



**BENEMÉRITA UNIVERSIDAD
AUTÓNOMA DE PUEBLA
FACULTAD DE MEDICINA**

HOSPITAL DE LA MUJER DE PUEBLA

“Efecto de infusión de lípidos separados Vs nutrición parenteral continua sobre la prevalencia e incidencia de síndrome colestásico en el recién nacido prematuro”

**TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
SUBESPECIALIDAD EN NEONATOLOGÍA**

Presenta:

Nombre: Gabriela Hernández Sandoval

Residente Neonatología

Asesor de Tesis:

Dra. María Leonora Linares Jurado

Asesor Metodológico:

Dra. Lorena Padilla Martínez

Maestra en Ciencias Médicas e Investigación



Puebla Pue. Enero 2023

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

Este trabajo fue realizado en el Hospital de la Mujer Puebla, bajo la dirección de la Dra. María Leonora Linares Jurado y de la Dra. Lorena Padilla Martínez con el título ***“Efecto de infusión de lípidos separados Vs nutrición parenteral continua sobre la prevalencia e incidencia de síndrome colestásico en el recién nacido prematuro”***, estudio comparativo, cuasiexperimental, transversal, homodémico y ambielectivo, en el periodo comprendido de Mayo 2021 a Mayo 2022. Realizado por Dra. Gabriela Hernández Sandoval, 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

Dra. Lorena Padilla Martínez
Asesor Metodológico

Dr. Ary Perez Jaramillo
Jefe de Servicio

Bióloga. María de Lourdes Hurtado Hernández
Coordinadora de Investigación

Dr. Erik Alejandro Varela Gutiérrez
Jefe de Enseñanza e Investigación

AGRADECIMIENTOS

Gracias a mi familia por ser los principales promotores de mis sueños, por ser el motor que impulsa mi camino, por enseñarme que el que persevera alcanza, gracias a ellos por cada consejo día a día, por confiar y creer en mí y en mis expectativas, gracias a los tres por siempre anhelar lo mejor para mi vida, por siempre tener una palabra de motivación día a día para seguir adelante. Gracias a mi persona favorita por motivarme en mis sueños, por estar a mi lado en este camino y por siempre escucharme.

Agradezco a la vida por este triunfo, gracias a todas las personas que me apoyaron, a mis maestros por su confianza y sus conocimientos, a mis compañeros que por malo que fuera el día siempre logramos dar lo mejor de nosotros por los bebés, pero sobre todo gracias a esos compañeros que se volvieron mis amigos, personas con las que logré hacer equipo en estos dos años, gracias a mis maestros por la confianza y sus conocimientos, les hago presente mi gran afecto a todos ustedes.

INDICE

AGRADECIMIENTOS.....	3
RESUMEN.....	5
INTRODUCCIÓN.....	6
ANTECEDENTES GENERALES	9
ANTECEDENTES ESPECÍFICOS.....	14
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	18
HIPÓTESIS	19
OBJETIVOS	20
OBJETIVO GENERAL.....	20
OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	20
MATERIAL Y MÉTODOS	21
RESULTADOS	24
EFECTO DE LA INFUSIÓN DE LÍPIDOS SEPARADOS VS NUTRICIÓN PARENTERAL CONTINUA SOBRE LA PREVALENCIA E INCIDENCIA DE SÍNDROME COLESTÁSICO EN EL RNPT.....	30
CORRELACIONES.....	31
ANÁLISIS ENTRE RECIÉN NACIDOS COLESTÁSICOS Y NO COLESTÁSICOS.....	36
DISCUSIÓN.....	38
CONCLUSIONES	45
FORTALEZAS Y DEBILIDADES	46
ANEXOS	47
BIBLIOGRAFÍA.....	48

RESUMEN

“EFECTO DE INFUSIÓN DE LÍPIDOS SEPARADOS VS NUTRICIÓN PARENTERAL CONTINUA SOBRE LA PREVALENCIA E INCIDENCIA DE SÍNDROME COLESTÁSICO EN EL RECIÉN NACIDO PREMATURO”

Hospital de la Mujer Puebla

Hernández- Sandoval Gabriela, ga_by25@hotmail.com, Padilla- Martínez Lorena. Linares- Jurado María Leonora.

INTRODUCCIÓN: Tres aspectos se han considerado al establecer el papel de los lípidos en la aparición de colestasis por nutrición parenteral, la fuente grasa, el contenido de fitoesteroles y la dosis. Si las dosis de lípidos son altas y se excede la capacidad de aclaramiento lipídico del hígado se pueden producir depósitos de grasa en sus células y esteatosis hepática.

OBJETIVO: Conocer el efecto de los lípidos separados vs continuos en la nutrición parenteral, sobre la prevalencia e incidencia de síndrome colestásico.

MATERIAL Y MÉTODOS. Estudio comparativo, cuasiexperimental, transversal, homodémico y ambilectivo, se llevó a cabo en el Hospital de la Mujer de Puebla de mayo 2021 a mayo 2022, se incluyeron en el estudio neonatos con peso menor a 1500 gramos y que requirieron nutrición parenteral.

RESULTADOS: Ingresaron al estudio 163 recién nacidos, 4.9% fueron menores de 28 sdg (8/163), la edad mínima de 26 y máxima de 37 semanas, promedio 30.2 (DE ± 2.3). El 40.5% (66/163) utilizó nutrición con lípidos separados (grupo de estudio), 44.8% (73/163) usó nutrición parenteral completa (grupo control), 15.3% (25/163) ameritó su uso por más de 28 días La prevalencia de colestasis de 20.2% (33/163), con una incidencia aproximada de 4/1000 RNV. La prevalencia de colestasis fue del 21.2% en el grupo de estudio (14/33) y de 21.9% en el grupo control, sin diferencia estadísticamente significativa ($p=0.84$).

CONCLUSIONES: No se encontró diferencia en la prevalencia e incidencia de colestasis con el uso de lípidos separados comparado con el uso de NPT completa.

Palabras clave: nutrición parenteral, uso de lípidos separados, colestasis, bilirrubina directa.

INTRODUCCIÓN

El origen de la afectación hepática asociada al uso de nutrición parenteral es multifactorial, entre los factores de riesgo encontramos consecuencias del uso prolongado de nutrición parenteral y factores relacionados con la enfermedad de base. (1)

Se ha identificado una relación entre la prematurez y el bajo peso al nacer con la aparición de colestasis. En el estudio de Beale, presentaron colestasis el 50% de los prematuros menores a 1000 gramos, pero solo el 7% de los que pesaban más de 1500 gramos; es difícil distinguir que factores constituyen un factor de riesgo mayor cuando las dos condiciones se asocian a uso frecuente de NPT, esto puede estar relacionado con la mayor inmadurez hepática, con la consecuente disminución de la síntesis de los ácidos biliares y una menor efectividad de la circulación enterohepática, así como más susceptible a daño por inmadurez. (2)

Se conoce que la sepsis se asocia a aumento en los niveles de bilirrubinas en un 30%, a causa de una respuesta inflamatoria en el hígado por liberación de citoquinas proinflamatorias activada por las endotoxinas, la liberación de citoquinas puede alterar la función de la membrana del canalículo biliar y reducir el flujo biliar. Se ha descrito que las infecciones se asocian con el desarrollo de fibrosis hepática en niños con NPT precoz y prolongada, con independencia de la duración de la nutrición, el modo de administración y la enfermedad de base, considerando que entre menor sea el peso al nacer, mayor será el tiempo de administración de la nutrición; resultado de las dificultades en tolerancia e inicio de vía enteral.

El impacto que tiene la nutrición parenteral en la función gastrointestinal es muy grande, pues el estímulo enteral nulo o tardío atrofia las vellosidades, alterando la motilidad intestinal y el sobrecrecimiento bacteriano y la producción de toxinas en el intestino, con translocación de patógenos y toxinas, con la consecuente alteración en el metabolismo de las sales biliares y de la recirculación enterohepática. De igual manera algunos fármacos pueden actuar sobre el citocromo P450 hepático y ser causa de mayor toxicidad, mientras que otros causan toxicidad directa al mismo

tejido hepático. La lista es amplia, pero de los de uso común en neonatología encontramos los inhibidores de la bomba de protones, antiinflamatorios no esteroideos, antibióticos, benzodiazepinas, inmunomoduladores, etc.

El sobrecrecimiento bacteriano y la colonización intestinal puede contribuir a la afectación hepática. Se postula que las bacterias anaerobias pueden producir hepatotoxicidad, por desconjugación de los ácidos biliares que contribuye al daño hepático. La falta de estímulo enteral temprano causa una deprivación de nutrientes en la luz intestinal lo que a consecuencia disminuye la circulación enterohepática de ácidos biliares y disminuye la producción de hormonas intestinales (colecistoquinina, gastrina, glucagón). La ausencia de estímulo enteral conduce a una inhibición de la secreción de colecistoquinina, con la consecuente alteración en la producción de ácidos biliares y en la contractilidad de la vesícula biliar. (3)

Los factores relacionados a la NPT se basan en la toxicidad causada por los nutrientes, como el excesivo aporte calórico que produce un aumento en la lipogénesis, alteración en la movilidad y uso de los lípidos, apareciendo esteatosis de manera temprana, la relación entre kcal no proteicas y aportes nitrogenados no se ha demostrado que influya en la aparición de daño hepático cuando se utilizan soluciones de aminoácidos. El uso de soluciones que únicamente incluyan glucosa se ha asociado al desarrollo de esteatosis hepática, ya que el exceso de glucosa se deposita en el hígado en forma de grasa. En la actualidad se recomienda la mezcla de carbohidratos (75-80% de las kcal no proteicas), y grasas de 15-30%. Tanto el déficit de ácidos grasos esenciales como un aporte de lípidos excesivo pueden causar daño hepático. (4)

El aporte excesivo de manera rápida de nutrientes específicos en la mezcla contribuye al daño por componentes de la nutrición parenteral. Se ha descrito la aparición de colestasis en niños con excesivo aporte de aminoácidos, ya que estos podrían tener un efecto directo sobre la membrana canalicular con tendencia a reducir el flujo biliar y la excreción de sales biliares llevándolos a una acumulación de ácidos biliares hepatotóxicos y alteraciones en el transporte de ácidos biliares.

La deficiencia de determinados nutrientes también apoya a la aparición de complicaciones asociadas a uso de nutrición parenteral, como son los ácidos grasos esenciales; la carnitina es requerida para la oxidación de los ácidos grasos en la mitocondria y puedan ser utilizados como fuente de energía, es el transportador directo de ácidos grasos de cadena larga en la membrana de la mitocondria para su oxidación, sin embargo, el neonato prematuro es inmaduro en la vía metabólica de conversión de lisina y metionina en carnitina. La deficiencia de carnitina en pacientes con nutrición parenteral se ha asociado a elevación de enzimas hepáticas, esteatosis y colestasis que, aunque se ha demostrado que los pacientes que reciben NPT exclusiva tienen niveles plasmáticos disminuidos de carnitina, la adición a la nutrición parenteral no disminuye el riesgo de colestasis. (5)(6)

Tres aspectos se han considerado al establecer el papel de los lípidos en la aparición de colestasis por nutrición parenteral, la fuente grasa, el contenido de fitoesteroles y la dosis. Si las dosis de lípidos son altas y se excede la capacidad de aclaramiento lipídico del hígado inmaduro se pueden producir depósitos de grasa en sus células y esteatosis hepática secundaria.

ANTECEDENTES GENERALES

La supervivencia del recién nacido humano depende de una transición exitosa del ambiente intra al extrauterino. Un factor importante es la maduración de la función gastrointestinal suficiente para proporcionar una nutrición adecuada. (7) Al nacer el tubo digestivo está adaptado para absorber la leche materna, excluir antígenos extraños, adaptarse a la microflora intestinal y, junto con el riñón, mantener un balance hídrico. En el recién nacido de término estos procesos están integrados y mantienen el crecimiento y desarrollo normal, no siendo así en el recién nacido pretérmino (RNPT). (8)

Los RNPT nacen en un momento de rápido crecimiento intrauterino, tienen una velocidad de crecimiento acelerada y, por lo tanto, una tasa metabólica aumentada, que aumenta aún más con enfermedades propias del prematuro. El desarrollo del tracto gastrointestinal se completa en gran medida a las 20 semanas de gestación, aunque el alargamiento del tubo gastrointestinal y el aumento de las microvellosidades, así como la maduración funcional continúa durante el último trimestre de gestación. (8)(3)

El inicio temprano de la estimulación enteral con leche humana es una medida favorable para evitar la restricción al crecimiento extrauterino, por ello se debe sistematizar el incremento diario de nutrición enteral en cuanto las condiciones clínicas del neonato lo permitan. La nutrición enteral favorece la integridad funcional y estructural del aparato gastrointestinal, mejora la actividad hormonal, el desarrollo de la mucosa intestinal, la actividad de la lactasa, la absorción de alimentos, la maduración motora y la mineralización ósea. (9) (8)

La nutrición parenteral (NP) es utilizada para dar cobertura a las necesidades nutricionales de micro y macronutrientes, para cubrir insuficiencias energéticas con el objetivo de mantener su crecimiento extrauterino, siempre que éstas no logren ser administradas completamente por vía enteral. Está indicada en todo neonato que requiera ayuno absoluto durante un periodo igual o superior a 5 días, en el que

no sea posible la vía enteral, con una ingesta inferior al 50% de sus necesidades durante 7 días o antes si ya era un paciente de bajo peso para la edad o desnutrido, sobre todo en el prematuro extremo. (10) Es indispensable iniciar la NP lo antes posible, en las primeras horas de ingreso a la unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN), pues el estado nutricional de todo RN es prioritario; más aún si se trata de un RNPT de muy bajo peso. (4)

El inicio de la alimentación parenteral en el RN que va a permanecer en ayuno es una emergencia metabólica ya que está bien establecido que los RNPT que reciben solo glucosa endovenosa pierden 1.2 gr de proteínas por kilo y por día, lo que corresponde al 1-2% de su reserva proteica corporal total. Por lo anterior el objetivo nutricional debe ser evitar la alimentación subóptima, minimizando el número de horas sin adecuada cantidad de macro y micronutrientes en todo RNPT. Si a la vez se reduce su gasto energético se preservará su masa corporal. (8)

La NPT debe mantenerse hasta que se consiga una adecuada transición a la nutrición enteral, es decir, cuando dichos aportes alcancen dos tercios (100 – 120 ml/kg/día) de los requerimientos nutricionales estimados para su crecimiento y desarrollo. (10)

Dentro de las ventajas de su administración se encuentran: prevenir la deficiencia de ácidos grasos esenciales, modular la respuesta fisiopatológica y morbilidad, ayuda al neurodesarrollo, mejora la retención y uso de nitrógeno, disminuye el gasto energético y uso de glucosa al disminuir la lipogénesis, reduce el consumo de oxígeno, tiene mayor almacén de energía, aumenta el almacén de grasa, permite administrar grandes cantidades de energía sin aumentar osmolaridad ni sobrecarga de volumen, ayuda a entregar vitaminas liposolubles como A, D, E y K. (8)

Debe considerarse la necesidad energética individual, su actividad, su alimentación enteral, y los diversos grados de estrés metabólico de acuerdo con su patología de base, edad y estado nutricional actual. Debiendo considerarse el gasto energético en reposo, y calculando la energía total diaria es fundamental que su

aporte sea equilibrado, para conseguir una adecuada retención nitrogenada y evitar alteraciones metabólicas. En primer lugar, es necesario el cálculo de los requerimientos de proteínas, siendo el determinante para el resto del aporte calórico no proteico. (4)

El nivel de aminoácidos cae de manera abrupta al corte del cordón umbilical y la insulina depende de la presencia de aminoácidos para su liberación. Se ha demostrado que la infusión precoz de aminoácidos con glucosa disminuye el catabolismo de las proteínas. Dicha deficiencia en las primeras dos semanas de vida es de mal pronóstico para el crecimiento posnatal. Las proteínas se suministran en forma de aminoácidos (AA) y son esenciales para mantener la masa corporal magra, principal productor de energía en la NPT, teniendo cuidado pues el exceso de aminoácidos en sangre en el RNPT no es inocuo transformación de su grupo amino en urea, que le genera un trabajo extra para su excreción en los riñones inmaduros. (8)

El primer día de vida o en la primera NPT se recomienda iniciar con 1.5 g/kg/día con incremento paulatino, hasta llegar a un máximo de 4 g/kg/día en el prematuro y 3 g/kg/día en el recién nacido de término. Sin exceder el 12% de las kcal totales. (8) (4)

La glucosa es el principal sustrato energético para el funcionamiento y desarrollo del sistema nervioso central. (11) El aporte de glucosa no debe exceder el 60-75% de las calorías no proteicas. El ritmo de infusión (mg/kg/minuto) debe ser progresivo y dependiente de la edad, en promedio 4-6 mg/kg/min y con aumentos progresivos si la glicemia capilar lo permite, hasta dosis máxima de 11-12 mg/kg/min, limitándose a esos valores por riesgo de esteatosis hepática secundaria al aumento de insulina y glucagón como hormonas contrarreguladoras. (8,10) La tasa máxima de metabolización es de aproximadamente 12 mg/kg/min, aportes mayores van a favorecer la formación de tejido adiposo. El balance entre carbohidratos y lípidos es necesario para la acreción proteica y evitar la oxidación

de proteínas que puede ocurrir cuando se aportan concentraciones muy altas de glucosa sin un aporte suficiente de lípidos. (11) (4)

Los lípidos deben formar parte de las soluciones de NPT por su elevada densidad calórica, es recomendable que constituyan del 25 al 40% de las calorías. (4) Macronutriente encargado de proveer el aporte calórico más alto. La deficiencia de ácidos grasos esenciales ocurre rápido y se puede prevenir con el inicio de 0.5 – 1g/kg/día de infusión de lípidos, si bien no es obligatorio comenzar con esta dosis desde el primer día de vida, es recomendable no después del segundo día de vida y aumentar progresivamente hasta 3-3.5 g/kg/día. Son fuente de ácidos grasos esenciales, y constituyen una fuente de energía con baja osmolaridad. Existen numerosas composiciones en el mercado, los más recomendados son los que menos fitoesteroles contienen, pues tienen menor riesgo de colestasis, displasia broncopulmonar y retinopatía del prematuro. (8)

A comienzos de los años 1970 ya se aceptaba que la nutrición parenteral era una opción posible de alimentación para aquellos incapaces de recibir alimentación enteral. Poco después se describieron casos de alteraciones hepáticas por su uso, en un prematuro que recibió NPT por 71 días. (12) Desde entonces se han descrito distintas complicaciones hepatobiliares asociadas al uso de nutrición parenteral.

Las alteraciones hepáticas son esteatosis, esteatohepatitis, fibrosis y cirrosis, las alteraciones biliares vistas son barro biliar o colelitiasis, colestasis y colecistitis acalculosa. Estas alteraciones en la secreción de la bilirrubina se manifiestan como una elevación en las concentraciones séricas de FA, GGT y bilirrubina directa, pero si la nutrición parenteral se suspende antes de que se produzca un daño hepático irreversible la recuperación hepática es esperada con normalización de las pruebas de un tiempo de meses. (13) En la mayoría de ocasiones estos aumentos de leve a moderada intensidad se resuelven al suspender la nutrición, dentro de las medidas de práctica común se encuentran ajustar el aporte calórico, el uso precoz de nutrición enteral y el empleo de nutrición parenteral ciclada, en varios estudios experimentales se demuestra una disminución del aclaramiento de ácidos biliares y

un aumento del secuestro de bilirrubina en la vesícula biliar en las primeras dos semanas de uso de nutrición parenteral como dieta absoluta. (14) (15)

Se han considerado al menos cinco factores potenciales con respecto al desarrollo de complicaciones hepatobiliares asociadas con la NPT. Estos incluyen: la falta de estímulos gastrointestinales para la secreción biliar (inicio de estimulación enteral precoz), falta de estímulos gastrointestinales para la motilidad de la vesícula biliar (ayuno), anomalías en el metabolismo de los ácidos biliares, concomitancia de sepsis, que conduce a la liberación de endotoxinas colestáticas; y toxicidad de componentes individuales en las fórmulas de NPT (fitoesteroles). (14) Es coherente que estos factores patogénicos puedan operar juntos y que el predominio de cualquiera pueda influir en el tipo de disfunción hepatobiliar que eventualmente puede desarrollarse durante la NPT. (16)

Los componentes no nutrientes de la NPT son los fitoesteroles, que son sustancia de origen vegetal consideradas como equivalentes del colesterol, siendo contaminantes de las infusiones lipídicas y con efecto hepatotóxico ya que alteran la actividad secretoria del canalículo biliar hepático afectando el transporte a través de la membrana, reduciendo la síntesis y el flujo de sales biliares y precipitándose en la bilirrubina, ocasionando formación de lodo biliar y cálculos, con la disminución del aclaramiento o por el aclaramiento ineficaz de estos compuestos, es un factor precipitante para la aparición de colestasis. En las soluciones lipídicas, el contenido de fitoesteroles depende de la cantidad de aceite de soya. Actualmente, la única solución lipídica que no contiene fitoesteroles es la que es 100% aceite de pescado, las cuales se han sustituido de forma empírica en los pacientes con resultados espectaculares en la incidencia de colestasis asociada a NPT. (5) Se recomienda no sobrepasar los 3 g/kg/día en neonatos prematuros, no obstante, pueden disminuirse los lípidos a 1 g/kg/día o incluso suspenderlos temporalmente en caso de síndrome colestásico asociado a nutrición parenteral. (6)

ANTECEDENTES ESPECÍFICOS

La colestasis es la alteración del flujo biliar, un proceso en el que existe disminución del mismo con evidencia histológica de depósito de pigmentos biliares en los hepatocitos y conductos biliares, por alteración de la formación de bilirrubina por el hepatocito o por la obstrucción del flujo en la vía biliar intrahepática o extrahepática, que siempre indica un proceso patológico, manifestado por aumento de la concentración sérica de productos excretados, pudiendo dejar secuelas como disfunción hepática crónica, por lo cual es de vital importancia lograr un diagnóstico temprano y una evaluación oportuna.

En recomendación conjunta de la Sociedad Norteamericana y Europea de Gastroenterología Pediátrica, Hepatología y Nutrición en 2016 se definió la colestasis como la elevación de la bilirrubina directa más de 1 mg/dl siendo clínicamente complejo considerar incorporar la consideración de si la fracción directa supera o no el 20% del nivel de bilirrubina total. El ultimas publicaciones es clínicamente definido como una elevación mayor a 1 mg/dl si la bilirrubina total es menor a 5 mg/dl o en más del 20% de la bilirrubina total sérica si ésta es mayor de 5 mg/dl, sugiriendo colestasis en los primeros 5 días de vida cuando en nivel de bilirrubina directa supera 0.3 a 0.4 mg/dl o un 10% de la bilirrubina total. (17) (18)

La bilirrubina se forma en el hígado y es una mezcla de ácidos biliares, bilirrubina y grasas. Se secreta en el canalículo; desde ese punto, fluye hacia los conductos biliares y se descarga en el intestino después de una acumulación transitoria dentro de la vesícula biliar. La alteración en el flujo normal de bilis provoca la agregación inusual de sales biliares, bilirrubina y lípidos en el hígado y la sangre. A pesar de que la hiperbilirrubinemia directa y la colestasis son dos términos distintos, la retención anormal de la bilirrubina conjugada en la colestasis neonatal la convierten en un marcador sustituto confiable de la colestasis. (18)

Se han identificado múltiples causas de colestasis neonatal y la lista sigue aumentando, estas se pueden dividir ampliamente en causas quirúrgicas y médicas.

La atresia biliar es la causa más común identificable. Según un último metanálisis publicado que comprende 17 estudios en el que se incluyeron 1692 niños, se observó hepatitis neonatal idiopática en el 26%, atresia biliar extrahepática en el 26%, causas infecciosas en 12 %, colestasis asociada a nutrición parenteral en 6.5%, enfermedad metabólica en 4.37%, deficiencia de alfa 1-antitripsina en 4.14% e hipoxia perinatal en el 4% de los recién nacidos. Entre las infecciones y los trastornos metabólicos, el citomegalovirus y la galactosemia (en el 37% de los trastornos metabólicos) fueron las causas más frecuentemente identificadas. (18)

Como ya se mencionó son múltiples las causas de colestasis neonatal, sin embargo dentro de las causas multifactoriales el uso prolongado de nutrición parenteral (NPT) mayor a 15 días provoca un aumento transitorio de enzimas hepáticas, siendo éste un factor que predispone para el desarrollo de colestasis, con incidencia de 7.4 - 84%, aumentando esta frecuencia con la prematurez, el ayuno prolongado, el bajo peso al nacer, la sepsis, la asfixia perinatal, el uso de medicamentos del citocromo P450, etc. (19)(20)

Las razones por las que la NPT lleva a colestasis son múltiples; secundario a la interrupción de la circulación enterohepática por el ayuno que lleva a disminución de la producción y secreción de ácidos biliares y la consecuente disminución de la contracción de la vesícula biliar. Hay disminución en la producción de hormonas intestinales como la CCK (colecistoquinina), por componentes tóxicos de la nutrición parenteral como los fitoesteroles, que favorecen la colestasis y componentes lipídicos, que favorecen la liberación de leucotrienos que son proinflamatorios. (21)(22)

Como parte del abordaje de todo neonato con síndrome colestásico se debe valorar la función y permeabilidad del sistema hepatobiliar, y para esto se tienen a disposición las pruebas de función y permeabilidad del sistema hepatobiliar, para actividad bioquímica y valoración de daño celular temprano tenemos las pruebas de función hepática, la ALT (alanino aminotransferasa) y AST (aspartato aminotransferasa) es inespecífico para la etiología, aumenta más del doble de los

niveles normales, lo que sugiere una lesión hepatocelular. La AST también está presente en los glóbulos rojos y los miocitos. La FA (fosfatasa alcalina) es menos específica que la GGT, puede aumentar en enfermedades hepatobiliares, renales o óseas. (18) La elevación de GGT (gamaglutamil transpeptidasa) es el parámetro que más se altera tempranamente y con mayor frecuencia, con mayor especificidad, seguido de la fosfatasa alcalina, mientras que las transaminasas y la bilirrubina lo hacen más tarde. La posibilidad de alteración hepática es mayor si existe sepsis o desnutrición. (23)(24).

Anteriormente se pensaba que la afectación hepática se debía al efecto o a la ausencia de algún determinado componente de las soluciones de nutrición parenteral, por lo que hoy se prefiere el término de afectación hepática asociada a nutrición parenteral (PNALD, Parenteral Nutrition Associated Liver Disease) a la afectación hepática causada por la NPT, manifestada como colestasis. (23) (25)

La monitorización de las pruebas de función hepática debe formar parte rutinaria en los pacientes que reciben NPT, se recomienda de forma semanal en el paciente hospitalizado, los marcadores más sensibles como hablamos anteriormente son la GGT y la bilirrubina directa, aunque ninguno de ellos es específico, además de la analítica se debe disponer de una ecografía que nos permite diagnosticar esteatosis hepática. (26)

Una de las complicaciones más comunes de la nutrición parenteral es la disfunción hepática. Los enfoques terapéuticos para su prevención incluyen, entre otros, la administración de nutrición parenteral cíclica (cPN), permitiendo algunas horas de descanso metabólico. (27)

La administración de nutrición parenteral cíclica por la noche fue propuesta por Scribner et al. en 1970 demostraron que se imita mejor la función fisiológica del metabolismo de los nutrientes mientras se previene la lipogénesis causada por el ayuno, mejorando así el aclaramiento de los ácidos grasos acumulados durante la nutrición continua. Otro estudio retrospectivo en recién nacidos que evaluó la administración profiláctica de NPT cíclica frente a continua demostró que la nutrición

parenteral cíclica redujo la incidencia o retrasó el desarrollo de anomalías hepáticas. Además, una revisión de los efectos metabólicos de nutrición cíclica concluye que tiene un perfil beneficio-riesgo favorable en la mayoría de los pacientes que reciben nutrición parenteral a largo plazo. (27)

La nutrición parenteral continua puede ser un factor predisponente para niveles excesivos de insulina, que provocan la acumulación de grasa en el hígado. Los parámetros hepáticos deben monitorizarse semanal y continuamente en pacientes que reciben NP para detectar, abordar, actuar y tratar cualquier posible disfunción hepática secundaria, teniendo que descartar otras causas. La nutrición parenteral cíclica profiláctica se asocia con una menor incidencia y un tiempo prolongado de presentación del síndrome colestásico. (27)(28)

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Es de mucho interés conocer y encontrar los marcadores de daño de aparición precoz en neonatos. La afectación hepática es reversible si se puede iniciar la estimulación enteral de forma precoz y suspender la NPT antes de que se hayan desarrollado complicaciones importantes. Se han empleado muchas estrategias en el manejo y prevención, como evitar la sobrealimentación, proporcionar un aporte equilibrado de nutrientes, como el uso de nutrición parenteral con lípidos separados (en 8-16 horas), la suspensión o reducción de dosis de lípidos y el uso precoz de nutrición enteral, siendo estas últimas de las pautas más importantes para limitar el uso extendido de nutrición parenteral.

Son múltiples las causas de colestasis neonatal, dentro de las causas multifactoriales el uso prolongado de nutrición parenteral (NPT) mayor a 15 días provoca un aumento transitorio de enzimas hepáticas, éste es un factor que predispone para el desarrollo de colestasis, con incidencia de 7.4-84%, aumentando esta frecuencia con la prematurez, el ayuno prolongado, el bajo peso al nacer, la sepsis, la asfisia perinatal, el uso de medicamentos del citocromo P450, etc.

La prevalencia en neonatos se ha visto en estudios retrospectivos, el 66% de aquellos que precisaron nutrición parenteral durante al menos 3 meses desarrollaron colestasis y 17% progresaron a fallo hepático. Sin embargo, en los últimos años y por los últimos avances se ha demostrado una disminución de la incidencia al usar la NPT con lípidos ciclados, reduciendo el mayor factor de riesgo para el desarrollo de colestasis neonatal secundario a uso de nutrición parenteral.

El soporte nutricional parenteral es utilizado como alternativa para suministrar los requerimientos nutricionales a los recién nacidos con diferentes complicaciones, como las cirugías intestinales, enterocolitis necrotizante, tracto gastrointestinal no funcionando o recién nacidos con muy bajo peso al nacer (Rao et al., 2013). Si bien, es de gran utilidad para preservar la vida y el estado nutricional de los pacientes, la exposición prolongada aumenta el riesgo de presentar diferentes complicaciones,

como las infecciosas, mecánicas y metabólicas siendo las de importancia en este protocolo de estudio.

El riesgo de presentar colestasis en este grupo poblacional puede ser hasta del 50% con el uso de nutrición parenteral, y de la población de riesgo los recién nacidos con muy bajo peso al nacer contribuyen al mayor porcentaje de incidencia de síndrome colestásico.

El diagnóstico y manejo oportuno de la colestasis puede contribuir a la disminución de mayores complicaciones como la cirrosis, falla hepática, hipertensión portal, falla en el crecimiento, necesidad de trasplante de órgano y en algunos casos la muerte.

Considerando que la colestasis es una de las complicaciones que se presenta con mayor frecuencia, se hace necesario profundizar en el estudio de las medidas de intervención oportunas reportadas en la literatura, con el fin de aportar información científica que contribuya a evitar mayores complicaciones que incrementen la morbilidad y mortalidad en este grupo poblacional.

Por ello, en este trabajo se realizará una intervención para valorar la disminución de síndrome colestásico secundario a la infusión de lípidos separados en la incidencia de la complicación ya mencionada por el uso de nutrición parenteral prolongada, esto con el fin de dar respuesta a la siguiente pregunta de investigación

¿Cuál es la incidencia y prevalencia de síndrome colestásico con uso de lípidos separados en nutrición parenteral comparado con nutrición parenteral continua?

HIPÓTESIS

El seguimiento en los neonatos con nutrición parenteral total demostrará la prevalencia de síndrome colestásico, y su incidencia será menor con el uso de nutrición parenteral con lípidos separados.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Conocer el efecto de los lípidos separados vs continuos en la nutrición parenteral, sobre la prevalencia e incidencia de síndrome colestásico.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- 1) Describir variables demográficas en los grupos de estudio: como edad gestacional, peso, días de nutrición parenteral, inicio de estímulo enteral etc.
- 2) Identificar factores asociados a síndrome colestásico.

MATERIAL Y MÉTODOS

El estudio por su diseño fue comparativo, cuasiexperimental, transversal, homodémico y ambilectivo, se llevó a cabo en el Hospital de la Mujer de Puebla en el periodo comprendido de un año de manera prospectiva y retrospectiva de mayo 2021 a mayo 2022, **se incluyeron** en el estudio neonatos con peso menor a 1500 gramos y que requirieron nutrición parenteral. **Se excluyeron** a pacientes con hepatopatía crónica conocida y que no contaron con valores de bilirrubinas durante la primera semana de vida, se eliminaron aquellos recién nacidos que solicitaron alta voluntaria o que ameritaron traslado a otra unidad durante el estudio o por defunción antes del diagnóstico de colestasis.

El efecto de los lípidos separados fue evaluado mediante el diagnóstico de colestasis mediante los **niveles de bilirrubinas séricas semanales** durante el tiempo que estuvo hospitalizado el recién nacido hasta su egreso, el diagnóstico se realizó mediante los criterios actuales de colestasis definido cuando la bilirrubina directa es mayor a 1 mg/dl si la bilirrubina total es menor de 5 mg/dl o bilirrubina directa mayor al 20% de la bilirrubina total, si ésta es mayor a 5 mg/dl. Algunos estudios actuales sugieren que, en los primeros cinco días de vida, el diagnóstico debe ser considerado cuando la bilirrubina directa esta entre 0.3 y 0.4 mg/dl o el 10% de la bilirrubina total.

Se analizaron **variables demográficas** como peso al nacer, edad gestacional (Capurro o Ballard), sexo (femenino o masculino), vía de nacimiento (cesárea o parto), estado nutricional al nacer, sepsis neonatal y germen aislado, antecedente de enterocolitis necrosante, de cardiopatía congénita hemodinamicamente significativa y de patología intestinal quirúrgica, tipo y duración de nutrición parenteral (días), inicio de nutrición parenteral (días de vida), total de días de nutrición parenteral, inicio de vía enteral (días de vida), vía enteral completa (días de vida), bilirrubina conjugada (mayor valor en mg/dl y días de vida), bilirrubina

conjugada (a los 15 días de vida), ultrasonido de hígado y vías biliares (resultado), protocolo de estudio de cada paciente colestásico.

Se clasificaron a los recién nacidos de acuerdo a su peso en menores de 750 gramos, de 750 a 1000 gramos, de 1001 a 1250 gramos y de 1251 gramos a 1500 gramos. Se clasificaron de acuerdo a rangos de edad gestacional en menores de 28 sdg, de 28 a 30.6 sdg, de 31 a 33.6 sdg y de 34 a 36.6 sdg. Se clasificaron de acuerdo a su peso al nacer / edad gestacional en peso muy bajo, bajo, adecuado y grande para la edad gestacional.

La administración de lípidos separados, con muestreo no probabilístico, se realizó a todos los recién nacidos menores de 1500 gramos, a partir de la mitad del año para compararse con el grupo retrospectivo.

Se realizó un formato para ingresar datos generales del recién nacido, como apellidos, número de expediente, fecha de nacimiento, edad gestacional, peso al nacer, vía de nacimiento, calificación de Apgar, Silverman, percentil de peso para la edad gestacional, tipo de nutrición parenteral administrada, inicio de vía enteral y tiempo en el que se consiguió vía enteral completa, días de vida de inicio de nutrición parenteral, y total de días de administración, si presentaron sepsis y el germen aislado, tipo de cardiopatía, presencia de enterocolitis y si ameritaron ostomía, abordaje con ultrasonido hepático y otros estudios, se incluyó tabla con valores de bilirrubina total, directa e indirecta con días de vida y presencia de colestasis.

Se incluyeron en el estudio todos los recién nacidos menores de 1500 gramos, los grupos de estudio fueron divididos en dos:

Grupo control: recién nacidos menores de 1500 gramos que requirieron nutrición parenteral con lípidos incluidos, del periodo comprendido de mayo a noviembre del año 2021, con análisis retrospectivo.

Grupo de intervención o estudio: recién nacidos menores de 1500 gramos, que requirieron nutrición parenteral, durante el periodo de diciembre 2021 a mayo 2022 con análisis prospectivo. Los lípidos fueron administrados por un periodo de 16 horas y el resto de componentes de la nutrición parenteral por 24 horas.

Se clasificaron los pacientes con presencia de síndrome colestásico en cada grupo. Los datos fueron recabados y vaciados a programa Excel y posteriormente analizados en programa SPSS versión 25, se utilizó estadística descriptiva paramétrica asumiendo una distribución normal de los datos. En variables numéricas se reportaron promedios y desviación estándar, *t de Student* para diferencia de promedios, para variables nominales Chi cuadrada, una *p* igual o menor a 0.05 fue considerada como estadísticamente significativa. Los resultados fueron presentados en cuadros y gráficas.

Fue realizado con el apoyo de compañeros médicos residentes y adscritos al hospital, sobre todo los encargados del cálculo de la nutrición parenteral.

RESULTADOS

Durante Mayo 2021 a Mayo 2022, se contabilizó el nacimiento de 8,088 recién nacidos de los cuales 256 tuvieron un peso menor de 1500 gramos, lo que representa una incidencia de 31.6/ 1000 RNV menores de 1500 gr (3.1%), se incluyeron en el estudio a 163 recién nacidos (63.7%).

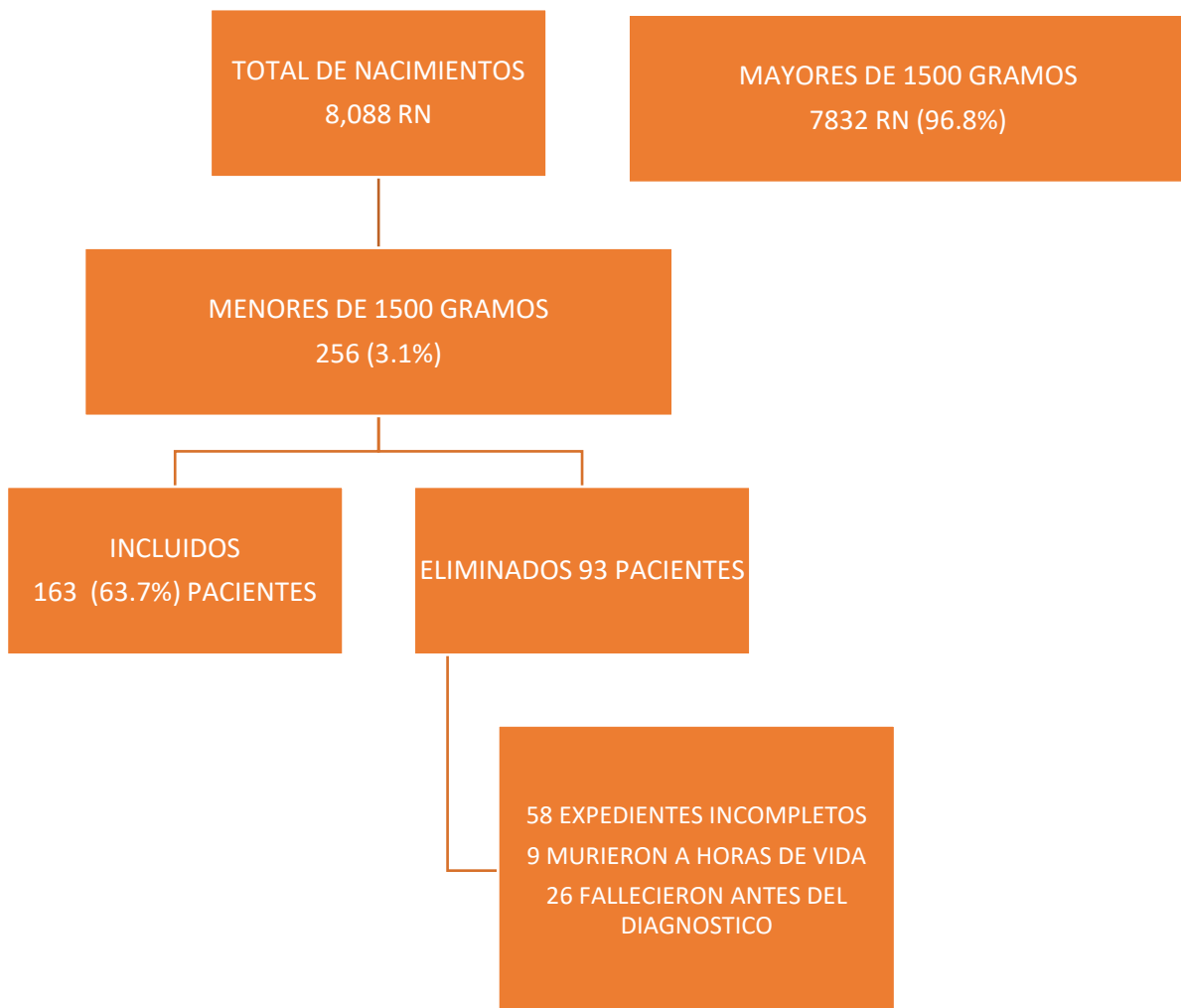


Tabla 1. Fuente; área de estadística y archivo clínico.

Se describieron las siguientes variables demográficas: en el género hubo discreto predominio del sexo masculino con 50.9% (83/163).

En cuanto a los rangos de edad gestacional se identificó que 4.9% fueron menores de 28 sdg (8/163), de 28 a 30.6 semanas de gestación 43.6% (71/163). Con edad mínima de 26 y máxima de 37 semanas, media de 30.2 (DE \pm 2.3) (Gráfico 1).

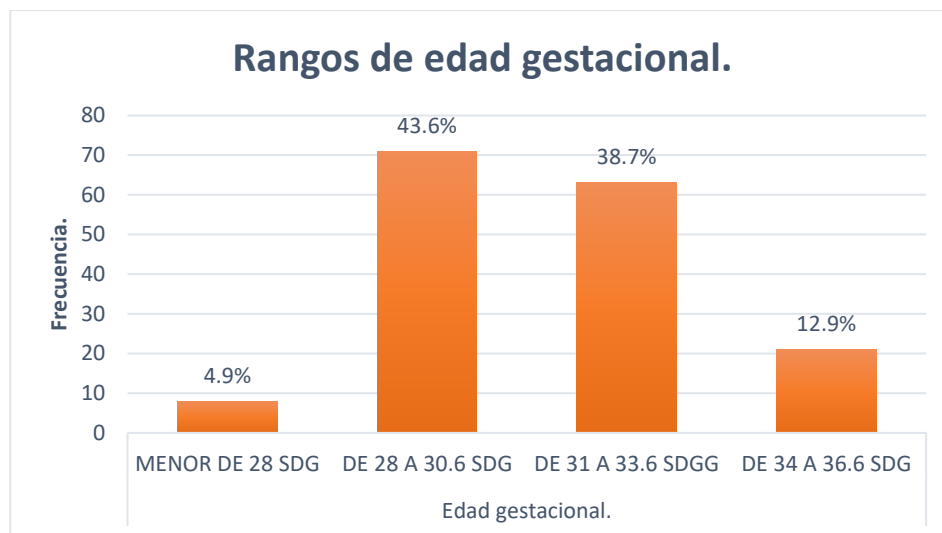


Gráfico 1. Rangos de edad gestacional.

Los recién nacidos menores de 750 gramos representaron el 2.5 % (4/163) (Gráfica 2). El peso mínimo de los recién nacidos fue de 600 gramos y máximo de 1500 gramos, media de 1206.84 (\pm 212.4 gramos).

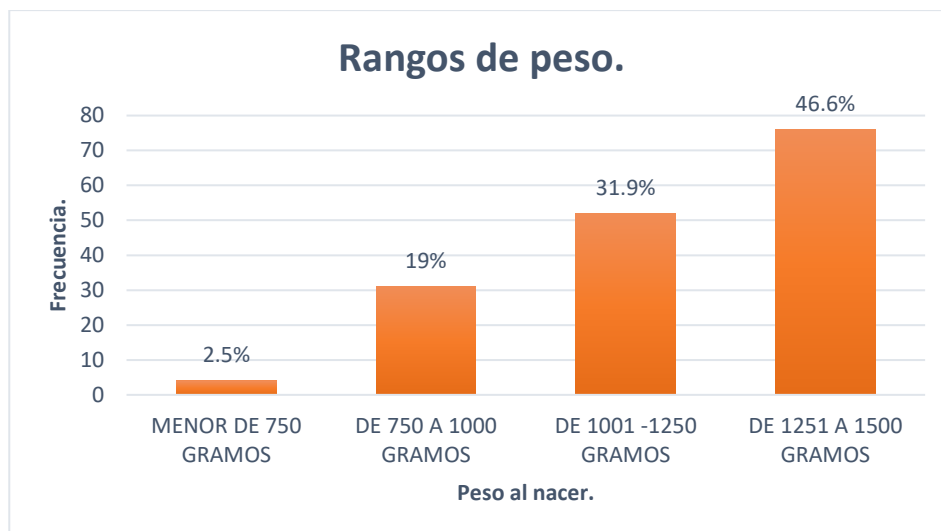


Gráfico 2. Rangos de peso al nacer.

La vía de nacimiento fue más frecuente fue por cesárea en el 84% (137/163).

De acuerdo al estado nutricional el 63.2% (103/163) tuvo peso adecuado para la edad gestacional, seguido del peso bajo en 21.5% (35/163) (Gráfico 3).

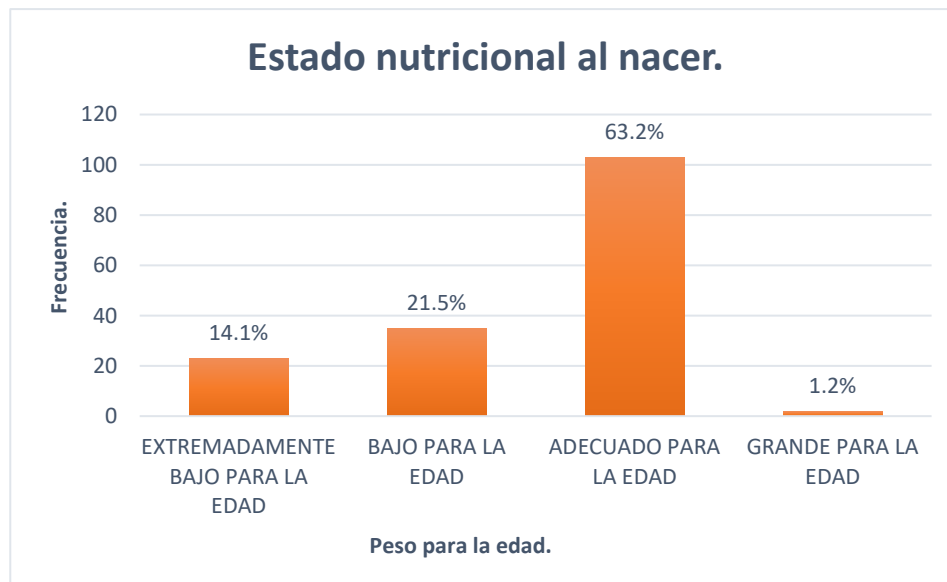


Gráfico 3. Clasificación del estado nutricional. Extremadamente bajo peso, bajo para la edad, peso adecuado y grande para la edad.

El 7.4% (12/163) de los recién nacidos tuvo un Apgar menor a 3 al minuto de vida, y de estos solo 1 desarrolló asfixia.

EL 76.1% de los recién nacidos (124/163) presentaron sepsis sin germen aislado, sólo en el 5.5% (9/163) se logró aislar un germen. (Gráfico 4).

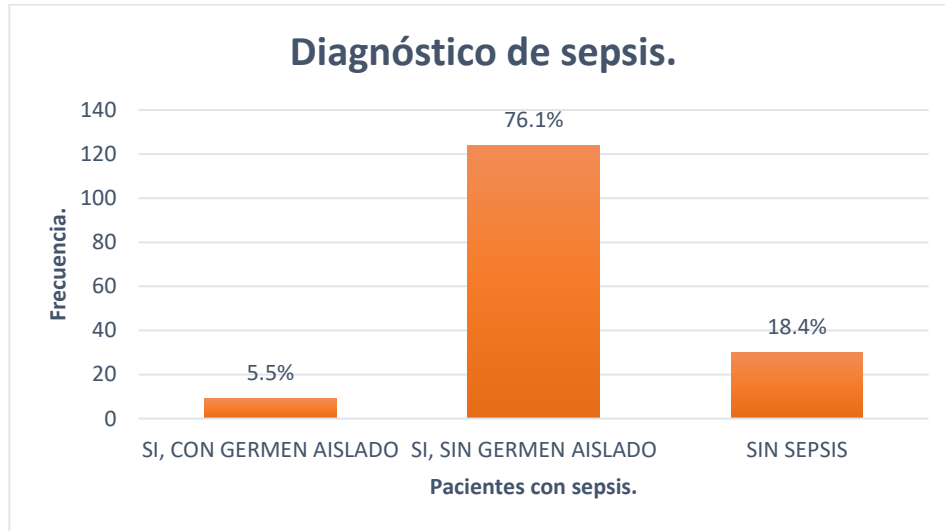


Gráfico 4. Sepsis con y sin germen aislado, pacientes sin diagnóstico de sepsis.

Otras comorbilidades diagnosticadas en este grupo de pacientes fueron: enterocolitis (ECN) 46%, cardiopatía 30.7% (50/163) dentro de las cuales se encontraron la persistencia del conducto arterioso, comunicación interventricular e interauricular, conexión anómala de venas pulmonares, coartación de aorta. El 1.2% (2/163) de los pacientes presentó patología abdominal quirúrgica, como gastrosquisis y atresia intestinal.

OTRAS COMORBILIDADES	SI	NO	n=
Enterocolitis necrosante	46% (75)	54% (88)	163
Cardiopatía congénita	30.7% (50)	69.3% (113)	163
Patología abdominal	1.8% (3)	98.2% (160)	163

Tabla 2. Factores de riesgo asociados a colestasis.

El 39.9 y el 39.3% de los recién nacidos inició la vía enteral en el primer día de vida y entre el segundo y primera semana de vida respectivamente (65/163 ,64/163), es decir solo el 20.9% inició la vía enteral después de la primera semana de vida (Gráfico 5).

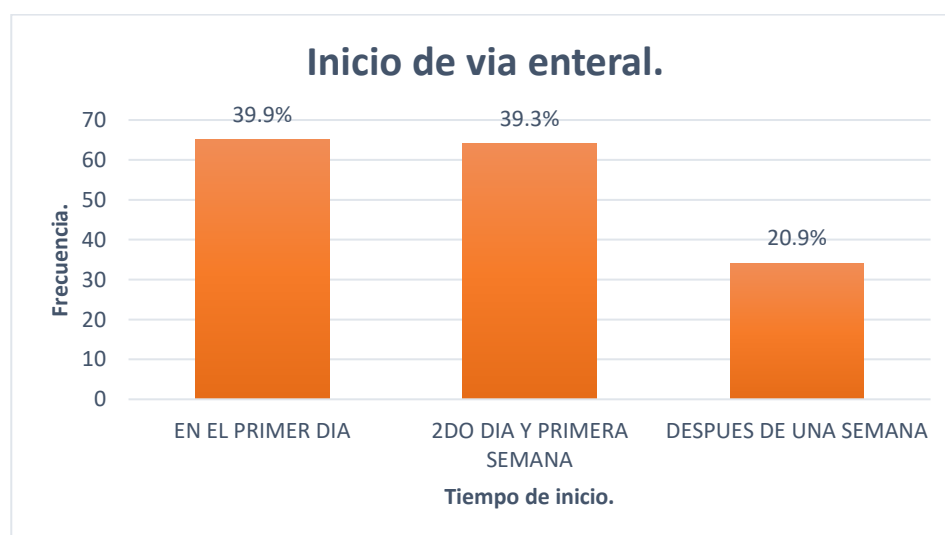


Gráfico 5. Tiempo de inicio de vía enteral.

El 10.4% (17/163) no requirió apoyo de nutrición parenteral, el 39.9% requirió nutrición parenteral por menos de 14 días (65/163), y un 15.3% (25/163) ameritó su uso por más de 28 días (Gráfico 6).

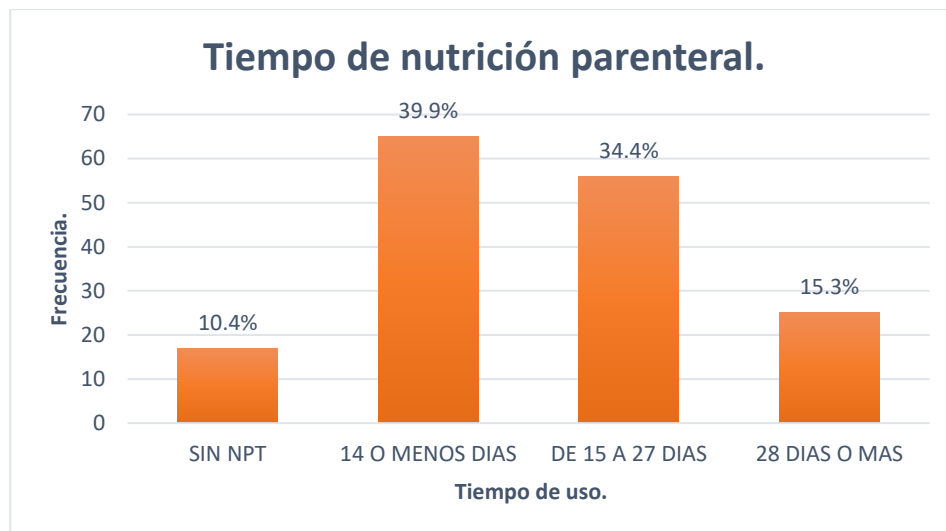


Gráfico 6. Tiempo de nutrición parenteral.

El 40.5% (66/163) utilizó nutrición parenteral con lípidos separados (grupo de estudio), un 44.8% (73/163) usaron nutrición parenteral con lípidos incluidos (grupo control) y nutrición parenteral mixta 4.3% (7/163) (Gráfico 7).

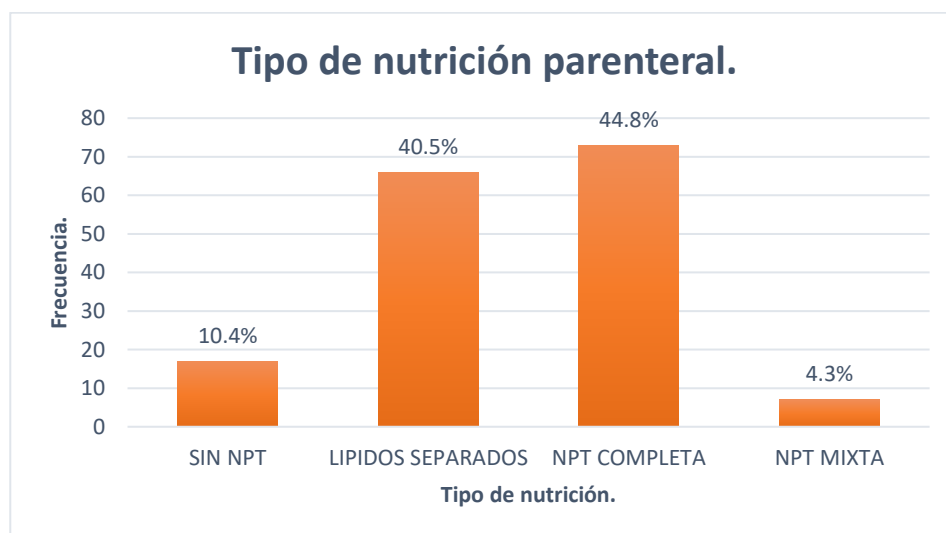


Gráfico 7. Tipo de nutrición parenteral. Nutrición parenteral completa. Nutrición parenteral con lípidos separados. Sin apoyo de nutrición parenteral.

EFECTO DE LA INFUSIÓN DE LÍPIDOS SEPARADOS VS NUTRICIÓN PARENTERAL CONTINUA SOBRE LA PREVALENCIA E INCIDENCIA DE SÍNDROME COLESTÁSICO EN EL RNPT.

La prevalencia de colestasis en este estudio fue del 20.2% (33/163), con una incidencia aproximada de 4/1000 RNVT.

La prevalencia de colestasis fue del **21.2% en el grupo de estudio** (14/33) y de **21.9% en el grupo control**, sin diferencia estadísticamente significativa ($p=0.84$) (Gráfico 8).

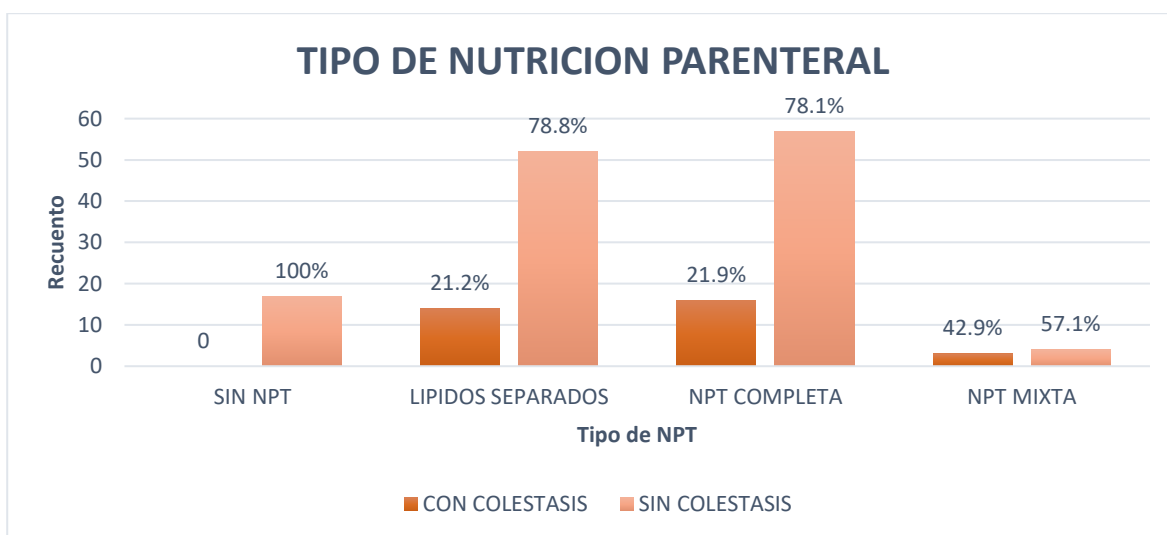


Gráfico 8. Colestasis y nutrición parenteral. Nutrición parenteral con lípidos separados versus nutrición completa. Al aplicar chi-cuadrada valor de $p=0.84$.

CORRELACIONES

Se encontró relación entre menor edad gestacional y desarrollo de colestasis, el 37.5% (3/8) de los < 28 semanas de gestación desarrolló colestasis, la cual disminuye a 19 % en los recién nacidos de 31 a < 34 sdg (12/63) y prácticamente no se encontró colestasis en los ≥ 34 SDG lo cual es estadísticamente significativo ($p=0.046$) (Gráfico 9).

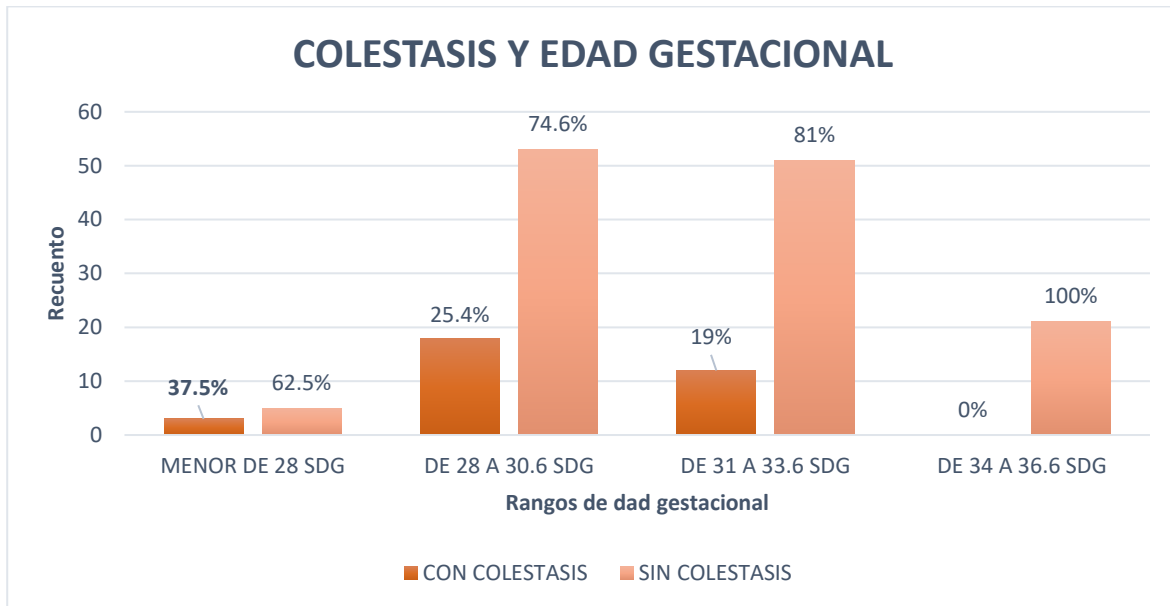


Gráfico 9. Relación entre edad gestacional y la presencia de síndrome colestásico. Con un valor de chi- cuadrada de 0.046.

De igual forma hubo relación entre el menor peso al nacer y el desarrollo de colestasis, presentándose hasta en un 75% de los menores de 750 gramos y disminuyendo paulatinamente a 17.1% en los mayores de 1250 a 1500 gramos. Lo cual es estadísticamente significativo ($p=0.007$) (Gráfico 10).

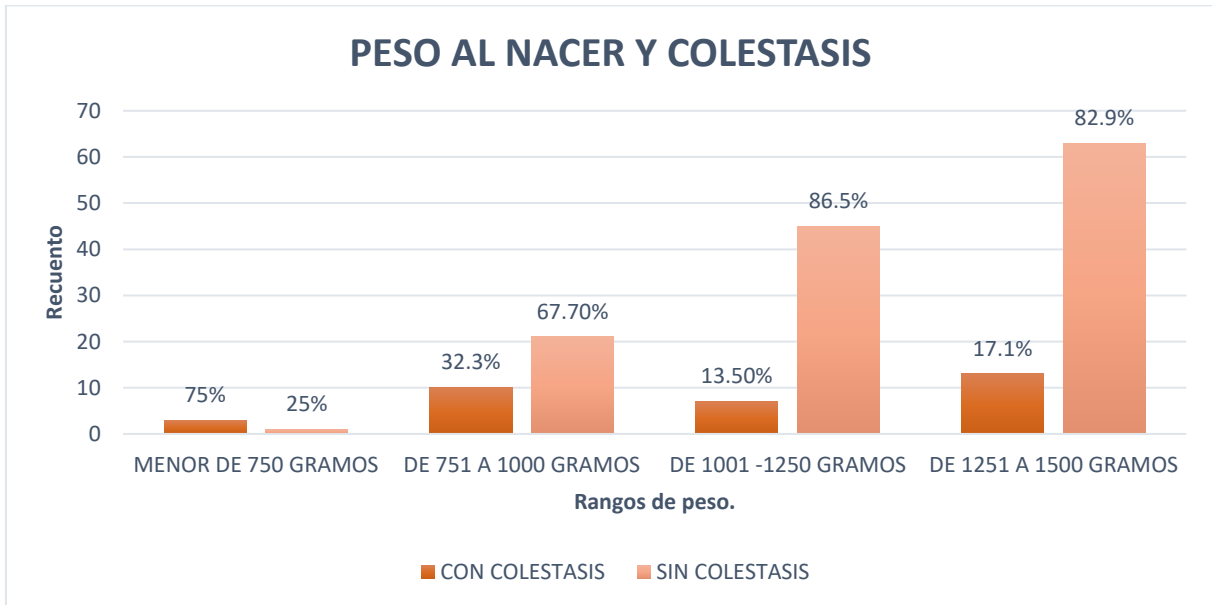


Gráfico 10. Relación de colestasis y peso al nacer. Estadísticamente significativo con valor de $p=0.007$

Se encontró relación entre el **tiempo total de NPT** y el desarrollo de colestasis, no hubo colestásicos en los que no utilizaron nutrición parenteral, 40% en los que requirieron su uso de NPT por más de 28 días, lo cual es estadísticamente significativo ($p= 0.000$) (Gráfico 11).

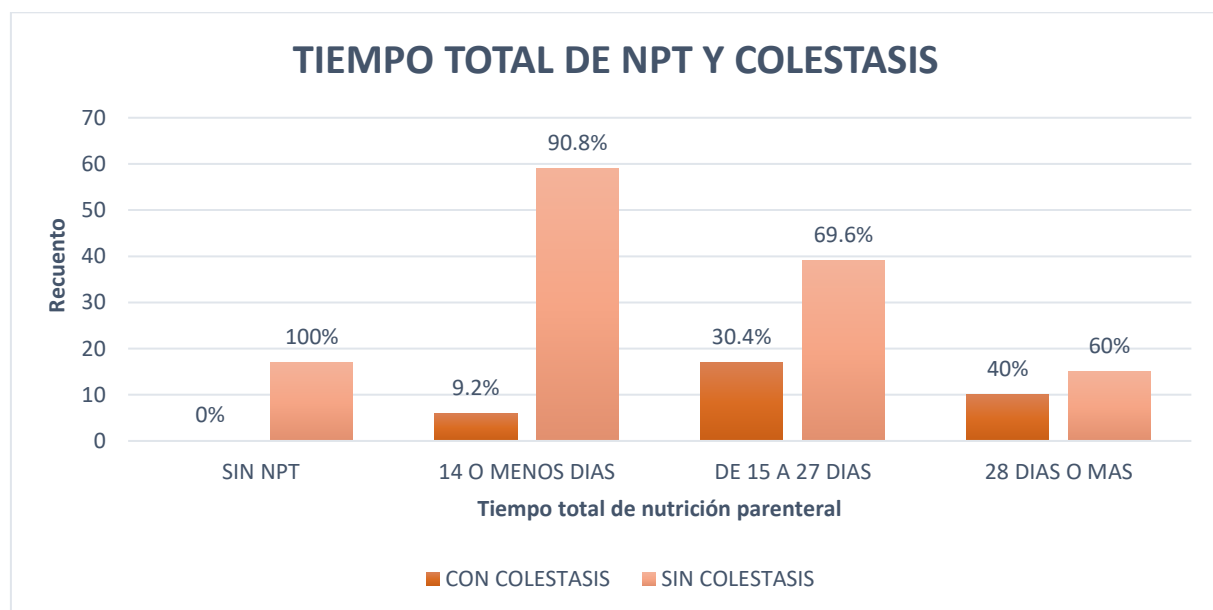


Gráfico 11. Asociación de colestasis con el tiempo de uso de nutrición parenteral. Al aplicar prueba de chi-cuadrada con un valor de $p=0.000$.

Hubo relación en el tiempo de inicio tardío de la vía enteral y el desarrollo de colestasis; la cual fue de 10.8% cuando la vía enteral se inició en el primer día de vida y del 44.1% cuando ésta se inició después de la primera semana de vida (15/34). ($p= 0.00$) (Tabla 3).

Inicio de vía enteral	Con colestasis	Sin colestasis	n =
Primer día de vida	7 (10.8%)	58 (89.2%)	65
Segundo día y primera semana	11 (17.2%)	53 (82.8%)	64
Después de una semana	15 (44.1%)	19 (55.9%)	34

Tabla 3. Incidencia de síndrome colestásico según el tiempo de inicio de vía enteral. Análisis de chi-cuadrada $p= 0.0$.

Al realizar análisis multivariado en búsqueda de factores de riesgo:

Otras correlaciones	p valor
Enterocolitis necrosante/colestasis	0.002
Patología abdominal/colestasis	0.043
Estado nutricional al nacer/ colestasis	0.39
Apgar bajo/colestasis	0.055
Sepsis/colestasis	0.72
Cardiopatía congénita/colestasis	0.101

Tabla 4. Análisis multivariado en busca de factores de riesgo.

De acuerdo a los criterios de colestasis neonatal y la cifra de bilirrubinas en los primeros 5 días de vida, el 82.2% (134/163) de los recién nacidos estaban en riesgo de colestasis desde la primera semana de vida (bilis directa ≥ 0.3 mg/dl) sin embargo, solo el 22.4% de estos recién nacidos desarrollo colestasis posteriormente, 3 (1.8%) recién nacidos presentaron niveles de bilirrubinas con criterios de colestasis desde la primera semana (Gráfico 12).

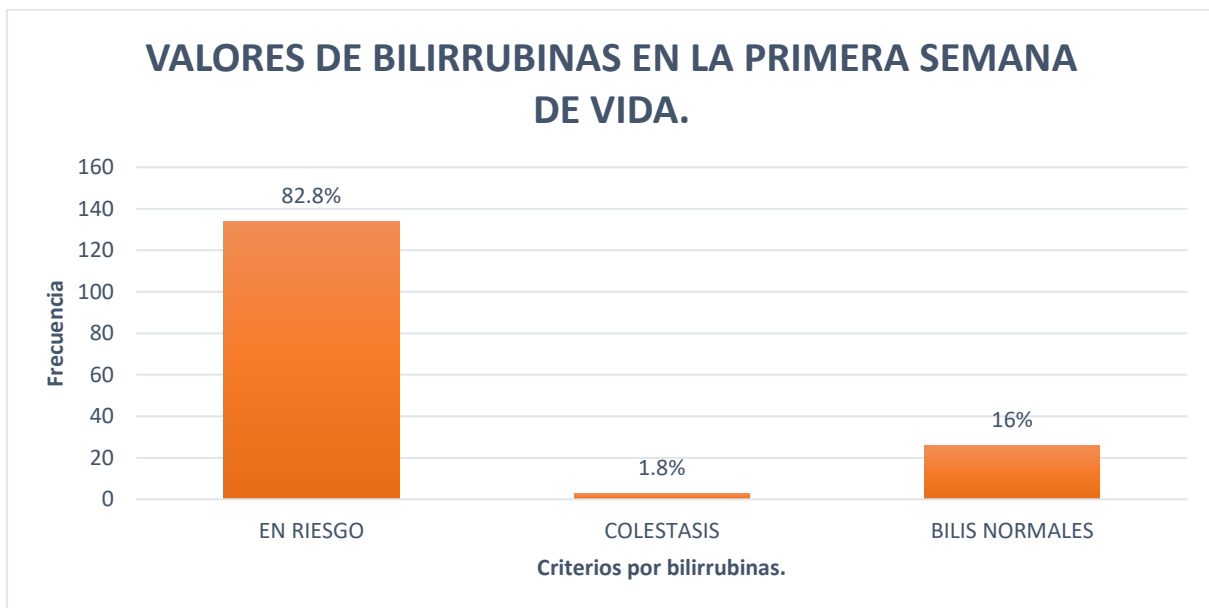


Gráfico 12. Valores de bilirrubinas en la primera semana de vida, primeros 5 días de vida.

En los pacientes con presencia de bilirrubinas en riesgo de colestasis en la primera semana de vida sólo el 22.4% (30/134) desarrolló colestasis y 33.3% de los que ya nacieron con colestasis persistieron con el mismo diagnóstico (Gráfico 13) ($p=0.19$).

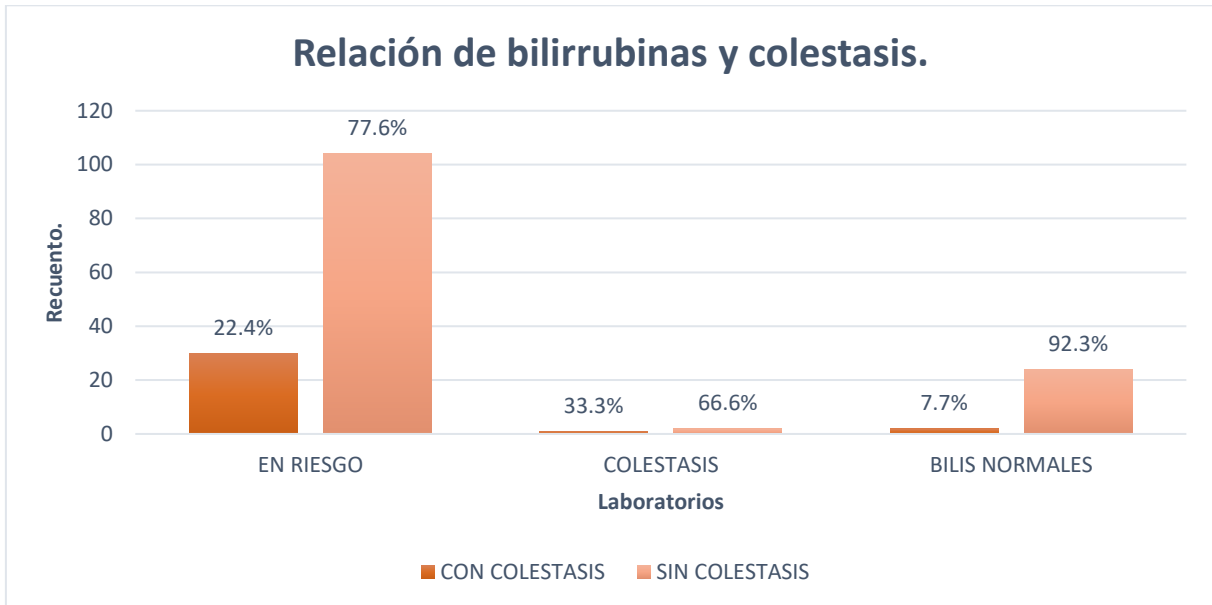


Gráfico 13. Relación de bilirrubinas y colestasis.

Al egreso el 42.4% de los recién nacidos que presentaron colestasis corrigieron sus niveles de bilirrubinas a rangos normales, es decir remitieron en su proceso colestásico (14/33).

ANÁLISIS ENTRE RECIÉN NACIDOS COLESTÁSICOS Y NO COLESTÁSICOS.

Finalmente se realizó un análisis a posteriori de los recién nacidos que desarrollaron colestasis con los que no desarrollaron dicha complicación, se observó diferencia significativa en el promedio de bilis directa desde la primera semana de vida 0.5 m/dl Vs 0.43 m/dl entre pacientes con colestasis y sin colestasis respectivamente ($p=0.0024$ *t* de Student). El peso promedio y la edad gestacional también fueron significativamente menores en los recién nacidos con colestasis en comparación a los que no la desarrollaron. El promedio de días de uso de nutrición parenteral en los pacientes colestásicos fue de 27.5 Vs 13.5 en no colestásicos ($p=0.013$), el inicio de la vía enteral fue en promedio 6 días más tarde en los recién nacidos que presentaron colestasis y en consecuencia el tiempo promedio en alcanzar la vía enteral total en los pacientes colestásicos fue de 26.3 Vs 15.3 días, es decir 11 días después en comparación con los no colestásicos ($p=0.00$).

	Colestasis	Media	Valor de p
Bilirrubina total primera semana	Si	7.0818	0.300
	No	6.5977	
Bilirrubina directa primera semana	Si	0.5121	0.024
	No	0.4392	
Peso al nacer	Si	1136.97	0.034
	No	1224.58	
Edad gestacional	Si	29.6	0.007
	No	31.2	
Días totales de nutrición parenteral	Si	27.5	0.013
	No	13.5	
Edad al inicio vía enteral	Si	9	0.000
	No	3.6	
Vía enteral total	Si	26.3	0.000
	No	15.3	

Tabla 5. Media de valores en presencia y ausencia de colestasis. Bilirrubina total y directa en la primera semana de vida, peso al nacimiento, edad gestacional, días de nutrición parenteral, inicio de vía enteral, vía enteral completa.

De los 33 pacientes con presencia de síndrome colestásico, solo en 3 (9%) se llevó protocolo de estudio completo (3/33). Dentro del abordaje realizado o “protocolo de estudio del paciente colestásico” encontramos en primer lugar el ultrasonido de hígado y vías biliares, realizado en un 78.7% (26/33) con reporte normal en todos los casos, el resto con presencia de lodo biliar, descartando atresia de vías biliares como malformación anatómica.

Se descartó enfermedad tiroidea en 15.1% (5/33) de los pacientes, con reporte de hipotiroidismo congénito en 2 de ellos. Entre otros estudios se evidenció el abordaje de otras enfermedades asociadas a síndrome colestásico como el complejo TORCH en un 24.2% (8/33). Se realizó tamiz ampliado en 5 de los casos. Ameritando biopsia hepática en 2 de ellos.

Concluyendo diagnóstico en 3 pacientes, uno de ellos con diagnóstico por gastroenterología de colestasis familiar y dos más con probable error innato del metabolismo. De los recién nacidos que desarrollaron colestasis el 57.5% se egresan con referencia al servicio de gastroenterología pediátrica para continuar con abordaje diagnóstico y tratamiento médico, el resto normalizó sus niveles de bilirrubina directa al egreso (remisión de la colestasis).

DISCUSIÓN

De acuerdo a los resultados encontramos una incidencia de 3.1%. Los rangos de edad que se estudiaron fueron menores de 28 semanas de gestación hasta pretérminos de 36.6 semanas, el 2.5% de nuestra población fue menor de 750 gramos, con un peso mínimo de 600 gramos y media de 1206.84 (\pm 212.4 gramos). La mayoría con peso adecuado para la edad gestacional.

Se encontró relación entre la menor edad gestacional y el peso al nacer, con el desarrollo de colestasis, siendo esto inversamente proporcional a la edad gestacional, el mayor porcentaje de menores de 28 semanas presentó colestasis.

El presente estudio estuvo basado en reportes sobre el uso de nutrición parenteral ciclada y la incidencia de síndrome colestásico, en donde se ciclan tanto aminoácidos como lípidos, en este caso realizamos el ciclado durante 16 horas de lípidos por separado. La nutrición parenteral continua con lípidos incluidos se asocia con 4 veces más riesgo de colestasis en comparación con la nutrición de lípidos ciclados, en el análisis de nuestros datos se observó(11) menor colestasis con el uso de nutrición parenteral con lípidos separados sin que esto fuese significativo.

La prevalencia de colestasis fue del 21.2% en el grupo de nutrición parenteral con lípidos separados (grupo de estudio) similar al grupo de NPT completa donde se reportó una prevalencia de colestasis de 21.9% sin diferencia estadísticamente significativa, pero con importancia para fines prácticos. Se encontró relación entre el tiempo total de NPT y el desarrollo de colestasis, el mayor porcentaje de colestasis se presentó en el uso prolongado de nutrición parenteral.

De nuestro grupo de estudio el 10.4% no requirió apoyo de nutrición parenteral, mientras que 15.3% ameritó su uso por más de 28 días, el 40.5% utilizó nutrición con lípidos separados. En el efecto de la infusión de lípidos separados vs nutrición parenteral continua sobre la prevalencia e incidencia de síndrome colestásico en el recién nacido prematuro. Encontramos una prevalencia de 20.2%, con incidencia aproximada de 4/1000 RNV.

Está descrito el uso de nutrición parenteral ciclada en aquellos pacientes con tiempo muy prolongado de uso, ya que produce menos alteraciones metabólicas y hepáticas. La importancia de los lípidos en la nutrición parenteral se ha usado con dos fines específicos: proveer ácidos grasos esenciales y tener una fuente calórica, la riqueza de las emulsiones está dada por los triglicéridos de cadena larga (TGL) y media (TGM), los fosfolípidos y el glicerol. En nuestro trabajo se demuestra que el riesgo de colestasis incrementa exponencialmente entre mayor es el tiempo de uso de nutrición parenteral. (29)

La llegada de los lípidos abrió también las posibilidades de incrementar la carga calórica en recién nacidos de bajo peso y prematuros, en quienes las consideraciones de aporte de líquidos intravenosos son de máxima importancia, se logró aumentar el aporte energético por vía periférica, previniendo muchas de las complicaciones metabólicas.

El metabolismo de los lípidos en los neonatos está condicionado por factores que determinan su uso exitoso de acuerdo a las posibles complicaciones que pueden presentarse durante su aplicación terapéutica, los prematuros y los neonatos de bajo peso al nacer tienen un problema especial debido a las deficiencias enzimáticas que presentan inversamente proporcionales a su edad gestacional, como la deficiencia de lipoproteína lipasa que disminuye el aclaramiento plasmático de triglicéridos, la ausencia o disminución de la lipasa hepática que disminuye la hidrólisis de triglicéridos y fosfolípidos con falta de aclaramiento de colesterol y la deficiencia de acil-carnitina que reduce la incorporación de triglicéridos de cadena larga a las mitocondrias para la beta oxidación. (30)

Dos revisiones sistemáticas no observan beneficios netos en la introducción muy precoz de los lípidos en nutrición parenteral en recién nacidos de muy bajo peso al nacer, en términos de morbilidad, mortalidad o crecimiento. En general se aconsejan iniciar en las primeras 48 horas. En un estudio de cohortes de Fischer y cols, observan que la introducción precoz de los lípidos y el aumento acumulado

durante la primera semana de vida, se asocia con una ganancia significativa de peso desde el primer día de vida que persiste hasta la semana 36 de edad gestacional corregida y disminuye la incidencia de retraso en el crecimiento extrauterino. Así mismo, en este mismo estudio el retraso en la introducción de los lípidos se asocia con un retraso en la velocidad de crecimiento que se manifiesta incluso en la semana 36 de edad gestacional. Dichos hallazgos parecen ser independientes de las ingestas de aminoácidos y glucosa. Valdría la pena realizar un estudio prospectivo que demuestre la curva de crecimiento con el uso de lípidos separados en nuestra población.

A. Salvador y cols., comparan la nutrición cíclica y continua, no observando reducción de los casos de colestasis tras el uso de nutrición cíclica. En nuestro análisis de datos el uso de lípidos separados en comparación con el uso de la nutrición parenteral completa, no demostró diferencias significativas en el desarrollo de colestasis, sin embargo, encontramos diferencia en los días totales de nutrición parenteral. Los pacientes a los que se les administró nutrición continua tuvieron una media de 28.5 días, y con lípidos separados media de 26.14 días. Con esto podríamos demostrar importancia clínica con la intervención ya que se observó que el tiempo de uso de nutrición parenteral con lípidos separados fue menor en un rango de 8-59 días, a diferencia de los pacientes con nutrición parenteral completa con uso de nutrición de 10-91 días. Sin embargo, presentaron síndrome colestásico en similar porcentaje entre los dos grupos observados por ello no existió significancia estadística. Observamos que el uso de lípidos separados quizás ayudó a la mejor tolerancia de la vía enteral por mejorar la circulación enterohepática puesto que ellos tuvieron menores días para llegar a la meta de vía enteral completa para su retiro.

Existen en la actualidad suficientes evidencias y consensos en relación a que el aporte de nutrientes se restaure lo antes posible después del nacimiento y en cantidades y composición que permitan el crecimiento del recién nacido prematuro de forma similar a como lo haría el feto. Aunque la teoría y las evidencias parecen suficientemente claras, la consecución de unos aportes nutricionales similares a los

fetales raramente se consigue en la práctica y el resultado es una situación de restricción al crecimiento postnatal. La interrupción brusca del flujo continuo de aminoácidos y energía promueven el catabolismo celular. La línea de pensamiento actual va en el sentido de favorecer el neurodesarrollo, apoyando el crecimiento mediante nutrición precoz. El prematuro y su energía consumida en un ambiente térmico neutro en ausencia de actividad física y en ayuno se considera equivalente al metabolismo basal.

Se han propuesto diversas ecuaciones para el cálculo de los requerimientos basales de energía. A grandes rasgos se considera que se precisan 4-5 Kcal por cada gramo de peso ganado. No obstante, un recién nacido que recibe nutrición parenteral precisa menos calorías (90-100 Kcal/kg/día) que un recién nacido con nutrición enteral ya que no hay pérdida de energía durante la digestión. (12) En recién nacidos prematuros la distribución de energía habitualmente recomendada es de 45-55% para los carbohidratos, 35-40% para los lípidos y 10-15% para las proteínas. Los requerimientos de energía para garantizar el crecimiento y garantizar el aumento de la masa corporal magra se han establecido tras el análisis de los datos procedentes de diversos estudios, que sean de 100 Kcal/kg/día. (11)

Recordemos que la glucosa es el principal sustrato energético para el funcionamiento y desarrollo del sistema nervioso central, debe tenerse en cuenta que cuando se administra un exceso de glucosa, se oxida directamente para la producción de energía y glucógeno. El exceso de glucosa promueve la lipogénesis y la aposición de grasa. Además, un aporte excesivo de glucosa puede alterar la función hepática, favoreciendo la esteatosis y colestasis. Y si no se encuentra en equilibrio con el aporte de lípidos da la consecuencia de mayor esteatosis y daño hepático. Este balance entre carbohidratos y lípidos es necesario para la acreción proteica y evitar la oxidación de proteínas que puede ocurrir cuando se aportan concentraciones muy altas de glucosa sin un aporte suficiente de lípidos. Ésta circunstancia quedó demostrada en la década de los 90 en el estudio de Bresson, tras administrar el aporte energético no proteico como glucosa sola o glucosa y lípidos a un 50% respectivamente.

La insuficiente administración de aminoácidos en los primeros días de vida es un factor importante en el balance negativo de nitrógeno y el desarrollo de retraso del crecimiento extrauterino. Los requerimientos de proteínas para el crecimiento fetal oscilan entre 3,5-4 g/kg/día. Se recomiendan aportes de aminoácidos de al menos 1,5-2 g/kg/día (desde el primer día), ya que previenen el catabolismo y balance nitrogenado negativo, inducen un balance nitrogenado positivo y acreción proteica, favoreciendo la ganancia de peso y del crecimiento. En nuestro estudio observamos que aquellas nutriciones parenterales con balance nitrogenado neutro tuvieron valores más bajos de colestasis y se presentó en mayor tiempo en línea del tiempo con respecto a las no balanceadas y sin un adecuado aporte proteico calórico. Es de suma importancia la capacitación para realizar nutriciones parenterales con porcentajes adecuados para su estabilidad y una relación proteico calórica adecuada en favor a la ganancia de peso y así restar factores de riesgo asociados a la prematurez per se.

El inicio de vía enteral el 20.9% de nuestros pacientes inicio después de la primera semana de vida. Encontramos relación entre el tiempo de inicio de la vía enteral con un desarrollo significativo de colestasis si ésta se inició después de la primera semana de vida. esta descrito que el inicio de vía enteral temprana disminuye la incidencia de colestasis, por mejorar el metabolismo hepático y el inicio precoz de la circulación enterohepática para mejorar la tolerancia a los componentes de la nutrición parenteral.

Dentro de los factores de riesgo para desarrollo de síndrome colestásico se encuentran la prematurez, por consiguiente, inmadurez orgánica y sistémica, el uso prolongado de nutrición parenteral total e infecciones congénitas (citomegalovirus), entre otras causas. La colestasis puede ser tanto por deterioro en la formación de bilirrubina como obstructiva por alteración del flujo biliar. Entonces, la colestasis puede ser a causa de un defecto en la formación de la bilis a nivel de los hepatocitos o por daño en la secreción y flujo de la bilis a nivel del ducto biliar. La colestasis intrahepática se clasifica a su vez por su etiología en infecciosa, tóxica, metabólica, hereditaria, congénita e idiopática. (18)

En los casos de prematuros y pequeños para la gestación, con tamizaje séptico y metabólico negativo y ecografía de abdomen normal, se puede considerar un período de estrecha observación hasta la edad corregida de 40 semanas o peso de 2,5 kg, respectivamente. Las causas comunes tratables incluyen sepsis (bacteriana, viral, CMV, HSV, fúngica, etc.), trastorno de la tiroides, galactosemia y hemocromatosis. (18)

De las comorbilidades diagnosticadas en nuestro grupo de pacientes, la enterocolitis con un 46% y el 1.2% de los pacientes que presentó patología abdominal quirúrgica, como gastrosquisis y atresia intestinal, tuvieron significancia por el tiempo de ayuno secundario a la patología de base con retraso en su alimentación y aunado al mayor tiempo de exposición a la nutrición parenteral.

Un dato destacable que se objetiva en nuestro estudio es que el grupo con nutrición parenteral con lípidos separados, tuvo un tiempo de inicio de vía enteral casi equiparable al otro grupo de estudio (nutrición continua), con un total de 9.6 y 9.5 días respectivamente. Sin embargo, aquellos con uso de lípidos separados llegaron a vía enteral completa en un tiempo menor de 27.1 días comparado con 31.4 días de aquellos con uso de nutrición parenteral completa. Algunos estudios han mostrado que el uso de lípidos y aminoácidos por separado ayudan a la mejor tolerancia de la vía enteral, otros autores concluyen que el aporte intermitente de nutrientes permite un uso más eficiente de los mismos y, además, disminuye la carga metabólica del hígado. Este aporte intermitente reproduce una situación más fisiológica de nutrición y puede ayudar a prevenir lesiones hepáticas a largo plazo.

Los datos analíticos nos muestran que el uso de nutrición con lípidos cíclicos puede ayudar a prevenir daño hepatocelular y/o su progresión. Algunos estudios sugieren el uso de lípidos separados con lesión hepatocelular ya instalada.

Estudios recientes sugieren que en los primeros 5 días después del nacimiento, se debe considerar un diagnóstico de colestasis cuando el nivel de bilirrubina conjugada es mayor de 0.3 a 0.4 mg/dl o más del 10% de la bilirrubina

total. De acuerdo a esto, encontramos estos valores en un 82.20% de nuestro grupo de estudio en los primeros 5 días de vida. (17)

En nuestro estudio no se logró demostrar la menor incidencia de colestasis neonatal con la intervención, pero si se objetivaron valores más bajos de bilirrubina directa con el uso de nutrición parenteral con lípidos ciclados (valor más alto de bilirrubina 8.2 mg/dl), a diferencia del uso de nutrición completa, con un valor de 9.8 mg/dl de bilirrubina directa más alta durante el seguimiento. Estudios han demostrado que se disminuye la colestasis con el uso de nutrición ciclada, como se mencionó antes, con enfermedad hepática ya diagnosticada.

Es importante mencionar qué pese a la no significancia del uso de nutrición con lípidos separados vs nutrición continua, se demuestra que para la prevención de síndrome colestásico en el paciente muy prematuro es necesario el inicio de estímulo trófico antes de la primera semana de vida para así mejorar la tolerancia en los incrementos de la vía enteral y disminuir el riesgo de colestasis por uso de nutrición parenteral prolongada. Es de suma importancia indagar más en el uso de lípidos separados ciclados y la prevención de síndrome colestásico en el recién nacido menor de 1000 gramos.

CONCLUSIONES

- ✓ No se encontró diferencia en la prevalencia e incidencia de colestasis con el uso de lípidos separados.
- ✓ La prevalencia de colestasis en este estudio fue de 20.2% sin embargo más del 40% remite la colestasis a su egreso.
- ✓ En general el 40% de los recién nacidos prematuros de este estudio iniciaron vía enteral desde el primer día de vida, quedando así el ayuno “profiláctico” como una práctica cada vez más en desuso.
- ✓ Los principales factores de riesgo para el desarrollo de colestasis en este estudio fueron: peso bajo para edad gestacional, edad gestacional, ayuno prolongado, inicio de vía enteral después de primera semana de vida, uso de nutrición parenteral por más de 28 días.
- ✓ Otros factores de riesgo identificados en este estudio para colestasis fueron la presencia de enterocolitis y patología abdominal quirúrgica.
- ✓ Al ser el primer estudio realizado donde se propuso el uso de lípidos separados en NPT, se encontró con dificultades el cambio de indicación por parte de médicos adscritos y residentes, surgiendo así un tercer grupo donde se encontraron los pacientes que tuvieron los dos tipos de NPT, por lo cual se sugiere que el estudio continúe para así poder probar estadísticamente si hay o no beneficio en el uso de lípidos separados como lo menciona la literatura.

FORTALEZAS Y DEBILIDADES

Se presentaron dificultades al momento de iniciar el protocolo, ya que se presentaron diferentes puntos de vista y no se llegaba a ningún acuerdo, teniendo que estandarizar el manejo para que se llevara a cabo en cuanto a los valores de inicio de nutrición parenteral. Por tales obstáculos infusiones de lípidos separados se suspendieron, incluyéndose en nutrición mixta. Y por diferentes criterios de médicos adscritos y compañeros en cuanto al abordaje no se pudo emitir el diagnóstico en muchos de ellos.

No se encontraron eventos adversos extras por la administración de lípidos separados. Con la presencia de síndrome colestásico y su abordaje, es necesario realizar un algoritmo diagnóstico para el seguimiento de estos pacientes. Es necesaria la referencia a gastroenterología pediátrica para completar su abordaje diagnóstico terapéutico.

Es necesario realizar estudios con un tamaño de muestra mayor, aunque nuestros resultados son alentadores coincidiendo en muchos aspectos con lo descrito en la literatura, siendo una medida prometedora para disminuir el riesgo de colestasis asociada a nutrición parenteral, vale la pena también valorar el costo beneficio de la infusión de lípidos separados y demostrar si en el menor de 1000 gramos es una medida adecuada para disminuir el riesgo de colestasis con lípidos separados por su inmadurez hepática persé: ya que en nuestro estudio se demostró que es la misma incidencia con ambos grupos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Feldman AG. Neonatal Cholestasis. *Neoreviews*. 2013;14(2).
2. Rovira Guasch R, Raventos Estellé A, Martí-Henneberg C, Closa Monasterio R. *Anales Españoles de Pediatría*. En 1997. p. 528–30.
3. Hsieh MH, Pai W, Tseng HI, Yang SN, Lu CC, Chen HL. Parenteral Nutrition-associated Cholestasis in Premature Babies: Risk Factors and Predictors. *Pediatr Neonatol* [Internet]. 2009;50(5):202–7. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S1875-9572\(09\)60064-4](http://dx.doi.org/10.1016/S1875-9572(09)60064-4)
4. Pedrón Giner C, Galera Martínez R, Gómez López L. Guía de práctica clínica SENPE/SEGHNP/SEFH sobre nutrición parenteral pediátrica. *Nutrición Hospitalaria*. 2017;745–58.
5. Anaya Flóres MS, Barbosa Cortés L. Colestasis y nutrición parenteral en pediatría. *Vol 85, Num 3*. 2018;106–11.
6. Moreno Villares JM. Complicaciones hepáticas asociadas al uso de nutrición parenteral. En: *Nutrición Hospitalaria*. 2008. p. 25–33.
7. Frederick J. Suchy. Neonatal Cholestasis. *PediatricsinReview*. 2004;25(11):388–96.
8. Sola A, Mir R, Fariña D. XII Consenso clínico de la Sociedad Iberoamericana de Neonatología. *Nutrición del recién nacido sano y enfermo*. 2020. 45–67 p.
9. Castro MJ, Totta G, García F, Marcano J, Ferrero JL. Manejo nutricional del prematuro. En: *Guías de Manejo Clínico*. 2013. p. 111–8.
10. Gomis Muñoz P, López Gómez L, Martínez Costa C. Documento de consenso SENPE/SEGHNP/SEFH sobre nutrición parenteral pediátrica. *Nutrición Hospitalaria* (6). 2007;710–9.
11. Uberos Fernández J, Narbona López E, Gormaz Moreno M. Nutrición parenteral en el recién nacido prematuro de muy bajo peso. 2017. 19–36 p.
12. Garzón L, Ledo A, Cubells E, Sáenz P, Vento M. Colestasis asociada a la

- nutrición parenteral prolongada en el período neonatal: Posible eficacia del ácido ursodesoxicólico. *An Pediatr.* 2009;70(6):547–52.
13. Feldman AG, Sokol RJ. Recent developments in diagnostics and treatment of neonatal cholestasis. *Semin Pediatr Surg.* 2020;29(4):1–28.
 14. Fawaz R, Baumann U, Ekong U, Fischler B, Hadzic N, Mack CL, et al. Guideline for the evaluation of cholestatic jaundice in infants: Joint recommendations of the North American society for pediatric gastroenterology, hepatology, and nutrition and the European society for pediatric gastroenterology, hepatology, and nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017;64(1):154–68.
 15. Sanjiv H. Patients With Biliary Atresia Have Elevated Direct/Conjugated Bilirubin Levels Shortly After Birth. *Pediatrics.* 2011;128(6):1428–33.
 16. Angelico M, Della Guardia P. Artículo de revisión: complicaciones hepatobiliares asociadas con la nutrición parenteral total. *AP&T.* 2002;14(s2):54–7.
 17. Feldman AG, Sokol RJ. Neonatal Cholestasis: Updates on Diagnostics, Therapeutics, and Prevention. *Neoreviews.* 2021;22(12):e819–36.
 18. Pandita A, Gupta V, Gupta G. Neonatal Cholestasis: A Pandora's Box. *Clin Med Insights Pediatr.* 2018;12(Figure 1):117955651880541.
 19. Tarek M. Alterations in Lipid Metabolism Mediate Inflammation, Fibrosis, and Proliferation in a Mouse Model of Chronic Cholestatic Liver Injury. *Gastroenterology.* 2012;142(1):140–51.
 20. Demir H, Hizal G, Uslu-Kizilkan N, Gürakan F, Talim B, Coşkun T, et al. Serum alpha-fetoprotein levels in neonatal cholestasis. *Turk J Pediatr.* 2013;55(2):152–7.
 21. D'Amato G M, Ruiz N P, Aguirre R K, Gómez Rojas S. Colestasis en pediatría. *31 (4).* 2016;411–2.

22. Servia L, Trujillano J, Rodriguez Pozo A. Factores de riesgo de la disfunción hepática asociada a la nutrición parenteral. *Med Clin EL sevier*. 2009;132(4):123–7.
23. Moreno Villares JM. Nutrición Hospitalaria. En: *Nutrición Hospitalaria*. 2008. p. 26.
24. Clarke FRCS P. Pruebas de función hepática en pacientes que reciben nutrición parenteral. *J Enter Parenter Nutr*. 1991;15(1):54–9.
25. Beuers U, Trauner M, Jansen P, Poupon R. New paradigms in the treatment of hepatic cholestasis: From UDCA to FXR, PXR and beyond. *J Hepatol* [Internet]. 2015;62(S1):S25–37. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2015.02.023>
26. Feldman AG. Neonatal cholestasis: emerging molecular diagnostics and potential novel therapeutics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019;16:346–60.
27. Arenas Villafranca JJ, Guindo Nieto M, Alvaro Sanz E. Effects of cyclic parenteral nutrition on parenteral associated liver dysfunction parameters. *Nutr J*. 2017;16:66.
28. Jensen AR, Goldin AB, Stevens J. La asociación de nutrición parenteral cíclica y disminución de la incidencia de enfermedad hepática colestásica en pacientes con gastrosquisis. *J Pediatr Surg*. 2009;44(1):183–9.
29. Sociedad Española de Neonatología. Nutrición parental en el recién nacido prematuro de muy bajo peso : propuesta de un protocolo de actuación tras la revisión de la evidencia científica. 2017. 1–47 p.
30. Muñóz. C. Avances en el uso de lípidos en nutrición parenteral y enterar. *Acta Pediatrica Costarricense*. 2001.

