacidos prematuros. En los recién nacidos que, por circunstancias relacionadas con su inmadurez, no toleran la nutrición enteral, el inicio precoz de la nutrición parenteral es esencial para prevenir la pérdida de peso posnatal, la cual se ha relacionado con la desnutrición extrauterina y se ha visto, además, se relaciona con efectos adversos en el neurodesarrollo futuro. 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 el desarrollo adecuados, procurando alcanzar lo antes posible los nutrientes estimados intraútero para un feto con la misma edad post concepcional,²⁰ por ello, el uso de nutrición parenteral es necesario como parte del tratamiento del paciente siendo necesario el monitoreo

constante en búsqueda de colestasis y demás complicaciones asociadas al uso de nutrición parenteral.

El departamento de neonatología del Instituto Nacional de Pediatría presenta un número elevado de pacientes con nutrición parenteral, en el hospital no existen estudios concluyentes sobre colestasis asociada a nutrición parenteral, se desconoce la prevalencia real de esta patología que repercute en el tratamiento y pronóstico del recién nacido.

Es de utilidad conocer sobre el tema para establecer medidas preventivas que incluyan cambios en la modificación de componentes bioquímicos de la nutrición parenteral, así como conocer el panorama real de los pacientes con esta entidad en este hospital.

5 PREGUNTAS

- ▶ ¿Cuáles son los factores asociados al desarrollo de colestasis en neonatos que reciben nutrición parenteral?

6 HIPOTESIS Y OBJETIVOS

6.1 HIPÓTESIS

1. El bajo peso se asocia con colestasis en neonatos que reciben nutrición parenteral.
2. La prematurez está asociada a colestasis en neonatos que reciben nutrición parenteral.
3. Los pacientes neonatos que reciben nutrición parenteral prolongada (mayor a 14 días) se asocian con colestasis.
4. Los pacientes neonatos que reciben nutrición parenteral con inicio temprano de la alimentación enteral (Leche maternizada o fórmula maternizada) se asocian con cambios en el riesgo para el desarrollo de colestasis.
5. El tipo de lípidos administrados en la nutrición parenteral en neonatos se asocia con cambios en el riesgo para el desarrollo de colestasis.
6. Los pacientes neonatos con restricción del crecimiento que reciben nutrición parenteral se asocian con colestasis.
7. El diagnóstico de base tiene asociación con colestasis.
8. La administración intermitente de la nutrición parenteral tiene asociación con colestasis.

6.2 GENERAL:

1. Identificar los factores asociados al desarrollo de colestasis en neonatos que reciben nutrición parenteral.

6.3 ESPECÍFICOS:

1. Identificar la asociación del peso con el desarrollo de colestasis en neonatos que reciben nutrición parenteral.
2. Identificar la asociación de edad gestacional con el desarrollo de colestasis en neonatos que reciben nutrición parenteral.
3. Identificar la asociación de los días de uso de nutrición parenteral con el desarrollo de colestasis en neonatos que reciben nutrición parenteral.
4. Identificar la asociación del sexo del paciente con el desarrollo de colestasis en neonatos que reciben nutrición parenteral.
5. Identificar la asociación del inicio temprano y tipo de la alimentación enteral con el desarrollo de colestasis en neonatos que reciben nutrición parenteral.
6. Identificar la asociación del tipo de lípidos usados con el desarrollo de colestasis en neonatos que reciben nutrición parenteral.
7. Identificar la asociación del diagnóstico de base con el desarrollo de colestasis en neonatos que reciben nutrición parenteral.
8. Identificar la asociación de la administración intermitente de nutrición parenteral con el desarrollo de colestasis en neonatos que reciben nutrición parenteral.

7 MATERIAL Y MÉTODOS

7.1 DISEÑO DE ESTUDIO

Se realizará un estudio observacional, retrospectivo, longitudinal y comparativo.

7.2 POBLACIÓN DE ESTUDIO

POBLACIÓN OBJETIVO

Pacientes en edad neonatal que reciben nutrición parenteral.

POBLACIÓN ELEGIBLE

Atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría en el departamento de neonatología durante el periodo de 2015 a 2020.

7.3 CRITERIOS DE SELECCIÓN

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Se incluirán a todos los pacientes en edad neonatal con antecedente de uso de nutrición parenteral.
- Cualquier sexo.

CRITERIOS DE EXCLUSION

- Se excluirán a los pacientes que cuenten con diagnóstico de colestasis de etiología distinta al uso de NPT (obstrucción biliar, infeccioso, trastorno genético, trastorno metabólico, fármacos, inmunológico, idiopático).
- Pacientes con expedientes incompletos y pacientes que ingresen al hospital con nutrición parentera prescrita por otro hospital.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

No se cuenta con criterios de eliminación.

8 DEFINICIÓN OPERACIONAL DE LAS VARIABLES

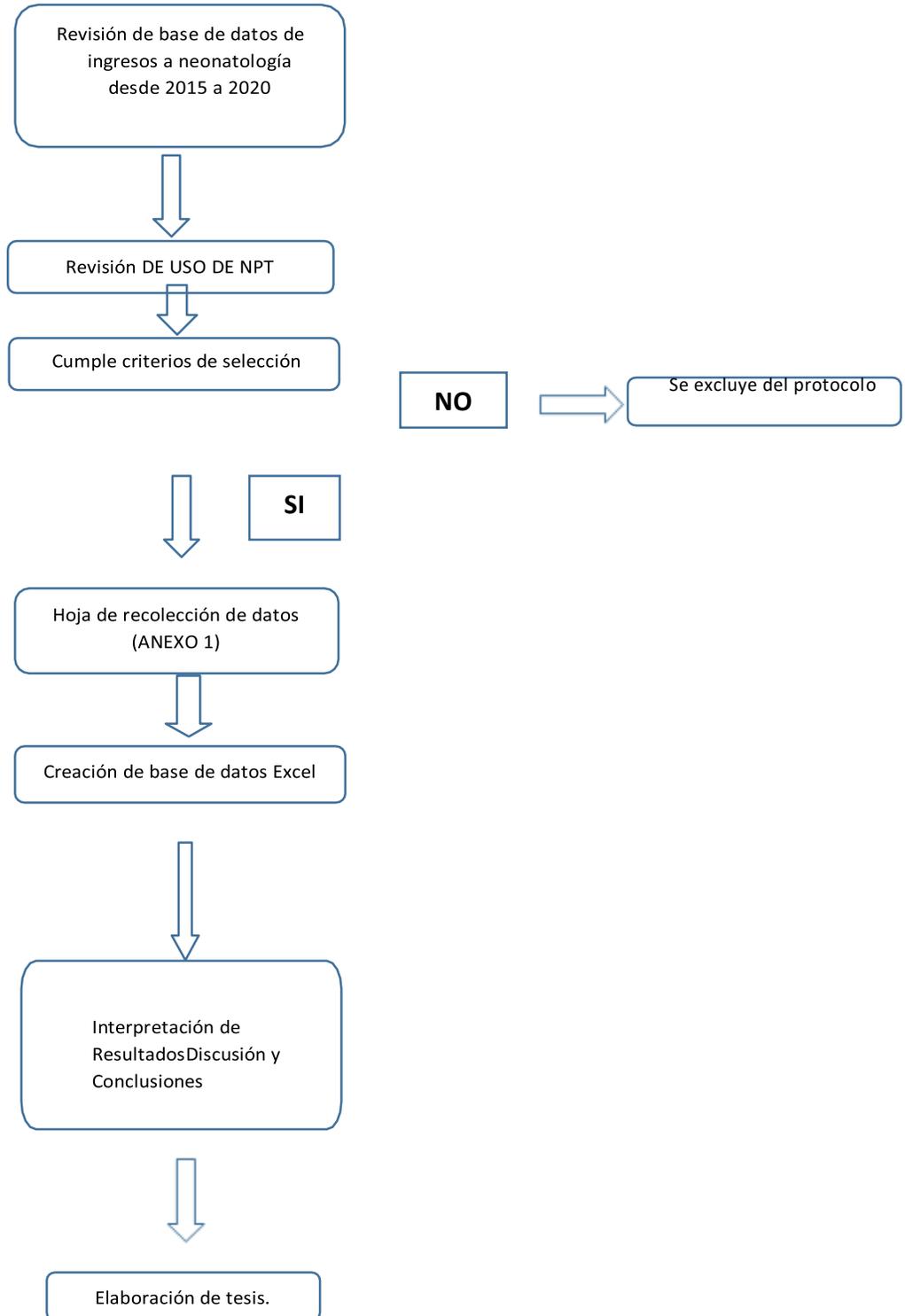
Variables de investigación				
Variable	Definición conceptual	Definición Operacional	Tipo de variable	Escala de medición
Edad	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo.	Cantidad de días cumplidos desde el nacimiento hasta el momento de diagnóstico de colestasis.	Cuantitativa Continua	Años
Sexo	Condición orgánica o cromosómica que distingue a un hombre de una mujer.	Masculino: pacientes con características fenotípicas XY. Femenino: pacientes con características fenotípicas XX.	Cualitativa Nominal Dicotómica	Masculino = 1 Femenino = 2
Edad gestacional	Tiempo transcurrido desde la concepción hasta el nacimiento.	Edad valorada por método de Capurro o Ballard o fecha de última regla	Cualitativa Categoría	Pretérmino = 1 Término = 2 Posttérmino = 3
Días de ayuno	Tiempo transcurrido sin ser alimentado hasta el inicio de vía enteral.	Días transcurrido sin ser alimentado hasta el inicio de vía enteral	Cuantitativa Continua	Días
Tipo de nutrición enteral	Medida de soporte nutricional mediante la cual se introduce los nutrientes directamente en el tubo digestivo.	Tipo de alimento usado por vía enteral para nutrición.	Cualitativa Nominal Politómica	Ninguna = 0 Leche humana = 1 Fórmula maternizada = 2 Mixta (leche humana y fórmula maternizada) = 3
Tipo de lípidos usados en nutrición parenteral	Moléculas hidrofóbicas e insolubles en agua, compuestos principalmente por carbono, oxígeno e hidrógeno y generalmente unidos a cadenas de carbohidratos denominados ácidos grasos.	Tipo de compuesto grasos usado en nutrición parenteral	Cualitativa Nominal Dicotómica	Aceite de soya, triglicéridos de cadena media, aceite de oliva y aceite de pescado = 1 Aceite de soya y triglicéridos de cadena media = 2
Días de uso de nutrición parenteral (NPT)	Tiempo durante el cual se realiza provisión de nutrientes mediante una vía venosa, para cubrir los requerimientos metabólicos y del crecimiento.	Días transcurridos desde el inicio de nutrición parenteral hasta su suspensión.	Cuantitativa Continua	Días
Diagnóstico de base	Causa que indica el inicio de nutrición parenteral.	Diagnóstico en el individuo que amerita el uso de nutrición parenteral	Cualitativa Nominal Politómica	Prematurez: 1 Bajo peso: 2 Restricción del crecimiento: 3 Atresia intestinal: 4 Gastrosquisis: 5 Enterocolitis necrozante: 6 Cardiopatía: 7

				Otro:
Suspensión de nutrición parenteral	Causa de suspensión de nutrición parenteral.	Motivo de suspensión de nutrición parenteral	Cualitativa Nominal Politómica	Sepsis:1 Choque/hipoperfusión: 2 Otro:
Colestasis	Alteración de la excreción normal de líquido biliar desde el hígado, lo que produce una acumulación anormal de sales biliares, bilirrubina y lípidos en la sangre.	Incremento de bilirrubina directa por arriba de 2 mg/dL o cuando es mayor a 20% de la total.	Cualitativa Nominal Dicotómica	NO = 1 SI = 2
Peso al nacimiento	Medida de la fuerza gravitatoria que actúa sobre un objeto.	Clasificación de peso al nacimiento por la OMS	Cuantitativa continua	Gramos
Tiempo de aparición de colestasis	Días transcurridos desde el inicio de nutrición parenteral hasta aparición de colestasis.	Días transcurridos desde el inicio de nutrición parenteral hasta aparición de colestasis.	Cuantitativa Continua	Días
Ciclado de NPT	Administración de NP de manera intermitente, imitando la ingesta normal de alimentos evitando la administración constante de sustrato alimenticio al hígado para prevenir alteraciones con la secreción de bilirrubina.	Infusión intermitente de NP	Cualitativa Nominal Dicotómica	NO = 1 SI = 2

9 DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

- 1.** Se solicitará al departamento de Neonatología, la base de datos de los pacientes atendidos de 2015 a 2020.
- 2.** Se solicitarán los expedientes en archivo. Se incluirán aquellos pacientes que hayan recibido nutrición parenteral.
- 3.** Al revisar los expedientes se identificará edad gestacional, peso, tiempo de ayuno, tiempo de uso de NPT, tipo de lípidos empleados, patología de base.
- 4.** Captura y codificación de datos obtenidos de los expedientes, en paquete de office Excel.
- 5.** Análisis de datos mediante software analítico.

DIAGRAMA DE FLUJO



10 DESCRIPCIÓN DEL MUESTREO

Se reclutarán todos los expedientes de pacientes hospitalizados en la unidad de cuidados intensivos e intermedios neonatales del Instituto Nacional de Pediatría durante el periodo comprendido de 2015 a 2020 que recibieron nutrición parenteral.

11 CÁLCULO DE TAMAÑO DE MUESTRA

El tamaño muestral se estimó utilizando la fórmula de diferencia entre proporciones. Con base en los datos de Lauriti G. y col. publicados en JPEN en 2014 donde se reporta colestasis en recién nacidos asociada a NP no prolongada (menor a 1 mes) en el 15% de los casos y asociada a NP prolongada mayor o igual a 1 mes en el 69% de los casos, con un nivel de confianza al 95% y una potencia estadística de 80%, el tamaño muestral arrojada es de 10 casos por grupo.

12 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para el análisis descriptivo, a las variables cuantitativas se les determinará el tipo de distribución; si es normal se expresarán en media y desviación estándar y si no lo es, se expresarán en mediana y valores mínimo y máximo. Las variables cualitativas se expresarán en proporciones.

Se realizará un análisis bivariado comparando las variables independientes entre los pacientes que desarrollaron colestasis y los que no desarrollaron colestasis, usando prueba de t para variables cuantitativas, siempre y cuando tengan una distribución normal, en caso contrario utilizaremos la prueba U de Mann-Witney. Para las cualitativas se utilizará la prueba X². Se realizará un análisis de riesgo utilizando riesgo relativo (RR). Se considerará significación estadística un valor de p menor a 0.05 y para el intervalo de confianza valores que no pasen la unidad.

13 ASPECTOS ÉTICOS

Esta investigación es considerada de riesgo menor puesto que se emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivo, sin intervención o modificación intencionada en las variables de los individuos que participan en el estudio, como se menciona en la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud, en el capítulo I “De los aspectos éticos de la investigación en seres humanos”, artículo 17. Se realizará revisión de expedientes clínicos de pacientes que recibieron nutrición parenteral del 2015 a 2020, manteniendo el anonimato de su identidad.

14 RECURSOS MATERIALES Y HUMANOS

Humanos: Investigador responsable y tutores de tesis.

Materiales: Expedientes, computadora, papel, impresora, Word, Excel, SPSS.

Financieros: salario médico residente \$ 7890.00; materiales \$ 14,150.00.

Total \$ 22,040.00

15 FACTIBILIDAD

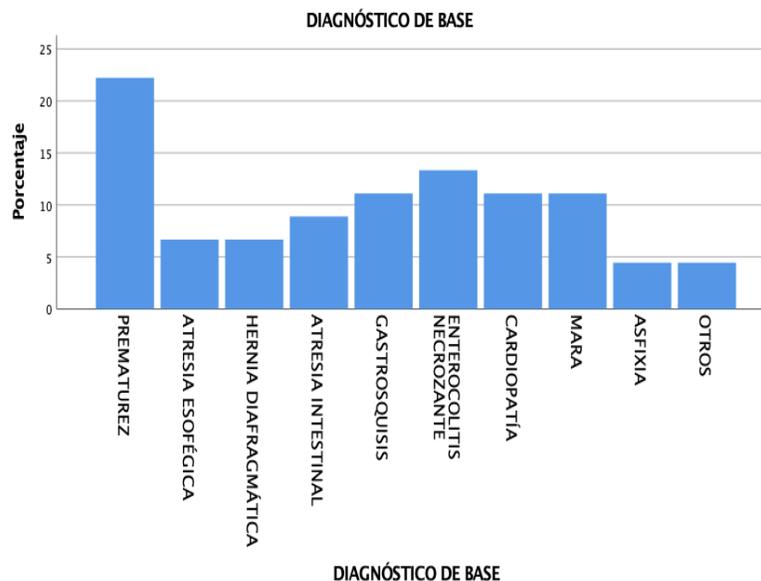
El presente trabajo cuenta con los recursos necesarios para abordar la problemática expuesta y realizar una investigación detallada que permita obtener conocimiento para la comunidad a la que está dirigida.

16 RESULTADOS

Se estudiaron un total de 426 pacientes que recibieron nutrición parenteral (NPT) quienes fueron atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría en el departamento de neonatología durante el periodo de 2015 a 2020, en el presente trabajo se incluyeron a 45 pacientes, los pacientes restantes fueron excluidos por presentar diagnóstico de colestasis de etiología distinta al uso de NPT, por ingresar al hospital con NPT prescrita por otro hospital y por contar con expedientes incompletos.

De los 45 casos estudiados, se encontró que el 62.2% corresponde al sexo masculino y el 37.8% corresponde al sexo femenino.

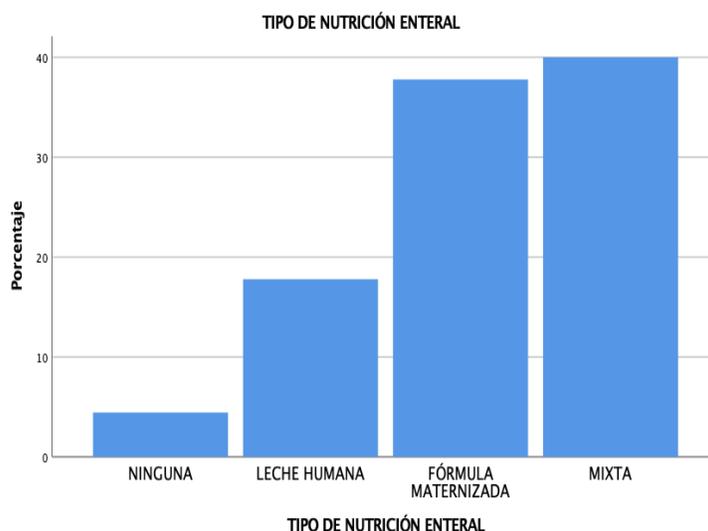
La patología de base más frecuente para el inicio de NPT fue prematuridad, seguido de enterocolitis necrozante, cardiopatías, malformación anorrectal (MARA) y gastrosquisis (Gráfica 1).



Gráfica 1: Diagnósticos para indicación de NPT

La mediana de la edad gestacional para los pacientes en los cuales se administró NPT fue de 37 semanas de gestación, para el peso al nacimiento fue de 2,270 gramos con un rango mínimo de 860 gramos y máximo de 3,830 gramos. La edad a la cual se inició la NPT tuvo una mediana de 5 días de vida, mientras que para los días de uso de la NPT fue de 23 días, rango mínimo de 4 y máximo de 73 días.

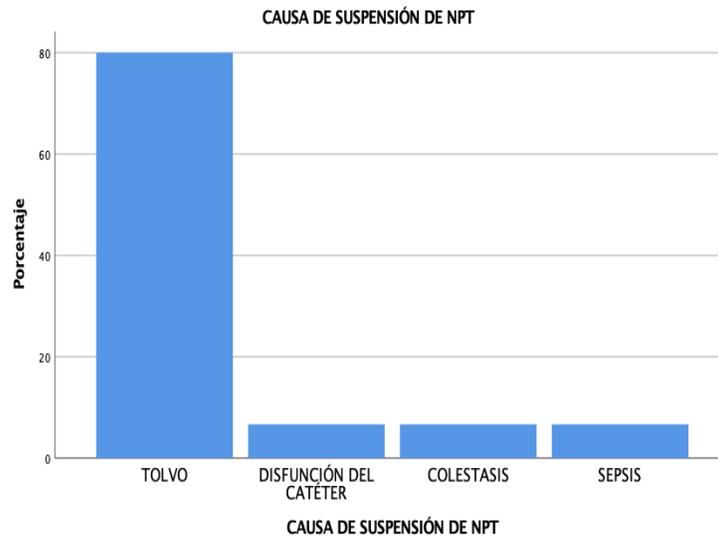
En los pacientes que se logró iniciar vía enteral durante la administración de NPT, la mediana para los días en los cuales permanecieron en ayuno corresponde a 14 días, rango mínimo y máximo de 1 y 70 días, respectivamente. La leche humana y la fórmula maternizada fue el tipo de nutrición enteral más frecuente con la que se inició la vía enteral en los pacientes con NPT (Gráfica 2).



Gráfica 2: Nutrición usada en el inicio de la vía enteral

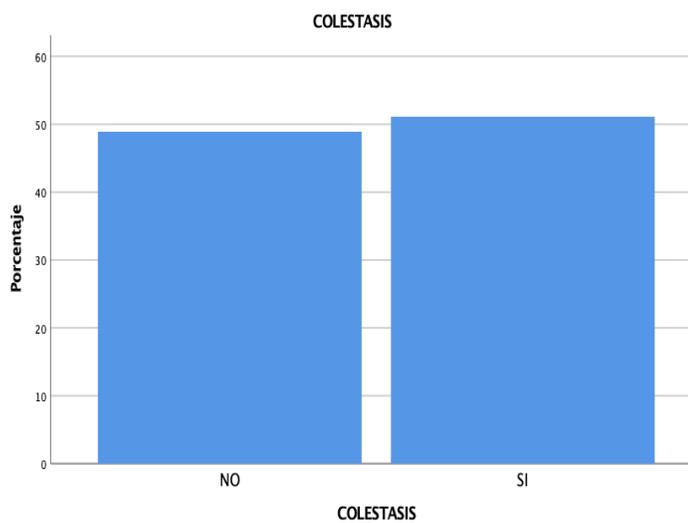
La solución lipídica más usada correspondió a aceite de soya y triglicéridos de cadena media en un 77.8% y tan solo en el 22.2 % se utilizó aceite de soya, triglicéridos de cadena media, aceite de oliva y aceite de pescado.

En el 20% de los casos se utilizó la administración intermitente de NPT (ciclado de NPT). También se encontró de la principal causa para la suspensión de la NPT se debió a la tolerancia a la vía enteral (TOLVO) (Gráfica 3).

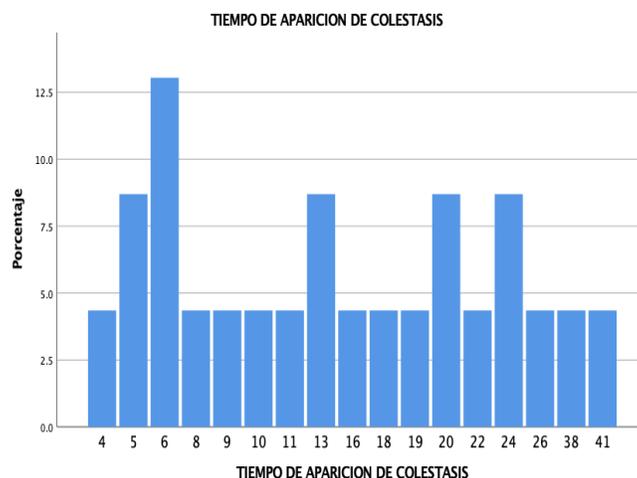


Gráfica 3: indicación para la suspensión de NPT

De los 45 pacientes estudiados se presentó colestasis en el 51.1% de los casos, con un tiempo de aparición promedio de 6 días (Gráfica 4 y 5).



Gráfica 4: Porcentaje de colestasis asociada a NPT



Gráfica 5: Días promedio en los que se presentó colestasis a partir del inicio de NPT

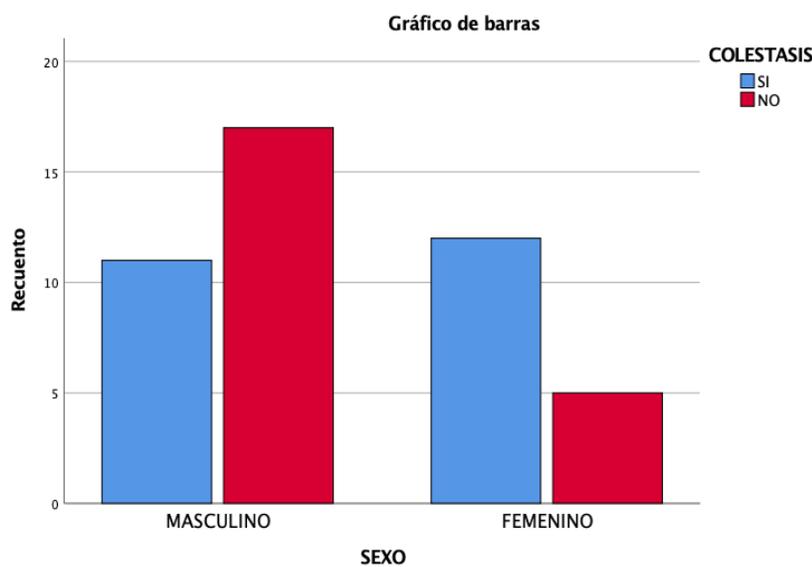
En cuanto a las enzimas hepáticas usadas en el diagnóstico de colestasis, la mediana para los valores de bilirrubina total (BT), bilirrubina directa (BD), bilirrubina indirecta (BI), aspartato aminotransferasa, alanino aminotransferasa y gamma glutamil transpeptidasa (GGT) fueron los siguientes: BT 2.18 mg/dl, BD 0.59 mg/dl, BI 1.06 mg/dl, AST 31 UI/L, ALT 15 UI/L, GGT media de 138 UI/L. Para el colesterol (CT) la mediana fue de 125.43 mg/dl, Triglicéridos (TG) la mediana fue de 80.5 mg/dl (Tabla 1).

TABLA 1. MARCADORES SÉRICOS n=45			
	MEDIANA	MINIMO	MAXIMO
BT	2.18 mg/dl	0.39 mg/dl	15.4 mg/dl
BD	0.59 mg/dl	0.11 mg/dl	7.6 mg/dl
BI	1.06 mg/dl	0.09 mg/dl	14.92 mg/dl
AST	31 UI/L	14 UI/L	550 UI/L
ALT	15 UI/L	4 UI/L	395 UI/L
CT	124.5 mg/dl	24 mg/dl	258 mg/dl
TG	80.5 mg/dl	14 mg/dl	250 mg/dl
GGT	138 UI/L	10 UI/L	966 UI/L

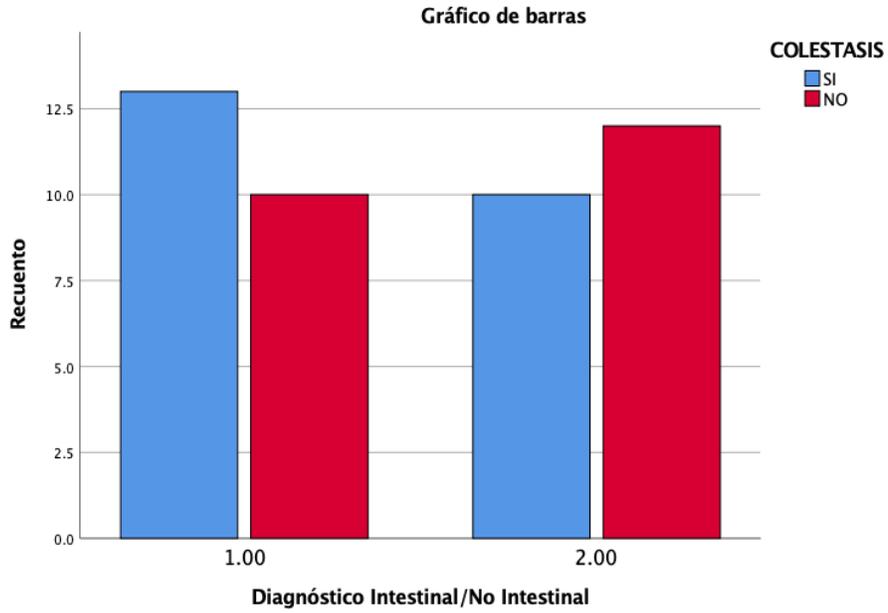
Tabla 1: Comparativo de mediana, valor mínimo y máximo para bilirrubina total (BT), bilirrubina directa (BD), bilirrubina indirecta (BI), aspartato aminotransferasa, alanino aminotransferasa y gamma glutamil transpeptidasa (GGT), colesterol (CT), triglicéridos (TG).

El desarrollo de colestasis mostró diferencias estadísticamente significativas (con la prueba de U de Manwithney) cuando comparamos los días de uso de NPT, donde los casos que desarrollaron colestasis mostraron más días (Mdn=34, rango=67) que los que no desarrollaron colestasis (Mdn=17; Rango=69) $U=158.5$, $p=.032$, g de Hedges=.611, lo que indica un tamaño del efecto mediano. No encontramos diferencias en la edad gestacional, el peso al nacimiento, el tiempo de aparición de la colestasis y los días de ayuno, aunque para esta última las diferencias fueron tendientes al significado estadístico ($p=0.73$).

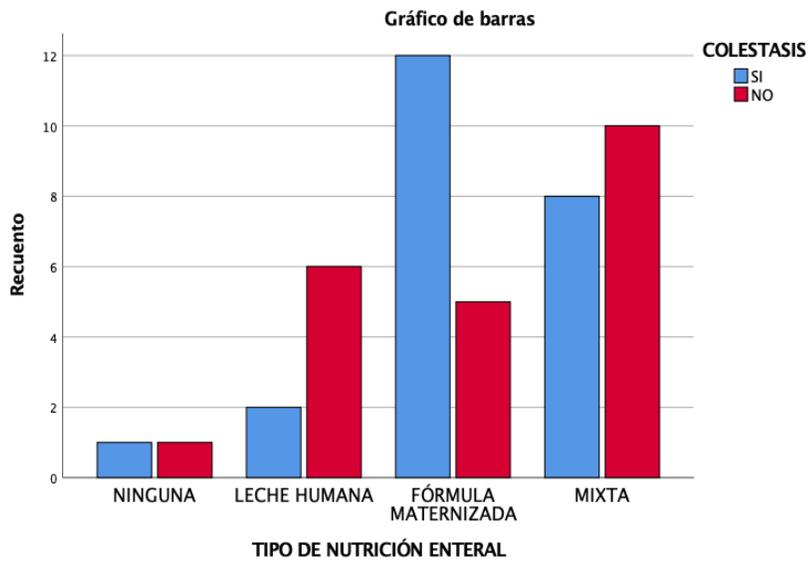
En las comparaciones entre las variables independientes categóricas, en relación al desarrollo de colestasis, solamente encontramos diferencias estadísticamente significativas para el sexo, utilizando la prueba de Chi Cuadrada (Valor de Pearson=4.14, GL=1, $p= .042$), observando significativamente más casos en el grupo de pacientes masculinos. La magnitud de la asociación resultó mediana (Gamma= .058) con capacidad predictiva baja (d de Sumers= -.31). Se compararon el resto de variables; diagnóstico de base que se dividió en dos grupos, patología intestinales y no intestinales, tipo de nutrición enteral, tipo de lípidos usados, ciclado de NPT, pero sin encontrar diferencias significativas (Gráfica 6,7,8,9,10).



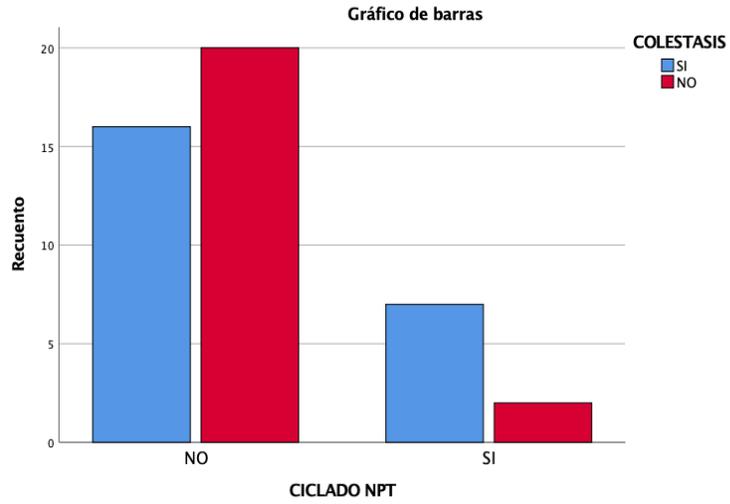
Gráfica 6: Desarrollo de colestasis de acuerdo al sexo



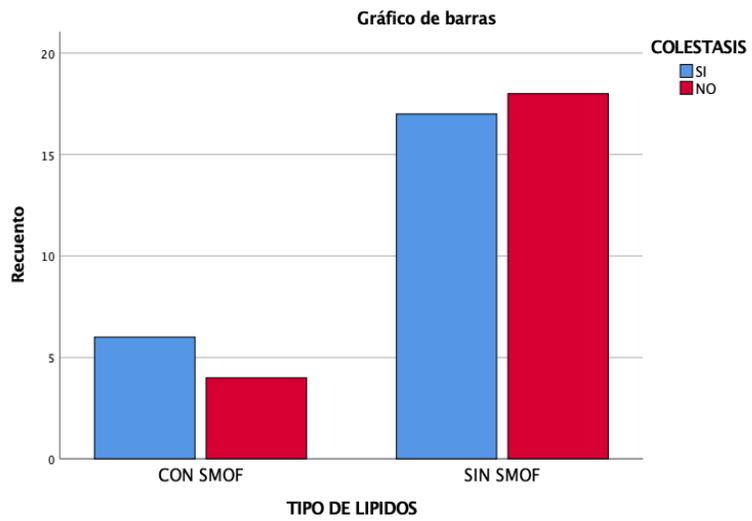
Gráfica 7: Desarrollo de colestasis de acuerdo a la patología de base



Gráfica 8: Desarrollo de colestasis de acuerdo al tipo de nutrición enteral usada



Gráfica 9: Desarrollo de colestasis de acuerdo a ciclado de NPT



Gráfica 10: Desarrollo de colestasis de acuerdo al tipo de lípidos empelados

Se encontró una asociación, estadísticamente significativa, con el tiempo de aparición de colestasis con la edad gestacional (p 0.015), con el peso al nacimiento (0.030) y con los días de uso de NPT (0.005) no así con los días de ayuno (0.930) (Tabla 2).

Tabla 2. Correlación entre el tiempo de aparición de colestasis y las variables predictivas			
Variable Predictiva	Tiempo de aparición de colestasis	Nivel de Correlación	p*
Edad gestacional	- .500	Moderada	.015
Peso al nacimiento	- .453	Moderada	.030
Días de uso de NPT	.564	Moderada	.005
Días de ayuno	-.019	-	.930
N=23, GL=21. *. La correlación es significativa en el nivel menor a 0,05 (bilateral).			

Abordamos el análisis multivariante con un modelo inicialmente constituido por los días de ayuno, los días de uso de NPT, la edad al inicio de la NPT, la edad gestacional y el peso al nacimiento para buscar la predicción del tiempo de aparición de colestasis. Sin embargo, en el primer modelo con el método Intro no obtuvimos un modelo estadísticamente significativo y eliminamos los días de ayuno y los días de uso de NPT. De esta forma el modelo con los días de uso de NPT, la edad gestacional y el peso al nacimiento dio como resultado una ecuación estadísticamente significativa (Modelo 1 en Tabla 3). Sin embargo, el modelo presentó una mejoría importante cuando se dejó solamente los días de uso de NPT, ya que obtuvimos igualmente una ecuación de la regresión estadísticamente significativa, pero con valor de F mayor (Modelo 2 en Tabla 3). Parte de esta mejoría en el último modelo estaba dada por cierto grado de colinealidad entre la edad gestacional y el peso. Además, cuando se mantenía una de estas variables, aunque obtuvimos un modelo estadísticamente significativo y con valor F mayor al modelo de las tres variables juntas, los coeficientes de regresión para cada una de estas

variables por separado perdían su significado ($p > .05$). Así, la ecuación de la regresión con el modelo de mayor peso fue $0.033 + (0.290) * (\text{días de uso de NPT})$. Donde el tiempo medio de aparición de colestasis es de 9.77 días e incrementa 0.290 días por cada día de uso de NPT.

Tabla 3.

Modelos de regresión para el tiempo de aparición de colestasis con los días de uso de NPT, la edad gestacional y el peso al nacimiento.

Modelo / Variables Predictoras	F (gl*)	R² **	B	EE***	p	1-β
Modelo 1			14.100	21.803		
Días de uso de NPT	4.562 (3,41)	.250 [†]	0.297	0.089	.008	.999 [‡]
Edad gestacional			-0.538	0.790		
Peso al nacimiento			0.002	0.004		
Modelo 2			0.033	2.596		
Días de uso de NPT	13.709 (1,43)	.242 ^{††}	0.290	0.078	.001	.959 ^{‡‡}

Nota: * grados de libertad de la regresión y del cociente. ** Proporción de cambio en el tiempo de aparición de colestasis que puede ser explicado por las variables incluidas en el modelo respectivo. *** Error Estándar. [†] equivalente a una capacidad explicativa del modelo de 25%. ^{††} equivalente a una capacidad explicativa del modelo de 24.2%. [‡] Tamaño del efecto mediano a alto, $f^2 = 0.33$. ^{‡‡} Tamaño del efecto mediano a alto, $f^2 = 0.32$.

17 DISCUSIÓN

El presente estudio aporta datos sobre los factores de riesgo asociados al desarrollo de colestasis en pacientes que fueron tratados con nutrición parenteral.

Se encontró que la incidencia de colestasis asociada a NPT fue de 51.1% con un tiempo de aparición promedio de 6 días y un tiempo de uso de 34 días, de acuerdo a Lane en su estudio publicado en el 2017, la incidencia general de colestasis neonatal asociada a nutrición parenteral fue del 28,2% en niños que reciben nutrición parenteral durante más de 14 días. Por su parte Kapoor, en una revisión sistemática de Cochrane en el 2011, publicó que la incidencia de colestasis neonatal es directamente proporcional al tiempo de utilización de la nutrición parenteral, situación similar a lo encontrado en este estudio donde se encontró que a más días de uso de NPT mayor casos de colestasis. El Hospital general de México en 2003, reportó colestasis asociada a NPT en recién nacidos en el 78% de los pacientes y el promedio de bilirrubinas totales fue de 14.6 mg/dl y de bilirrubina directa 9.4 mg/dl, diferente a lo encontrado en este estudio donde la mediana para bilirrubina tota fue de 2.18 mg/dl y para bilirrubina directa de 0.59 mg/dl.

En cuanto a la patología de base se reportó la incidencia de colestasis en pacientes prematuros en el 21.7%, y enterocolitis en el 21.7%, Lauriti G. en el 2013 publicó que la incidencia general de colestasis en prematuros que recibieron nutrición parenteral prolongada (NP; ≥ 14 días) fue del 25 % y la incidencia de enfermedad hepática asociada a la insuficiencia intestinal (IFALD) en pacientes con insuficiencia intestinal fue de aproximadamente 50 %.

Christensen RD, en 2007 encontró que los grupos de pacientes identificables en el primer día de vida con el mayor riesgo de desarrollar PNALD fueron pacientes con peso al nacer < 500 g, peso al nacer entre 500-749 g, gastrosquisis y atresia yeyunal, reporte que difiere de acuerdo a lo encontrado en este trabajo donde no se encontró una asociación significativa para en peso y para la patología de base.

Para las estrategias hepatoprotectoras reportadas en la literatura no se encontró evidencia que el uso de lípidos SMOF, el inicio de temprano de la vía oral, uso de leche humana y el ciclado de NPT tengan efectividad en cuanto a la prevención de colestasis.

18 CONCLUSIONES

La nutrición parenteral continúa siendo una herramienta valiosa en niños con patologías que no logran tolerar una alimentación enteral para satisfacer las demandas energéticas, por lo que uso sigue siendo parte importante del tratamiento en el medio hospitalario, sin embargo, no es inocua y los efectos tóxicos a nivel hepático surge como principal complicación. El diagnóstico de colestasis se realizó con los criterios de $BD > 2\text{mg/dl}$ o $BD > 20\%$ de la BT.

De acuerdo a lo encontrado en el presente trabajo, no se encontró asociación del peso, edad gestacional con el desarrollo de colestasis en pacientes que recibieron nutrición parenteral.

Existe una asociación significativa entre los días de uso de NPT y la presencia de colestasis, es decir a mayor número de días de uso mayor riesgo de colestasis.

El sexo influye significativamente en el desarrollo de colestasis, a favor del sexo femenino, quienes desarrollaron menos colestasis.

El inicio temprano y tipo de la alimentación enteral no demostraron disminuir la incidencia de colestasis, tampoco el clicado y tipo de emulsión lipídica empleada en la NPT. En cuanto a la patología de base no se identificó asociación con el desarrollo de colestasis asociada a NPT.

Se demostró que, con base en el tiempo de aparición de colestasis, a mayor edad gestacional menor número de días para la aparición de colestasis, a mayor peso al nacimiento menor número de días para la presencia de colestasis y a mayor número de días de uso NPT mayor es el tiempo para colestasis. Así también el tiempo medio

de aparición de colestasis es de 9.77 días e incrementa 0.290 días por cada día de uso de NPT.

Cabe señalar que, considerando el tamaño de la muestra, los resultados analizados solo son válidos para la población estudiada. Es importante hacer énfasis en el diagnóstico oportuno de colestasis asociada a la NPT con el fin de implementar medidas que puedan mejorar el curso de la enfermedad y lograr el objetivo de la NPT, la nutrición del recién nacido.

19 CRONOGRAMA

MES	MARZO 2021	ABRIL DICIEMBRE	ENERO 2022 JUNIO	JULIO	AGOSTO	SEPTIEMBRE	OCTUBRE
Elaboración de proyecto							
búsqueda bibliográfica							
Elaboración marco teórico							
Presentación de protocolo							
Recolección de datos Procesamiento y análisis de datos							
Entrega tesis							

20 HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Diagnóstico:
Edad gestacional:
Sexo:
Peso al nacimiento:
Días de vida:
Peso:
Días totales de uso de NP:
Días de ayuno:
Días de uso de nutrición parenteral al momento del diagnóstico de colestasis:
Edad al momento del diagnóstico de colestasis:
Tipo de nutrición enteral:
Tipo de lípidos usados en nutrición parenteral:
Ciclado de NP:
Causa de suspensión de NP:
Bilirrubina total:
Bilirrubina directa:
Bilirrubina indirecta:
AST:
ALT:
GGT:
Colesterol:
Triglicéridos:

21 BIBLIOGRAFIA

1. Satrom K, Gourley G. Cholestasis in Preterm Infants. *Clin Perinatol* [Internet]. 2016;43(2):355–73. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clp.2016.01.012>
2. Girard M, Lacaille F. Diagnóstico de la colestasis neonatal. *Ann Nestlé (Ed española)*. 2009; 66(3):109–20.
3. Gleason CA, Juul SE. *Avery's Diseases of the Newborn*. 10th ed. ELSEVIER; 2018. 1098–1112 p.
4. Barr PA, Mally P V., Caprio MC. Standardized Nutrition Protocol for Very Low-Birth-Weight Infants Resulted in Less Use of Parenteral Nutrition and Associated Complications, Better Growth, and Lower Rates of Necrotizing Enterocolitis. *J Parenter Enter Nutr*. 2018;00(0).
5. Carsi-Bocanegra EE, Rafael-Alemán B, Yazmín B, -Quintero M. Colestasis secundaria a nutrición parenteral en recién nacidos con peso menor a 2 kg. Prevalencia en una Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales. *Rev española médico quirúrgica* [Internet]. 2014; 19:261–6. Available from: <http://www.medigraphic.com/pdfs/quirurgicas/rmq-2014/rmq143b.pdf>.
6. Moreno Villares JM. Complicaciones hepáticas asociadas al uso de nutrición parenteral. *Nutr Hosp*. 2008;23(SUPPL. 2):25–33.
7. Orso G, Mandato C, Veropalumbo C, Cecchi N, Garzi A, Vajro P. Pediatric parenteral nutrition-associated liver disease and cholestasis: Novel advances in pathomechanisms-based prevention and treatment. *Dig Liver Dis* [Internet]. 2016;48(3):215–22. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.dld.2015.11.003>.
8. Yan W, Li H, Ying W, Yi F, Lu L, Tao Y, et al. Retrospective dual-center study of parenteral nutrition-associated cholestasis in premature neonates: 15 years' experience. *Nutr Clin Pract*. 2017; 32(3):407–13.
9. Lauriti G, Zani A, Aufieri R, Cananzi M, Chiesa PL, Eaton S, et al. Incidence, prevention, and treatment of parenteral nutrition-associated cholestasis and intestinal failure-associated liver disease in infants and children: A systematic review. *J Parenter Enter Nutr*. 2014; 38(1):70–85.
10. Nanji AA, Anderson FH. Sensitivity and specificity of liver function tests in the detection of parenteral nutrition-associated cholestasis. *J Parenter Enter Nutr*. 1985;9(3):307–8.

11. Sharef SW, Al-Sinani S, Al-Naamani K, Al-Zakwani I, Reyes ZS, Al-Ryiami H, et al. Incidence and risk factors of parenteral nutrition-associated cholestasis in omani neonates single centre experience. *Sultan Qaboos Univ Med J*. 2015; 15(2):e234–40.
12. Kasirer Y, Bin-Nun A, Raveh A, Schorrs I, Mimouni F, Hammerman C. SMOF lipid Protects Preterm Neonates against Perinatal Nutrition– Associated Cholestasis. *Am J Perinatol*. 2019; 1(212):1–5.
13. Biblioteca Digital - Acceso Remoto [Internet]. Biblioteca Digital - Acceso Remoto; [consultado el 13 de julio de 2022]. Disponible en: [https://www-uptodate-com.pbidi.unam.mx:2443/contents/parenteral-nutrition-in-premature infants?selectedTitle=2](https://www-uptodate-com.pbidi.unam.mx:2443/contents/parenteral-nutrition-in-premature-infants?selectedTitle=2).
14. Hartman C, Shamir R, Simchowit V, Lohner S, Cai W, Decsi T, et al. ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: Complications. *Clin Nutr*. 2018; 37(6):2418–29.
15. Lane E, Murray KF. Neonatal Cholestasis. *Pediatr Clin North Am* [Internet]. 2017; 64(3):621–39. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pcl.2017.01.006>.
16. Kapoor V, Glover R, Malviya MN. Soy oil based versus alternative lipid emulsions for parenterally fed preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(12).
17. Ortiz Zetina LD, Yañez Lopez MP. Factores asociados a colestasis neonatal en el servicio de pediatría del Hospital General de México. Universidad Nacional Autónoma de México; 2003.
18. Blackmer AB, Btaiche IF, Arnold MA, Teitelbaum DH. *Diseases of the Liver in Children*. Dis Liver Child. 2013.
19. Christensen RD, Henry E, Wiedmeier SE, Burnett J, Lambert DK. Identifying patients, on the first day of life, at high-risk of developing parenteral nutrition-associated liver disease. *J Perinatol*. 2007 May;27(5):284-90. doi: 10.1038/sj.jp.7211686. Epub 2007 Mar 8. PMID: 17344923.
20. Uberos Fernández J, Narbona López E. Nutrición parenteral en el recién nacido prematuro de muy bajo peso. Propuesta de un protocolo de actuación tras revisión de la evidencia científica [Internet]. 2.ª ed. Majadahonda (Madrid): Ergon; 2017 [citado 8 enero 2022]. Disponible en: https://www.seneo.es/images/site/publicaciones/libros/Nutricion_parenteral.pdf