



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE HIDALGO
INSTITUTO DE CIENCIAS DE LA SALUD
AREA ACADÉMICA DE MEDICINA

SECRETARÍA DE SALUD DEL ESTADO DE HIDALGO
HOSPITAL GENERAL DE PACHUCA

TEMA

**“PREVALENCIA DE SÌNDROME COLESTÀSICO COMO EVENTO ADVERSO SECUNDARIO
AL USO DE NUTRICIÒN PARENTERAL EN PACIENTES HOSPITALIZADOS EN CUIDADOS
INTENSIVOS NEONATALES EN EL HOSPITAL GENERAL DE PACHUCA”**

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE:
ESPECIALISTA EN PEDIATRÌA

QUE PRESENTA EL MÈDICO CIRUJANO
JOSÈ ANTONIO RODRÌGUEZ DE LOS SANTOS

BAJO LA DIRECCIÒN DE:

DR. MARCO ANTONIO TORRES MORALES
MEDICO ESPECIALISTA EN PEDIATRÌA
PROFESOR TITULAR DEL PROGRAMA DE PEDIATRÌA

MÈDICO ESPECIALISTA JOSELITO HERNÀNDEZ PICHARDO
MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE PEDIATRÌA
ASESOR CLÌNICO

DRA. EN C. MARÌA DEL CARMEN ALEJANDRA HERNÀNDEZ CERUELOS
ASESOR UNIVERSITARIO

DR. EN C. SERGIO MUÑOZ JUÀREZ
ASESOR UNIVERSITARIO

PERIÒDO DE LA ESPECIALIDAD
2013 - 2016
PACHUCA DE SOTO, HIDALGO.

De acuerdo con el artículo 77 del Reglamento General de Estudios de Posgrado vigente, el jurado de examen recepcional designado, autoriza para su impresión la Tesis titulada:

“PREVALENCIA DE SÍNDROME COLESTÁSICO COMO EVENTO ADVERSO SECUNDARIO AL USO DE NUTRICIÓN PARENTERAL EN PACIENTES HOSPITALIZADOS EN CUIDADOS INTENSIVOS NEONATALES EN EL HOSPITAL GENERAL DE PACHUCA”

QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA, QUE SUSTENTA EL MEDICO CIRUJANO:

JOSÉ ANTONIO RODRÍGUEZ DE LOS SANTOS

PACHUCA DE SOTO, HIDALGO; MAYO 2016

POR LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE HIDALGO

M.C. ESP. JOSÉ MARÍA BUSTO VILLAREAL
DIRECTOR DEL INSTITUTO DE CIENCIAS DE LA SALUD DE LA UAEH

M.C. ESP. LUIS CARLOS ROMERO QUEZADA
JEFE DEL ÁREA ACADÉMICA DE MEDICINA

M.C. ESP. NORMA PATRICIA REYES BRITO
COORDINADORA DE ESPECIALIDADES MÉDICAS

DR. EN C. SERGIO MUÑOZ JUÁREZ
ASESOR UNIVERSITARIO

DRA. EN C. MARÍA DEL CARMEN ALEJANDRA HERNÁNDEZ CERUELOS
ASESOR UNIVERSITARIO



POR EL HOSPITAL GENERAL DE PACHUCA DE LA SECRETARÍA DE SALUD DE HIDALGO

DR. FRANCISCO JAVIER CHONG BARREIRO
DIRECTOR DEL HOSPITAL GENERAL DE LA SECRETARÍA DE SALUD

DR. SERGIO LOPEZ DE NAVA Y VILLASANA
DIRECTOR DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN

DR. MARCO ANTONIO TORRES MORALES
MEDICO ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA
PROFESOR TITULAR DEL PROGRAMA DE PEDIATRÍA

DR. JOSELITO HERNÁNDEZ PICHARDO
MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE PEDIATRÍA
ASESOR CLÍNICO



AGRADECIMIENTOS

**MI ESPOSA:
DRA. MARYEN IVET GARCÍA BELTRAN**

Porque gracias a ti soy una persona completamente diferente me enseñaste lo que es la felicidad, me enseñas a superarme, a darme cuenta que los sueños por imposibles que parezcan si uno tiene la mentalidad firme los puede cumplir.

**A MIS PADRES:
PROFR. ANTONIO RODRIGUEZ SANCHEZ
PROFRA. BLANCA LILIA DE LOS SANTOS MORENO**

Porque gracias a ellos seguí en un camino justo y libre, en un camino que me llevó al éxito y que hoy nuevamente cumplo otra etapa más en mi vida.

**A MIS SUEGROS:
DR. JOSE LUIS GARCÍA LOPEZ
PROFRA. DOMINGA BELTRAN MACIAS**

Por su valioso apoyo brindado en la finalización de mi etapa como especialista en Pediatría.

Y gracias a todas aquellas personas que durante mi estancia en el Hospital General de Pachuca, contribuyeron en mi formación como especialista en Pediatría y sobre todo en lograr ser un gran ser humano.

ÍNDICE GENERAL

	Página
I. ANTECEDENTES.....	1
II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	9
III. OBJETIVOS DEL ESTUDIO.....	11
IV. JUSTIFICACIÓN.....	12
V. MATERIAL Y MÉTODOS.....	14
V.I LUGAR DONDE SE REALIZÒ LA INVESTIGACIÒN.....	14
V.II DISEÑO DE ESTUDIO.....	14
V.III DEFINICIÒN DE CASO.....	14
V.IV SELECCIÒN DE LA POBLACIÒN DE ESTUDIO.....	14
V.V DETERMINACIÒN DEL TAMAÑO DE LA MUESTRA.....	15
VI. DEFINICIÒN OPERACIONAL DE VARIABLES Y ESCALA DE MEDICIÒN.....	16
VII. DESCRIPCIÒN GENERAL DEL ESTUDIO.....	20
VIII. ANÀLISIS DE LA INFORMACIÒN.....	20
IX. INSTRUMENTO DE RECOLECCIÒN DE DATOS.....	21
X. ASPECTOS ÈTICOS.....	24
XI. RECURSOS HUMANOS, FÌSICOS Y FINACIEROS.....	24
XII. RESULTADOS.....	25
XIII. DISCUSIÒN.....	37
XIV. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.....	41
XV. GLOSARIO.....	43
XVI. BIBLIOGRAFÌA.....	45

I.- ANTECEDENTES.

La Nutrición Parenteral (NP) es la administración intravenosa de soluciones hipertónicas, la cual se usa en la práctica médica como un medio de proveer nutrición temporal a aquellos pacientes cuyo tracto gastro-intestinal no puede cumplir en forma satisfactoria con los requerimientos nutricionales. Para esto se recurre al uso combinado de soluciones hipertónicas de aminoácidos y de calorías no nitrogenadas; como dextrosa y lípidos, junto con electrólitos, vitaminas y minerales en las concentraciones adecuadas para lograr un balance de nitrógeno positivo ^(1,3).

La NP se ha indicado en el recién nacido para corregir o prevenir desnutrición, cualquiera que sea la causa, desde el momento en que un aporte enteral óptimo no puede realizarse. El campo de sus indicaciones se ha ampliado durante los últimos años, sin embargo, debido a los riesgos que conlleva, en particular cuando la nutrición parenteral se prolonga durante varias semanas, deben ser cuidadosamente consideradas. Los trabajos de Dudrick y cols., en EU. A finales de los años sesenta permitieron el desarrollo de la nutrición parenteral ⁽¹⁾.

Se debe de iniciar NP en las primeras horas de vida, si la estabilidad hemodinámica del paciente lo permite, procurando alcanzar pronto niveles de nutrientes similares a los valores intraútero para un feto normal con la misma edad postconcepcional. El 20% de los Recién Nacidos Pretérminos (RNPT) presentan en el periodo de desarrollo un peso, longitud y perímetro cefálico 2 o más desviaciones estándar por debajo de los estándares intrauterinos y son niños que tienen una talla disminuida en relación a su potencial de crecimiento. Si el peso al nacimiento se recupera rápido (aunque quedara por dilucidar las posibles consecuencias en la edad adulta en relación con el desarrollo de patología cardiovascular) aumentan las posibilidades de alcanzar un crecimiento lineal, una composición corporal y un desarrollo psicomotor cercanos a los márgenes normales en niños nacidos a término ^(1, 3,8).

El rápido desarrollo de la nutrición parenteral ha resultado en un progreso en el tratamiento de varias enfermedades y simultáneamente en la resolución de problemas, metabólicos y nutricionales ⁽²⁾.

En un principio la NP en recién nacidos era esencialmente igual a la de los niños, sin embargo algunos científicos razonaron que el neonato requería y metabolizaba diferente los nutrimentos. La NP está indicada cuando el tracto gastrointestinal no funciona o es insuficiente la dieta enteral administrada ⁽³⁾.

En el recién nacido el objetivo de la NP es permitir que en su fase postnatal tenga un crecimiento semejante al de la gestación, considerando que la alimentación enteral se ve limitada por presentar un desarrollo insuficiente en los reflejos de succión, deglución, inmadurez digestiva, inadaptación de sus respuestas hormonales, gastrointestinales y disminución en su capacidad de absorción. Consiguiendo de manera óptima el cubrir las necesidades energéticas y asegurar un crecimiento y composición corporal normales sin ocasionar trastornos metabólicos u otras complicaciones ⁽⁴⁾.

La NP neonatal se sujeta a los principios fundamentales de la nutrición humana (debe ser completa, equilibrada, suficiente y adecuada), los principales componentes de nutrientes en recién nacidos son cantidades adecuadas de nutrientes esenciales a través de la ruta parenteral principalmente de glucosa, lípidos, aminoácido, vitaminas, electrolitos, minerales y elementos traza ⁽⁵⁾.

Aunque esta técnica puede ser una medida que salva vidas humanas, es potencialmente peligrosa en manos de personal no entrenado en su uso apropiado. La experiencia clínica con esta terapia ha demostrado que las técnicas involucradas no son difíciles, pero sí requiere de atención precisa y detallada, constante observación y controles. Las complicaciones serias y aún fatales pueden dividirse en 2 categorías: las relacionadas con sepsis y las metabólicas ^(4,6).

La NP prolongada se asocia con complicaciones que afectan el sistema hepatobiliar tales como síndrome colestásico, colelitiasis, esteatosis así como desordenes en el metabolismo de la glucosa o deficiencias específicas y toxicidad a componentes de la preparación ⁽⁶⁾.

En los niños el síndrome colestásico es la patología que más se asocia a la NP y puede progresar a falla hepática siendo su fisiopatología parcialmente conocida y su etiología multifactorial ⁽⁶⁾.

El síndrome colestásico asociado a Nutrición Parenteral se define como un aumento del valor de bilirrubina directa (BD) superior a 2 mg/dl, o del 15% del total de bilirrubina, de enzimas biliares o de aminotransferasas (gama glutamil transpeptidasa a niveles mayores de 200UI/l) en pacientes con nutrición parenteral de más de 5 días de duración tras descartar otras causas de colestàsis .Su incidencia es variable y está en relación con diversos factores, entre los que destacan la inmadurez y el peso al nacimiento. Por tanto, es más frecuente cuanto menor es la edad de gestación y menor es el peso al nacimiento. Asimismo, la duración es un factor decisivo, de modo que la incidencia de colestàsis aumenta exponencialmente a partir de las 2 semanas de nutrición parenteral exclusiva

Otros factores etiológicos de menor relevancia son las infecciones, la oxidación de los complejos multivitamínicos o la cirugía intestinal ^(1,7).

Los prematuros en los que se desarrolla síndrome colestásico tienen un riesgo elevado de desarrollo de complicaciones hepáticas graves como cirrosis, enfermedad terminal hepática y las complicaciones derivadas; los pacientes más susceptibles son los grandes prematuros y aquéllos con síndrome de intestino corto debido a la dificultad para administrar una nutrición enteral total efectiva ⁽⁷⁾.

El síndrome colestásico se caracteriza por la presencia de hiperbilirrubinemia conjugada y la retención de todas las sustancias normalmente excretadas en la bilis. La excreción biliar depende de un sistema hepatobiliar intacto, los constituyentes del plasma, transporte transhepático, el proceso metabólico y un mecanismo de secreción biliar activo. Una aberración en alguno de estos procesos podría manifestarse como colestàsis ⁽⁷⁾.

Los neonatos demuestran un desarrollo postnatal de los procesos involucrados en el metabolismo de ácidos biliares y de transporte, que aunados a la NP puede complicarse desarrollando colestàsis, sobre todo en el recién nacido de bajo peso. La frecuencia de la complicación hepática asociada a NP varía en un 40-60% en aquellos pacientes que la requirieron por tiempo prolongado ⁽⁸⁾.

Se reportan variaciones en la frecuencia por diferencias presentadas en la población estudiada (edad gestacional), definición de disfunción hepática (valores bioquímicos o histológicos), composición de la NP, duración de la administración de NP, condiciones médicas o quirúrgicas de los pacientes ⁽⁹⁾.

La frecuencia de colestàsis se incrementó con la administración prolongada de NP ocurriendo en un 35% en RN que recibieron NP por lo menos por 2 semanas incrementando a 58 y 75% al recibirla por un periodo de 30 y 90 días respectivamente, y la presentaron todos los lactantes que la recibieron por más de 180 días⁽⁹⁾.

Drongowski *et al*/ encontraron una frecuencia de 15% en aquellos que recibieron NP por lo menos una semana ⁽¹⁰⁾. Touloukian encontró una frecuencia de 43 % en RN de término que recibieron NP por un periodo de 19 a 75 días (media 49.6 +-7 días) incrementando a un 67% en recién nacidos prematuros ⁽¹¹⁾.

El uso prolongado de NP puede llevar a disfunción hepática grave y progresar a falla hepática irreversible ⁽¹²⁾.

La elevación de las enzimas hepáticas puede presentarse de manera temprana sin reflejar disfunción hepática significativa ⁽¹³⁾.

La colestàsis secundaria al síndrome colestàsico, se asocia con incremento de los niveles séricos de bilirrubina directa aún en la presencia o ausencia de ictericia dependiendo de su gravedad. La elevación progresiva de los niveles séricos de bilirrubinas asociada a ictericia persistente denota un riesgo alto de mortalidad ^(14,15).

En un estudio de Ginn-Pease se reporta una mortalidad del 31% en neonatos quirúrgicos que presentaron colestàsis asociada a la NP comparado con un 3% en aquellos sin colestàsis ⁽¹⁶⁾.

Las anormalidades bioquímicas comúnmente encontradas son la elevación sérica de fosfatasa alcalina, bilirrubinas y glutamil transpeptidasa y los valores pueden volver a la normalidad después de un periodo de 1 a 4 meses de suspender la NP ^(9, 14, 17,18).

La privación de nutrientes en la luz disminuye la circulación entero hepática de ácidos biliares y disminuye la producción de hormonas gastrointestinales, que se estimulan habitualmente con la ingesta oral, como son la colecistoquinina, la secretina, la gastrina y el glucagón, estimulantes del flujo biliar ^(13,14).

Se reporta una incidencia de colestàsis del 50%, 18% y 7% en niños con peso al nacimiento menor de 1000g, 1000 a 1500gr y 1500 a 2000g respectivamente ⁽¹⁹⁾.

De acuerdo a la edad gestacional la frecuencia fue de 1.4, 5.3 y 13.7% en infantes con una edad gestacional de 36, entre 32 y 36 y menos de 32 semanas de gestación respectivamente ^(20, 21,22).

En un estudio que se realizó en el Hospital 20 de noviembre en México durante un periodo de 3 años se encontró que de 245 neonatos pretérmino, 170 recibieron nutrición parenteral; y de estos ocho pacientes desarrollaron colestàsis encontrándose así una prevalencia de 6.9 casos por cada 100, en contraste con un 2.3% reportado en la bibliografía en Europa. El promedio de días de ayuno fue 23.5 ± 14.1 ; la colestàsis se observó a los 16.5 ± 3.2 días de vida. La cifra máxima de bilirrubina directa fue de 7.6 ± 3.6 . El tiempo de resolución fue de 42 ± 21.2 días. La cifra promedio de

aspartato- aminotransferasa fue de 107.5 ± 37.5 y de alanina-aminotransferasa 71.4 ± 25.4 . Han Hiesh y sus colaboradores, al igual que otros investigadores, coinciden que además de la prematuréz, un promedio de ayuno prolongado de 14 días se ha catalogado un factor importante, así como la sepsis neonatal. Así mismo se ha observado prevalencia de acuerdo al genero la cual se reporta mayor en pacientes femeninos con una diferencia de 1.7-1.4 en masculinos, en México la relación del sexo femenino contra el masculino es de 1.4:1 (23).

En los primeros días de uso de nutrición parenteral deben controlarse el pH, la glucemia (glucosuria si glucemia > 120), el calcio (total o iónico), el fósforo, el sodio, el potasio y el cloro en sangre. Estos parámetros, salvo el fósforo, se obtienen en una gasometría. En los prematuros extremos y aquellos con restricción de crecimiento con peso menor de 1.500 g vigilar la fosforemia en la primera semana de vida. En niños con afectación renal o hepática se recomienda hacer perfil hepatorenal a las 48 horas del comienzo de la NP. En las nutrición parenteral de más de una semana, realizar perfil hepatorenal (entre los que se encuentran ALT, fosfatasa alcalina, bilirrubinas totales, BUN, creatinina, relación urea- creatinina, fosforo, colesterol, proteínas totales, albumina, globulina y relación albumina y globulina) con triglicéridos (laboratorio de urgencias) a los 7 y 14 días y valorar individualmente otras pruebas (PCR, hemograma investigación de infección por candidas o bacterias, etc.). La glucemia debe vigilarse siempre que haya cambios en los aportes, siempre que haya algún cambio clínico en el estado del neonato y cada tres días en las parenterales prolongadas (24).

La sepsis se ha mencionado como un posible factor de riesgo en la etiología de la colestàsis y se ha mencionado como una complicación común de la infusión de NP (25).

El mecanismo por el cual la sepsis induce a la colestàsis es desconocido y se asocia a efectos tóxicos de endotoxinas y/o lipopolisacàridos en el sistema hepatobiliar (25, 26,27).

Generalmente se relaciona con la migración microbiológica a través del catéter venoso (29,30) aislándose con frecuencia bacterias Gram negativas (*E. coli*) (28).

La ictericia y elevación de enzimas hepáticas resuelve después de tratamiento con antibióticos sistémicos (30, 31,32).

Beath reporta que incrementa la colestàsis asociada a NP en un 30% en aquellos pacientes que presentan episodios recurrentes de sepsis ⁽³³⁾.

La estasis biliar también predispone a la sepsis ^(33,34). Se conoce desde hace tiempo que las infecciones bacterianas y fúngicas se asocian a colestàsis. En una serie de recién nacidos con NP a causa de una intervención quirúrgica abdominal, los episodios de sepsis se asociaron con un aumento en los niveles de bilirrubina en un 30%. La sepsis causa una respuesta inflamatoria en el hígado por la liberación de citoquinas pro inflamatoria 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 recientemente que las infecciones se asocian con el desarrollo de fibrosis hepática en niños que reciben NP de forma precoz y prolongada, con independencia de la duración de la NP, del modo de administración y de la enfermedad de base ⁽³⁴⁾.

La presencia de alimento en el intestino causa estimulación y liberación de enzimas y hormonas que ayudan a mantener un balance fisiológico entre el sistema gastrointestinal y hepatobiliar ⁽³⁵⁾.

La colecistocinina (CCK) es un péptido que es secretado en duodeno en respuesta al alimento, lo que ocasiona contracción de vesícula biliar, relajamiento del esfínter de Oddi, incrementando el flujo biliar y estimulación de la motilidad intestinal, ^(36,37,38) la CCK puede prevenir el sobre crecimiento y reducir la translocación bacteriana, ⁽³⁸⁾ la reducción de dicho péptido se ve en los recién nacidos prematuros quienes dependen de NP comparados con infantes con alimentación enteral, favoreciendo la estasis biliar. Por lo que se observa mayor distensión vesicular en pacientes que recibieron NP que en los que recibieron alimentación enteral ⁽³⁹⁾.

El tracto gastrointestinal sirve como barrera para prevenir multiplicación bacteriana y toxinas que pueden afectar a nivel multiorgánico la cual puede estar disminuida por un tránsito lento, así mismo se produce una atrofia de las vellosidades favoreciendo la sobrepoblación bacteriana, disminuyendo los niveles de Inmunoglobulina A intestinal e incrementando la producción de citocinas hepatotóxicas ⁽⁴⁰⁾.

El síndrome de intestino corto se caracteriza por una falla intestinal asociada con malabsorción y anormalidades metabólicas después de una resección amplia de intestino delgado ⁽⁴¹⁾ requieren por lo tanto de NP prolongada (más del 75% del intestino es resecado) y la mortalidad se asocia con fibrosis hepática, colestàsis y falla hepática en estos pacientes ^(42, 43, 44,45).

Los factores que predisponen la muerte de estos pacientes incluyen reducción de intestino funcional, sobre crecimiento bacteriano y larga duración de NP ^(46, 47).

La administración de una fuente de energía no balanceada en forma de aminoácidos, dextrosa y lípidos de manera individual o combinada, puede contribuir a disfunción hepática ⁽⁴⁸⁾.

Las anormalidades son el resultado de alteraciones en la relación insulina-glucagón en la circulación portal resultando hiperinsulinemia que causa que la glucosa se convierta en grasa en el hígado, favoreciendo la presencia de esteatosis la cual es poco común en los niños ^(49,50). Son conocidos como un potencial colestásico. Sin embargo la incidencia de colestàsis puede no encontrarse significativamente alta en niños con altos niveles de proteínas. La colestàsis puede ocurrir en la fase de suplementación inadecuada de proteínas. La noción que los aminoácidos pueden causar efecto tóxico al hígado; fue sugerido en un reporte de Grant *et al* ^(51, 52,53).

Las alteraciones también pueden ser relacionadas con la toxicidad o deficiencia de aminoácidos específicos como exceso de metionina, deficiencia de cisteína y triptófano y productos de degradación como causantes de colestàsis, la explicación es que alteran el flujo canalicular y permeabilidad de la membrana o tener un efecto directo sobre la membrana canalicular favoreciendo acumulación de ácidos biliares hepatotóxicos ⁽⁵²⁾.

Coenh y colaboradores mostraron que las soluciones hidrolizadas y los cuatro aminoácidos esenciales (glicina, leucina, tironina e isoleucina) causan anormalidades en la actividad de las transaminasas sugiriendo que estas soluciones y los aminoácidos individuales pueden causar daño hepático ⁽⁵³⁾.

Touloukian y colaboradores han sugerido que estas deficiencias podrían interferir con una formación normal de sales biliares resultando en colestàsis ⁽¹¹⁾.

La utilización del intralipid al 10% como al 20% sugiere desarrollo de colestàsis ya que se ha reportado que existe almacenamiento de pigmentos lipídicos en el sistema retículo endotelial y células hepáticas en pacientes que han recibido esta solución ⁽⁵³⁾.

También hay que tomar en cuenta las deficiencias nutricionales es así como la taurina aminoácido derivado de la cisteína participa en la conjugación de los ácidos biliares. La carnitina deriva de lisina

y metionina cuya principal función es la de transportar ácidos grasos de cadena larga a través de la membrana mitocondrial para oxidación y generación de ATP.

El magnesio es un mineral con el que se suplementa la NP el cual se elimina por la bilis y puede acumularse en pacientes con colestàsis ⁽⁵³⁾.

Otras condiciones como son las reacciones de hipersensibilidad, el estado hiperosmolar, la deshidratación hiperosmolar, la obstrucción intestinal, hiperamonemia, la deficiencia de ácidos grasos esenciales, la hipoxia crónica, la toxicidad pulmonar por oxígeno y el uso crónico de catéter venoso central se han mencionado como posibles factores etiológicos. Aunque estas condiciones pueden ser importantes en casos aislados o en combinación con otros factores como la prematuridad la duración de infusión de proteína ⁽⁵³⁾.

Existen también estudios que han reportado factores como la asfixia, prematurez y falla cardiocirculatoria implicada en la patogénesis de colestàsis. La colestàsis explicada por hipoxia-isquemia hepática causada por estrés perinatal y favorecido por una distribución de flujo umbilical a través del conducto venoso y desviación hacia el hígado. El proceso de secreción biliar el cual esta insuficientemente desarrollado en el neonato, puede también ser dañado por la hipoxia hepática. Además, la colestàsis puede ser explicada por daño canalicular biliar o alteración en el conducto biliar que ocurre durante la hipoxia-isquemia hepática ⁽⁵²⁻⁵³⁾.

Algunos fármacos pueden actuar sobre el citocromo P450 hepático y ser causa de toxicidad. Y esta estar asociada a colestàsis. Otros pueden causar toxicidad directa. La lista de posibles fármacos es amplia entre los que destacan: inhibidores de la bomba de protones, antiinflamatorios no-esteroides, antibióticos como la claritromicina o la eritromicina, benzodiazepinas, ondansetron, inmunomoduladores ⁽⁵³⁾.

II.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El Hospital General de Pachuca es un hospital de concentración en el estado de Hidalgo, que durante el año 2014 se reportaron aproximadamente 2797 nacimientos de los cuales el 9.8% fueron prematuros entre 28 y 36 semanas de gestación, mismos que un 45% tuvieron indicación de ser ingresados al área de unidad de cuidados intensivos neonatales, encontrándose que el 85% de dichos pacientes requirió nutrición parenteral por más de 5 días, pero no se encuentran registros de los principales factores de riesgo asociados, que identifique grupos de edad más susceptibles para el desarrollo de Colestásis durante la utilización de NP en neonatos.

El tipo de pacientes que se ingresan a las área de terapia intensiva neonatal son recién nacidos prematuros, con patologías quirúrgicas o en estado crítico, y está descrito que existen diferentes tipos de complicaciones de las cuales la colestásis es una de las que mayor repercusión a largo plazo puede tener en el paciente por una inmadurez funcional y anatómica que los hace susceptibles a enfermedades hepáticas clínicamente manifestadas como ictericia.

Adversos y complicaciones son frecuentes. Estas complicaciones nos obligan a limitar su uso y con ello a administrar una inadecuada nutrición de los pacientes que lo requieren.

No tenemos estudios en este hospital que describan la prevalencia de esta complicación que nos permita tomar medidas precautorias o para limitar el daño en los pacientes que presenten mayores factores de riesgo para el desarrollo de Colestásis asociados al uso de nutrición parenteral.

En el Hospital General de Pachuca, no existe un área específica acondicionada para la preparación de la NP, se cuenta con el apoyo de una empresa especializada en práctica segura para las formulaciones de Nutrición Parenteral (SAFE) que nos muestre normas de manejo similares en todos los pacientes, sin embargo cada tratamiento es individual, con una vigilancia estricta de las condiciones clínicas y bioquímicas del paciente y soluciones parenterales con nutrientes apropiados para los recién nacidos. Por lo anterior se considera que son múltiples los factores de riesgo que causan este problema y que sean estos difícilmente modificables, pero que podríamos identificar a los pacientes que tengan los mayores riesgos de daño hepático y con esto establecer tratamientos oportunos o alternativos para evitar mayor daño

Es preocupante ver como a nivel nacional se observa una prevalencia mayor que la que se muestra a nivel mundial, por lo que sí es un problema importante el ser descrito en nuestro hospital, ya que la mayor parte de la población pediátrica que se atiende son neonatos y que como se ha visto el 85% de ellos requiere el uso de NP.

Por lo anterior se planteó la siguiente pregunta de investigación:

¿Cuál es la Prevalencia de síndrome colestásico con el uso de mezclas de nutrición parenteral total en la Unidad de cuidados intensivos neonatales del Hospital General de Pachuca en el periodo 1 de marzo 2013 a 1 de marzo 2015?

III.- OBJETIVOS DEL ESTUDIO

III.I.- OBJETIVO GENERAL:

Determinar la prevalencia de Síndrome Colestásico en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN) en el Hospital General Pachuca como evento adverso asociado al uso de Nutrición Parenteral (NP).

III.II.- OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- Determinar la prevalencia de Síndrome Colestásico en pacientes que utilizaron Nutrición Parenteral (NP) durante el periodo 1 de marzo 2013 al 1 de marzo 2015 en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN).
- Reconocer las características clínicas más comunes de los pacientes que desarrollaron síndrome colestásico durante su estancia hospitalaria.
- Analizar las indicaciones de NP encontradas en la revisión de expedientes clínicos de pacientes que fueron hospitalizados en área de UCIN.
- Conocer los componentes de NP que se asocian más frecuentemente al desarrollo de síndrome colestásico en pacientes hospitalizados en la UCIN.

IV.- JUSTIFICACIÓN

Los beneficios que se han mostrado con el uso de la nutrición parenteral no han estado exento de efectos adversos y complicaciones de diversa índole tanto relacionadas a las preparaciones de las mezclas de nutrición parenteral o así mismo como asociadas a la colocación de catéter endovenosos centrales. Estas complicaciones obligan a limitar su uso y con ello a administrar una inadecuada nutrición de los pacientes que lo requieren con una vigilancia estrecha de la composición de la misma.

En el Hospital General de Pachuca, no existe un servicio de NP específico, se cuenta con el apoyo de una empresa especializada en práctica segura para las formulaciones de NP (SAFE), que nos muestre normas de manejo similares en todos los pacientes, sin embargo cada tratamiento es individual, con una vigilancia estricta de las condiciones clínicas y bioquímicas del paciente y soluciones parenterales con nutrientes apropiados para los recién nacidos. Por lo anterior se considera que son múltiples los factores de riesgo que causan este problema y que sean estos difícilmente modificables, pero que podríamos identificar a los pacientes que tengan los mayores riesgos de daño hepático y con esto establecer tratamientos oportunos o alternativos para evitar mayor daño.

En nuestro estudio se dieron a conocer con los resultados las medidas necesarias a tomar de acuerdo a cada paciente, así mismo es importante también involucrar un servicio de nutrición pediátrica y en su caso un servicio de gastroenterología pediátrica quien de igual forma deba dar las recomendaciones necesarias de acuerdo a la patología en tratamiento y con esto ofrecer una atención de calidad a nuestro servicio de cuidados intensivos neonatales. Se podrán crear nuevas ideas y conceptos del uso de NP en nuestros jóvenes estudiantes y residentes en preparación en el área de Pediatría.

La afectación hepática relacionada con la nutrición parenteral es un problema importante con su incidencia más amplia del 50% en pacientes menores de 1 kg, que requieren nutrición parenteral durante un tiempo prolongado y en los recién nacidos en quienes requieren de cuidados y procedimientos más delicados, que requiere de ser estudiada y de ver los factores de riesgo que presentaron los pacientes que la desarrollaron, para así tomar las medidas necesarias previo al inicio de una NP y posteriormente vigilar de manera estrecha las alteraciones por laboratorios que nos indiquen la necesidad de iniciar la terapéutica adecuada como se menciona en nuestro estudio el uso temprano de ácido ursodesoxicólico, mismos que en un momento dado puede ser objeto

nuevamente de estudio para valorar la funcionalidad de dicho medicamento en los pacientes que han sido candidatos a utilizarlo y de igual forma observar a largo plazo si se encuentra alteración alguna con el uso del mismo.

Fue conveniente mediante este estudio demostrar cual es la prevalencia de colestàsis como complicación del uso de NP en nuestro hospital, para que en el futuro su uso sea aún más racional, nuestra población de estudio se verá beneficiada ya que podremos evitar las consecuencias graves a nivel hepático, y con ello mejorar su calidad de vida, si bien es cierto es muy preocupante la expresión clínica de ictericia en los pacientes con colestàsis, sobre todo en los padres, con esto se lograra así mismo evitar dicho impacto que se causa en ellos, ya que muchos de los padres considera un signo de muy mal pronóstico cuando en realidad una vez descartado patologías hepáticas degenerativas, esta es considerada un signo de pacientes con incremento del nivel de bilirrubinas, por lo que no solo vamos a mejorar la atención de los recién nacidos sino también la actitud que los padres muestran hacia el personal de salud al ofrecer un mejor servicio.

Si bien se reconoce a nivel mundial la incidencia y las complicaciones con el uso de NP en recién nacidos y pacientes en UCIN, no contamos con registros de los principales factores de riesgo en nuestro hospital, así como un sistema que identifique grupos de edad más susceptibles para el desarrollo de colestàsis durante la utilización de NP, creemos conveniente demostrar la prevalencia con la cual se cuenta en el Hospital General de Pachuca, ya que es necesario identificar las principales causas y/o factores relacionados a este síndrome con el fin de aumentar la calidad de atención en este tipo de pacientes

V.- MATERIAL Y MÉTODOS

V.I.- LUGAR DONDE SE REALIZÒ LA INVESTIGACIÓN:

El estudio se realizó con base a los datos del expediente clínico de los recién nacidos prematuros que fueron hospitalizados en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales en el Hospital General de Pachuca; el cual corresponde a una institución de segundo nivel de atención médica que es el centro de referencia de la Secretaría de Salud del Estado de Hidalgo, donde se reciben pacientes provenientes de la unidad de toco cirugía, con un promedio de 380 ingresos al año, hijos de embarazadas referidas de diferentes partes del Estado de Hidalgo y de Estados vecinos (Puebla, estado de México, Veracruz, Tlaxcala y San Luis Potosí).

V.II.- DISEÑO DE ESTUDIO:

Se realizó un estudio transversal, descriptivo, observacional, de tipo retrospectivo realizado en un solo centro.

V.III.- DEFINICIÓN DE CASO:

Los pacientes que se ingresaron a la unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN) en el Hospital General Pachuca y que durante su estancia se reporte síndrome colestásico asociado al uso de Nutrición parenteral (NP) fueron objeto de estudios por medio de la revisión de su expediente clínico.

V.IV.- SELECCIÓN DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO

Criterios de Inclusión:

1. Expedientes de recién nacidos de 28 semanas a 42 semanas de edad gestacional ingresados al área de UCIN del Hospital General de Pachuca en el periodo 1 de marzo 2013 a 1 de marzo 2015.
2. Expediente de pacientes que ameritaron uso de NP con un promedio mínimo de uso de 5 días de NP.

3. Expedientes de pacientes que desarrollaron síndrome colestásico durante el uso de NP en la UCIN.

Criterios de exclusión

1. Recién nacidos que presentaron alteraciones anatómicas detectadas desde el nacimiento que condicionaron alteración en el metabolismo hepático.
2. Recién nacidos que desarrollaron síndrome colestásico previo al inicio de NP en la UCIN.
3. Recién nacidos que desarrollaron síndrome colestásico asociado a uso de medicamentos.

Criterios de eliminación

1. Expedientes que se encontraron con información incompleta.
2. Expedientes que no se encontraron en área de Archivo Clínico.

V.V.- DETERMINACIÓN DEL TAMAÑO DE LA MUESTRA

Durante un período de 2 años que abarcó del 1 de marzo de 2013 al 1 de marzo de 2015, en el cual se ingresaron a 305 pacientes en el área de UCIN, según datos que figuran en Archivo de Expedientes, se realizó una revisión de expedientes para ingresar al estudio a todos los recién nacidos que durante su estancia en área de UCIN con edad gestacional de 28 a 42 semanas hayan desarrollado síndrome colestásico asociado a NP y que cumplieron con los criterios de inclusión para conseguir los objetivos que se mencionaron previamente. Por lo anterior se obtuvo una muestra no probabilística por conveniencia.

VI.- DEFINICIÓN OPERACIONAL DE VARIABLES Y ESCALAS DE MEDICIÓN

<i>Variable</i>	<i>Definición conceptual</i>	<i>Definición operacional</i>	<i>Escala de medición</i>	<i>Fuente</i>
<i>Síndrome Colestático</i>	Aumento del valor de bilirrubina directa (BD) superior a 2 mg/dl, o aumento del 15% del total de la bilirrubina, de enzimas biliares o de aminotransferasas (gama glutamil transpeptidasas a niveles mayores de 200 UI/L.)	Diagnostico que se presenta posterior a los 5 días en pacientes que están recibiendo NP	<i>Cuantitativa continua</i>	<i>Expediente</i>
<i>Edad de ingreso</i>	Tiempo transcurrido desde el nacimiento de un individuo	Se registrara la edad en días que tenía el paciente a su ingreso a la UCIN, si el ingreso fue en las primeras 24 horas de vida se consideró como su primer día	<i>Cuantitativa discreta</i>	<i>Expediente</i>
<i>Sexo</i>	Características biológicas de un individuo que lo clasifica en hombre o mujer.	Se registrara si el paciente pertenece al género masculino, femenino o indiferenciado, de acuerdo a las características de los genitales externos	<i>Cualitativa Dicotómica.</i>	<i>Expediente</i>
<i>Edad gestacional (semanas)</i>	Duración del embarazo calculada desde el primer día de la última menstruación normal hasta el nacimiento.	Se recabará la edad de gestación del paciente, la cual se evalúa por el método de Ballard o Capurro, se registrara en semanas y se tomará del expediente clínico.	<i>Cuantitativo discreta</i>	<i>Expediente</i>

Asfixia	Disminución del aporte de oxígeno a las células, dicho acontecimiento puede aparecer en cualquier momento de la vida del recién nacido	Se registrara si el recién nacido presentò hipoxia antes, durante o después del nacimiento.	Cualitativa dicotòmica	Expediente
Motivos de ayuno	Etiología de la privación del consumo de alimentos	Motivo que originó conlleva a un periodo de suspender la vía enteral, se registró en unidad de tiempo	Cualitativa categórica	Expediente
Tiempo de ayuno	Tiempo transcurrido de la privación de alimentos	Periodo en el cual se suspende la vía enteral, se tomara del expediente clínico. Medido en días	Cuantitativa	Expediente
Tipo de alimentación	leche modificada en su composición química, física y en sus características organolépticas, para adaptar el producto a las necesidades de los lactantes y niños en la primera infancia.	Tipo de fórmula que se utiliza al inicio de la alimentación enteral en el paciente.	Cualitativa categórica	Expediente
Forma de inicio de la vía enteral	Momento en el que se inicia la vía enteral en forma de estímulo y/o alimentación	Se registrará en cantidad, se tomará del expediente clínico	Cuantitativa continua	Expediente

Composición de la NP. (lípidos, carbohidratos y aminoácidos)	Tipo y concentración de lípidos, aminoácidos, carbohidratos y electrolitos los cuales forman la NP.	Considerando el tipo y concentración de lípidos, aminoácidos, carbohidratos y electrolitos, la cual se medirá en gramos, porcentaje, se obtendrá del expediente clínico.	Cuantitativa continua	Expediente
Indicación de NP	Motivo de administración de nutrientes directamente en el torrente circulatorio	Se buscare patología asociada donde el tracto gastrointestinal no pueda ser usado o la dieta enteral usada es insuficiente.	Cualitativa categórica	Expediente
Inicio de NP	Tiempo en el que se inicia el aporte de NP	Se medirá en días de vida extrauterina.	Cuantitativa continua	Expediente
Duración de NP	Periodo durante el cual se utilizara NP	Se medirá en unidad de tiempo, se obtendrá del expediente clínico.	Cuantitativa continua	Expediente
Vía de administración de NP	Se refiere al acceso venoso por el cual se administra la NP, siendo esta una vena periférica o una central	Se indagara el acceso venoso por el cual se administra la NP.	Cualitativa	Expediente
Niveles de bilirrubinas	Trastorno de la excreción de bilis que dan como resultado retención de bilirrubina conjugada, ácidos biliares y otros componentes de la bilis	Se registrará la concentración sérica de bilirrubina directa previa al inicio de NP, durante el uso de NP y posterior al mismo, se medirá con parámetros clínicos y de laboratorio.	Cuantitativa continua	Expediente

Sepsis	Síndrome clínico caracterizado por signos sistémicos de infección, acompañado de bacteriemia en el primer mes de vida	Se registrará si el paciente presentó infección durante su estancia hospitalaria. Se considerará como sepsis la presencia de hipertermia o hipotermia, taquicardia, evidencia de infección y por lo menos uno de los siguientes signos de inicio de disfunción orgánica: estado mental alterado, hipoxemia, pulsos débiles o incremento del lactato sérico	Cualitativa	Expediente
Estancia en la UCIN	Cada uno de los días que esta el enfermo en el hospital.	Se registrarán los días totales de hospitalización en la unidad de cuidados intensivos neonatales.	Cuantitativa	Expediente.

VII.- DESCRIPCION GENERAL DEL ESTUDIO

Se realizó un estudio analítico, transversal, descriptivo y retrospectivo, para identificación de la prevalencia de síndrome colestásico en recién nacidos durante la utilización de NP en el servicio de UCIN en el Hospital General de Pachuca.

Se tomaron en cuenta a todos los recién nacidos que nacieron en el Hospital General de Pachuca, que por alguna razón requirieron apoyo con NP vía central o periférica por más de 5 días.

En un periodo de 2 años, se identificaron a los pacientes que según los registros cuentan con datos suficientes para el diagnóstico de síndrome colestásico de los cuales se obtuvieron los datos que conciernen a nuestro estudio.

Se recolectaron los datos de los pacientes por medio del expediente clínico a través de una hoja especial (Anexo 1). Se recabó los resultados de laboratorios, incluidos pruebas de función hepática previo al desarrollo de síndrome colestásico y verificaron si estos llegaron a un nivel normal para su edad durante su estancia hospitalaria.

VIII.- ANALISIS DE LA INFORMACION

Las variables que se analizaron en el estudio y los datos que se obtuvieron se analizaron por medio de una estadística descriptiva (Prevalencia, porcentaje, promedio, etc.) utilizando un programa computacional para mayor apoyo en su caso con el programa estadístico.

En base al sexo del paciente se realizó la búsqueda de porcentajes para analizar que sexo tenía mayor predominio en esta patología en el Hospital General de Pachuca.

Se obtuvo las mediciones de mediana, moda y desviación estándar con las variables asociadas a las semanas de gestación, edad del paciente al momento del diagnóstico y sobre todo con los niveles de bilirrubinas, tanto de tipo directa como de tipo indirecta.

Las variables en las que se cuenta con categorías, se hicieron mediciones de porcentajes, media, mediana, moda así como desviación estándar de la población estudiada.

Todo ello con el apoyo de nuestro instrumento de recolección de datos así como del programa estadístico anteriormente mencionado.

IX.- INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS
HOSPITAL GENERAL DE PACHUCA
SERVICIO DE PEDIATRÍA MÉDICA
UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS NEONATALES

PREVALENCIA DE SÍNDROME COLESTÁSICO COMO EVENTO ADVERSO
SECUNDARIO AL USO DE NUTRICIÓN PARENTERAL EN PACIENTES
HOSPITALIZADOS EN CUIDADOS INTENSIVOS NEONATALES EN EL HOSPITAL
GENERAL DE PACHUCA.

DATOS DEL PACIENTE EN ESTUDIO:
NOMBRE DEL PACIENTE (INICIALES):
FECHA DE NACIMIENTO:

	RESPUESTAS Y CODIFICACION	RESULTADO
SEXO DEL PACIENTE	1) MASCULINO 2) FEMENINO	
SEMANAS DE GESTACION AL NACIMIENTO		
EDAD AL MOMENTO DEL DIAGNOSTICO		
APGAR AL NACIMIENTO AL MINUTO DE VIDA	1)7-10 2)4-6 3)< 3	
¿PRESENTÒ ASFIXIA AL NACIMIENTO?	1) SI 2) NO	
DIAS DE AYUNO		
MOTIVO DE AYUNO (SEGÚN EXPEDIENTE CLÍNICO)	1) Alteraciones hemodinámicas 2) Asfixia al nacimiento 3) Paro cardiorrespiratorio 4) Sangrado gastrointestinal 5) Prematurez 6) Evento postquirúrgico	
MOTIVO DE INICIO DE NP (SEGÚN EXPEDIENTE CLÍNICO)	1) Ayuno prolongado 2) Prematurez 3) Peso bajo 4) Asfixia perinatal	

INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS
HOSPITAL GENERAL DE PACHUCA
SERVICIO DE PEDIATRÍA MÉDICA
UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS NEONATALES

PREVALENCIA DE SÍNDROME COLESTÁSICO COMO EVENTO ADVERSO
SECUNDARIO AL USO DE NUTRICIÓN PARENTERAL EN PACIENTES
HOSPITALIZADOS EN CUIDADOS INTENSIVOS NEONATALES EN EL HOSPITAL
GENERAL DE PACHUCA.

	RESPUESTA Y CODIFICACION	RESULTADO
TIPO DE ALIMENTACIÓN EMPLEADA DURANTE ESTANCIA HOSPITALARIA Y PREVIO A INICIO DE NP	1) Leche materna exclusiva 2) Fórmula maternizada al 13% 3) Fórmula para prematuro al 16% 4) Fórmula extensamente hidrolizada 5) Fórmula de aminoácidos	
GLUCOSA KILO MINUTO UTILIZADA EN LA NP AL MOMENTO DE DIAGNOSTICO DE SINDROME COLESTÁSICO	1) 2-4 2) 5 3) 6 4) 7 5) 8 6) 9 7) 10 8) 11 9) 12	
NIVEL DE PROTEINAS (GRAMOS/KILOGRAMO DIA) UTILIZADA EN LA NP AL MOMENTO DE DIAGNOSTICO DE SINDROME COLESTÁSICO	1) 0.5 2) 1 3) 1.5 4) 2 5) 2.5 6) 3 7) 3.5	
NIVEL DE AMINOÁCIDOS (GRAMOS/ KILOGRAMOS DIA) UTILIZADA EN LA NP AL MOMENTO DE DIAGNOSTICO DE SINDROME COLESTÁSICO	1) 0.5 2) 1 3) 1.5 4) 2 5) 2.5 6) 3 7) 3.5	
DIAS QUE REQUIRIÓ EL PACIENTE NP		
VIA DE ADMINISTRACION DE NP	1) Central 2) Periférica	

INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS
 HOSPITAL GENERAL DE PACHUCA
 SERVICIO DE PEDIATRÍA MÉDICA
 UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS NEONATALES

PREVALENCIA DE SÍNDROME COLESTÁSICO COMO EVENTO ADVERSO
 SECUNDARIO AL USO DE NUTRICIÓN PARENTERAL EN PACIENTES
 HOSPITALIZADOS EN CUIDADOS INTENSIVOS NEONATALES EN EL HOSPITAL
 GENERAL DE PACHUCA.

	RESPUESTA Y CODIFICACION	RESULTADO
CATETER UTILIZADO DURANTE LA ADMINISTRACIÓN DE LA NP	1) Percutáneo 2) Silastic 3) Catéter umbilical	
NIVELES DE BILIRRUBINAS TOTALES AL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO (MG/DL)		
NIVEL DE BILIRRUBINA DIRECTA AL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO		
NIVEL DE BILIRRUBINA INDIRECTA AL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO		
¿OCURRIÓ NORMALIZACIÓN DE BILIRRUBINAS DURANTE SU ESTANCIA EN AREA DE UCIN POSTERIOR AL DIAGNÓSTICO DE SINDROME COLESTÁSICO?	1) SI 2) NO	
¿SE OBSERVO CUADRO DE SEPSIS DURANTE EL DIAGNÓSTICO DE SINDROME COLESTASICO?	1) SI 2) NO	
TIPO DE MICROORGANISMO AISLADO	1) S. epidermidis 2) S. hominis 3) S. haemolyticus 4) Psudomonas aeruginosa 5) Klebsiella pneumoniae 6) Serratia marcenses 7) E. coli 8) Candida albicans	

X.-ASPECTOS ÉTICOS

Durante la investigación los pacientes no sufrieron algún daño como consecuencia inmediata o tardía del estudio. Se emplearon técnicas y métodos de investigación documental en los que no se realizó ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas de los individuos que participaron en el estudio todo esto de acuerdo con lo estipulado en el reglamento de la ley general de salud en materia de investigación en salud, título segundo, capítulo I, artículo 17, fracción I, en la última reforma publicada en el año 2014 que la clasifica como investigación sin riesgo (54). Se eligió el lugar de estudio al hospital general de Pachuca debido a que el área de Pediatría en el servicio específico de UCIN se cuenta con un gran número de pacientes que pudieron ser estudiados durante el periodo de investigación.

XI.- RECURSOS HUMANOS, FÍSICOS Y FINANCIEROS

Se contó con recursos humanos para la realización y aplicación de dicha investigación ya que se cuenta en primera instancia con el Tesista apoyado de un asesor médico en este caso el Dr. Joselito Hernández Pichardo, adscrito al servicio de pediatría en el Hospital General de Pachuca, así como con el apoyo de nuestro jefe de servicio de Pediatría el Dr. Marco Antonio Torres Morales.

Físicos: Se utilizaron los recursos con los que cuenta el hospital para la atención integral de los pacientes, en nuestro caso se recurrió a la revisión de expedientes aunado al apoyo que aportó el área de Archivo y Estadística del Hospital General de Pachuca.

Financieros: Los gastos que se derivaron de la presente investigación fueron financiados por los mismos investigadores.

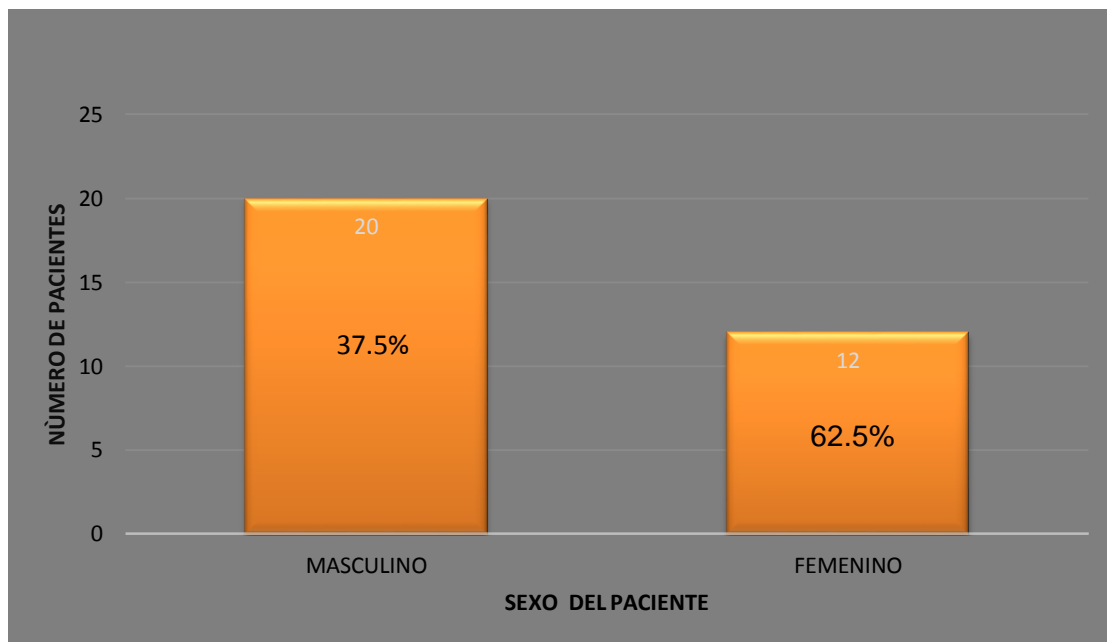
Papel para impresión de hoja de recolección de datos, tinta de impresora, fotocopias, con un costo aproximado de 1000 pesos.

XII.- RESULTADOS

Se realizó un estudio en el Hospital General de Pachuca en el área de Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN), el estudio fue de tipo transversal, descriptivo de tipo observacional y retrospectivo, que incluyó el periodo 1 de marzo de 2013 a 1 de marzo de 2015, el cual consistió en la revisión de expedientes de pacientes ingresados en dicha unidad.

Durante el periodo de estudio se observó un ingreso de 305 pacientes a la UCIN del Hospital General de los cuales, 263 pacientes utilizaron NP sin desarrollo de colestàsis, 10 pacientes no se recurrió al uso de NP, 32 pacientes presentaron desarrollo de colestàsis, por lo que a continuación se presenta el resultado de dicho estudio.

GRÀFICA No.1: NÚMERO DE PACIENTES SEGÚN EL SEXO CON DIAGNÓSTICO DE SÍNDROME COLESTÀSICO.



Fuente: Hoja de recolección de datos.

CUADRO No. 1: RECIEN NACIDOS SEGÙN PESO AL NACIMIENTO E INICIO DE NUTRICIÒN PARENTERAL.

GRUPOS DE PESO (grs).	NÙMERO	%
< 1000	4	12.50
1000 - 1500	16	50.0
1501- 2000	9	28.12
>2000	3	9.38
TOTAL	32	100.0

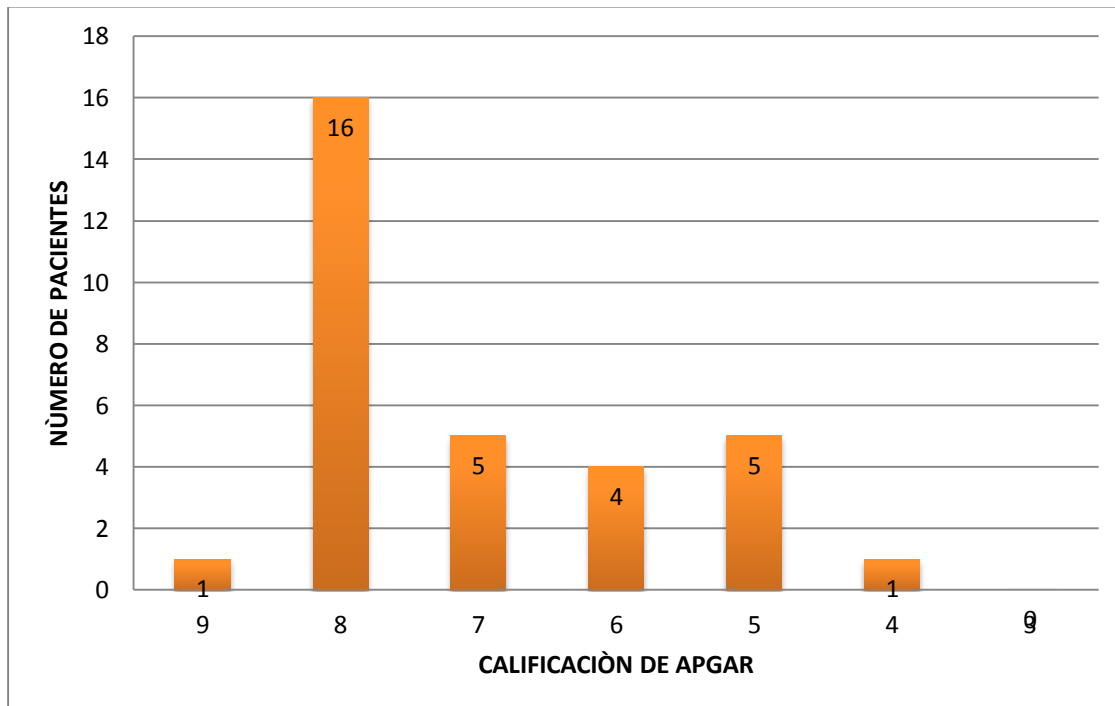
Fuente: hoja de recolecciòn de datos.

CUADRO No. 2: RECIEN NACIDOS SEGÙN SEMANAS DE GESTACIÒN AL NACIMIENTO.

SEMANAS DE GESTACIÒN	NÙMERO	%
<32	8	25
32-36	20	62.5
>36	4	12.5
TOTAL	32	100.0

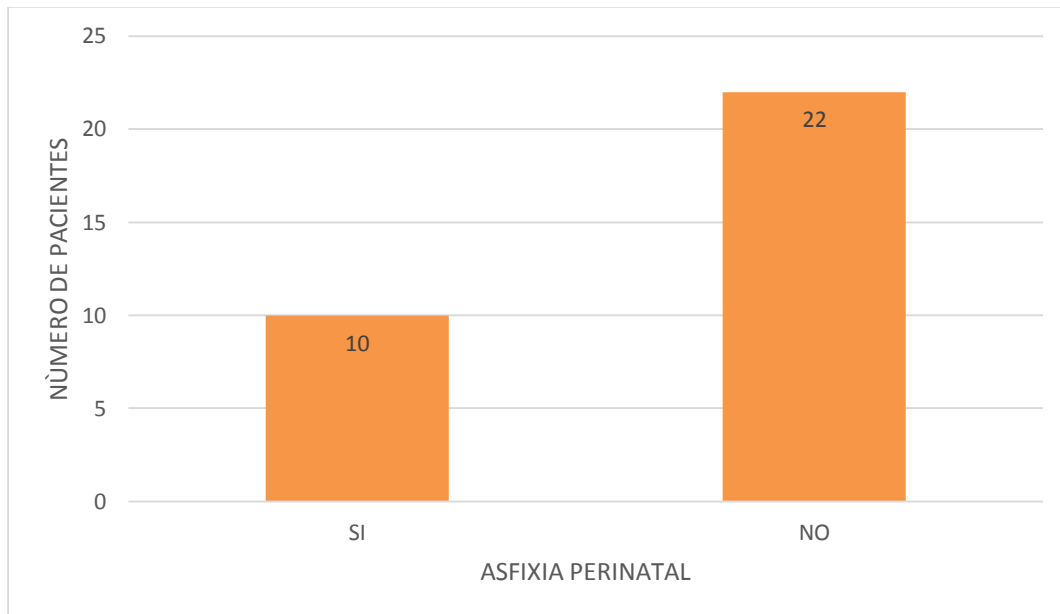
Fuente: hoja de recolecciòn de datos.

GRAFICA No. 2: CALIFICACIÒN DE APGAR AL NACIMIENTO DE LOS PACIENTES.



Fuente: Hoja de recolecciòn de datos.

GRAFICA No.3: PACIENTES SEGÚN DIAGNÓSTICO DE ASFIXIA PERINATAL.



Fuente: Hoja de recolección de datos.

CUADRO No.3: EDAD (EN DÍAS) DE LOS PACIENTES AL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO DE SÍNDROME COLESTÁSICO.

EDAD (DÍAS)	NÚMERO	%
< 7 DÍAS	6	18.75
7-14 DÍAS	4	12.5
>14 DÍAS	22	68.75
TOTAL	32	100.0

Fuente: Hoja de recolección de datos.

CUADRO No.4: DÍAS DE AYUNO EN PACIENTES CON DIAGNOSTICO DE SÍNDROME COLESTÁSICO.

DÍAS DE AYUNO	NÚMERO	%
< 7 DÍAS	3	9.37
7-14 DIAS	12	37.5
15-21 DÍAS	6	18.75
>21 DÍAS	11	34.3
TOTAL	32	100.0

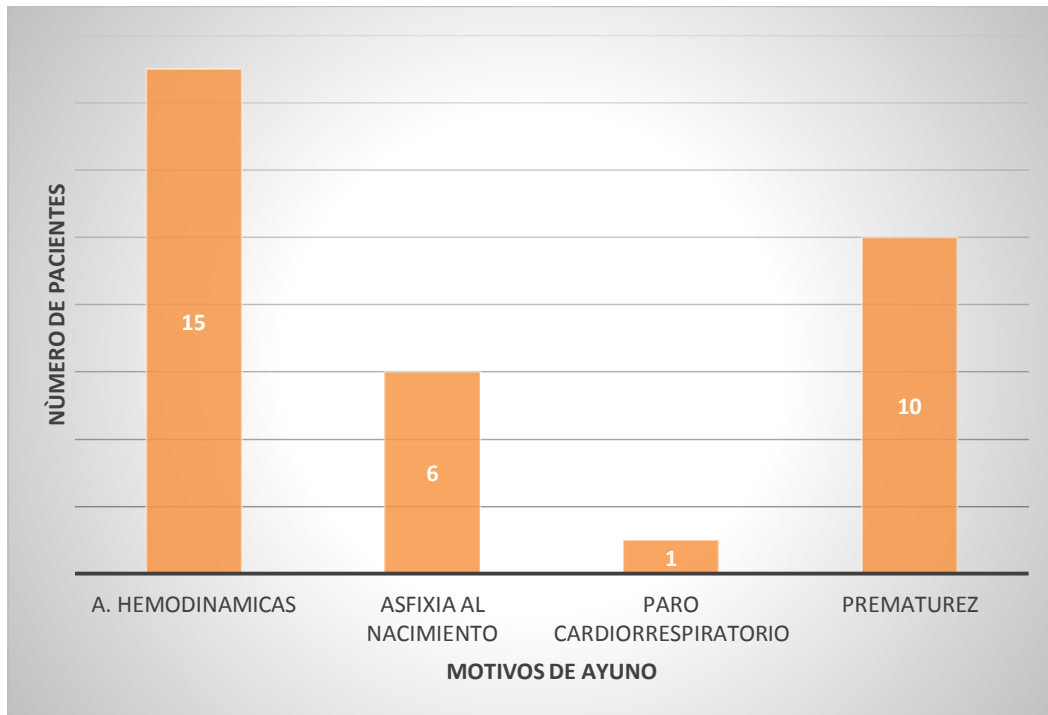
Fuente: Hoja de recolección de datos.

CUADRO No.5: DURACIÓN (EN DÍAS) DE USO DE NUTRICIÓN PARENTERAL EN PACIENTES CON SÍNDROME COLESTÁSICO.

DÍAS DE AYUNO	NÚMERO	%
< 7 DÍAS	2	6.25
7-14 DIAS	3	9.37
15-21 DÍAS	13	40.62
>21 DÍAS	14	43.75
TOTAL	32	100.0

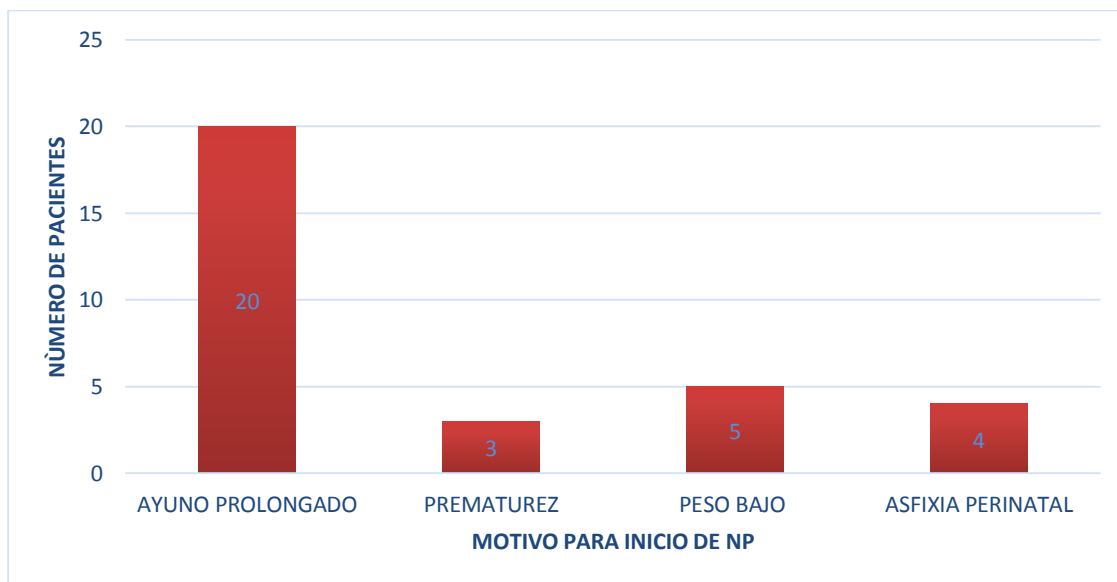
Fuente: Hoja de recolección de datos.

GRÀFICA No.4: MOTIVOS PARA INICIAR AYUNO EN PACIENTES CON DIAGNÒSTICO DE SÌNDROME COLESTÀSICO



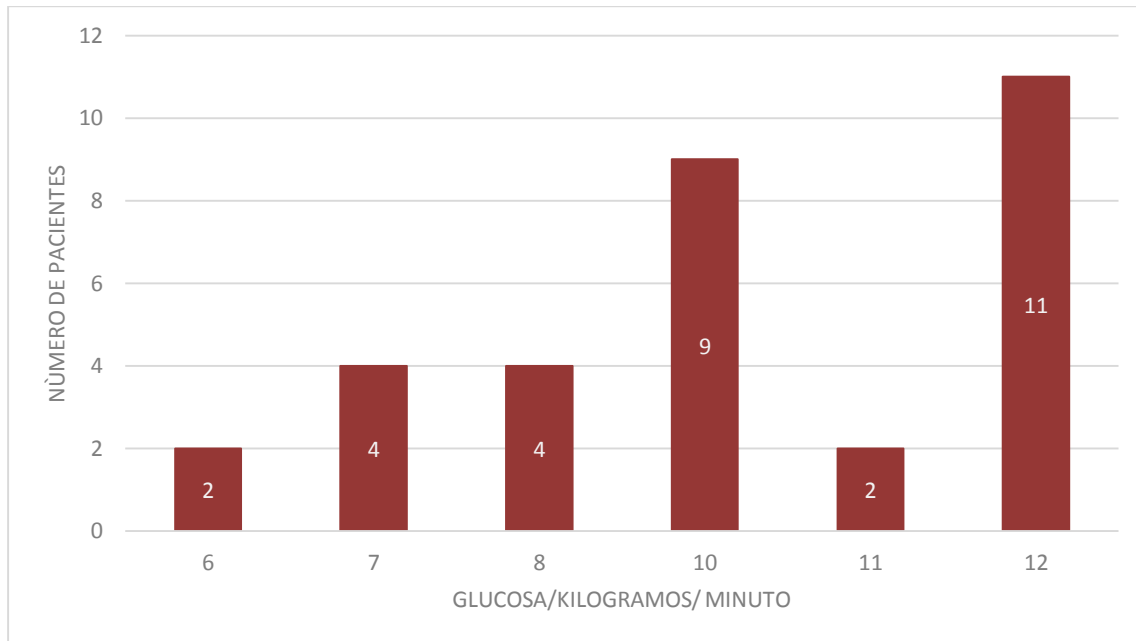
Fuente: Hoja de recolección de datos.

GRÀFICA No.5: MOTIVOS PARA INICIAR NUTRICIÓN PARENTERAL EN PACIENTES CON DIAGNÒSTICO DE SÌNDROME COLESTÀSICO.



Fuente: Hoja de recolección de datos.

GRÀFICA No.6: GLUCOSA/KILO/ MINUTO UTILIZADO AL MOMENTO DEL DIAGNÒSTICO DE SÌNDROME COLESTÀSICO.



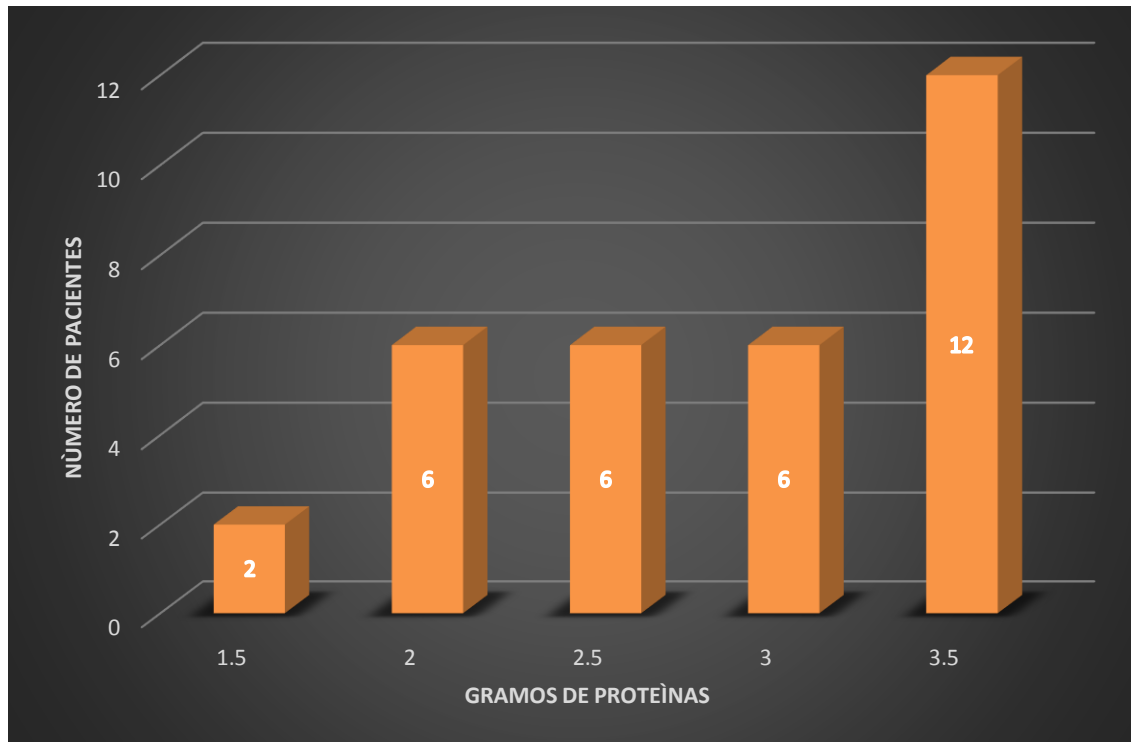
Fuente: Hoja de recolección de datos.

CUADRO No.6: GLUCOSA/KILOGRAMO/ MINUTO UTILIZADO EN LA COMPOSICIÓN DE NP AL MOMENTO DEL DIAGNÒSTICO.

GLUCOSA/KILOGRAMOS/MINUTO	NÚMERO DE PACIENTES	%
6	2	6.25
7	4	12.5
8	4	12.5
10	9	28.12
11	2	6.25
12	11	34.37
TOTAL	32	100.0

FUENTE: Hoja de recolección de datos.

GRÀFICA No.7: GRAMOS DE PROTEÏNAS UTILIZADOS EN LA COMPOSICIÒN DE LA NP AL MOMENTO DEL DIAGNÒSTICO.



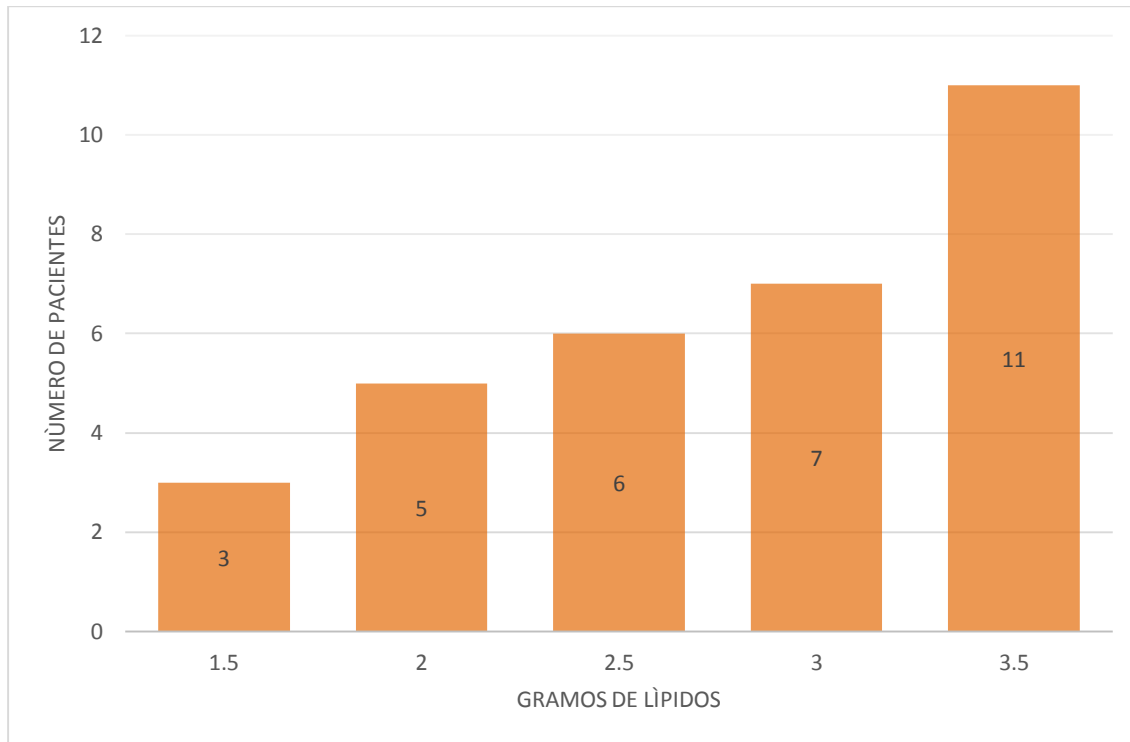
Fuente: Hoja de recolección de datos.

CUADRO No.7: GRAMOS DE PROTEÏNAS UTILIZADOS EN LA COMPOSICIÒN DE LA NP AL MOMENTO DEL DIAGNÒSTICO.

GRAMOS DE PROTEÏNAS	NÚMERO DE PACIENTES	%
1.5	2	6.25
2	6	18.75
2.5	6	18.75
3	6	18.75
3.5	12	37.5
TOTAL	32	100.0

Fuente: Hoja de recolección de datos.

GRÀFICA No.8: GRAMOS DE PROTEÏNAS UTILIZADOS EN LA COMPOSICIÓN DE LA NP AL MOMENTO DEL DIAGNÒSTICO.



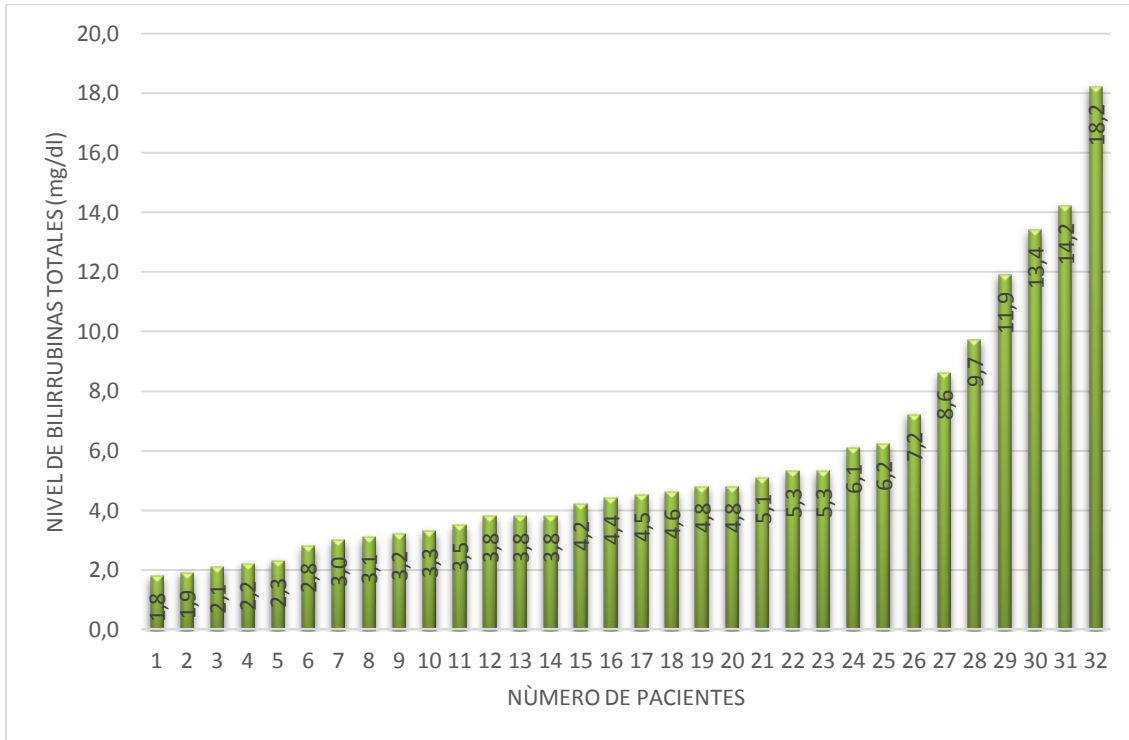
Fuente: Hoja de recolección de datos.

CUADRO No.8: GRAMOS DE PROTEÏNAS UTILIZADOS EN LA COMPOSICIÓN DE LA NP AL MOMENTO DEL DIAGNÒSTICO.

GRAMOS DE PROTEÏNAS	NÚMERO DE PACIENTES	%
1.5	3	9.37
2	5	15.62
2.5	6	18.75
3	7	21.8
3.5	11	34.3
TOTAL	32	100.0

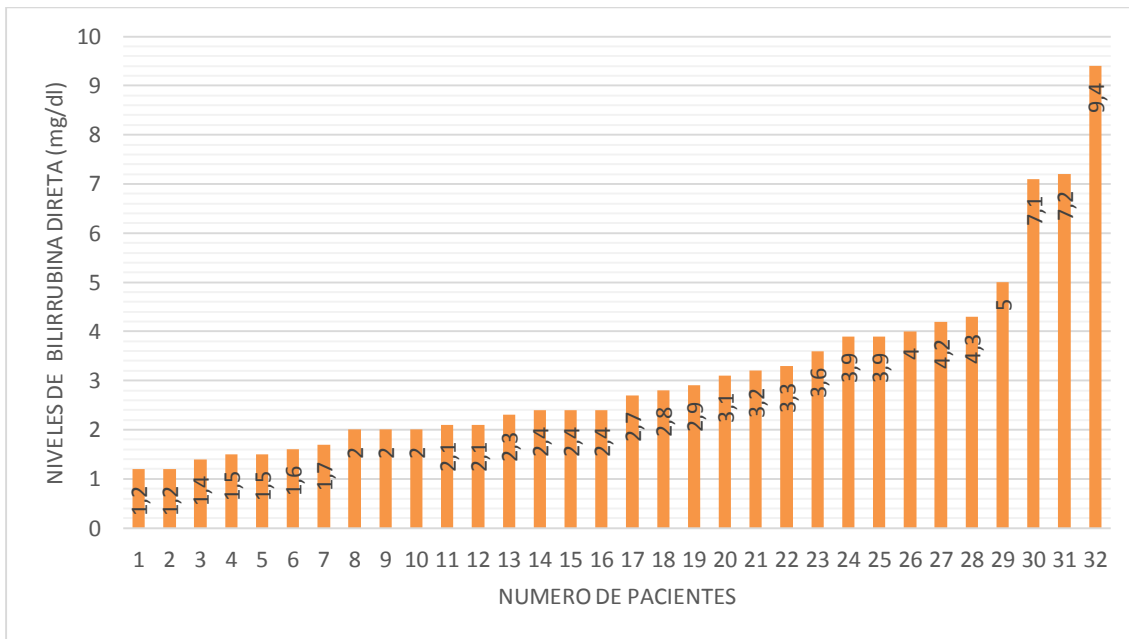
Fuente: Hoja de recolección de datos.

GRÀFICA No.9: PACIENTES SEGÙN NIVELES DE BILIRRUBINAS TOTALES AL MOMENTO DEL DIAGNÒSTICO.



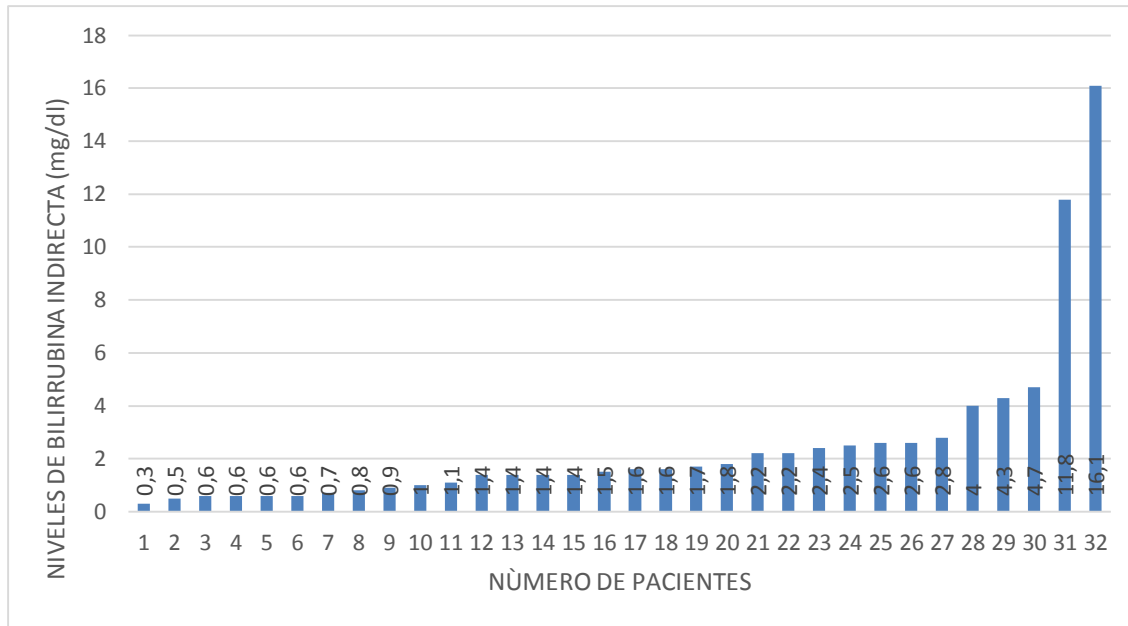
Fuente: Hoja de recolección de datos.

GRÀFICA No.10: PACIENTES SEGÙN NIVELES DE BILIRRUBINA DIRECTA.



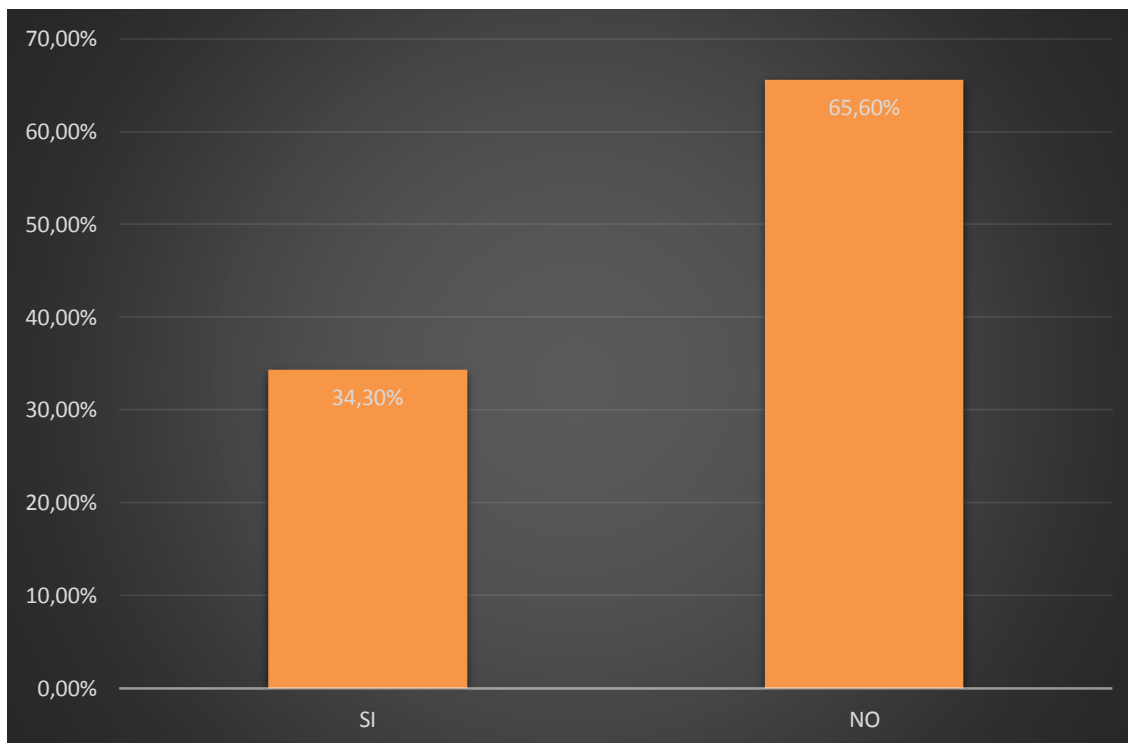
Fuente: Hoja de recolección de datos.

GRÀFICA No. 11: PACIENTES SEGÙN NIVELES DE BILIRRUBINA INDIRECTA.



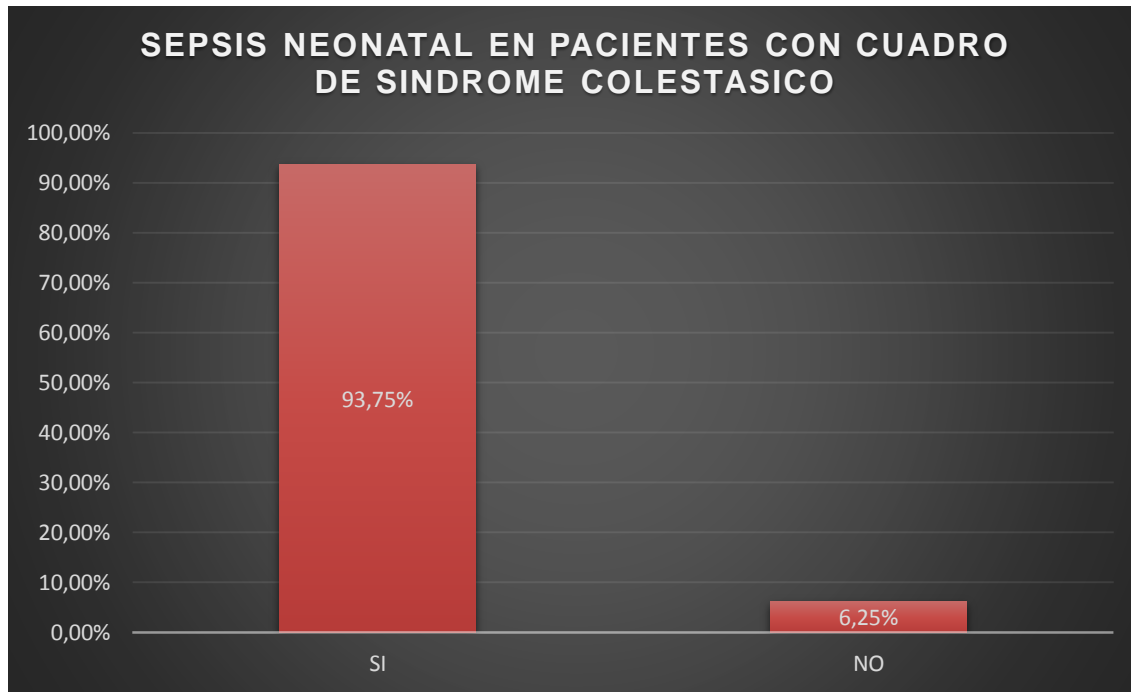
Fuente: Hoja de recolección de datos.

GRÀFICA No.12: NORMALIZACIÓN DE NIVELES DE BILIRRUBINAS DURANTE ESTANCIA HOSPITALARIA.



Fuente: Hoja de recolección de datos.

GRAFICA No.13: PRESENCIA DE SEPSIS NEONATAL EN PACIENTES CON CUADRO DE SÌNDROME COLESTÀSICO.



Fuente: hoja de recolección de datos.

CUADRO No.9: NÙMERO DE PACIENTES SEGÙN MICROORGANISMOS AISLADO

MICROORGANISMO AISLADO	NUMERO	%
s. epidermidis	4	12.5
s. aeruginosa	2	6.25
k. pneumoniae	5	15.62
C. albicans	1	3.12
E. coli.	5	15.62
Sin desarrollo	15	46.87

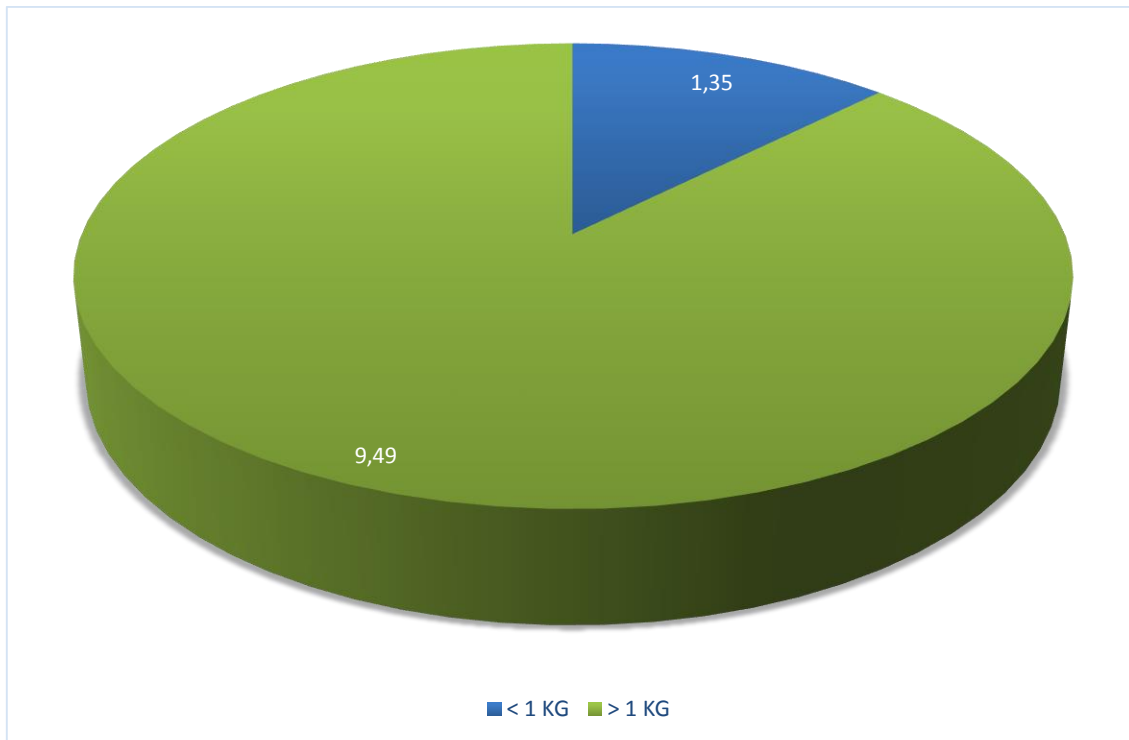
Fuente: hoja de recolección de datos.

CUADRO No.10: PREVALENCIA DE SÌNDROME COLESTÀSICO

GRUPO DE PACIENTE	NUMERO DE PACIENTES	PREVALENCIA
< 1 KG	4	1.35
>1 KG	28	9.49

Fuente: hoja de recolección de datos.

GRÀFICA No.14: PREVALENCIA DE SÌNDROME COLESTÀSICO EN PACIENTES DE LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS NEONATALES QUE UTILIZARON NP.



Fuente: Hoja de recolección de datos.

XIII.- DISCUSIÓN

El rápido desarrollo de la nutrición parenteral ha resultado en un progreso en el tratamiento de varias enfermedades y simultáneamente en la resolución de problemas, metabólicos y nutricionales (2).

En el recién nacido el objetivo de la nutrición parenteral es permitir que en su fase postnatal tenga un crecimiento semejante al de la gestación, considerando que la alimentación enteral se ve limitada por presentar un desarrollo insuficiente en los reflejos de succión, deglución, inmadurez digestiva, inadaptación de sus respuestas hormonales, gastrointestinales y disminución en su capacidad de absorción. Consiguiendo de manera óptima cubrir las necesidades energéticas y asegurar un crecimiento y composición corporal normales sin ocasionar trastornos metabólicos u otras complicaciones (4).

La experiencia clínica con esta terapia ha demostrado que las técnicas involucradas no son difíciles, pero sí requiere de atención precisa y detallada, constante observación y controles. Las complicaciones serias y aún fatales pueden dividirse en 2 categorías: las relacionadas con sepsis y las metabólicas (4,6).

La nutrición parenteral prolongada se asocia con complicaciones que afectan el sistema hepatobiliar tales como síndrome colestásico, colelitiasis, esteatosis así como desordenes en el metabolismo de la glucosa o deficiencias específicas y toxicidad a componentes de la preparación (6).

En los niños el síndrome colestásico es la patología que más se asocia a la NP y puede progresar a falla hepática siendo su fisiopatología parcialmente conocida y su etiología multifactorial (6). Su uso puede llevar a disfunción hepática grave y progresar a falla hepática irreversible (12).

En el Hospital General de Pachuca, no hubo complicaciones graves como es el caso de disfunción hepática grave por el uso de NP, excepto la derivada de la misma que fue el síndrome colestásico.

De acuerdo a los estudios de Drongowski *et al* (10) así como los reportes de Touloukian (11); la frecuencia que se encontró en nuestro estudio es del 100% a partir de los 12 días posteriores a

el uso de nutrición parenteral coincidente con dichos estudios y con el tipo de pacientes para el desarrollo de síndrome colestásico.

De acuerdo a Carsi-Bocanegra en su estudio realizado en el *Hospital 20 de noviembre en México* ⁽²³⁾, observamos que nuestra población tuvo un mayor número de pacientes ya que en el Hospital General de Pachuca, se realizó el análisis de 305 pacientes de los cuales 263 utilizaron NP sin desarrollo de colestàsis y 32 pacientes presentaron como evento adverso síndrome colestásico, nuestra prevalencia en comparación a dicho estudio es mayor con un total de 10.84% por cada 100 pacientes; sin embargo por grupo de peso es discordante con ellos ya que en menores de 1 kg se detectó una prevalencia de 1.35% en contraposición de pacientes mayores de 1 kg con una prevalencia de 9.49% comparado con los resultados que este autor obtuvo durante su estudio. De acuerdo a la relación entre sexos se encontró que un 62.5% de estos pacientes pertenecen al sexo masculino y un 37.5% son del sexo femenino viéndose un claro predominio por el sexo masculino con una relación sexo femenino contra sexo masculino de 1: 1.6 muy similar a lo encontrado por Carsi-Bocanegra. De acuerdo a los días de vida posterior a los 14 días el 68.75% de los pacientes se realizó el diagnóstico siendo similar a las series reportadas en otros estudios. Así mismo podemos hacer notar que de estos pacientes el 53% de pacientes tuvieron un ayuno mayor de 14 días, y que el 84.37% de los pacientes se encontró con un uso mayor de 14 días de NP por lo que tiene una frecuencia alta de presentar síndrome colestásico.

Durante la obtención de los niveles de bilirrubinas directa al momento del diagnóstico es similar de acuerdo a los reportes a nivel nacional, esto debido a que se reportó media de 5.6mg/dl. En cuanto a la normalización durante la estancia hospitalaria solo ocurrió en un 34.3% de pacientes y un 65.6% de pacientes no se observó y no se documenta niveles dentro de rangos normales dentro de su estancia hospitalaria.

De acuerdo a la edad gestacional la frecuencia fue de 1.4, 5.3 y 13.7% en infantes con una edad gestacional de 36, entre 32 y 36 y menos de 32 semanas de gestación respectivamente ^(20, 21,22).

La mayoría de los pacientes ingresados al estudio se mantienen dentro de un rango de 32 a 36 semanas de gestación con un 62.5% de pacientes, contrario a lo comentado previamente y solamente un 25% de ellos se mantiene debajo de las 32 semanas de gestación .

Se reporta una incidencia de colestàsis del 50%, 18% y 7% en niños con peso al nacimiento menor de 1000gr. 1000 a 1500gr y 1500 a 2000g respectivamente ⁽¹⁹⁾.

En nuestro estudio dichos datos no son coincidentes pues de un total de 32 pacientes, el 50% se mantuvo dentro de un rango de 1000 a 1500 gramos, seguido por un 28.12% en pacientes con un peso de entre 1501 gramos a 2000 gramos, en nuestro estudio se observó que la mayor población ingresada al área de UCIN se mantiene por arriba de 1000 gramos.

La sepsis se ha mencionado como un posible factor de riesgo en la etiología de la colestàsis y se ha mencionado como una complicación común de la infusión de NP ⁽²⁵⁾.

Generalmente se relaciona con la migración microbiológica a través del catéter venoso ^(29,30) aislándose con frecuencia bacterias Gram negativas (*E. coli*) ^(,28).

En cuanto a la asociación con sepsis neonatal en nuestro estudio se observó que un 93.75% de pacientes presentaron el diagnóstico de sepsis neonatal, contra un 6.25% de los cuales no tuvieron dicho diagnósticos; sin embargo nuestros resultados en comparación con lo antes mencionado arrojaron el aislamiento de 2 microorganismo que tuvieron mayor relevancia con un 15.62% de presentación en ambos, correspondiente a *Klebsiella pneumoniae* y a la presencia de *E.coli* esto documentado por medio de reporte escrito de hemocultivo tanto central como periférico, 46.87% de los pacientes no se observó desarrollo alguno.

Existen también estudios que han reportado factores como la asfixia, prematuridad y falla cardiocirculatoria implicada en la patogénesis de colestàsis. La colestàsis explicada por hipoxia-isquemia hepática causada por estrés perinatal y favorecido por una distribución de flujo umbilical a través del conducto venoso y desviación hacia el hígado. El proceso de secreción biliar el cual está insuficientemente desarrollado en el neonato, puede también ser dañado por la hipoxia hepática. Además, la colestàsis puede ser explicada por daño canalicular biliar o alteración en el conducto biliar que ocurre durante la hipoxia-isquemia hepática ⁽⁵²⁻⁵³⁾.

Dentro de los motivos de ayuno nuestros resultados son coincidentes con series de otros estudios pues se reportó un 46.87% dentro del rubro de alteraciones hemodinámicas, seguido de un 31.25% en el cual se englobó dentro del rubro de prematuridad, con base a los datos que figuran en el expediente clínico de cada paciente. Contrario a esto se observó que un 62.5% se inicia la NP por ayuno prolongado considerándose este como un ayuno mayor de 5 días, por su parte la

asfixia perinatal ocupó un 12.5% de motivo de inicio de NP, la prematurez 9.3% y el peso bajo un 15.62% para iniciar la NP.

Han Hsieh y sus colaboradores observaron que el retraso de la aparición de síndrome colestásico por nutrición parenteral pudo deberse a que iniciaron el suministro de lípidos intravenosos hasta los 8 días de vida, en promedio. En nuestro grupo de estudio la infusión de lípidos es observada desde el primer día de iniciar la NP alcanzando cifras de 3 gramos de lípidos con lo cual se observa mayor aparición de síndrome colestásico, se observó que el 56.25% de pacientes se utilizó dicha concentración de lípidos, así mismo observamos que se presenta mayor riesgo al utilizar más de 10 gramos de glucosa considerándose que se encontró que un 65.62% se utiliza dicha concentración y más de 3 gramos de proteínas.

Otra variable importante para el estudio fue el APGAR al minuto de vida y se observa que un 68.75% de ellos se mantiene con un APGAR aceptable mayor de 7 al minuto de vida (considerándose sin asfixia perinatal) y que solo el 31.25% de los pacientes se consideró con un APGAR por debajo de 6, observándose que la asfixia no se asoció a mayor incremento de presentar síndrome colestásico en nuestro grupo de estudio.

Se determinó el riesgo relativo de síndrome colestásico en el uso de nutrición parenteral total en los pacientes de UCIN, los que presentaron contra los que no la presentaron de esta forma siendo del 1.

XIV.- CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

De acuerdo a nuestros resultados concluimos lo siguiente:

- a) Se considera que la muestra fue representativa para la confiabilidad del estudio ya que en otras series reportadas las muestras son pequeñas.
- b) La prevalencia del síndrome colestásico en nuestra población de estudio es superior a lo reportado en estadísticas nacionales e internacionales.
- c) En nuestro estudio los pacientes que tuvieron mayor riesgo fueron los que tienen un peso superior a 1 kg lo cual se debió a que la mayor parte de los pacientes ingresados se mantienen por arriba de 1 kg.
- d) Nuestros pacientes con mayor riesgo de presentar síndrome colestásico se mantienen por arriba de las 32 semanas de gestación.
- e) La asfixia perinatal no constituyó un factor de riesgo para incrementar el diagnóstico de síndrome colestásico.
- f) Las alteraciones hemodinámicas fueron la causa más frecuente de iniciar ayuno y se asoció a mayor número de pacientes con síndrome colestásico, englobándose en este aspecto pacientes que iniciaron uso de ventilación mecánica y de CPAP nasal de acuerdo a los datos obtenidos.
- g) Los niveles de bilirrubinas alcanzados con el uso de la NP en nuestra serie alcanzaron niveles mayores a los reportados en otros estudios, considerando que dichos niveles podría haber tenido mayores riesgos de complicaciones graves, en nuestro medio no sucedió.

Con todo esto emitimos las siguientes recomendaciones que consideramos de importancia:

- a) Realizar un incremento paulatino en los gramos de lípidos, proteínas y glucosa utilizados en la composición de la NP ya que constituyen un factor de riesgo importante en nuestra población.

- b) No se logró documentar la normalización de los niveles de bilirrubinas al 100% de pacientes, tanto en su internamiento como en su manejo por la consulta externa, así mismo no se logró documentar los niveles de aminotransferasas por lo que sería muy importante la implementación estricta de medición de dichos parámetros para una adecuada vigilancia en pacientes con síndrome colestásico al ser egresados.

- c) Es importante realizar un seguimiento tanto clínico como por laboratorio en pacientes que desarrollan síndrome colestásico durante su estancia y de ser posible realizar una consulta lo más pronto posible para seguir vigilando los niveles de bilirrubinas y en un futuro apoyarse con una clínica de gastroenterología y nutrición pediátrica para este tipo de pacientes.

- d) El aislamiento por hemocultivo en pacientes complicados con sepsis, y con confirmación de crecimiento de microorganismo como *Klebsiella pneumoniae* o de *E. coli*, incrementaron la aparición de síndrome colestásico. Por lo que es necesario cubrir al 100% la toma de hemocultivos para la detección oportuna de microorganismo asociados a síndrome colestásico.

- e) De acuerdo a las observaciones realizadas, incrementar un rango superior a 3 gramos de proteínas y lípidos; así también como una glucosa/kilo/ minuto mayor a 10, se asoció con mayor riesgo de desarrollar síndrome colestásico, por lo que se hace la recomendación de realizar incrementos de manera paulatina en estos aspectos.

XV.- GLOSARIO

Asfixia perinatal: Disminución del aporte de oxígeno a las células, dicho acontecimiento puede aparecer en cualquier momento de la vida del recién nacido.

Edad gestacional: período de tiempo que va desde el primer día de la última menstruación hasta el momento en que se encuentre el embarazo al hacer el cálculo.

Colecistocinina (CCK): Es una hormona polipeptídica secretada por la mucosa intestinal (estimulada por el quimo), que provoca la contracción de la vesícula biliar y la secreción pancreática

Nutrición Parenteral.(NP): administración intravenosa de soluciones hipertónicas, la cual se usa en la práctica médica como un medio de proveer nutrición temporal a aquellos pacientes cuyo tracto gastro-intestinal no puede cumplir en forma satisfactoria con los requerimientos nutricionales

Recién Nacidos Pretérminos (RNPT): Todo aquel recién nacido cuya edad gestacional calculada a partir del primer día del último periodo menstrual es menor de 37 semanas completas.

Recién nacido de término: recién nacido después de las 37 semanas de gestación.

Sepsis: Se considerará como sepsis la presencia de hipertermia o hipotermia, taquicardia, evidencia de infección y por lo menos uno de los siguientes signos de inicio de disfunción orgánica: estado mental alterado, hipoxemia, pulsos débiles o incremento del lactato sérico

Síndrome colestásico: se define como un aumento del valor de bilirrubina directa (BD) superior a 2 mg/dl, o del 15% del total de bilirrubina.

Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN): Unidad Médica destinada a atender a todo recién nacido (0 a 28 días de vida) con cualquier proceso mórbido o enfermedad que ponga en peligro su vida (estado crítico) y que tiene la posibilidad de resolverse mediante la intervención de un equipo humano y tecnológico diseñado específicamente para este propósito.

XVI.- BIBLIOGRAFIA

1. Dudrick SJ, Macfadyen BV, Van Buren CT, Ruberg RL, Maynard AT: Parenteral hyperalimentation. Metabolic problems and solutions. *Ann Surg* 1972; 176:259-64.
2. Anderson A, Palmer D. *Peripheral parenteral nutrition. British Journal of Surg* 2007; 90:148-154.
3. David A, et al. Guidelines for the use of parenteral and enteral nutrition in adult and pediatric patients. *JPEN* 2003; 26(1):1SA-9SA.
4. Instituto Nacional de Perinatología- *Normas y procedimientos en Neonatología 2009.*
5. Velalpi S. *Review Article: Nutritional requirements and parenteral nutrition in preterm infants; South African Journal of Clinical Nutrition* 2011; vol 24, No. 3: 23-31.
6. Rita A, Richard J, Carol H. Prospective controlled study of parenteral nutrition-associated cholestatic jaundice: Effect of protein intake. *J Pediatric* 1999; 96:893-897.
7. Moss L, Das J, Raffenspeger J. Total Parenteral Nutrition-Associated Cholestasis: Clinical and histopathology correlation. *J Pediatric Surg* 1999; 28:1270-1275.
8. Kelly DA. Liver complications of pediatric parenteral nutrition-epidemiology. *Nutrition* 2006; 14:153-7. (14)
9. Postuma R, Trevenen CL: Liver disease in infants receiving total parenteral nutrition. *Pediatrics* 1979; 63:110-15.
10. Drongowski RA, Coran AG. An analysis of factors contributing to the development of total parenteral nutrition induced cholestasis. *J Parenteral Enteral Nutr* 1999; 13:586-9.
11. Touloukian RJ, Seashore JH: Hepatic secretory obstruction with total parenteral nutrition in the infant. *J Pediatric Surg* 1975;10:353-60.
12. Beath SV, Booth IW, Murphy MS, et al. Nutritional care and candidates for small bowel transplantation. *Arch Dis Child* 2005;73:348-50.
13. Nanji AA, Anderson FH. Sensitivity and specificity of liver function test in the detection of parenteral nutrition associated cholestasis. *J Parenteral Enteral Nutr* 1985;9:307-8.
14. Hodes JE, Grosfeld JL, Weber TR, Schreiner RL, Fitzgerald JF, Mirkin LD. Hepatic failure in infants on total parenteral nutrition (TPN): Clinical and histopathology observations. *J Pediatric Surg* 1999; 17:463-8.
15. Chan S, McCowen KC, Bistrain BR, et al: Incidence, prognosis, and etiology of end-stage liver disease in patients receiving home total parenteral nutrition. *Surgery* 1999;126:28-34.
16. Ginn-Pease ME, Pantalos D, King DR. TPN-associated hyperbilirubinemia: a common problem in newborn surgical patients. *J Pediatric Surg* 1995;20:436-9.

17. Benjamin DR: Hepatobiliary dysfunction in infants and children associated with long-term total parenteral nutrition. *A clinic-pathologic study*. Am J Clin Pathol 1991;76:276-83.
18. Sheldon GF, Peterson SR, Sanders R. Hepatic dysfunction during hyper alimentation. Arch Surg 1978;113:504-8.
19. Beale E, Nelson R, Bucciarelli R, Donnelly WH, Eitzman DV. Intrahepatic cholestasis associated with parenteral nutrition in premature infants. Pediatrics 1999;64:342-7.
20. Pereira GR, Sherman MS, DiGiacomo J, Ziegler M, Roth K, Jacobowski D. Hyper alimentation-induced cholestasis: increased frequency and severity in premature infants. Am J Child 2008;135:842-5.
21. Baserge M, Sola A. Intrauterine growth restriction impacts tolerance to total parenteral nutrition in extremely low birth weight infants. J Perinatol 2004;24:476-81.
22. Clark D. Nutritional requirements of the premature and small for gestational age infant. J Perinatol 1993:23-29.
23. Carsi-Bocanegra E., Rafael-Alemán B., Michel-Quintero B. Cholestasis secondary to parenteral nutrition in newborn weighing less than 2 kg. Prevalence in a neonatal intensive care unit; Revista Especialidades Médico Quirúrgicas 2014; 19: 261-266.
24. Kelly DA. Liver complications of pediatric parenteral nutrition-epidemiology. Nutrition 2006; 14:153-7
25. Rannem T, Ladefoged K, Tvede M, Lorentzen JF, Jarnum S. Catheter-related septicemia in patients receiving home parenteral nutrition. Scand J Gastroenterol 2000;21:455-60.
26. Gonella PA, Helton WS, Robinson M, Wilmore DW. O-side chain of Escherichia coli endotoxin 0111:B4 is transported across the intestinal epithelium in the rat evidence of increased transport during total parenteral nutrition. Eur J Cell Biol 2022;59:224-7.
27. Drumi W, Fischers M, Ratheiser. Use of intravenous lipids in critically ill patients with sepsis without and hepatic failure. *J Parenteral Enteral Nutr* 1998;22:217-22.
28. Franson TR, Hierholzer WJ, LaBrecque DR. Frequency and characteristics of hyperbilirubinemia associated with bacteremia. Rev Infect Dis 2000;7:1-9.
29. Pierro A, Van Saene HKF, Donnell SC, et al. Microbial translocation in neonates and infants receiving long-term parenteral nutrition. Arch Surg 2010;131:176-9.
30. Beau P, Barrioz T, Ingrand P. Total parenteral nutrition-related cholestatic hepatopathy, is it an infectious disease. Gastroenterol Clin Biol 1994;18:63-7.
31. Rooney JC, Hill DJ, Danks DM. Jaundice associated with bacterial infection in the newborn. Am J Dis Child 1971;122:39-41.

32. Hamilton JR, Sass-Kortsak A. Jaundice associated with severe bacterial infection in young infants. *J Pediatric* 1963;63:121-32.
33. Beath S, Davies P, Papadopoulos A, et al. *Parenteral nutrition-related cholestasis in postsurgical neonates, multivariate analysis of risk factors* *J Pediatric Surg* 1996;31:604-6.
34. Roughnien PT, Gouma DJ, Kulkarni AD, Fanslow WF, Rowlands BJ. Impaired specific cell-mediated immunity in experimental biliary obstruction and its reversibility by internal biliary drainage. *J Surg Res* 1986;41:113-25
35. Aynsley-Green A. Plasma hormone concentrations during enteral and parenteral nutrition in the human newborn. *J Pediatric Gastroenterol Nutr* 2010;2(supple 1):S108-12.
36. Liddle RA, Goldfine ID, Rosen MS, Taplitz RA, Williams JA. Cholecystokinin bioactivity in human plasma. Molecular forms, responses to feeding, and relationship to gallbladder contraction. *J Clin Invest* 1985;75:1144-52.
37. Barbier J, Gineste D, Kraimps JL, et al. Hepatobiliary complications of total parenteral nutrition. *Chirurgie* 1992;118:47-54.
38. Wang X, Soltesz V, Axelson J, Anderson R. Cholecystokinin increases small intestine motility and reduces enteral bacterial overgrowth and translocation in rats with surgically induced acute liver failure. *Digestion* 1996;57:67-72.
39. Lucas A, Bloom R, Aynsley-Green A. Metabolic and endocrine consequences of depriving preterm infants of enteral nutrition. *Acta Pediatrica Scand* 1993;72:245-9.
40. Alverdy J, Chi HS, Sheldon GF: The effect of parenteral nutrition on gastrointestinal immunity. The importance of enteral stimulation. *Ann Surg* 1995;202:681-4.
41. Booth IW, Lander AD, Short bowel Syndrome. *Baillieres Clin Gastroenterol* 2008;12:739-73.
42. Beath SV, Needham SJ, Kelly DA, et al. Clinical features and prognosis of children assessed for isolated small bowel or combined small bowel and liver transplantation. *J Pediatric Surg* 1997;32:459-61.
43. Teitelbaum DH, Drongowski R, Spivak D. Rapid development of hyperbilirubinemia in infants with the short bowel syndrome as a correlate to mortality: possible indication for early small bowel transplantation. *Proc* 2002;28:2699-700.
44. Cooper A, Floyd TF, Ross AJ, Bishop HC, Templeton JM, Ziegler MM. Morbidity and mortality of short-bowel syndrome acquired in infancy: an update. *J Pediatric Surg* 1984;19:711-18.

45. Stanko RT, Nathan G, Mendelow H, Adibi SA. Development of hepatic cholestasis and fibrosis with massive loss of intestine supported by prolonged parenteral nutrition. *Gastroenterology* 2007;92:197-202.
46. Simmons MG, Georgeson KE, Figueroa R, Mock DL. Liver failure in parenteral nutrition-dependent children with short bowel syndrome. *Transplant Proc* 2008;28:2701.
47. Kaufman SS, Loseke CA, Lupo JV, et al. Influence of bacterial overgrowth and intestinal inflammation on duration of parenteral nutrition in children with short bowel syndrome. *J Pediatric* 2007;131:356-61.
48. Messing B, Colombel JF, Heresbach D, Chazouillerres O, Galian A. Chronic cholestasis and macronutrient excess in patients treated with prolonged parenteral nutrition. *Nutrition* 2010;8:30-5.
49. Nussbaum MS, Fischer JE. *Pathogenesis of hepatic steatosis during total parenteral nutrition*. *Surg Annu* 2003;23:1-11.
50. Li S, Nussbaum MS, Teague D, Gapen CL, Dayal R, Fischer JE. Increasing dextrose concentrations in total parenteral nutrition (TPN) causes alterations in hepatic morphology and plasma levels of insulin and glucagons in rats. *J Surg Res* 1998;44:639-48.
51. Dudrick SJ, Macfadyen BV, Van Buren CT, Ruberg RL, Maynard AT. Parenteral hyperalimentation. Metabolic problems and solutions. *Ann Surg* 2008;176:259-64.
52. Ghadimi H, Abaci F, Kumar S, Rathi M. Biochemical aspects of intravenous alimentation. *Pediatrics* 2007;48:955-65.
53. Das JB, Filler RM, Amino acid utilization during total parenteral nutrition in the surgical neonate. *J Pediatric Surg* 2003;8:793-9.
54. Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigaciòn para la Salud, Diario Oficial de la Federaciòn; abril 2014: 1-31.