



BENEMERITA UNIVERSIDAD AUTONOMA DE PUEBLA
FACULTAD DE MEDICINA

HOSPITAL DE LA MUJER PUEBLA

***“Incidencia de colestasis en recién nacidos con Nutrición Parenteral
Total individualizada vs Nutrición Parenteral Total estándar”***

**TESIS PRESENTADA PARA OBTENER EL GRADO DE
ESPECIALISTA EN NEONATOLOGIA**

Presenta

Dra. Karla Maura Martínez Galeana

Residente de Neonatología

Director de Tesis:

Dra. María Leonora Linares Jurado

Pediatra Neonatóloga

Asesor Metodológico:

Dra. Lorena Padilla Martínez

Maestra en Ciencias Médicas e investigación

Puebla, Pue. Febrero 2024

SERVICIOS DE SALUD DEL ESTADO DE PUEBLA
HOSPITAL DE LA MUJER PUEBLA
JEFATURA DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN

AUTORIZACIÓN DE TESIS

Este trabajo fue realizado en el Hospital de la Mujer Puebla, con el título: “Incidencia de colestasis en recién nacidos con Nutrición Parenteral Total individualizada vs Nutrición Parenteral Total estándar” estudio comparativo, observacional, transversal, ambielectivo y homodémico del 01 al 31 de agosto de 2023, por la Dra. Karla Maura Martínez Galeana, bajo la dirección de la Dra. María Leonora Linares Jurado y la Dra. Lorena Padilla Martínez. Hacemos constar que se ha revisado el contenido científico y la estructura metodológica por lo que autorizamos su impresión.

Dra. María Leonora Linares
Jurado
Asesor experto
Pediatra Neonatóloga

Dra. Lorena Padilla Martínez
Asesor metodológico
Maestra en ciencias e
investigación

Dr. Octavio Felipe Gamiño
Márquez
Jefe de Enseñanza e
Investigación Hospital de la
Mujer Puebla

Bióloga María de Lourdes
Hurtado Hernández
Coordinadora de
investigación
Hospital de la Mujer Puebla

AGRADECIMIENTOS

A mis padres por apoyarme y guiarme en todo momento y siempre.

A mi familia, mi esposo y mi hija, por comprenderme e impulsarme a seguir superándome, porque somos un equipo; unido y fuerte.

A mis asesores por su tiempo, paciencia, enseñanza y apoyo. Los admiro y me siento muy agradecida con ellos.

A mis maestros por la enseñanza y paciencia en cada momento.

A mis compañeros, por el cariño, amistad y apoyo que nos demostramos durante la realización de esta residencia.

INDICE

RESUMEN	6
INTRODUCCION	7
ANTECEDENTES GENERALES.....	8
ANTECEDENTES ESPECIFICOS.....	15
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	18
OBJETIVOS	19
OBJETIVO GENERAL.....	19
OBJETIVOS ESPECIFICOS.....	19
MATERIAL Y METODOS.....	20
RESULTADOS.....	22
DISCUSIÓN	28
CONCLUSIONES	30
BIBLIOGRAFIA	31

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

AA:	Aminoácidos
ASPEN:	American Society for Parenteral and Enteral Nutrition
ESPEN:	The European Society for Clinical Nutrition and metabolism
IC	Intervalo de confianza
NICE:	National Institute for Health and Care Excellence
NPT:	Nutrición parenteral total
OR	Odss Ratio
RAR	Reducción absoluta del riesgo
RN:	Recién nacido
SDG:	Semanas de gestación
PEBEG:	Peso extremadamente bajo para edad gestacional
PBEG:	Peso bajo para edad gestacional
PAEG:	Peso adecuado para edad gestacional
PGEG:	Peso grande para edad gestacional

RESUMEN

INCIDENCIA DE COLESTASIS EN RECIÉN NACIDOS CON NUTRICIÓN PARENTERAL TOTAL INDIVIDUALIZADA VS NUTRICIÓN PARENTERAL TOTAL ESTÁNDAR

Hospital de la Mujer

Martínez-Galeana Karla M. karlamartzgal@gmail.com, Linares-Jurado María L. Padilla-Martínez Lorena

Introducción: La nutrición parenteral es esencial para el cuidado de recién nacidos prematuros que no son capaces de tolerar la nutrición enteral, sin importar la causa. El inicio temprano de la nutrición parenteral en neonatos pretérmino conlleva a recuperar más rápido el peso al nacimiento y la ganancia ponderal al alta. Aunque la NPT se ha convertido en parte crucial del manejo clínico de los recién nacidos prematuros puede generar efectos adversos secundarios.

Objetivo: Investigar la incidencia de colestasis en recién nacidos a los que se les administro de NPT individualizada en comparación con los que recibieron NPT estándar ingresados a la unidad de neonatología del Hospital de la Mujer Puebla.

Material y métodos: Se realizó un estudio comparativo, observacional, transversal, ambielectivo y homodémico del 01 al 31 de agosto de 2023 en el Hospital de la Mujer Puebla. Grupo de estudio de pacientes con nutrición parenteral total estandarizada durante el periodo del 01 al 31 de agosto de 2023 y grupo control que recibió nutrición parenteral individualizada de mayo de 2021 a mayo de 2022. Variable de desenlace: colestasis.

Resultados: La incidencia de colestasis en el **grupo de estudio** fue de **8.3%**. La incidencia de colestasis en el **grupo control** fue de **21.9%** OR 0.38 IC 95%; $p=0.049$, RAR 13.6% a favor de la maniobra.

Conclusiones: El uso de nutrición parenteral estándar disminuyó el riesgo de desarrollo de colestasis en un 13.6% con respecto a grupo control.

Palabras clave: *Nutrición parenteral total individualizada, nutrición parenteral total estandarizada, colestasis.*

INTRODUCCION

A nivel mundial se estima que 15 millones de nacimientos (11%) ocurren antes de las 37 SDG, y la incidencia de nacimientos prematuros va en aumento, los recién nacidos prematuros tiene un alto riesgo de malnutrición post natal, y este riesgo es más alto a menor edad gestacional (1). La nutrición parenteral es esencial para el cuidado de recién nacidos prematuros que no son capaces de tolerar la nutrición enteral, sin importar la causa (2).

El inicio temprano de la nutrición parenteral en neonatos pretérmino conlleva a recuperar más rápido el peso al nacimiento y la ganancia ponderal al alta (3).

Los neonatos prematuros pierden del 10 al 21% del peso al nacimiento durante el periodo postnatal inmediato debido a la pérdida extracelular de líquidos y el catabolismo de las proteínas tisulares (4).

La progresión temprana de la NPT disminuye el riesgo de catabolismo en neonatos prematuros al proveer de calorías y nutrientes esenciales (1). En años recientes la American Academy of Pediatrics ha recomendado que a los recién nacidos prematuros se les puede iniciar un aporte de aminoácidos de 3 g/kg/día inmediatamente después del nacimiento (5). El aporte de lípidos se puede iniciar inmediatamente después del nacimiento en neonatos prematuros que requieren NPT (6). Aunque la NPT se ha convertido en parte crucial del manejo clínico de los recién nacidos prematuros puede generar efectos deletéreos a la salud del infante, en modelos animales, la oxidación exógena de las moléculas de la NPT puede causar daño hepatocelular, colestasis, apoptosis y fibrosis pulmonar (7). Una de las complicaciones asociadas a la NPT es la enfermedad hepática colestásica, la incidencia puede elevarse hasta el 50% de los infantes que reciben nutrición parenteral por más de 2 meses (8).

En el Hospital de la Mujer Puebla se realizó un estudio de mayo de 2021 a mayo de 2022, sobre incidencia de colestasis con uso de NPT con lípidos separados y NPT completa, no hubo diferencia entre una y otra en la incidencia de colestasis, la cual

fue en promedio alrededor de 20%. Ahora se analizó la incidencia de colestasis con NPT estandarizada.

ANTECEDENTES GENERALES

La nutrición parenteral neonatal se usó por primera vez en 1967 en infantes con atresia intestinal y pérdida de peso pos quirúrgico (9).

Dentro de la clasificación del recién nacido se considera como recién nacido prematuro aquel < a 37 SDG, como prematuro extremo a aquel recién nacido menor a 28 SDG, recién nacido muy prematuro a aquel entre 28 a 31.6 SDG y como prematuro moderado a tardío a aquel recién nacido entre 32 a 36.6 SDG. El recién nacido de peso bajo es aquel con peso < o igual a 2,500 gramos al nacimiento, recién nacido de muy bajo peso aquel < o igual a 1,500 gramos al nacimiento y como recién nacido de peso extremadamente bajo aquel < o igual a 1000 gramos al nacimiento (9).

Indicaciones para iniciar Nutrición parenteral

Recién nacidos prematuros menores de 31 SDG, recién nacidos de 31 SDG o más, en los que no se realizara un incremento suficiente de la alimentación enteral en las primeras 72 horas de vida. Todo bebe pretérmino o de término al que no se le establezca una alimentación enteral suficiente como aquellos con desordenes intestinales congénitos o estado crítico como sepsis. Todo bebe prematuro al que se le suspenda la alimentación enteral y no sea posible reestablecerla en las siguientes 48 horas. Todo bebe prematuro al que se le suspenda la alimentación enteral por más de 24 horas y que no sea posible reestablecer una adecuada ingesta en las siguientes 48 horas. Todo bebe de término al que se le suspenda la alimentación enteral y no sea posible reestablecerla en las siguientes 72 horas. Todo bebe de término al que se le suspenda la alimentación enteral por más de 48 horas y que no es posible reestablecer una adecuada ingesta en las siguientes 72 horas (10)(11).

Tiempo de inicio de NPT

Se recomienda iniciar tan pronto sea posible, preferible en las primeras 8 horas de vida (3)(11).

Modo de administración de NPT

Una vía periférica se usa para soporte nutricional por un periodo corto, ya que una vía periférica tolera osmolaridades entre 700-1000 mOsm/L. Una vía central se recomienda para una NPT de larga duración (9).

Las líneas centrales tienen menor riesgo de tromboflebitis que las periféricas y tienen un mayor tiempo de vida. Solo se considera la administración de NPT periférica si se anticipa se administre por un periodo corto de tiempo (< 5 días) (9). Solo se recomienda la inserción central de un catéter venoso para NPT si una inserción no quirúrgica no es posible, o si la nutrición parenteral se anticipa por tiempo prolongado como en un síndrome de intestino corto (11).

Requerimientos energéticos de la nutrición parenteral

La tasa metabólica en reposo estimada es de 40-60 kcal/kg/día en neonatos en un ambiente neutro con NPT, cada gramo de incremento ponderal requiere de 3 a 4.5 kcal/kg/día más, por lo que para una ganancia ponderal de 15g/kg/día se requieren de 45 a 67 kcal/kg/día sumados a la tasa metabólica en reposo (9). Si se inicia la NPT en los primeros 4 días de vida se sugiere iniciar con un aporte energético de 40 a 60 kcal/kg/día, con un incremento gradual de 75 a 120 kcal/kg/día, si se inicia una NPT más allá de los 4 días de vida se sugiere un aporte de 75 a 120 kcal/kg/día, de acuerdo a las guías NICE 2020, las guías ESPEN 2018 sugieren un aporte inicial de 45 a 55 kcal/kg/día con un aporte de mantenimiento de 90 a 120 kcal/kg/día con una ganancia ponderal de 17 a 20 g/kg/día (3)(10)(11).

Requerimiento de líquidos en la nutrición parenteral

Durante el primer día de vida los recién nacidos de término requieren un mínimo de 60 ml/kg/día para mantenimiento, los requerimientos incrementan gradualmente hasta un total de 120 a 150 ml/kg/día. Los recién nacidos pretérmino tienen más pérdidas sensibles de líquidos debido a su mayor superficie corporal, piel inmadura

e incremento de las pérdidas por evaporación, los requerimientos mínimos el primer día de vida son de 80 a 100 ml/kg/día e incrementan de 10 a 20 ml/kg/día por día hasta un total de 130 a 180 ml/kg/día (9).

Componentes de la nutrición parenteral

Los aminoácidos, grasas y carbohidratos deben aportar el 15% a 20%, 30% a 40% 50% a 60% del total del aporte energético, respectivamente (12).

Proteínas: La tasa de producción de proteínas en fetos de 24 a 25 SDG es de 4 g/kg, de 27 a 28 SDG es de 3.6 g/kg y de 30 a 32 SDG es de 3.3 g/kg por día. El propósito de la suplementación temprana con aminoácidos en el prematuro es proveer al neonato con sustratos que promuevan el depósito de proteínas para una adecuada producción de energía y crecimiento. Para el recién nacido prematuro se sugiere iniciar con un aporte de proteínas de 1 a 1.5 g/kg por día. Estudios sugieren iniciar con aportes de 3 g/kg por día de aminoácidos en las primeras 24 horas de vida en recién nacidos de muy bajo peso, siendo una práctica segura asociada a un mejor incremento ponderal y una menor duración en la administración de NPT. Los recién nacidos prematuros extremos pueden requerir 4 g/kg/día. La mayor preocupación acerca de un aporte agresivo de aminoácidos es el desarrollo de azoemia, hiperamonemia y acidosis metabólica, la exposición prolongada a soluciones con aminoácidos intravenosos puede contribuir al desarrollo de colestasis asociada a nutrición parenteral (9). Las guías NICE recomiendan en prematuros iniciar con un aporte de 1.5 a 2 g/kg/día, con un incremento gradual de 3 a 4 g/kg/día, en recién nacidos de término se recomienda iniciar con un aporte de 1 a 2 g/kg/día con un incremento gradual de 2.5 a 3 g/kg/día, las guías ESPEN recomiendan en recién nacidos pretérmino un aporte inicial de 1.5 g/kg/día con incremento a 2.5 a 3 g/kg/día y en recién nacidos de término un aporte mínimo de 1.5 g/kg/día y máximo de 3 g/kg/día (3)(10)(11). Suplementar con carnitina de 2 a 10 mg/kg se recomienda exclusivamente en niños que reciben NPT por más de 4 semanas (9).

Carbohidratos: La producción endógena de glucosa varía con la edad y es estimada en 8 mg/kg/día en recién nacidos de término y 6 mg/kg/día en recién nacidos pretérmino, la capacidad oxidativa máxima es de 12 mg/kg/día en recién nacidos de término y pretérmino que reciben nutrición parenteral por largos periodos. La edad gestacional y el estado clínico modifican la capacidad oxidativa de glucosa. Se estima en 7 mg/kg/día en recién nacidos pretérmino en las primeras 2 semanas postnatales, y de 5 mg/kg/día en niños con quemaduras críticas (9). La guía NICE recomienda en los primeros 4 días iniciar con un aporte de 6 a 9 g/kg/día, con incremento gradual hasta 9 a 16 g/kg/día, la guía ESPEN 2018 sugiere un aporte inicial en neonatos prematuros de 5.8 a 11.5 g/kg/día con un incremento gradual de 11.5 a 14.4 g/kg/día y en neonatos de término un aporte inicial de 3.6 a 7.2 g/kg/día con un incremento gradual de 7.2 a 14.4 g/kg/día (3) (10) (11).

Lípidos: Es crucial proveer un mínimo de 0.5 a 1 g/kg por día de lípidos para prevenir la deficiencia de ácidos grasos esenciales, se sugiere un inicio temprano en el primer día de vida en dosis de 1 a 2 g/kg por día, aunque es una práctica común el incremento gradual durante varios días, no hay un argumento científico válido por el que los recién nacidos puedan no iniciar con aportes de 2 a 3 g/kg/día de AA y 2 a 3 g/kg/día por día de lípidos inmediatamente después del nacimiento, un meta-análisis de Cochrane no reporta un incremento en el riesgo de enterocolitis, sepsis, trombocitopenia, ictericia o incremento en la duración de la ventilación cuando los lípidos se introducen temprano (<12 hrs) versus tardíamente (>6 días) (9). En recién nacidos pretérmino y de término las guías NICE recomiendan iniciar con aporte de 1 a 2 g/kg/día con un incremento gradual hasta 3 a 4 g/kg/día, mientras que la guía ESPEN sugiere no exceder un aporte de 4 g/kg/día en recién nacidos de término y pretérmino (3).

Calcio y fósforo: Aunque no hay consenso sobre los requerimientos óptimos de calcio y fósforo, se recomienda iniciar con aporte de calcio de 3 a 4 mg/kg/día, con incremento de 6 a 8 mg/kg/día y un aporte de fósforo al día 1 de 1 mmol/kg/día con un incremento a 2 mmol/kg/día al día 3 de acuerdo a las guías NICE 2020, las guías

ESPEN sugieren iniciar en niños de término y pretérmino un aporte de calcio de 3 a 8 mg/kg/día y continuar el aporte de 6 a 14 mg/kg/día, con aporte de fósforo en 1 a 2 mmol/kg/día y continuar con aporte de 1.6 a 3.5 mmol/kg/día, en recién nacidos de término se recomienda un aporte de 0.7 a 1.3 mmol/kg/día (3)(10)(11).

Magnesio: La guía ESPEN 2018 sugiere un aporte inicial en neonatos de término y pretérmino inicial de 0.2-0.5 mg/kg/día con un aporte de mantenimiento de 0.5 a 0.7 mg/kg/día (3).

Elementos traza: Los elementos traza recomendados en la NP son zinc, cobre, manganeso, cromo, selenio y molibdeno, que se sugieren iniciar en los primeros días de nacimiento (9). La dosis de manganeso es de 1 mcg/kg/día, con monitorización de los niveles sanguíneos con regularidad ante el riesgo de neurotoxicidad por acumulación, este riesgo aumenta en los neonatos debido a la posible contaminación de la NPT con manganeso, los pacientes con daño hepático asociado a nutrición parenteral están en mayor riesgo (13). El cobre es un elemento traza esencial y actúa como cofactor en varias vías metabólicas clave, la American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (ASPEN) recomienda un aporte diario de 29 mcg/kg/día en la nutrición parenteral para recién nacidos prematuros sin colestasis, aunque la evidencia de la dosis óptima de suplementación parenteral en prematuros es escasa (14).

Multivitaminas: Aunque el tiempo óptimo para iniciar la suplementación con vitaminas se desconoce, se suele iniciar en los primeros días después del nacimiento, la dosis recomendada en menores de 1 kg es de 1.5 ml, de 1 a 3 kg 3.25 ml y para mayores de 3 kg 5 ml (9).

Indicaciones para suspender la nutrición parenteral

Para recién nacidos menores a 28 SDG, se recomienda suspender la NP a las 24 horas después de tolerar la alimentación enteral a 140 a 150 ml/kg/día. Para recién nacidos mayores a 28 SDG y recién nacidos de término, se recomienda detener la nutrición parenteral a las 24 horas de tolerar 120 a 140 ml/kg/día (9) (11).

Sin embargo, para disminuir el riesgo de sepsis asociada a líneas centrales, la NPT puede detenerse al alcanzar una nutrición enteral de 2/3 del aporte energético deseado; 100 ml/kg/día de aporte oral (3)

Nutrición parenteral estandarizada

En la actualización de la guía NICE de 2020, se recomienda el uso de nutrición parenteral estandarizada lista para usarse, se refiere segura, de disponibilidad inmediata y adaptable a las necesidades nutricionales del 85% de los pacientes (31).

La nutrición parenteral estandarizada es un dispositivo tricámara que cuenta con un compartimento de emulsión lipídica, un segundo compartimento de solución de aminoácidos con electrolitos y un tercer compartimento con glucosa, cada compartimento cuenta con un sello que al romperse logra una emulsión homogénea entre los componentes con posibilidad de administrarse de forma temprana al recién nacido prematuro (31).

Líquidos: Los consensos concuerdan en que el aporte inicial de nutrición parenteral sea de 60 ml/kg/día, con un incremento diario de 20-30 ml/kg/día, hasta alcanzar un máximo de 150 ml/kg/día (32)

Calorías: Se propone que la NPT estandarizada provea de aproximadamente 68 kcal/kg/día al inicial un aporte de 60 ml/kg/día (32).

Aminoácidos: Solución de aminoácidos basado en el aminograma de cordón umbilical, con niveles distintos de algunos aminoácidos no esenciales (taurina, tirosina, cisteína y arginina). La **taurina** se ha establecido como un factor involucrado en el desarrollo de colestasis intrahepática asociada al uso de nutrición parenteral, pues participa en la absorción de grasa, es un aminoácido relevante para el desarrollo de la función visual, el contenido de taurina es de 60 mg, en leche humana la cantidad es de 25 mg. **Cisteína;** favorece la retención de nitrógeno y participa en la solubilidad de la mezcla, contiene 189 mg en solución de esta nutrición parenteral contra 16 mg contenidos en la emulsión basada en aminoácidos de leche humana. La **tirosina** es un aminoácido no esencial que se produce a partir

de la hidroxilación de fenilalanina, la recomendación de las guías es de 18 a 75 mg. La emulsión contenida en la nutrición estandarizada es de 45 mg en 100 ml, el contenido en la emulsión basada en leche humana contiene 240 mg. La arginina es un sustrato de la producción de óxido nítrico, se asocia a disminución de incidencia de enterocolitis necrosante (31).

Lípidos: la emulsión lipídica que contiene la nutrición tricámara lista para usarse está basada en 80% de aceite de oliva y 20% aceite de soya. Contiene 65% de ácidos grasos monoinsaturados, principalmente ácido oleico (Omega 9), considerado inflamatoriamente neutro. Contiene vitamina E que es antioxidante y disminuye la peroxidación lipídica (31).

Carbohidratos: contiene 13 gramos de glucosa por cada 100 ml. Es el macronutriente con el que se determina el volumen de líquidos a administrar acorde al estado clínico del paciente, siendo clasificado en las guías de nutrición parenteral como fase aguda, transición y recuperación. Esto se basa fundamentalmente en la correlación que tiene con la modificación en la tasa de oxidación y tasa de producción de glucosa (31).

Osmolaridad: la osmolaridad contenida en la bolsa de 300 ml es de 1150 mOsm/L, por lo que se requiere vía central para administrar de forma segura, pueden administrarse 110 ml de agua bidestilada disminuyendo la osmolaridad a 890 mOsm/L, haciendo posible su administración por vía periférica logrando de esta forma el requerimiento recomendado en calorías y proteínas para las primeras horas de vida (31).

Electrolitos: la relación calcio/fósforo es 1:1, con lo que se garantiza la solubilidad de la mezcla, así como el nivel adecuado de fósforo intracelular (31). La recomendación actual en pacientes prematuros es iniciar electrolitos desde el primer momento de iniciar la nutrición parenteral, no hay evidencia suficiente para determinar el efecto en la mortalidad, no se ha documentado un riesgo añadido de alteraciones hidroelectrolíticas, se disminuye el síndrome de realimentación, la inclusión de electrolitos en la NPT debe realizarse cuidando la diferencia de iones

fuertes, sin sobrepasar un nivel de cloro mayor a la suma de sodio y potasio, disminuyendo la posibilidad de acidosis metabólica, la adición de acetato reduce también la acidosis metabólica (31)(32).

Los beneficios asociados a el uso de NPT estandarizada se observan al incrementar la seguridad, favorecer el inicio oportuno, disminuir errores de prescripción y preparación, los estudios no encuentran diferencia en el incremento ponderal al comparar una nutrición individualizada contra una estandarizada, disminuyendo también costos (32). En México, la disponibilidad de bolsa tricámara estandarizada es reciente, por lo que es importante determinar sus beneficios y determinar en qué casos es posible utilizarla (31).

ANTECEDENTES ESPECIFICOS

El uso prolongado de nutrición parenteral se asocia con disminución del flujo biliar, resultado en una colestasis asociada a nutrición parenteral. La colestasis asociada a nutrición parenteral clínicamente se define usando niveles séricos de bilirrubina directa (2 mg/dl o mayores) en ausencia de otra causa conocida de hiperbilirrubinemia directa (15), en pacientes que han recibido nutrición parenteral por al menos 2 semanas (16). La definición actual de hiperbilirrubinemia conjugada se define como una concentración de bilirrubina conjugada mayor a 1.0 mg/dl (17.1 mmol/l) si la bilirrubina total es < 5 mg/dl (85.5 mmol/l) o > al 20% de la bilirrubina total si la bilirrubina es >5 mg/dl (85.5 mmol/l) (17).

En 1971 Peden et al, reportaron por primera vez la presencia de colestasis en niños con nutrición parenteral total con una incidencia aproximada de 30% (18). La etiología exacta de la enfermedad hepática asociada a nutrición parenteral es desconocida, se considera multifactorial (19). Estudios recientes muestran que la incidencia de colestasis asociada a nutrición parenteral es tan alta como el 50%(20). Los recién nacidos prematuros tienen mayor riesgo de colestasis asociada a nutrición parenteral debido a la susceptibilidad del hígado prematuro a lesiones por

toxicidad, disminución de la excreción biliar, inmadurez de la circulación enterohepática, producción de ácidos biliares reducida (15).

Existen varios factores de riesgo reconocidos para el desarrollo de colestasis asociada a nutrición parenteral en los que se incluyen duración prolongada de nutrición parenteral, bajo peso al nacimiento y menor edad gestacional (21), también se mencionan la presencia de sepsis, enterocolitis necrotizante, uso de fluconazol profiláctico, ausencia de alimentación enteral, la calidad y cantidad de aminoácidos administrados, el aporte de lípidos, toxicidad por elementos traza, operaciones gastrointestinales (22) (16).

La colestasis asociada a nutrición parenteral se ha asociado al uso de lípidos a base de soya (SO-LE), la incidencia de colestasis por SO-LE varía entre 7 a 85% dependiendo de los centros de investigación, no existe un consenso sobre el componente de los SOLE que produce colestasis, múltiples estudios investigan la participación de los ácidos grasos omega-6, pues se sugiere que altos niveles de omega-6 tienen efectos negativos en la inflamación y estrés oxidativo, que puede ser una posible causa de colestasis (23). Algunos estudios han encontrado que los preparados lipídicos a base de aceite de pescado ricos en ácidos grasos de cadena poliinsaturada; omega-3 pueden limitar el nivel de fitosteroles y regular el metabolismo de lípidos y glucosa reduciendo el daño hepático y la presencia de colestasis asociada a NPT (24).

Vileisis et al reportan que los recién nacidos prematuros que reciben preparados de NPT con alto contenido en proteínas (3.6 g/kg/día) desarrollan colestasis más tempranamente que aquellos que reciben bajos aportes de proteína (2.5 g/kg/día) (15).

Otros componentes de la NPT también contribuyen a la patogénesis de la colestasis asociada a nutrición parenteral incluyendo la toxicidad por aluminio y manganesio y el desbalance oxidativo, así como la deficiencia de taurina y carnitina (18).

El ácido ursodesoxicólico (UDCA 10-30 mg/kg/día) es hasta el momento, el tratamiento más usado para colestasis asociada a nutrición parenteral (18).

La mayoría de los casos de colestasis asociada a nutrición parenteral se resuelven con la nutrición enteral (25).

Se ha investigado el uso de dexametasona como factor protector para reducir la incidencia de colestasis asociada a nutrición parenteral en neonatos prematuros (26).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

De acuerdo con la literatura actual, la etiología específica de la colestasis asociada a nutrición parenteral no es completamente conocida. Existen estudios que sugieren que el aporte de alguno de los componentes de la nutrición parenteral puede ser el detonante en la patogénesis de esta entidad.

En trabajos anteriores en nuestro hospital se han determinado los factores de riesgo asociados a colestasis en recién nacidos prematuros, actualmente con el uso de Nutrición parenteral total estandarizada con bolsas tricámara se busca iniciar de forma temprana la administración de NPT, sin embargo, se desconoce la asociación con colestasis que puede suponerse se asocie a este tipo de nutrición parenteral. Por lo que se plantea la siguiente pregunta de investigación.

¿Cuál es la Incidencia de colestasis en recién nacidos con Nutrición Parenteral Total individualizada vs Nutrición Parenteral Total estándar?

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

1. Investigar la incidencia de colestasis en recién nacidos con Nutrición Parenteral Total individualizada vs Nutrición Parenteral Total estándar ingresados a la unidad de neonatología del Hospital de la Mujer Puebla.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

1. Describir las principales variables demográficas.
2. Señalar el rango de los aportes de lípidos, proteínas y carbohidratos de la nutrición parenteral.
3. Reportar la evolución metabólica de los recién nacidos que ingresen al estudio: inicio de vía enteral, días de uso de NPT, días de ayuno, días en que alcanzo la vía enteral completa, peso al ingreso, estado nutricional, días de estancia hospitalaria, niveles de bilirrubinas, desarrollo de colestasis, sepsis neonatal.
4. Identificar otros factores de riesgo asociados a colestasis.

MATERIAL Y METODOS

Se realizó un estudio comparativo, observacional, transversal, ambilectivo y homodémico del 01 al 31 de agosto de 2023 en el Hospital de la Mujer Puebla.

Se analizaron 2 grupos de estudio; **el grupo de estudio** con nutrición parenteral total estandarizada del 01 al 31 de agosto de 2023; se analizó en forma prospectiva, y el **grupo control** que recibió nutrición parenteral individualizada de mayo de 2021 a mayo de 2022, se analizó en forma retrospectiva.

Se incluyeron a recién nacidos que ameritaron nutrición parenteral, **se excluyeron** a aquellos con perfil TORCH positivo prenatal; **se eliminaron** a recién nacidos con diagnóstico de atresia de vías biliares o quiste de colédoco o con causas conocidas de hiperbilirrubinemia directa como TORCH (toxoplasmosis, sífilis, rubeola, citomegalovirus, herpes, VIH y parvovirus), desordenes cromosómicos, desordenes metabólicos como galactosemia o tirosinemia, pacientes que fallecieron durante la realización del estudio, expedientes que no se encontraron o no contaron con el 80% de la información necesaria para continuar con el análisis estadístico del estudio.

Se analizaron variables demográficas, variables de la nutrición parenteral de acuerdo al tipo de nutrición parenteral individualizada (lípidos separados, mixta o completa) o estandarizada, los aportes de macronutrientes: proteínas, lípidos y carbohidratos, variables para describir la evolución metabólicas como: inicio de vía enteral, días de uso de NPT, días de ayuno, días en que alcanzó la vía enteral completa, días de estancia hospitalaria, desarrollo de colestasis, niveles de bilirrubina directa, niveles de bilirrubina total, desarrollo de sepsis neonatal (temprana o tardía).

Se realizó la recolección de datos en programa Excel y posteriormente se analizaron en programa SPSS versión 25, obteniendo en variables numéricas promedios y desviación estándar, para variables nominales, se realizó Chi cuadrada, así como

OR para análisis de riesgo, con un **IC** de 95%, una **p** menor o igual a **0.05** se consideró como estadísticamente significativa.

Respetando los principios científicos, éticos y regulatorios nacional e internacionalmente aceptados para la realización de estudios clínicos: la Declaración de Helsinki (1964) y sus enmiendas de Tokio (1975), Venecia (1983), Hong Kong (1989), Somerset West, Sudáfrica (1996) y Edimburgo (2000); las Buenas Prácticas Clínicas: documentos de las Américas de la Organización Panamericana de la Salud como oficina regional de la Organización Mundial de la Salud (OMS); las Guías para la Buenas Prácticas Clínicas de la Conferencia Internacional de Armonización (ICH, E6-R1); así como La Ley General de Salud (LGS) en México a través del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud; el Reglamento de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios; las Normas Oficiales Mexicanas, Acuerdos y Guías en la materia publicadas en el Diario Oficial de la Federación, donde se han establecido los lineamientos, trámites y principios a los cuales deberá someterse la investigación para la salud en México para contar con autorización de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS).

Se aseguró la protección de la dignidad y derechos humanos durante la realización de este estudio. Guardando los principios de confidencialidad, bienestar y seguridad de los sujetos de investigación por encima de otro objetivo, de acuerdo con los estándares éticos aceptados nacional e internacionalmente previamente mencionados.

RESULTADOS

Se incluyeron en el grupo de estudio (prospectivo) a 48 pacientes que recibieron nutrición parenteral estándar del 01 al 31 de agosto del 2023 en el Hospital de la Mujer Puebla y el grupo control (retrospectivo) constituido por 73 pacientes que recibieron NPT individualizada durante el periodo de mayo de 2021 a mayo de 2022.

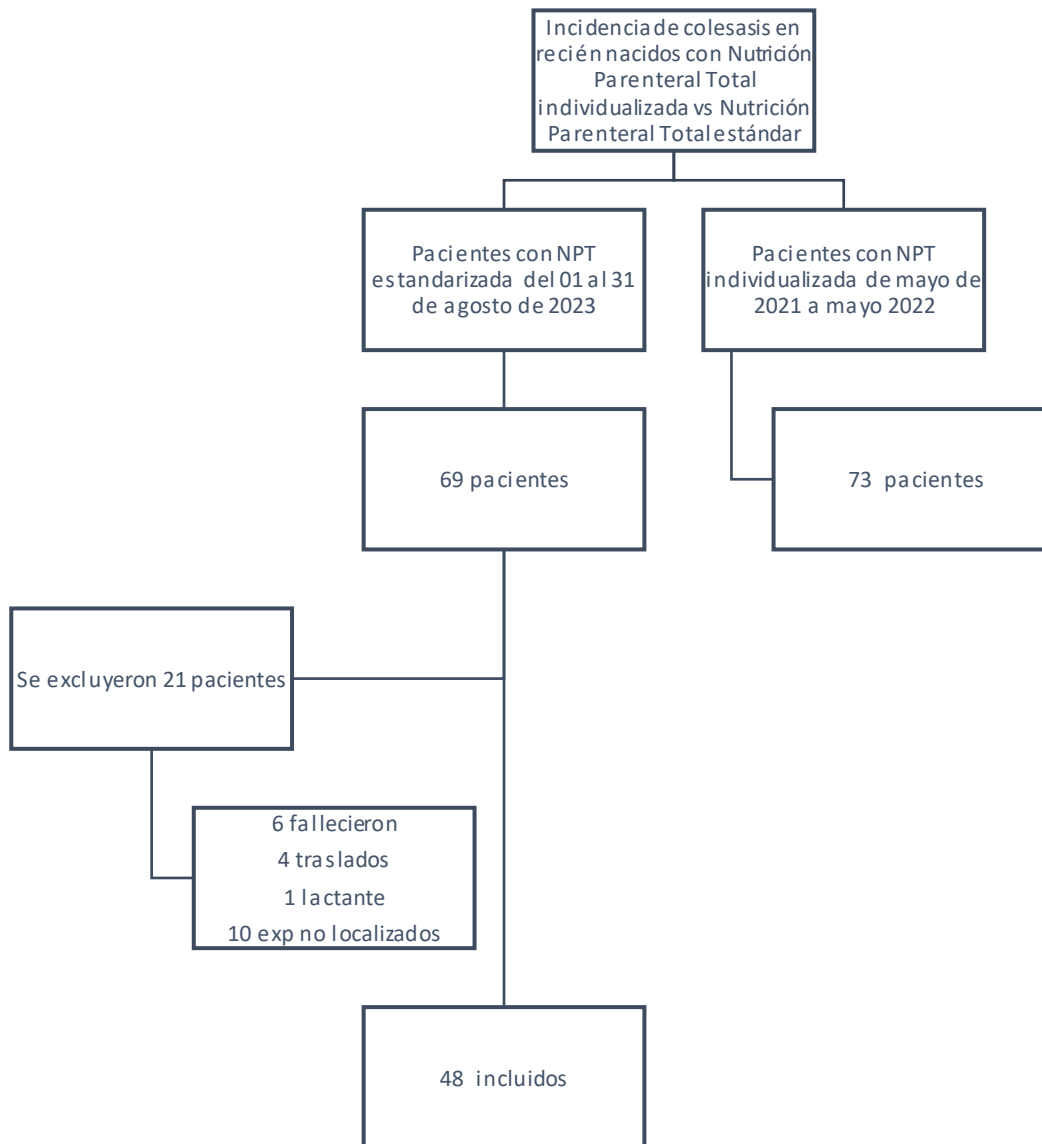


Figura 1. Flujograma de selección de pacientes

En cuanto a las variables demográficas: hubo predominio del sexo masculino con 60.4%, la edad gestacional más frecuente fue de 31 a 33.6 en un 37.5% (18/48) mientras que el 8.3% fueron menores de 28 SDG. En cuanto al peso, el 66.7% de los recién nacidos fueron mayores a 1500gr, de acuerdo con el peso para la edad gestacional es decir el estado nutricional al nacimiento el 68.8% de los recién nacidos tuvo peso adecuado.

VARIABLES DEMOGRÁFICAS (GRUPO DE ESTUDIO)

Tabla 1. Variables demográficas

Variable	Frecuencia (n=)	Porcentaje (%)
Sexo n,%		
Masculino	29	60.4
Femenino	19	39.6
Rangos de edad gestacional n,%		
Menores de 28 SDG	4	8.3
De 28 a 30.6 SDG	5	10.4
De 31 a 33.6 SDG	18	37.5
De 34 a 36.6 SDG	16	33.3
De 37 a 41 SDG o mas	5	10.4
Rangos de peso n,%		
Menores de 750 gr	2	4.2
De 750 a 1000 gr	2	4.2
De 1001 a 1250 gr	5	10.4
De 1251 a 1500 gr	7	14.6
Mayor a 1500 gr	32	66.7
Estado nutricional		
PEBPE	1	2.1
PBEG	11	22.9
PAEG	33	68.8
PGEG	3	6.2

APORTE DE MACRONUTRIENTES EN LA NPT ESTANDARIZADA

El 50% de los pacientes recibió un aporte promedio de carbohidratos entre 9.1 a 12 gkgdía y sólo el 16.7% recibió un aporte entre 6 a 9 gkgdía. El promedio de aporte de lípidos fue de 1 a 2 gkgdía y de 2.1 a 3gkgdia en el 50% en ambos casos, en cuanto al aporte proteico el 72.9% de los recién nacidos recibió entre 2.1 a 3 gkgdía, sólo el 12.5% de los pacientes recibió un aporte entre 3.1 a 4 gkgdía.

Tabla 2. Aporte de macronutrientes

APORTES	Frecuencia (n=)	Porcentaje (%)
Carbohidratos		
De 6 a 9 gkgdía	8	16.7
De 9.1 a 12 gkgdía	24	50.0
De 12.1 gkgdía o más	16	33.3
Lípidos		
De 1 a 2 gkgdía	24	50.0
De 2.1 a 3 gkgdía	24	50.0
Proteínas		
De 1 a 2 gkgdía	7	14.6
De 2.1 a 3 gkgdía	35	72.9
De 3.1 a 4 gkgdía	6	12.5

EVOLUCIÓN METABÓLICA DE LOS RN CON NPT ESTANDARIZADA

El 81.3% de los recién nacidos ameritó ayuno durante 10 días o menos, mientras que el 4.2% (2/48) estuvo en ayuno por 20 días o más. El 72.9% de los pacientes utilizó NPT por menos de 14 días, sólo el 6.8% de los recién nacidos utilizó NPT por más de 28 días. El 85.4% de los pacientes alcanzó la vía enteral completa antes de los 14 días. La estancia hospitalaria promedio fue de 36.9 días, con un mínimo de 11 días y máximo de 102. El promedio de los niveles de bilirrubina total en la primera semana de vida fue de 6.76 mg/dl, la bilirrubina directa promedio en la primera semana de vida fue de 0.11 mg/dl, con una máxima de 1.2 mg/dl y mínima de 0 mg/dl.

Tabla 3. Evolución metabólica

Variable	Frecuencia (n=)	Porcentaje (%)
Días de ayuno		
10 días o menos	39	81.3
De 10 días a 20 días	7	14.5
20 días o más	2	4.2
Tiempo total de NPT		
14 días o menos	35	72.9
De 15 a 27 días	10	20.8
28 días o más	3	6.3
Días en alcanzar vía enteral completa		
14 días o menos	41	85.4
De 15 a 27 días	7	14.6
28 días o más	0	0

El 85.4% de los pacientes presento sepsis neonatal temprana en los cuales no se aisló algún germen etiológico. En nuestro estudio la frecuencia de sepsis neonatal tardía fue de 27.1%, de la cual sólo en el 2.1% de los casos se logró aislar el agente etiológico.

INCIDENCIA DE COLESTASIS EN RN CON NPT ESTÁNDAR VS NPT TOTAL

Tabla 4. Análisis de riesgo para colestasis por grupos

GRUPO DE ESTUDIO	COLESTASIS		
	SI	NO	TOTAL
GRUPO DE ESTUDIO	4	44	48
	8.3 %	91.7%	100%
GRUPO CONTROL	16	57	73
	21.9 %	78.1%	100%

Tabla 2X2 análisis de riesgo OR 0.38 IC 95% (0.13 -1.06), prueba de significancia Chi² ($p=0.049$)

Finalmente se realizó análisis multivariados en búsqueda de factores de riesgo. Se encontró relación estadísticamente significativa entre el tiempo de uso de NPT y el desarrollo de colestasis ($p=0.003$) así como entre el aporte promedio de lípidos y el desarrollo de colestasis ($p=0.037$)

Tabla 5. Tiempo total de NPT grupo de estudio vs grupo control

		COLESTASIS		
		SI	NO	TOTAL
TIEMPO TOTAL DE NPT	14 DIAS O MENOS	0	35	35
	%	0	79.5	72.9
	DE 15 A 27 DIAS	3	7	10
	%	75	15.9	20.8
	28 DIAS O MAS	1	2	3
	%	25.0	4.5	6.3

Tabla 6. Otras correlaciones asociadas

OTRAS CORRELACIONES	P VALOR
EDAD GESTACIONAL/COLESTASIS	0.76
PESO AL NACIMIENTO/ COLESTASIS	0.78
INICIO TEMPRANO DE VIA ENTERAL/COLESTASIS	0.64
APORTE PROMEDIO DE CARBOHIDRATOS/COLESTASIS	0.17
APORTE PROMEDIO DE PROTEÍNAS/COLESTASIS	0.053
APORTE PROMEDIO DE LÍPIDOS/COLESTASIS	0.037
TIEMPO DE USO DE NPT/COLESTASIS	0.003

DISCUSIÓN

Se encontró que la incidencia de colestasis en el grupo de estudio (nutrición parenteral estandarizada) fue menor (8.3%) en comparación con el grupo control (nutrición parenteral individualizada) 21.9%. La literatura reporta incidencia de colestasis asociada a nutrición parenteral en hasta aproximadamente el 30% (Pedan y cols), en el estudio “Total parenteral nutrition-associated cholestasis and risk factors in preterm infants” se reporta una incidencia de colestasis de 24.1%, con NPT individualizada. No se encontró en la literatura estudios sobre incidencia de colestasis en nutrición parenteral estándar para comparar, por lo que se sugiere continuar con líneas de investigación en este tema.

Al analizar las variables demográficas se reporta que el 37.5% de los pacientes se encontraron en el rango de edad entre 31 a 33.6 SDG, mientras que solo el 8.3% se encontraron en el grupo de edad menor a 28 SDG, por lo que esto presume; como reporta la literatura, que al encontrarse la mayoría de nuestra población en una edad gestacional mayor a 28 SDG, la incidencia de colestasis pudo disminuir por esta causa, pues el desarrollo de colestasis es inversamente proporcional a la edad gestacional. De los pacientes con NPT estándar que presentaron colestasis, el 50% de los pacientes desarrollo colestasis antes de los 14 días de vida, contando con una edad gestacional al nacimiento de 34, por lo que se sugiere que en estos pacientes existen otros factores de riesgo asociados al desarrollo de colestasis, uno de ellos presentó restricción del crecimiento intrauterino.

El 66.7% de los pacientes se encontraron en el grupo con un peso mayor a 1500gr, mientras que sólo el 4.2% de los pacientes se clasifico en el grupo con peso menor a 740 gr, en la literatura se comenta que el desarrollo de colestasis está directamente relacionado con el peso y la edad gestacional, por lo que a menor edad gestacional y peso, mayor es el riesgo de colestasis. El 68.8% de los pacientes se encontró en el grupo con peso adecuado para la edad gestacional, mientras que sólo el 2.1% se encontraron en el grupo con peso extremadamente bajo para edad

gestacional, por lo que un adecuado peso para la edad se considera otro factor protector causante de la menor incidencia de colestasis.

La mayoría de nuestra población de estudio (72.9%) utilizó NPT por menos de 14 días. La literatura reporta que a mayor tiempo de exposición a la nutrición parenteral mayor es el riesgo de colestasis, por lo que al tener un menor tiempo de exposición a NPT estándar el grupo de estudio presentó menor incidencia de colestasis.

El 81.3% de los recién nacidos ameritó ayuno por menos de 14 días, lo que se traduce en un menor tiempo de uso de NPT, así como un inicio de la alimentación enteral temprano, la mayoría de la población alcanzó el aporte de alimentación enteral completa en menos de 14 días (85.4%). Estos también pueden ser factores protectores para el desarrollo de colestasis.

Se revisaron otras variables de las cuales al hacer el análisis multivariado no se encontró relación con el desarrollo de colestasis: edad gestacional, peso al nacimiento, inicio temprano de vía enteral, aporte promedio de carbohidratos y aporte promedio de proteínas, sin embargo se encontró relación entre el aporte promedio de lípidos y el desarrollo de colestasis ($p=0.037$) lo que coincide con la literatura revisada en cuanto a nutrición parenteral individualizada, algunos estudios han encontrado que los preparados lipídicos a base de aceite de pescado ricos en ácidos grasos de cadena poliinsaturada pueden regular el metabolismo de lípidos y glucosa reducir el daño hepático y la presencia de colestasis asociada a NPT (Jiang S, y cols.). Vileisis et al reportan que los recién nacidos prematuros que reciben preparados de NPT con alto contenido en proteínas (3.6 g/kg/día) desarrollan colestasis más tempranamente que aquellos que reciben bajos aportes de proteína (2.5 g/kg/día), sin embargo, no se encontraron antecedentes sobre la relación de estas variables con relación a nutrición parenteral estándar.

CONCLUSIONES

- Los resultados de este estudio deben tomarse con mucha reserva, ya que según el análisis de riesgo para el desarrollo de colestasis el uso de nutrición parenteral estandarizada disminuyó el riesgo relativo absoluto en un 13.6% a favor de la maniobra, sin embargo se requieren más estudios con un periodo de tiempo mayor así como también mayor número de muestra para corroborar dicho beneficio de la nutrición parenteral estandarizada.
- Al igual que lo reportado en la literatura y en estudios previos realizados en este Hospital el uso de NPT por más de 14 días constituye un factor de riesgo en el desarrollo de colestasis.
- En este estudio se encontró relación entre el aporte promedio de lípidos en la primer semana y el desarrollo de colestasis, sin embargo se requieren más estudios para explicar las bases fisiopatológicas de dicha relación en caso encontrarse.

BIBLIOGRAFIA

1. Sánchez García AM, Zaragoza Martí A, Murcia López AC, Navarro Ruiz A, Noreña Peña A. Adequacy of Parenteral Nutrition in Preterm Infants According to Current Recommendations: A Study in A Spanish Hospital. *International Journal of Environmental Research and Public Health* [Internet]. el 23 de marzo de 2020;17(2020):2131. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/ijerph17062131>
2. Clauss C, Tack V, Macchiarulo M, Akerman M. Light protection of parenteral nutrition, cholestasis, and other prematurity-related morbidities in premature infants. *Frontiers in Pediatrics* [Internet]. el 3 de agosto de 2022;10(2022). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fped.2022.900068>
3. Bandiya P, Somasekhara Aradhya A, Sahoo T. Neonatal Total Parenteral Nutrition: Clinical Implications From Recent NICE Guidelines. *Indian Pediatrics* [Internet]. el 15 de otoño de 2021;58(2021):67. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s13312-021-2098-5>
4. Phillips J, Jones K, Patel P, Lopilato A. Impact of Parenteral Nutrition Guideline Implementation on Growth of Very Low Birth Weight Infants in a Neonatal Intensive Care Unit. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition* [Internet]. el 23 de julio de 2021;46(2021):836–41. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/jpen.2237>
5. Li Y, Sun Z, Hu Y, Li B. Early administration of amino acids with different doses in low birth weight premature infants. *Journal of Research in Medical Sciences* [Internet]. el 22 de mayo de 2020;25(2020):49. Disponible en: http://dx.doi.org/10.4103/jrms.JRMS_213_19
6. Deshpande G. Use of Lipids in Neonates Requiring Parenteral Nutrition. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition* [Internet]. el 12 de febrero de 2020;44(2020):45–54. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/jpen.1759>
7. Karthigesu K, Bertolo R, Brown R. Parenteral Nutrition and Oxidant Load in Neonates. *Nutrients* [Internet]. el 30 de julio de 2021;13(2021):2631. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/nu13082631>

8. Patel P, Bhatia J. Total parenteral nutrition for the very low birth weight infant. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine* [Internet]. el 27 de agosto de 2016;22(2017):2–7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.siny.2016.08.002>
9. ElHassan N, Kaiser J. Parenteral Nutrition in the Neonatal Intensive Care Unit. *NeoRe* [Internet]. el 1 de marzo de 2011;12(2011):130. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1542/neo.12-3-e130>
10. Ray S. NICE guideline review: Neonatal parenteral nutrition (NG154). *arch dis child ed* [Internet]. el 28 de noviembre de 2020;0(2020):1–4. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1136/archdischild-2020-320581>
11. Neonatal parenteral nutrition. NICE guideline (NG154) [Internet]. 2020 feb. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng154>
12. Li H, Fan W, Hun X, Yang H. Data Mining-Based Stability and Prescription Analysis of Neonatal Parenteral Nutrition Solution. *Journal of Healthcare En* [Internet]. el 1 de diciembre de 2021;(2021):11. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1155/2021/5744656>
13. Guiducci S, Ducci M, Moschino L, Meneghelli M. Providing the Best Parenteral Nutrition before and after Surgery for NEC: Macro and Micronutrients Intakes. *Nutrients* [Internet]. el 12 de febrero de 2022;14(2022):919. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/nu14050919>
14. Gupta K, Wang H, Amin S. Copper Supplementation in Premature Infants With Parenteral Nutrition–Associated Cholestasis. *Nutrition in Clinical Practice* [Internet]. 2018;0(2018):1–7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/ncp.10053>
15. Gupta K, Wang H, Amin S. Parenteral Nutrition–Associated Cholestasis in Premature Infants: Role of Macronutrients. *Journal of parenteral n* [Internet]. el 24 de julio de 2014;XX(2014):1–7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1177/0148607114555161>
16. Lee H, Jung JM, Nam SH, Lim G. Risk factor analysis of parenteral nutrition-associated cholestasis in extremely low birth weight infants. *ACTA PEDIATRICA* [Internet]. el 18 de abril de 2016;(2016):e313–9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/apa.13441>

17. Al-Alaiyan S, Elsaidawi W, Alanazi A. Ursodeoxycholic Acid and SMOFlipid for Treating Parenteral Nutrition Associated Cholestasis in Infant. *Cureus* [Internet]. el 9 de febrero de 2022;14(2022):2–6. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.7759/cureus.22060>
18. Alkharfy T, Ba-Abbad R, Hadi A. Total parenteral nutrition-associated cholestasis and risk factors in preterm infants. *journal of parenteral* [Internet]. julio de 2014;20(2014):293. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4103/1319-3767.141688>
19. Lim D, Wales P, Josephson J, Nation P. Glucagon-Like Peptide 2 Improves Cholestasis in Parenteral Nutrition–Associated Liver Disease. *journal of enteral and* [Internet]. el 13 de noviembre de 2014;XX(X):1–8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1177/0148607114551968>
20. Yang X, Liu G, Yi B. Mdr3 gene mutation in preterm infants with parenteral nutrition-associated cholestasis. *Molecular Genetics and genomic medicine* [Internet]. el 6 de junio de 2022;10(2022):e1895. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/mgg3.1875>
21. Moutinho T, Powers D, Hanson G, Levy S. Fecal sphingolipids predict parenteral nutrition–associated cholestasis in the neonatal intensive care unit. *journal of enteral nutrition* [Internet]. 2022;46(2022):1903–13. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/jpen.2374>
22. Kim A-Y, Lim R-K, Han Y-M. Parenteral Nutrition-Associated Cholestasis in Very Low Birth Weight Infants: A Single Center Experience. *pediatric gastroe* [Internet]. marzo de 2016;19(2016):61. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.5223/pghn.2016.19.1.61>
23. Guthrie G, Douglas B. Impact of Parenteral Lipid Emulsion Components on Cholestatic Liver Disease in Neonates. *Nutrients* [Internet]. el 4 de febrero de 2021;13(2021):508. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/nu13020508>
24. Zou T-T, Li J-R, Zhu Y. Fish oil-containing lipid emulsions prevention on parenteral nutrition-associated cholestasis in very low birth weight infants: a meta-analysis. *world journal of pe* [Internet]. el 24 de marzo de 2022;18(2022):463–71. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s12519-022-00536-2>

25. Hwang JH, Chung ML. Predictive value of the aspartate aminotransferase to platelet ratio index for parenteral nutrition associated cholestasis in extremely low birth weight infants. BMC ped [Internet]. 2019;19(2019):126. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s12887-019-1493-8>
26. Jiang S, Hu and Q, Zhang J. Dexamethasone may affect the occurrence of parenteral nutrition-associated cholestasis in preterm neonates. frontiers in ped [Internet]. el 8 de diciembre de 2022;(2022):1–7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fped.2022.1023798>
27. Osborn D, Schindler T, Jones L. Higher versus lower amino acid intake in parenteral nutrition for newborn infants. coch [Internet]. 2018;(2018):320. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD005949.pub2>.
28. Rizzo V, Capozza M, Panza R. Macronutrients and Micronutrients in Parenteral Nutrition for Preterm Newborns: A Narrative Review. Nutrients [Internet]. el 6 de abril de 2022;14(2022):1530. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/nu14071530>
29. Franco S, Goriacko P, Rosen O. The incidence of complications associated with parenteral nutrition in preterm infants < 32 weeks with a mixed oil lipid emulsion versus a soybean oil lipid emulsion in a level IV neonatal intensive care unit. journal of pare [Internet]. el 19 de septiembre de 2020;6(2020):1204. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/jpen.2011>
30. Feldman A, Sokol R. “Recent Developments in diagnostics and treatment of neonatal cholestasis”. semin pedia [Internet]. el 8 de enero de 2021;29(2020):28. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.sempedsurg.2020.150945>
31. Osegueda J, Sarmiento A. Uso de nutrición parenteral estandarizada en la UCIN: análisis de composición de bolsa tricamara. Acta Pediatr Mex Internet el 25 de marzo de 2022; 43(3):167-73. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/actpedmex/apm-2022/apm223c.pdf>

32. Bolisety S, Osborn D, Sinn J. Standardised neonatal parenteral nutrition formulations – an Australasian group consensus 2012. BMC Pediatrics. Internet en 2014,14;48. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3996091/#B56>

33. Hernández Sandoval G, Linares Jurado ML, Padilla Martínez L. Efecto de infusión de lípidos separados Vs nutrición parenteral continua sobre la prevalencia e incidencia de síndrome colestático en el recién nacido prematuro. Tesis para obtener el título de subespecialista en: Neonatología. Hospital de la Mujer Puebla. Enero 2023.