

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

**HOSPITAL DEL NIÑO Y DESARROLLO INTEGRAL
DE LA FAMILIA (D.I.F.)**

TEMA

**FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A COLESTASIS EN EL RECIÉN NACIDO
DURANTE LA UTILIZACIÓN DE NUTRICIÓN PARENTERAL TOTAL**

**PRESENTA EL C. MIGUEL ÀNGEL ARGÛELLES CHÀVEZ
MÉDICO CIRUJANO**

**PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN
PEDIATRIA MÉDICA**

**DRA. GEORGINA ROMO HERNÁNDEZ
ESPECIALISTA EN PEDIATRIA MEDICA Y
CATEDRÁTICO TITULAR DEL PROGRAMA**

**DRA. ADRIANA ESPINOSA OROPEZA
DR NOÉ PÉREZ GONZÁLEZ
ASESORES DE TESIS**

**PERÍODO DE LA ESPECIALIDAD
2007-2010**

**POR LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA
DEL ESTADO DE HIDALGO**

C. D. JOSÉ LUIS ANTÓN DE LA CONCHA
DIRECTOR DEL INSTITUTO DE CIENCIAS
DE LA SALUD UAEH

DRA. GRACIELA NAVA CHAPA
JEFA DEL ÁREA ACADÉMICA DE
MEDICINA DEL I.C.S.a

DRA. ANGELINA FRANCO SUÁREZ
RESPONSABLE DE POSGRADO

DR. LOURDES CRISTINA CARRILLO ALARCÓN
CATEDRÁTICO TITULAR EN METODOLOGÍA DE LA
INVESTIGACIÓN.

HOSPITAL DEL NIÑO DIF HIDALGO

DR. JOSÉ ANTONIO COPCA GARCÍA
DIRECTOR DEL HOSPITAL DEL NIÑO DIF

DRA. GEORGINA ROMO HERNÁNDEZ
ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA MEDICA Y
CATEDRÁTICO TITULAR DEL PROGRAMA

DRA. ADRIANA ESPINOSA OROPESA
PEDIÁTRA NEONATÒLOGA
ASESOR DE TESIS

DR. NOÉ PÉREZ GONZÁLEZ
PEDIÁTRA NEONATÒLOGO
ASESOR DE TESIS

DEDICATORIA:

- **MUY EN ESPECIAL A MI MADRE**

- **A MIS COMPAÑEROS**

- **A MIS MAESTROS**

RESUMEN

La Colestasis relacionada al uso de Nutrición Parenteral Total (NPT) en los recién nacidos se ha observado como una complicación frecuente, relacionada a factores del propio paciente así como a variables que incluyen la forma de administración y concentraciones inadecuadas de los nutrientes.

De los registros de seguimiento por parte del servicio de UCIN, se identificaron aquellos que desarrollaron Colestásis según los criterios de definición clínica y por laboratorio.

Mediciones: Las variables analizadas fueron; edad de ingreso, género, edad gestacional, peso al nacer, peso para la edad gestacional, peso al iniciar la NPT, composición de NPT, indicación de NPT, duración de NPT, tipo de NPT, vía de administración, colestasis previa al uso de NPT, sepsis, uso de medicamentos y estancia en UCIN. Con los valores significativos se realizó un estudio multivariado por medio de regresión logística por pasos, para conocer la interacción entre éstos factores.

Resultados: Los expedientes revisados fueron un total de 228; la Colestasis estuvo presente en el 10% de los recién nacidos en los cuales se utilizó NPT, hubo predominio del género masculino y del recién nacido de término, de los denominados casos, la mayoría fueron con peso adecuado para la edad gestacional y sin antecedente de asfixia perinatal.

Conclusión: Los factores de riesgo para la presentación de Colestasis como el ayuno prolongado junto con el desarrollo de sepsis independientemente a la edad gestacional y el peso al nacimiento no fueron de riesgo para el desarrollo de Colestasis de acuerdo a los resultados en el grupo de los casos

SUMMARY

The Colestasis related to the use of Nutrition parenteral whole (NPT) in the newborn children has been observed as a frequent complication related to factors of the own (proper) patient as well as to variables that include the form of administration and inadequate concentrations of the nutrients.

Of the records of follow-up on the part of UCIN's service, there identified those that developed Colestásis according to the criteria of definition, these were considered to be cases and the patients who are deposited during the present study, and the requirements of case did not assemble(did not bring together), were considered to be a control.

Measurements: The analyzed variables were; age of revenue, kind(genre), age gestational, I weigh on having been born, weigh for the age gestational, weigh on having initiated the NPT, NPT's composition, NPT's indication, NPT's duration, type of NPT, route of administration, colestasis before NPT's use, sepsis, use of medicines and stay in UCIN. For each of changeable these his(her,your) proportion was studied in the group of cases and in that of the controls, by means of measurement of bargains (RM), by means of tables of 2x2, with confidence interval to 95 % and check of the statistical probability by means of X² of Hanzel and Tablecloth. With the significant values there was realized a study multichanged by means of logistic regression by steps, to know the interaction between(among) these factors.

Results: The Colestasis was present in 10 % of the newborn children in which NPT was in use.

Conclusion: The factors of risk for Colestasis's presentation were the fasting prolonged together with the development of sepsis independently to the age gestational, I weigh and kind(genre) of the patients, assembling(bringing together) these factors those patients with surgical pathology of base.

ÍNDICE GENERAL :

PORTADA.....	I
HOJA DE FIRMAS.....	II
DEDICATORIA.....	III
RESUMEN	IV
SUMMARY	V
ÍNDICE GENERAL.....	VI
ÍNDICE DE FIGURAS Y CUADROS.....	VII
INTRODUCCIÓN.....	1
ANTECEDENTES.....	1
FACTORES DE RIESGO	2
JUSTIFICACIÓN	6
HIPÓTESIS.....	7
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	8
OBJETIVO GENERAL.....	9
OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	9
METODOLOGÍA.....	10
VARIABLES.....	11
RECURSOS.....	13
PLAN DE ANÁLISIS.....	14
ASPECTOS ÉTICOS.....	14
RESULTADOS.....	15
DISCUSIÓN.....	22
CONCLUSIÓN.....	24
BIBLIOGRAFÍA.....	25
ANEXOS.....	26

ÍNDICE DE FIGURAS Y CUADROS :

Figura 1. Total de pacientes egresados	15
Figura 2. Género de los Controles.....	16
Figura 3. Género de los Casos.....	16
Figura 4. Edad gestacional de los casos.....	17
Figura 5. Edad gestacional de los controles.....	17
Figura 6. Peso de acuerdo a la edad gestacional de los casos.....	18
Figura 7. Peso de acuerdo a la edad gestacional de los Controles.....	18
Figura 8. Presencia de Asfixia perinatal en los casos.....	19
Figura 9. Presencia de Asfixia perinatal en los controles.....	19
Cuadro 1. Diagnóstico quirúrgico en los pacientes con NPT Y Colestasis.....	20
Cuadro 2. Días totales de Suministración de NPT.....	20
Cuadro 3. Días necesarios para la dosis máxima de macronutrientes.....	21
Cuadro 4. Valores de BD al momento del dx. de Colestasis.....	21

INTRODUCCIÓN

ANTECEDENTES:

La nutrición parenteral 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 establecerse durante un periodo de tiempo que puede ser prolongado. 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 de ser cuidadosamente consideradas. Los trabajos de Dudrick y cols. En E.U. a finales de los años sesenta permitieron el desarrollo de la nutrición parenteral ⁽¹⁾

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.

En un principio la Nutrición Parenteral Total (NPT) en los Recién Nacidos (RN) era igual a la de los niños de mayor edad, sin embargo algunos científicos concluyeron que el neonato requería y metabolizaba diferente los nutrimentos tan sólo por su alta actividad metabólica. ⁽²⁾

La NPT está indicada cuando el tracto gastrointestinal no funciona.

En el prematuro el objetivo de la NPT es permitir que en su fase postnatal tenga un crecimiento semejante al de la gestación, considerando que la alimentación enteral se ve limitada por presenta un desarrollo insuficiente en los reflejos de succión, deglución, inmadurez digestiva, inadaptación de sus respuestas hormonales gastrointestinales y disminución de su capacidad de absorción. ⁽²⁾

Considerando 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 NPT prolongada se asocia con complicaciones que afectan el sistema hepatobiliar, tales como Colestasis, colelitiasis, esteatosis, así como desórdenes en el metabolismo de la glucosa o deficiencias específicas y toxicidad a componentes de la preparación. ⁽²⁾

En los niños la Colestasis es la patología que más se asocia a la NPT y puede progresar a falla hepática siendo su fisiopatología parcialmente conocida y su etiología multifactorial. ⁽³⁾

La Colestasis se caracteriza por la presencia de hiperbilirrubinemia conjugada y la retención de todas las sustancias normalmente excretadas en la bilis. ⁽³⁾

La excreción biliar depende de un sistema hepatobiliar intacto, los constituyentes del plasma, transporte trans hepático, el proceso metabólico y un mecanismo de secreción biliar activo. Una alteración en alguno de éstos procesos podría manifestarse como Colestásis. ⁽³⁾

Los neonatos muestran un desarrollo postnatal de los procesos involucrados en el metabolismo de ácidos biliares y de transporte inmaduros, que aunados a la NPT puede complicarse, desarrollando Colestásis, sobre todo en los RN de bajo peso. ⁽³⁾

La frecuencia de la complicación hepática asociada a NPT varía en un 40 a 60% en aquellos pacientes que la requirieron por tiempo prolongado. ⁽³⁾

Se reportan variaciones en la frecuencia por diferencias presentadas en la población estudiada (edad gestacional), definición de disfunción hepática (valores bioquímicos e histológicos), composición de la NPT, duración de la administración de NPT, condiciones médicas o quirúrgicas de los pacientes. ⁽³⁾

FACTORES DE RIESGO:

-Tiempo de administración de la NPT La frecuencia de colestasis se incrementó con la administración prolongada de NPT, ocurriendo en un 35% en RN que recibieron NPT por lo menos en 2 semanas incrementando a 58-75% 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. ⁽⁴⁾

Drongowski et al. Encontraron una frecuencia de 15% en aquellos que recibieron NPT por lo menos una semana. Touloukian encontró una frecuencia de 43% en RN de término que recibieron NPT por un periodo de 19 a 75 días (media 49-6 + - 7 días) incrementando a un 67% en RN prematuros. ⁽⁴⁾

El uso prolongado de NPT puede llevar a disfunción hepática grave y progresar a falla hepática irreversible. ⁽⁴⁾

-Marcadores bioquímicos

La elevación de las enzimas hepáticas puede presentarse de manera temprana sin reflejar disfunción hepática significativa. La Colestásis se asocia con incremento de los niveles séricos de bilirrubina directa, aún en la presencia o ausencia de ictericia dependiendo de su severidad. La gravedad progresiva de los niveles séricos de bilirrubinas asociada a ictericia persistente denota un riesgo alto de mortalidad. En un estudio de Ginn-Pease se repota del

31% en neonatos quirúrgicos que presentaron colestasis asociada a la NPT comparado con un 3% en aquellos sin colestasis. ⁽⁵⁾

Las anomalías 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 NPT. ⁽⁵⁾

-Prematuréz

Se reporta como incidencia de Colestasis del 50%, 18% y 7% en niños con peso al nacimiento menor de 1000grs, 1000 a 1500grs y 1500 a 2000grs respectivamente. ⁽⁶⁾

De acuerdo a la edad gestacional la frecuencia fue de 1.4, 5.3 y 13.7% en infantes con una edad gestacional entre 36, entre 32 y 36 y menos de 32 semanas de gestación respectivamente. ⁽⁶⁾

-Sepsis

La sepsis es un factor de riesgo durante la administración de NPT y se ha mencionado como un factor etiológico también en la Colestásis. El mecanismo por el cual la sepsis induce a la Colestásis es desconocido y se asocia a efectos tóxicos de endotoxinas y/o lipopolisacáridos en el sistema hepatobiliar. Generalmente se asocia con la migración microbiana a través del catéter venoso aislándose con frecuencia bacterias Gram negativas (*E. coli*), la ictericia y elevación de enzimas hepáticas resuelve después de tratamiento con antibióticos sistémicos específicos. ⁽⁶⁾

Beath reporta que incrementa la Colestásis asociada a NPT en un 30% en aquellos pacientes que presentan episodios recurrentes de sepsis. La estasis biliar también predispone a la sepsis ⁽⁶⁾

-Ayuno

La presencia de alimento en el intestino causa estimulación y liberación de enzimas y hormonas que ayudan a mantener el balance fisiológico entre el sistema gastrointestinal y hepatobiliar. La Colecistocinina es un péptido secretado en el 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, la CCK puede prevenir el sobrecrecimiento y reducir la traslocación bacteriana, la reducción de dicho péptido se ve en los Rn prematuros quienes dependen de la NPT comparadas con infantes con alimentación enteral, favoreciendo la estasis biliar. Por lo que se observa mayor distensión vesicular en pacientes que recibieron NPT que en los que recibieron nutrición enteral. ⁽⁷⁾

-Translocación bacteriana

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, asimismo 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. ⁽⁷⁾

-Síndrome de Intestino Corto

En Síndrome de Intestino Corto se caracteriza por una falla intestinal asociada con mal absorción y anormalidades metabólicas después de una resección amplia de intestino delgado, requiere por lo tanto de NPT prolongada (más del 75% del intestino es resecado) y la mortalidad se asocia con fibrosis hepática en éstos pacientes. Los factores que predisponen la muerte de éstos pacientes incluyen reducción de intestino funcional, sobre crecimiento bacteriano y larga duración de NPT.

-Exceso de Calorías

La administración de una fuente de energía no balanceada en forma de aminoácidos, dextrosa y lípidos de manera individual combinada, puede contribuir a disfunción hepática. ⁽⁸⁾

-Exceso de Dextrosa

Las anormalidades son el resultado de alteraciones en la relación insulina-glucagon en la circulación portal, resultando hiper insulinemia que causa que la glucosa se convierta en grasa en el hígado, favoreciendo la presencia de esteatosis la cual es común en los recién nacidos. ⁽⁸⁾

-Aminoácidos

Son conocidos como potencial colestásico. Sin embargo la incidencia de colestásis puede no encontrarse significativamente alta en niños con altos niveles de proteínas. La colestasis 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. ⁽⁸⁾

Las alteraciones también pueden estar 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 colestásis, 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. ⁽⁹⁾

Coenh y cols mostraron que las soluciones hidrolizadas y los cuatro aminoácidos esenciales (glicina, leucenina, tironina e isoleucina) causan anomalías en la actividad de las transaminasas sugiriendo que éstas soluciones y los aminoácidos individuales pueden causar daño hepático. ⁽⁹⁾

Touloukian y cols han sugerido que éstas deficiencias podrían interferir con una formación normal de sales biliares resultando en colestásis. ⁽⁹⁾

-Lípidos

La utilización de intralipid al 10% sugiere desarrollo de colestasis, ya se ha reportado que existe almacenamiento de pigmentos lipídicos en el sistema retículo endotelial y células hepáticas en pacientes que han recibido ésta solución. ⁽¹⁰⁾

El manganeso es un mineral con el que se suplementa la NPT el cual se elimina por la bilis y puede acumularse en pacientes con colestasis. ⁽¹⁰⁾

-Deficiencias nutricionales

También hay que tomar en cuenta las deficiencias nutricionales, la Taurina, aminoácido derivado de la Cisteína participa en la conjugación de los ácidos biliares. ⁽¹⁰⁾

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. ⁽¹⁰⁾

-Otras

Otras condiciones como son las reacciones de hipersensibilidad, el estado hiper osmolar, la deshidratación hiper osmolar, la obstrucción intestinal, hiper amonemia, 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 éstas condiciones pueden ser importantes en casos aislados o en combinación con otros factores como la prematuridad, la duración de la infusión de proteínas. ⁽¹¹⁾

Existen también estudios confiables que han reportado factores como la asfixia, prematuridad y falla cardio circulatoria implicada en la patogénesis de colestasis. ⁽¹¹⁾

La colestasis explicada por hipoxia-isquemia hepática causada por estrés perinatal y favorecida por una distribución de flujo umbilical a través de 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 colestasis puede ser explicada por daño canalicular biliar o alteración en el conducto biliar que ocurre durante la hipoxia-isquemia hepática. ⁽¹¹⁾

JUSTIFICACIÓN:

En nuestro hospital existe un control de calidad en la preparación de las nutriciones parenterales por medio de una empresa especializada, sin embargo la colestasis continúa siendo un problema frecuente en los recién nacidos atendidos en el servicio de neonatología, considerando que existen otros factores asociados en la aparición de la colestasis, algunos modificables y otros no, encontrando muy pocos datos al respecto en la literatura, por lo que en el presente estudio se propone identificarlos a fin de que a futuro disminuya la incidencia de colestasis.

HIPÓTESIS:

H1: La incidencia de colestasis es diferente en los pacientes que durante su estancia ameritan ayuno y apoyo con NPT y que además desarrollan sepsis que en aquellos que no presentan ésta última.

Ho1: La incidencia de colestasis es igual en los pacientes que durante su estancia ameritan ayuno y apoyo con nutrición parenteral total y que además desarrollan sepsis que en aquellos que no la presentan.

H2: La incidencia de colestasis es diferente en los pacientes prematuros que reciben apoyo con nutrición parenteral que en aquellos de término que también ameritan nutrición parenteral.

Ho2: La presencia de colestasis es igual en los pacientes prematuros que reciben nutrición parenteral total que en los de término que igualmente ameritan nutrición parenteral total.

H3: La incidencia de colestasis es diferente en los pacientes con ayuno prolongado y uso de nutrición parenteral que en aquellos con inicio temprano de la alimentación enteral después del uso de NPT.

Ho3: La presencia de colestasis es igual en los pacientes con ayuno prolongado sin uso de NPT que en aquellos con inicio temprano de la alimentación enteral.

H4: La presencia de colestasis es diferente en los pacientes con antecedente de asfixia perinatal y uso de nutrición parenteral total que en aquellos que no tuvieron asfixia.

Ho4: La presencia de colestasis es igual en los pacientes con asfixia perinatal sin uso de NPT que en aquellos que no la tuvieron.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN:

¿Cuáles son los principales factores de riesgo asociados al desarrollo de colestasis y utilización de NPT en los recién nacidos atendidos en el servicio de Neonatología del Hospital del Niño DIF?

OBJETIVOS:

OBJETIVO GENERAL

Identificar los factores de riesgo asociados al desarrollo de Colestasis y NPT en los Recién nacidos atendidos en el servicio de Neonatología del Hospital del Niño DIF, Hidalgo.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Identificar la incidencia de colestasis relacionada al uso de Nutrición parenteral total y sepsis.
- Identificar la incidencia de colestasis relacionada al uso de Nutrición parenteral total y prematuréz.
- Identificar la incidencia de colestasis relacionada al uso de Nutrición parenteral total y tiempo prolongado de administración.
- Identificar la incidencia de colestasis relacionada a uso de Nutrición parenteral total en altas concentraciones e incremento rápido en la velocidad de administración.
- Identificar la incidencia de colestasis relacionada al uso de Nutrición parenteral total en recién nacidos con asfixia perinatal.

METODOLOGÍA:

TIPO DE ESTUDIO: Prospectivo, comparativo, longitudinal y analítico.

DISEÑO: Casos y controles

LUGAR DE ESTUDIO: Servicio de Neonatología del Hospital del Niño DIF, Hidalgo.

CRITERIOS DE SELECCIÓN DE MUESTRA

Criterios de inclusión para casos.

1. Todos los recién nacidos con una edad gestacional de 28 a 42 semanas y una edad extrauterina de 0 a 28 días atendidos en el servicio de Neonatología en el periodo comprendido de julio del 2008 a septiembre del 2009 que durante su evolución clínica presenten colestasis y con uso de NPT.
2. Independientemente del género, diagnóstico y tiempo de administración.
3. Con firma de Consentimiento informado por parte de los padres y/ o tutores para participar en dicho estudio.

Criterios de exclusión

1. Pacientes con malformación anatómica como causa de colestasis.

Criterios de inclusión para Controles

1. Pacientes que estando internados en el servicio de Neonatología además requieran de NPT y que no desarrollan alteraciones bioquímicas que sugieran colestasis con el uso de NPT, independiente de su edad gestacional, tiempo de administración, género y diagnóstico.

TAMAÑO DE LA MUESTRA: No se seleccionó un tamaño de muestra, en virtud de que se considera al Universo total de ingresos al servicio de Neonatología que cumplieron con los criterios de inclusión.

DEFINICIÓN OPERATIVA DE VARIABLES Y ESCALA DE MEDICIÓN:

VARIABLE	DEFINICIÓN OPERATIVA	ESCALA DE MEDICIÓN
EDAD DE INGRESO	Se registró la edad en días que tenía el paciente a su ingreso a UCIN, si el ingreso fue las primeras 24hrs, se registró como su primer día	Cuantitativa discreta
GÉNERO	Se registró si el paciente pertenecía al género masculino, femenino, indiferenciados, de acuerdo a características de los genitales externos-	Cualitativa
EDAD GESTACIONAL	Se recabó la edad gestacional del paciente, la cual se evaluó por el método de Ballard o Capurro, se registró en semanas y se tomó del expediente clínico	Cuantitativa discreta
CUANTITATIVA CONTINUA	Se anotó el peso en gramos del RN obtenido a su nacimiento, se tomó del expediente clínico	Cuantitativa continua
PESO PARA EDAD GESTACIONAL	Se anotó el peso en gramos del RN al nacimiento en relación a la edad gestacional, se tomó de expediente clínico.	Cuantitativa continua
DÉFICIT DE PESO AL INICIO DE NPT	Se anotó el peso en gramos del RN al momento de iniciar la NPT, se registró en centímetros, se tomó del expediente clínico.	Cuantitativa continua
ASFIXIA	Se registró si el RN presentó hipoxia antes, durante o después del nacimiento. Considerando la hipoxia como la disminución del aporte de Oxígeno a las células, dicho acontecimiento puede aparecer en cualquier momento de la vida del RN,	Cualitativa

	dicha información se tomó del expediente clínico.	
--	---	--

Indicación de NPT	Se refiere a la patología que conllevó a suspender la nutrición enteral e iniciar la NPT, se buscaron patologías asociadas donde el tracto GI debe de tener ayuno, se buscó del expediente clínico	Cualitativa
Inicio de NPT	Tiempo en el que se inicia el aporte de NPT, se midió en días de vida extrauterina, se obtuvo del expediente clínico.	Cuantitativa continua
Duración de NPT	Periodo durante el cual se utiliza la NPT, se midió en unidad de tiempo, se obtuvo del expediente clínico.	Cuantitativa continua
Vía de administración de NPT	Se refiere al acceso venoso por el cual se administra la NPT, siendo ésta una vena periférica o central, se obtuvo del expediente clínico.	Cualitativa
Niveles séricos de BD	Se refiere a trastornos de la excreción de bilis que dan como resultado la retención de bilirrubina conjugada, ácidos biliares y otros compuestos de la bilis, se registró la presencia de Colestasis previa al inicio de la NPT o la que se presentó durante el uso de NPT, se midió con parámetros clínicos y de laboratorio, información obtenida del expediente clínico.	Cuantitativa continua
Sepsis	Se registró si el paciente presentó infección durante su estancia hospitalaria. Se consideró como Sepsis la presencia de hipertermia o	Cualitativa

	hipotermia, taquicardia, evidencia de infección y por lo menos uno de los siguientes signos de inicio de disfunción orgánica múltiple: Edo. Mental alterado, hipoxemia, pulsos débiles, incremento del lactato sérico. Se obtuvo del expediente clínico	
Estancia en la UCIN	Se registraron los días totales de hospitalización en la Unidad de cuidados intensivos neonatales.	Cuantitativa

PROCEDIMIENTO PARA LA RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN:

Para obtener la información en el estudio se realizó a través de una fuente proyectiva, la cual consistió en una cédula de recopilación de la información generada en cada una de las mediciones. Dentro de ésta cédula se incluyeron las variables de interés que se evaluaron de acuerdo a información obtenida en el expediente clínico del total de recién nacidos a los cuales se suministró NPT.

RECURSOS:

HUMANOS: Participan en el estudio, el tesista (Médico Residente de Pediatría), el tutor de tesis (Médico adscrito a la UCIN) y colaboradores (Médicos adscritos al servicio de UCIN).

FÍSICOS: Servicio de Neonatología del Hospital del Niño DIF, Hidalgo.

FINANCIEROS: Los gastos que se derivan de la presente investigación serán financiados por los mismos investigadores, siendo de tipo papelería en forma exclusiva, ya que el costo de la NPT son absorbidos por Seguro de Nueva Generación en la mayoría de los pacientes.

PLAN DE ANÁLISIS:

.Se estudiaron a todos los pacientes atendidos en la UCIN, con requerimiento de NPT en el periodo comprendido de julio del 2008 a septiembre 2009.

.Se consideraron a todos los pacientes tratados en la UCIN y que según los registros contaron con los datos suficientes para diagnóstico de colestasis. Estos pacientes se consideraron como CASO.

.El paciente que en forma cronológica ingresó al servicio de UCIN con uso de NPT y que después de 5 días de uso de NPT no desarrolló colestasis se consideró como CONTROL.

.Conformando los grupos de casos y controles se analizaron los expedientes clínicos en busca de variables de estudio.

.Se colectaron los datos en hojas específicas para el estudio y se realizó una base de datos.

.Se realizó una descripción simple de las variantes estudiadas para ambos grupos.

.Comparando ambos grupos se hizo cálculo de razón de momios (RM) para cada variable.

.De acuerdo al resultado del análisis anterior, se hizo un análisis multivariado para identificar la interacción de las diferentes variables y el valor específico dentro del estudio para cada una.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

Para el análisis estadístico se usó Estadística Descriptiva, para la descripción general de los pacientes, utilizando medidas de tendencia central y de dispersión.

Se calculó la Razón de momios (RM) para los diferentes factores de riesgo que se buscaron en el estudio, y se realizó regresión logística por pasos para las variables con mayor peso del análisis bivariado.

ASPECTOS ÉTICOS:

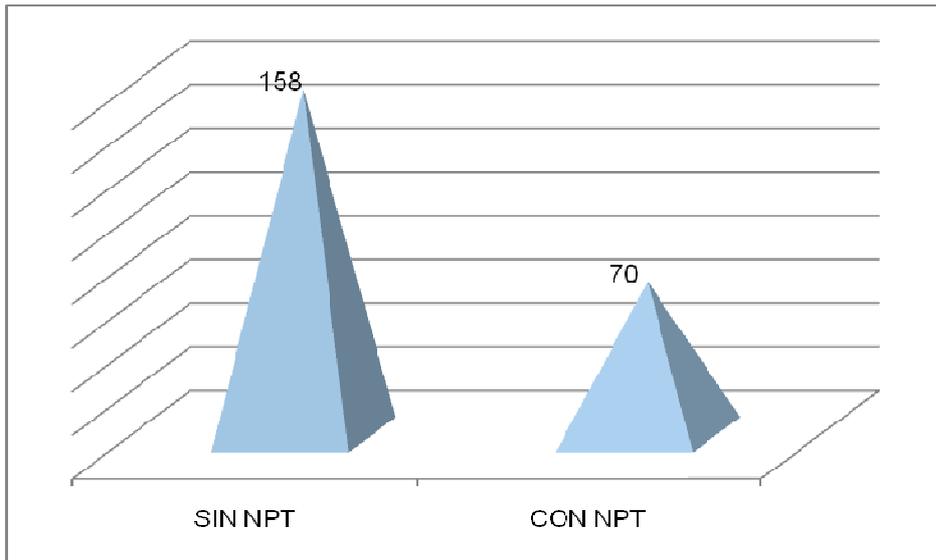
Todos los procedimientos estuvieron de acuerdo a lo estipulado en el Reglamento de la **Ley General de Salud** en materia de Investigación en Salud, título segundo, capítulo I, artículo 17, fracción I, que la clasifica como investigación sin riesgo.

RESULTADOS:

Se revisaron los expedientes correspondientes a los egresados de la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital del Niño DIF, Hidalgo, en el periodo de 01 de julio del 2008 al 30 de septiembre del 2009.

Durante este tiempo, se revisaron 228 expedientes de egreso del servicio de Neonatología, de los cuales 70 (30.7%) recibieron NPT y 158 (69.3%) no se les suministró (Fig. 1), de éstos, se encontraron 7 CASOS (10%) de Colestasis documentada por Clínica y laboratorio, el resto, 63 pacientes (90%) no desarrollaron Colestasis a pesar de la utilización de NPT.

FIGURA 1. TOTAL DE PACIENTES EGRESADOS

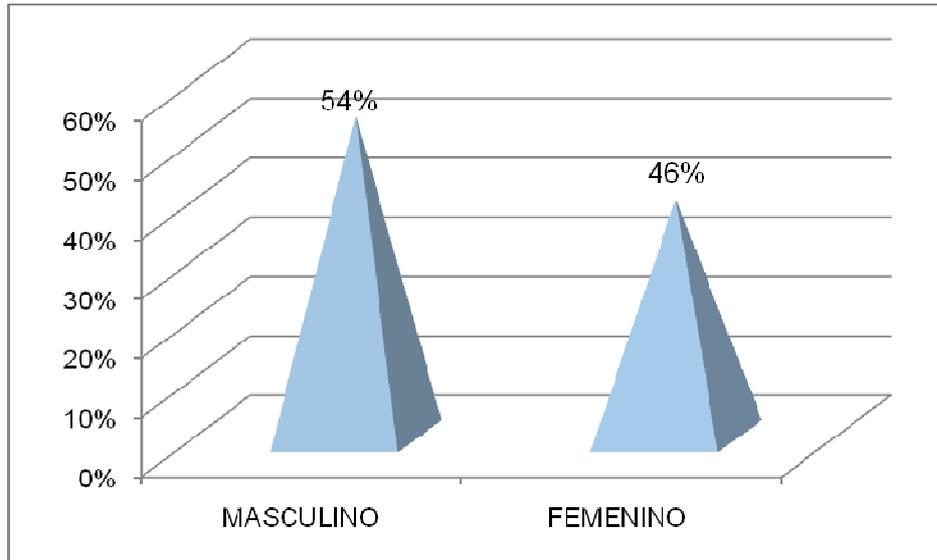


FUENTE: EXPEDIENTE CLÍNICO, HOSPITAL DEL NIÑO DIF, HIDALGO.

De los Controles fueron del género masculino 34 pacientes (54.0%) y 29 del género femenino (46.0%) (Figura 2).

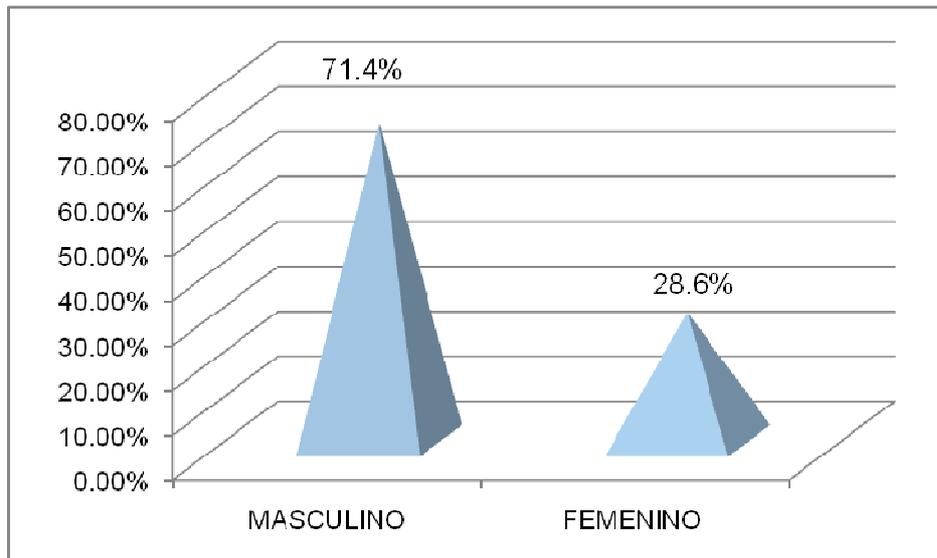
En los Casos, del género masculino fueron 5 pacientes (71.4%) y 2 del género femenino (28.6%) (Figura 3).

FIGURA 2: GÉNERO DE LOS CONTROLES



FUENTE: EXPEDIENTE CLÍNICO, HOSPITAL DEL NIÑO DIF, HIDALGO.

FIGURA 3. GÉNERO DE LOS CASOS

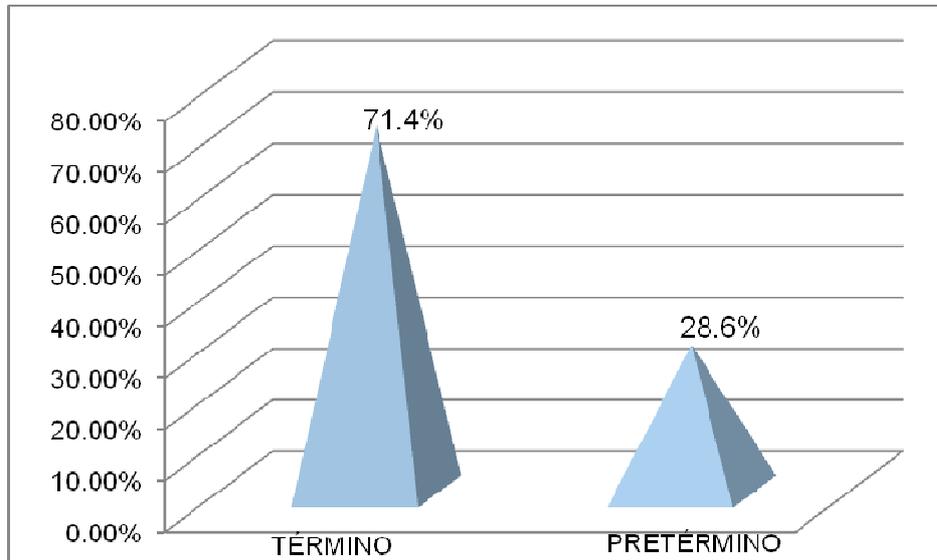


FUENTE: EXPEDIENTE CLÍNICO, HOSPITAL DEL NIÑO DIF, HIDALGO.

De acuerdo a la edad gestacional, dentro de los Casos, 5 fueron de Término (71.4%) y 2 fueron en pacientes Pretérmino (28.6%) (Figura 4).

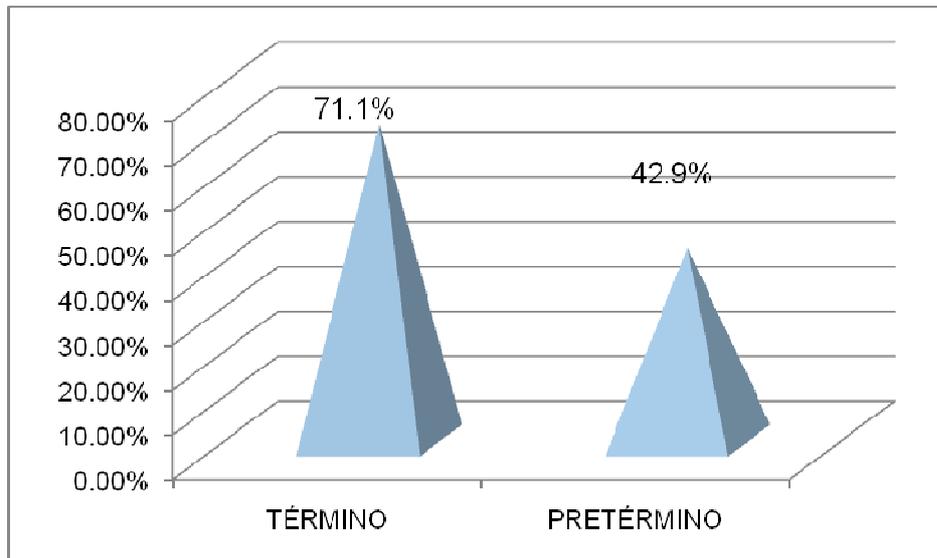
En la edad gestacional en los Controles, de término fueron 36 pacientes (57.1%) y de pretérmino fueron 27 pacientes (42.9%) (Figura 5).

FIGURA 4: EDAD GESTACIONAL DE LOS CASOS.



FUENTE: EXPEDIENTE CLÍNICO, HOSPITAL DEL NIÑO DIF, HIDALGO.

FIGURA 5: EDAD GESTACIONAL DE LOS CONTROLES.



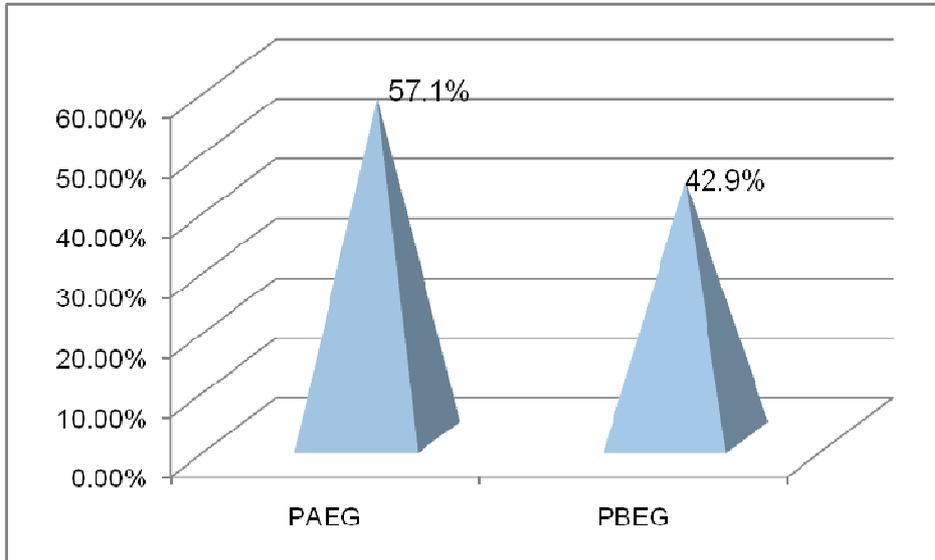
FUENTE: EXPEDIENTE CLÍNICO, HOSPITAL DEL NIÑO DIF, HIDALGO.

Los recién nacidos que presentaron Colestasis, 3 (42.9%) fueron con Peso Bajo para la edad Gestacional y 4 (57.1%) con Peso Adecuado para la edad gestacional (Figura 6).

FIGURA 6. PESO DE ACUERDO A LA EDAD GESTACIONAL DE LOS CASOS

PAEG: PESO ADECUADO PARA LA EDAD GESTACIONAL.

PBEG: PESO BAJO PARA LA EDAD GESTACIONAL.



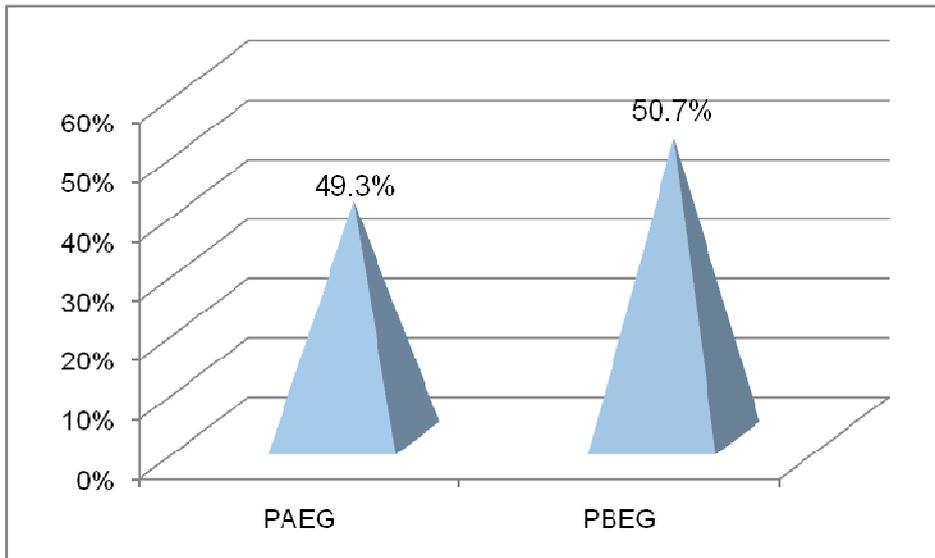
FUENTE: EXPEDIENTE CLÍNICO, HOSPITAL DEL NIÑO DIF, HIDALGO

De los controles, 32 fueron con peso bajo para la edad gestacional (50.7%) y 31 fueron con peso adecuado para la edad gestacional (49.3%) (Figura 7).

FIGURA 7: PESO DE ACUERDO A LA EDAD GESTACIONAL DE LOS CONTROLES

PAEG: PESO ADECUADO PARA LA EDAD GESTACIONAL

PBEG: PESO BAJO PARA LA EDAD GESTACIONAL

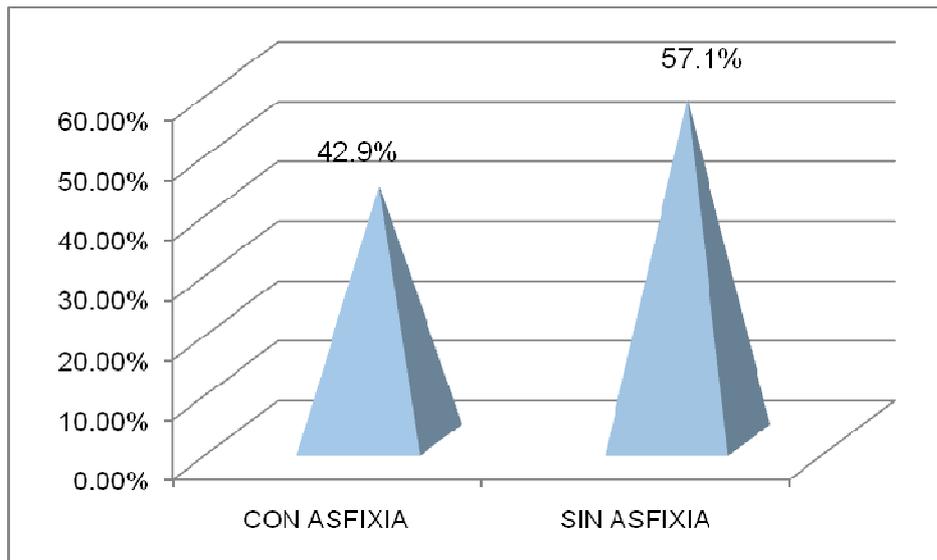


FUENTE: EXPEDIENTE CLÍNICO, HOSPITAL DEL NIÑO DIF, HIDALGO.

Los casos de Asfixia Perinatal estuvieron presentes tanto en los Casos como en Controles, de forma similar, de los Casos se encontró a 3 con presencia de Asfixia (42.9%) y 4 (57.1%) sin reporte de la misma (Figura 8).

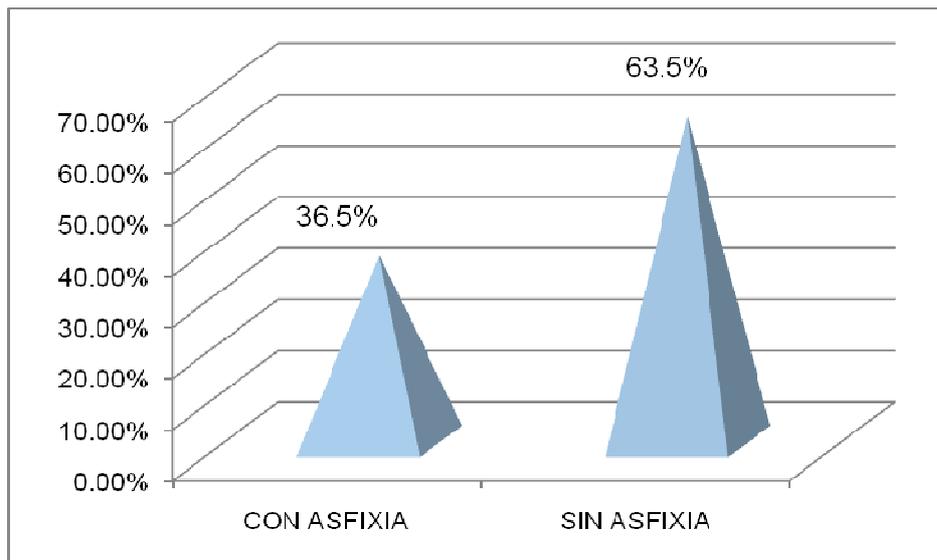
En los controles se reportó a 23 (36.5%) con Asfixia, y a 40 pacientes (63.5%) sin Asfixia (Figura 9).

FIGURA 8. PRESENCIA DE ASFIXIA PERINATAL EN LOS CASOS.



FUENTE: EXPEDIENTE CLÍNICO, HOSPITAL DEL NIÑO DIF, HIDALGO.

FIGURA 9: PRESENCIA DE ASFIXIA PERINATAL EN LOS CONTROLES.



FUENTE: EXPEDIENTE CLÍNICO, HOSPITAL DEL NIÑO DIF, HIDALGO.

Los pacientes con Nutrición Parenteral Total y Colestasis, que además cursaron con Sepsis fueron la mayoría con 4 pacientes (57.1%), el resto, 3 pacientes (42.9%) no cursaron con Sepsis.

Esta misma proporción se conservó en los pacientes con Patología Quirúrgica como diagnóstico de base con 4 casos y 3 sin diagnóstico quirúrgico (Cuadro 1).

Cuadro 1. Diagnóstico quirúrgico en los pacientes con NPT y Colestasis

Caso 1	Perforación intestinal
Caso 2	Oclusión intestinal
Caso 3	Atresia de Esófago
Caso 4	Atresia duodenal tipo I

FUENTE: EXPEDIENTE CLÍNICO, HOSPITAL DEL NIÑO DIF, HIDALGO.

En los casos de Colestasis que además cursaron con Sepsis, en sólo uno se aisló Gérmen causante, identificándose el *Staphylococo hominis* en hemocultivo periférico como posible causante del proceso de sepsis.

Los días totales de administración de NPT fueron distintos en los casos de Colestasis con un mínimo de 4 días y un máximo de 39 días (Cuadro 2), promedio de 19.7 días.

Cuadro 2. Días totales de administración de NPT

Caso 1	26 Días
Caso 2	4 Días
Caso 3	7 Días
Caso 4	24 Días
Caso 5	22 Días
Caso 6	16 Días
Caso 7	39 Días

FUENTE: EXPEDIENTE CLÍNICO, HOSPITAL DEL NIÑO DIF, HIDALGO.

El total de días registrados para indicar la dosis máxima de Macronutrientes a partir del inicio de la Nutrición Parenteral Total, en promedio fue de 3 días (Cuadro 3).

Cuadro 3. Días necesarios para la dosis máxima de Macronutrientes.

Caso 1	2 Días
Caso 2	4 Días
Caso 3	3 Días
Caso 4	1 Día
Caso 5	6 Días
Caso 6	2 Días
Caso 7	6 Días

FUENTE: EXPEDIENTE CLÍNICO, HOSPITAL DEL NIÑO DIF, HIDALGO.

Los valores de Bilirrubina Directa al momento de hacer el diagnóstico de Colestasis en los Recién Nacidos que recibieron NPT se muestra en el cuadro 4.

Cuadro 4. Valores de Bilirrubina Directa al momento del diagnóstico de Colestasis

Caso 1	4.18 mg/DL
Caso 2	3.25 mg/DL
Caso 3	2.50 mg/DL
Caso 4	5.26 mg/DL
Caso 5	3.00 mg/DL
Caso 6	2.84 mg/DL
Caso 7	2.30 mg/DL

FUENTE: EXPEDIENTE CLÍNICO, HOSPITAL DEL NIÑO DIF, HIDALGO.

DISCUSIÓN:

El uso de Nutrición Parenteral Total en la actualidad es un recurso de uso común en las salas de Cuidados Intensivos Neonatales para todos aquellos Recién Nacidos los cuales por su condición clínica, se encuentra comprometida la función intestinal y es necesario el ayuno por tiempos variables de tiempo, aportándose de esta manera los nutrientes necesarios que le permitan un adecuado funcionamiento a nivel de todos sus órganos y sistemas, así como evitar presencia de desnutrición. ⁽¹⁾

Como cualquier otra forma de tratamiento, tiene sus complicaciones durante su uso, que junto a factores asociados en forma individual en cada paciente, se pueden presentar daños transitorios o permanentes, dentro de ellos, la Colestasis, que fue el objetivo en el presente estudio.

En los niños, la Colestasis es la patología más asociada al uso de NPT, siendo su Incidencia variada dependiendo de la Unidad Hospitalaria que se estudie, en nuestro Hospital, específicamente en el área de Cuidados Intensivos Neonatales, ésta patología se presentó en 10% de los Recién Nacidos los cuales requirieron del uso de NPT que estadísticamente no es significativa.

El género en los Casos predominó el Masculino, no siendo esto un factor considerado determinante para el desarrollo de Colestasis de acuerdo a la bibliografía general. ⁽²⁾ Por el contrario, la edad gestacional sigue siendo de importancia ya que la prematuréz implica mayor riesgo de desarrollo de Colestasis, en nuestros casos hubo mayor presentación de Colestasis en Recién Nacidos de término pero con peso bajo para la edad gestacional. ⁽⁶⁾

Los procesos de Sepsis se observaron en la mayoría de los casos y en los controles sólo el 41% se documentó desarrollo de Sepsis.

El tiempo de administración de NPT fue en la mayoría de los Casos de 2 semanas, consideradas como promedio de tiempo para que se incremente la posibilidad de colestasis de acuerdo a la literatura revisada,⁽⁴⁾ sin embargo también se presentó en 2 de los casos Colestasis con tiempo menor a 2 semanas de la suministración.

La Asfixia es un fenómeno frecuente en los recién nacidos tanto pretérmino como en los de término, siendo las causas muy variadas y de acuerdo a la literatura es condicionante de un estado de susceptibilidad para el desarrollo de Colestasis,⁽⁵⁾ tanto en Casos como en Controles, ésta se documento en menor proporción, no siendo excluyente de causa indirecta de Colestasis.

Para los Casos, la mayoría tuvo como diagnóstico de base alguna malformación de tipo congénita siendo meritoria de corrección quirúrgica, en todos ellos con implicación del Sistema Digestivo, que condicionó que el tiempo de ayuno se prolongara y durante este tiempo se estuviese utilizando NPT.

La forma de indicación respecto a las cantidades de Macronutrientes (Carbohidratos, Lípidos y Proteínas) desde las menores dosis hasta alcanzar las dosis tope recomendadas de acuerdo a las normas internacionales de nutrición en los Recién Nacidos con NPT, ⁽¹⁰⁾ fueron de forma variada, teniendo las condiciones clínicas, la edad gestacional y la patología de base como referencias. En nuestros casos, se hubo alcanzado el aporte máximo de Macronutrientes en menos de 7 días en los 7 casos, con un promedio de 3 días. Los valores de Bilirrubina conjugada al momento del diagnóstico fueron similares, y se observó incremento de los mismos en los días posteriores al inicio de la Colestasis, se tomó como referencia el criterio de ser mayor a 2 mg/DL de la Bilirrubina Directa.

CONCLUSIÓN:

Como conclusión encontramos que el diagnóstico de Colestasis en los Recién nacidos atendidos en la Unidad de Cuidados Intensivos neonatales del Hospital del Niño DIF y relacionada al uso de Nutrición Parenteral Total fue del 10%, siendo estadísticamente no significativa de acuerdo a gráfica de Fisher; los factores identificados dentro de esta población son similares a los reportados en la literatura nacional e Internacional, siendo el Pretérmino (menor a 37 SDG) y con peso bajo para la edad gestacional el más propenso al desarrollo de Colestasis.

De éstos se destacan los Casos con patología quirúrgica agregada que condiciona un mayor número de días de ayuno y de apoyo con NPT, asimismo éstos pacientes fueron sometidos a tratamientos quirúrgicos que condicionan estrés metabólico y hemodinámico, que de acuerdo a la literatura consultada condiciona mayor riesgo para el desarrollo de Colestasis.

La Sepsis estuvo presente en la mayoría de los Casos de Colestasis lo cual agravó sus condiciones generales de salud y se notó incrementó la posibilidad del desarrollo de Colestasis.

No hubo uniformidad en cuanto a los periodos de uso de la Nutrición Parenteral Total tanto en Casos como Controles, observándose Colestasis con periodos cortos y largos de uso de NPT.

De acuerdo a esto, se debe de tener especial vigilancia en todo aquel Recién Nacido que sea atendido en la Unidad de Cuidados Intensivos y que se inicie apoyo con NPT, y que tenga el antecedente de ser Pretérmino, con peso bajo para la edad gestacional. Asfixia perinatal, independientemente de la edad gestacional y peso, ayuno prolongado secundario a patología que comprometa la función Digestiva y el periodo de ayuno deba de ser prolongado, los valores elevados de Bilirrubina conjugada es un método determinante para el diagnóstico de Colestasis y el inicio del tratamiento médico oportuno mejora el pronóstico a mediano y largo plazo.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Pereira RG. Tratamiento nutricional del lactante con prematuridad extrema. *Clínicas de Perinatología*. México: Editorial Interamericana 1999; 1:59-71.
2. Zárate P. Aguilar V. Mendioca L. Viveros F. Alteraciones de las pruebas de funcionamiento hepático en niños con nutrición parenteral. *Nutr Clin* 1998; 1 (3): 128-31.
3. Wright K. Ernest KD, Gayland MS. Increased incidence of parenteral nutrition-associated cholestasis with aminosyn PF compared to trophamine. *J. Perinat* 2003; 10 (2): 444-50.
4. Colomb V. Role of lipid emulsions in cholestasis associated with long term parenteral nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2000; 24: 234 -50.
5. Beath S. Davies P. Papadpoulou A. Parenteral nutrition related cholestasis in postsurgical neonates: multivariate analysis of risk factor. *J. Pediatr Surg* 1996; 31:604-6.
6. Chris Anderson D. Metabolic complications of total parenteral nutrition: effects of a nutrition support service. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2000; 30 (3): 206-10.
7. Pereira G. Moritz M. Zeigler. Asistencia nutricional del neonato quirúrgico. *Clínicas de Perinatología*. México. Editorial Interamericana 2000; 1: 259-82.
8. Kwan V. George J. Liver disease due to parenteral and enteral nutrition, *Clin Liver Dis* 2004; 8:893-913.
9. Kaufman SS, Gondolesi Ge, Parenteral nutrition associated liver disease. *Semin Neonatol* 2003; 8:375-81.
10. Stanley HZ Oligoelementos en la nutrición para prematuros. *Clínicas de Perinatología*. México. Editorial Interamericana 2001; 1:135-47.
11. Shanler R, Shulman R, Parenteral nutrient needs of very low birth weight infants. *Journal of Pediatrics* 2002; 125: 961-8.

ANEXOS:

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES:

“FACTORES DE RIESGO PARA COLESTASIS EN EL RECIEN NACIDO MEDIANTE EL USO DE NUTRICION PARENTERAL TOTAL”						
ACTIVIDAD	MES					
	ENERO Y FEBRERO 2008	MARZO 2008	JULIO 2008 A SEPT. 2009	OCT – NOV 2009	DIC 2009	ENERO 2010
DISEÑO Y ELABORACION DEL ANTE PROYECTO E INSTRUMENTO	P: R:					
REVISIÓN Y APROBACIÓN DEL ANTE PROYECTO POR LA COMISIÓN DE INVESTIGACIÓN Y ÉTICA		P: R:				
EJECUCIÓN DEL PROYECTO Y APLICACIÓN DEL INSTRUMENTO			P: R:			
PROCESAMIENTO DE LA INFORMACIÓN				P: R:		
ANÁLISIS DE LOS DATOS OBTENIDOS					P: R:	
EMISIÓN DE RESULTADOS DEL ESTUDIO						P: R:

CÉDULA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

FACTORES DE RIESGO PARA COLESTASIS EN EL RECIÉN NACIDO MEDIANTE EL USO DE NUTRICIÓN PARENTERAL TOTAL

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

FECHA: _____

NOMBRE: _____ GÉNERO: _____ EDAD: _____

EXP: _____ FECHA INIC. NPT: _____ FECHA TERM. NPT: _____

TOTAL DE DIAS DE NPT. _____ DIAS.

SDG AL NAC. _____ SDGC: _____

PESO AL NAC: _____ GRS. PESO AL FINAL DE NPT: _____ GRS.

ASFIXIA: No _____ Si _____ CAUSA _____

DIAGNOSTICO _____

INDICACION DE AYUNO _____

PATOLOGIA QUIRURGICA SI _____ NO _____

DIAGNOSTICO QUIRURGICO _____

SEPSIS: No: _____ Si: _____ GERMEN AISLADO _____

MEDICAMENTOS ANTES DE NPT: _____

MEDICAMENTOS DURANTE NPT: _____

VIA DE ACCESO: Central _____ Periférica _____

CANTIDAD DE MACRONUTRIENTES E INCREMENTOS POR DIA:

NUTRIENTE	DIA 1	DIA 2	DIA 3	DIA 4	DIA 5	DIA 6	DIA 7	DIA 8
CARBOHIDRADOS								
LIPIDOS								
PROTEINAS								

HOJA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

“FACTORES ASOCIADOS A COLESTASIS EN EL RECIÉN NACIDO CON USO DE NUTRICIÓN PARENTERAL TOTAL”

FECHA: _____

NOMBRE DEL PACIENTE: _____

GÉNERO: _____

EDAD: _____

YO _____-(madre) (padre) (otro) autorizo al personal del Hospital del niño DIF Hidalgo, la administración de Nutrición parenteral total, como parte del tratamiento establecido, y debido a la necesidad de ésta por la patología que presenta actualmente mi paciente, por el tiempo que sea necesario y posteriormente al análisis de su expediente clínico en caso de que presentara alguna complicación por el uso de Nutrición parenteral total.

Nombre y firma del Responsable

Nombre y firma del médico

Nombre y firma del testigo
