



UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL
SISTEMA DE POSGRADO
ESCUELA DE GRADUADOS EN CIENCIAS DE LA SALUD

**TESIS PREVIA A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN
PEDIATRÍA**

TEMA:

**“COLESTASIS NEONATAL ASOCIADA AL USO DE LA NUTRICIÓN
PARENTERAL EN EL ÁREA DE NEONATOLOGÍA HOSPITAL DEL
“ROBERTO GILBER ELIZALDE” EN EL PERIODO ENERO 2014 A JUNIO
2014”**

AUTOR:

DRA. MARTHA CECILIA LARCO VELOZ

DIRECTOR DE TESIS:

DR. JIMMY PAZMIÑO.

GUAYAQUIL- ECUADOR

2015



UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL
SISTEMA DE POSGRADO
ESCUELA DE GRADUADOS EN CIENCIAS DE LA SALUD

DECLARACIÓN DE RESPONSABILIDAD:

YO, Martha Cecilia Larco Veloz.

DECLARO QUE:

El borrador del trabajo de tesis **“COLESTASIS NEONATAL ASOCIADA AL USO DE LA NUTRICION PARENTERAL EN EL AREA DE NEONATOLOGIA HOSPITAL “ROBERTO GILBER ELIZALDE” EN EL PERIODO ENERO 2014 A JUNIO 2014”** previa a la obtención del título de Especialista, ha sido desarrollado en base a una investigación exhaustiva, respetando derechos intelectuales de terceros, conforme a las citas que constan en el texto del trabajo, y cuyas fuentes se incorporan en la bibliografía. Consecuentemente este trabajo es de mi total autoría.

En virtud de esta declaración, me responsabilizo del contenido, veracidad y alcance científico del Trabajo de Tesis mencionado.

Guayaquil, a los 4 días del mes de Marzo del 2015

Dra. Martha Cecilia Larco Veloz

AGRADECIMIENTO

Agradezco a Dios por la vida, a mis padres por sus enseñanzas de perseverancia, a mi esposo, mis hijos que estuvieron incondicionalmente a mi lado; a mi hermana por estar siempre junto a mí a pesar de la distancia.

La Doctora Linna Vines Balanzategui Directora del Posgrado

Al Doctor Jimmy Pazmiño. Director de este Proyecto.

La Doctora Verónica Campos quién me brindo su colaboración en este proyecto.

DEDICATORIA

A mis padres, esposo e hijos.

RESUMEN

Antecedentes: Los neonatos y en especial los prematuros presentan inmadurez del aparato digestivo, con relativa frecuencia son sometidos a cirugía, obligando a la suspensión de la nutrición enteral y la instauración de la nutrición parenteral total durante periodos prolongados en ciertos casos, lo que origina varias complicaciones siendo la segunda causa más frecuente la colestasis. Es así que se realizó un estudio en el Área de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital Roberto Gilbert Elizalde, con la finalidad de determinar la asociación que existe entre uso de nutrición parenteral y colestasis en nuestra institución y a la vez compararlo con la estadística de otras entidades de salud. **Objetivos:** Determinar la Asociación de colestasis neonatal y uso de la nutrición parenteral en el área de cuidados intensivos neonatales del hospital Roberto Gilbert Elizalde. **Metodología:** Se realizó un estudio de cohortes, analítico, prospectivo, observacional en 236 pacientes que ingresaron al área de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital Roberto Gilbert de la Ciudad de Guayaquil; de los cuales 133 pacientes recibieron nutrición parenteral. **Análisis estadístico:** la recolección de datos y análisis se realizó diseño en una hoja electrónica de Microsoft Office Excel 2010 ®. Se utilizaron frecuencias simples, porcentajes, medias, medianas, promedios para variables cuantitativas y cualitativas, riesgo relativo, intervalo de confianza y probabilidad. **Resultados:** La colestasis secundaria al uso de nutrición parenteral en el área de Cuidados Intensivos Neonatales Hospital Roberto Gilbert Elizalde se presentará en un 11.2 %, afectando con mayor frecuencia a los prematuros con el 53,3 %, de los cuales el sexo más afectado fue el masculino con un 66,6 %, con riesgo relativo de presentar la enfermedad del 1.45, sin embargo, el índice de confianza se encuentra en los valores < 1 (0,6 – 3,29) lo que significa que no existe la relación entre NPT y colestasis. La asociación de colestasis neonatal tiene un porcentaje inferior en el Hospital Roberto Gilbert en comparación a otras instituciones de cuidados intensivos neonatales.

Palabras clave: Colestasis, Nutrición Parenteral, prematuros, marcadores colestasis.

SUMARY

Background: Infants, especially preterm have immature digestive system relatively frequently undergo surgery, forcing the suspension of enteral nutrition and the introduction of total parenteral nutrition for prolonged periods in some cases, resulting in several complications being the second most frequent cause cholestasis. Thus, a study was conducted in the Department of Neonatal Intensive Care Hospital Roberto Gilbert Elizalde, in order to determine the association between use of parenteral nutrition cholestasis in our institution and also compare it with the statistics of other entities bless you. **Objectives:** To determine the association of neonatal cholestasis and use of parenteral nutrition in the neonatal intensive care area of the hospital Roberto Gilbert Elizalde. **Methods:** A cohort study, analytical, prospective, observational in 236 patients admitted to the Neonatal Intensive Care area of Roberto Gilbert Hospital of the City of Guayaquil was performed; of which 133 patients received parenteral nutrition. **Statistical analysis:** data collection and analysis was designed on a spreadsheet in Microsoft Office Excel 2010 ®. Simple frequencies, percentages, means, medians, averages for quantitative and qualitative variables, relative risk, confidence intervals and probability were used. **Results:** cholestasis secondary to the use of parenteral nutrition in the area Neonatal Intensive Care Hospital Roberto Gilbert Elizalde presentará by 11.2%, affecting more often premature to 53.3%, of which the most affected sex was Male with 66.6%, with relative risk of disease 1.45, however, the confidence index is on values <1 (0.6 to 3.29) which means that there is the relationship between NPT and cholestasis. The association of neonatal cholestasis has a lower percentage being in the Roberto Gilbert Hospital in comparison to other institutions in neonatal intensive care.

Keywords: Cholestasis, parenteral nutrition, premature, cholestasis markers.

ÍNDICE

PORTADA	i
DECLARACION DE RESPONSABILIDAD	ii
AGRADECIMIENTO	iii
DEDICATORIA	iv
RESUMEN	v
SUMMARY	vi
ÍNDICE	vii
CAPITULO I: EL PROBLEMA	
1.1 Introducción	1
1.2 Justificación	3
1.3 Planteamiento del problema	4
1.4 Objetivos	6
1.4.1 General	6
1.4.2 Específicos	6
1.5 Hipotesis	7
CAPITULO II: MARCO TEORICO	
2.1. Marco teórico referencial	8
2.2. Marco teórico general	9
2.2.1. Definición	9
2.2.2. Fisiopatología	9
2.2.3. Complicaciones de la Nutrición Parenteral.	10
2.2.3.1. Etiología de la lesión Hepática secundaria al uso de NP	11
2.2.3.1.1. Factores Relacionados con la Enfermedad de Base.	12
2.2.3.1.1.1 Prematuridad y Bajo Peso.	12
2.2.3.1.1.2 Sepsis	12
2.2.3.1.1.3 Síndrome Intestino Corto	12
2.2.3.1.1.4 Medicamentos	13
2.2.3.1.2 Consecuencia de la Administración de NP	13

2.2.3.1.2.1 Sobrecrecimiento bacteriano	13
2.2.3.1.2.2. Falta de estímulo enteral	13
2.2.3.1.2.3 Estrés Oxidativo	14
2.2.3.1.3 Factores Relacionados con la NP	14
2.2.3.1.3.1 Toxicidad causada por las administraciones nutrientes.	14
2.2.3.1.3.1.1 Exceso aporte calórico	15
2.2.3.1.3.2 Incremento rápido en el aporte componentes NP.	15
2.2.3.1.3.2.1 Aminoácidos	15
2.2.3.1.3.2.2. Lípidos	16
2.2.3.1.3.2.2.1 Lesión asociada a emulsiones.	17
2.2.3.2 Afectación de la vía biliar.	18
2.2.4 Diagnóstico Clínico	18
2.2.5 Marcadores Colestasis	18
2.2.5.1. Bilirrubina sérica	19
2.2.5.2 GGT	20
2.2.5.3 Fosfatasa alcalina	20
2.2.6 Tratamiento en complicaciones asociadas a la NP	21
2.2.6.1. Tratamiento para la sobreinfección bacteriana	22
2.2.6.2. Tratamiento general	22
2.2.6.3. Ácido ursodeoxicólico.	22

CAPITULO III: METODOLOGÍA

3.1 Tipo de estudio	23
3.2 Universo y Muestra	23
3.2.1 Muestra	23
3.3 Área del estudio	23
3.4 Medición y operacionalización de las variables	23
3.5 Criterios de inclusión y exclusión	24
3.5.1 Criterios de Inclusión	24
3.5.2 Criterios de Exclusión	24
3.6 Métodos, técnicas e instrumentos de Investigación	25
3.7 Manejo de los resultados del estudio	25

3.8 Resultados	25
3.8.1 Nutrición Parenteral	26
3.8.2 Colestasis	26
3.8.3 Antecedentes de Prematuridad	27
3.8.4 Sexo	28
3.8.5 Tiempo de Administración de la Nutrición parenteral	28
3.8.6 Composición de la Nutrición Parenteral	29
3.8.7 Clínica	29
3.8.8 Marcadores Colestasis	30
3.8.9 Imageneología	31
3.8.10 Tratamiento	31
3.8.11 Complicaciones	32
3.8.12 Riesgo Relativo, Intervalo de Confianza, Valor P	32

CAPITULO IV: DISCUSIÓN

4.1 Análisis de los resultados	34
4.2 Conclusiones	37
4.3 Recomendaciones	38
4.4 Anexos	39
4.4.1 Formulario de recolección de datos	39
4.5 Bibliografía	40

1. EL PROBLEMA

1.1. INTRODUCCIÓN

La nutrición parenteral (NP) se utiliza desde 1970 con el fin de administrar alimentación aquellos pacientes. La primera complicación registrada es de 1971, siendo publicado el caso de un recién nacido prematuro con lesión hepática que recibió NP por 71 días.¹⁴

En ese tiempo se pensaba que la afectación hepática se debía a la ausencia de un determinado componente en las soluciones de la NP, con el transcurrir del tiempo se realizó pruebas las cuales no fueron alentadores es así que se desechó esa teoría.¹⁴

Hoy en día se prefiere el término lesión hepática asociada a la nutrición parenteral.¹⁴

Al nacimiento el aparato digestivo es inmaduro, y ciertos pacientes presentan malformaciones o enfermedades en las que requirieron asistencia en cuidados críticos, por lo que, en estos pacientes es difícil instaurar la nutrición enteral.⁸

Por tal motivo se debe tener un balance energético y metabólico adecuado que se consigue con la administración de la nutrición parenteral.⁸

Además el uso de Nutrición Parenteral prolongada tiene complicaciones secundarias siendo la más importante y frecuente la colestasis.⁸

La colestasis es el aumento del valor de la bilirrubina directa superior a 2 mg/dl que corresponde al 20 % de la bilirrubina total, su aparición se observa a partir de las 2 semanas de administración.⁸

La incidencia de la colestasis depende mucho de la inmadurez, peso al nacer, edad gestacional (RNT o RNpT) y cirugías intestinales.⁸

No se conoce bien su patogénesis pero puede ser de origen multifactorial encontrándose: 1) Factores relacionados con la enfermedad de base (prematuridad, sepsis, síndrome intestino corto, medicamentos), 2) Consecuencias de la administración de la nutrición parenteral (Sobrecrecimiento bacteriano, falta de estímulo enteral, estrés oxidativo), 3) Factores relacionados con la NP (exceso aporte calórico, aminoácidos, lípidos).¹⁴

Es importante los protocolos de diagnóstico, el seguimiento bioquímico (los marcadores para colestasis) de esto dependerá evitar las complicaciones devastadoras que se presentan a lo largo de la administración de la nutrición parenteral prolongada.¹⁴

En la actualidad, se ha investigado nuevas estrategias terapéuticas, sin embargo, el tratamiento con ácido ursodesoxicólico (AUDC) es el único tratamiento aprobado por la FDA (Food and Drug Administration) para su uso en pacientes pediátricos.⁸

El tratamiento de estos pacientes constituye todavía un verdadero reto para todo pediatra dedicado a su atención.

1.2 JUSTIFICACIÓN

El presente trabajo nos muestra una problemática que se presenta cuando se administra nutrición parenteral, tratamiento que es muy importante debido a que aporta al paciente por vía intravenosa los nutrientes básicos que necesita, sin embargo, presenta como complicación la colestasis la cual aparece a la segunda semana.

Se denomina colestasis cuando los niveles de bilirrubina directa son superiores a 2 mg/dl los cuales pueden estar influenciados por diversos factores relacionados con la nutrición parenteral³.

Las soluciones para la NPT han mejorado significativamente en los últimos años con el fin de disminuir la toxicidad. Sin embargo, las soluciones lipídicas, aminoácidos y oligoelementos (cobre, aluminio, magnesio) tienen un efecto negativo en la administración a largo plazo.²

La frecuencia de colestasis neonatal asociada a la NP que se presenta varía entre 20 y 60 % en otros centros de cuidados intensivos Neonatales dependiendo directamente con el tiempo de administración.⁴

Este trabajo nos permitirá poder determinar con certeza la tasa de incidencia de colestasis que se presentan en nuestro hospital y a la vez compararlas con unidades neonatales de otros países, y por tanto, dejar una base de datos que servirá para investigaciones posteriores.

1.3 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La colestasis neonatal es provocada por diversos mecanismos como la atresia de vía biliar, quistes del colédoco, fibrosis quística, infección en el período perinatal (virus: Citomegalovirus, Herpes simple, VIH y bacterianas: sepsis, sífilis), los trastornos genéticos / metabólicos (La deficiencia de alfa1-antitripsina, tirosinemia, galactosemia, Síndrome de Alagille), trastornos endocrinos (hipotiroidismo, hipopituitarismo), medicamentoso como la Nutrición Parenteral.^{5,7}

La incidencia a nivel mundial de la enfermedad hepática neonatal oscila entre 7 y 57%, y la frecuencia de colestasis neonatal asociada a la NP en otros centros de cuidados intensivos Neonatales depende del tiempo de administración de la misma, en España, en el “ Hospital 12 de octubre” representa el 54 %, en Alemania (Berlin) es del 23 %, en Honduras revela apenas un 14 %¹⁷, en Colombia se reporta de acuerdo con el tiempo de administración siendo esta 20 – 60 % mayor de 14 días de administración⁴.

Los avances de la tecnología en las terapias neonatales llevan a utilizar de rutina la Nutrición Parenteral Total (NPT) con el objetivo de aportar los nutrientes básicos y finalmente proporcionar la energía requerida.

Sin embargo, el uso prolongado de ésta trae complicaciones, entre la cuales se encuentra la colestasis, que es considerada como la segunda complicación más frecuente de la NPT, además de las alteraciones de los electrolitos, lípidos (convulsiones / hepatoesplenomegalia), aminoácidos (Insuficiencia Renal / Insuficiencia Hepática), Colelitiasis, Colecistitis.

La colestasis asociada a NPT dependerá del tiempo de administración, la aparición de los síntomas que son evidentes después de dos semanas. La colestasis se produce sobre todo en los pacientes que cursaron con dificultad respiratoria, hipoxia, acidosis, enterocolitis necrotizante, la sepsis y síndrome del intestino corto⁷.

Las manifestaciones clínicas que se evidencian en la colestasis asociada a NPT son con frecuencia la ictericia, hepatomegalia, en casos que aparecen trastornos intrahepáticos se observa la acolia, hipoacolia y coluria.

Para el diagnóstico se utiliza la fracción de bilirrubina directa que excede el 20% de la bilirrubina sérica total o la bilirrubina directa > 2 mg/dl, los marcadores de colestasis son el aumento de la fosfatasa alcalina, gama glutamiltransferasa (GGT) > 70 UI/L⁷.

Los exámenes de imagen como la ecografía permite obtener información sobre la estructura del hígado, tamaño, la RMN permite observar imágenes precisas del árbol biliar. La biopsia hepática es una de las prueba diagnósticas en la evaluación de la colestásica neonatal.^{2,12}

Las soluciones para la NPT han mejorado significativamente en los últimos años con el fin de disminuir la toxicidad. Sin embargo, las soluciones lipídicas, aminoácidos y oligoelementos (cobre, aluminio, magnesio) tienen un efecto negativo en la administración a largo plazo². Es extremadamente importante iniciar la alimentación enteral lo antes posible para proporcionar un estímulo para el flujo de bilis, la contracción de la vesícula biliar, y la motilidad intestinal puede tener efectos positivos sobre la función hepatobiliar¹⁸.

En el tratamiento de la colestasis podría considerarse la administración de la NP ciclada, cuando su uso sea prolongado (mayor de 2 semanas) con el fin de disminuir sus complicaciones, así como el uso de coleréticos, orientada a mejorar el flujo biliar y a prevenir o tratar secuelas como la desnutrición¹⁶.

1.4 OBJETIVOS

1.4.1 OBJETIVO GENERAL

DETERMINAR LA ASOCIACIÓN ENTRE COLESTASIS NEONATAL Y USO DE NUTRICIÓN PARENTERAL EN EL ÁREA DE NEONATOLOGÍA DEL HOSPITAL ROBERTO GILBERT ELIZALDE PERIODO ENERO 2014 A JUNIO 2014.

1.4.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS

1. Determinar cuál fue el mayor antecedentes de prematuridad.
2. Identificar cuál fue el sexo con mayor afectación.
3. Determinar durante cuanto tiempo se administró la nutrición parenteral en los pacientes que desarrollaron colestasis neonatal.
4. Establecer las manifestaciones clínicas que se evidenciaron en los pacientes durante el estudio.
5. Demostrar que los marcadores de la colestasis son útiles para reconocer las alteraciones hepáticas durante la administración de la nutrición parenteral.
6. Establecer la importancia del uso de la ecografía de hígado y vías biliares para diagnosticar alteraciones en la estructura hepática mientras se administró la nutrición parenteral.
7. Identificar qué complicaciones se presentaron durante la administración de la nutrición parenteral.

1.5 HIPOTESIS

Hipótesis Nula: La asociación de colestasis neonatal y uso de la nutrición parenteral es similar a otras Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales.

Hipótesis Alternativa: La asociación de colestasis neonatal y uso de la nutrición parenteral difiere de otras Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales.

2. MARCO TEÓRICO

2.1 MARCO REFERENCIAL

La colestasis neonatal tiene varios orígenes, entre ellas se encuentra la atresia de vías biliares, quistes del colédoco, fibrosis quística, infecciones en el período perinatal, trastornos genéticos y metabólicos, trastornos endocrinológicos, medicamentosos como la nutrición parenteral.

La nutrición parenteral aporta nutrientes y energía para aquellos pacientes en los que se puede instaurar la nutrición enteral por diversos factores entre uno de ellos los quirúrgicos.

Sin embargo, el uso prolongado de esta administración trae consigo varias complicaciones siendo la más frecuente la colestasis que aparece en la segunda semana durante su administración.

Esta colestasis secundaria al uso de nutrición parenteral puede estar influenciada por el tiempo de administración y la enfermedad de base.

Su diagnóstico se realiza con los marcadores de colestasis los cuales constan de la bilirrubina directa la cual es superior a 2 mg/dl que corresponde al 20 % de la bilirrubina total, además tenemos la gama glutamiltransferasa (GGT)¹⁸.

Las soluciones para NP con el pasar del tiempo han mejorado con el fin de disminuir su toxicidad, pero aún, los aminoácidos y sobre todos los lípidos tienen un efecto negativo a largo plazo.

Se estima que el porcentaje que desarrollan colestasis neonatal con el uso de nutrición parenteral en otros países se encuentra entre el 20 - 60 %⁴.

2.2 MARCO TEÓRICO GENERAL

2.2.1 Definición

La colestasis es una manifestación que se asocia con el flujo biliar disminuido o ausente por retención de bilirrubina directa o conjugada, ácidos biliares y otros componentes de la bilis, esto significa, que son valores superiores a 2 mg / dl de bilirrubina directa o corresponde el 20 % de la bilirrubina total con el curso de la NP que la produce¹⁸.

2.2.2 Fisiopatología

La colestasis se debe a alteraciones metabólicas en los hepatocitos (como consecuencia de una lesión de estas células o factores externos como infección o nutrición parenteral) o a alteraciones biliares intrahepáticas o extrahepáticas⁶.

Por lo que explicaría que exista una disminución del flujo biliar, lo que ocasiona una disminución en el transporte de ácidos grasos al intestino delgado proximal provocando una disminución de la concentración biliar intraluminal, responsable de la mal absorción de grasas, vitaminas liposolubles (vitamina D,E,K,A) y minerales¹⁸.

La complicación de la colestasis puede evolucionar a una fibrosis progresiva, cirrosis hepática, hipertensión portal que conduce al fallo hepático y esto lleva a la muerte⁶.

Las alteraciones afectan directamente con la función excretora hepática más aun cuando cursan con infecciones, anormalidades metabólicas o cambios hormonales⁶.

La retención de ácidos biliares hidrofóbicos (aquellos que no tienen afinidad con el agua) promueve la injuria hepatocelular que conlleva a una fibrosis portal¹⁸.

El flujo de bilis es escaso en el feto y el recién nacido debido a la inmadurez de los procesos de síntesis y transporte de ácidos biliares. Estas observaciones permiten suponer sólidamente la predisposición del recién nacido a la colestasis⁶.

2.2.3 Complicaciones de la Nutrición Parenteral

Se estima que el 20 y 90 % de los pacientes que reciben nutrición parenteral presentan algún grado de alteración en la función hepática.

Con la administración de NP se observa los cambios en las dos primeras semanas con una disminución del aclaramiento de ácidos biliares y un aumento del secuestro de la bilis en la vesícula.¹⁴

Los marcadores de colestasis que se elevan en la segunda semana de uso de NP son GGT, Bilirrubina directa, Fosfatasa alcalina.

Las transaminasas se elevan más tempranamente pero no se utilizan como parámetros de colestasis por no ser específicos para la colestasis.¹⁴

Los pacientes que sufren de sepsis o desnutrición tienen mayor posibilidad de presentar una alteración hepática, al igual que los pacientes con enfermedades inflamatorias intestinales.¹⁴

Las complicaciones hepáticas que se presentan asociadas al uso de nutrición parenteral pueden ser de dos formas: 1. Alteraciones hepáticas y 2. Alteración biliar como se demuestra en la Tabla 1.¹⁴

Tabla 1. Complicaciones hepáticas asociadas al uso de nutrición parenteral.	
1. Alteración hepática <ul style="list-style-type: none"> a. Esteatosis b. Esteatohepatitis c. Fibrosis d. cirrosis 	2. Alteración Biliar <ul style="list-style-type: none"> a. Barro biliar o colelitiasis b. Colestasis c. Colecistitis acalculosa

Fuente de información: Moreno Villares J.M. Complicaciones hepáticas asociadas al uso de nutrición parenteral, Revista Nutrición Hospitalaria, 2008; 23 (suple. 2) páginas de 25 - 33. Madrid, 2008.

Las complicaciones más graves de colestasis son: la cirrosis y el fallo hepático.

La alteración en la secreción de la bilis evoluciona a colestasis con aumento de los valores séricos de bilirrubina directa (conjugada), GGT, sin embargo, si la NP se suspende antes de la lesión hepática existe una normalización de la función hepática observada en semanas o meses.¹⁴

2.2.3.1 Etiología de la lesión Hepática secundaria al uso de NP

Se desconoce su patogénesis y puede ser de origen multifactorial. Entre las etiologías encontramos:

- a. Factores relacionados con la enfermedad de base.
- b. Consecuencia del uso de la NP
- c. Factores relacionados con la NP.¹⁴

2.2.3.1.1 Factores Relacionados con la enfermedad de base.

2.2.3.1.1.1 Prematuridad y bajo peso

La prematuridad y el bajo peso como fue evidenciado en un estudio realizado concluyó que el 50% de prematuros < 1000 gr y 7 % > 1500 gr desarrollaron colestasis. Esta situación podría deberse a una inmadurez hepática, disminución en la síntesis de ácidos biliares y disminución en la efectividad de la circulación enterohepática.¹⁴

2.2.3.1.1.2 Sepsis

Las infecciones bacterianas y hongos se pueden asociar a colestasis, usualmente se observa en pacientes con previa intervención quirúrgica de tipo abdominal, en donde la respuesta es un aumento de bilirrubina que corresponde a un 30 %. En sí, la sepsis provoca una respuesta inflamatoria en el hígado con liberación de citoquinas que afectan la función de la membrana del canalículo biliar y reduce el flujo biliar.¹⁴

2.2.3.1.1.3 Síndrome del Intestino corto (SIC)

Una lesión hepática secundaria al uso NP se asocia con el síndrome del intestino corto. Este correspondería a un 60 % debido a un fracaso intestinal. Se desconoce el mecanismo específico que contribuye la resección del intestino en la lesión hepática, ya que en estos casos se utilizan NP en periodos prolongados.

En el SIC algunos pacientes no son dependientes de NP, por lo tanto, no desarrollan lesión hepática.¹⁴

2.2.3.1.1.4 Medicamentos

Los fármacos causan alteración y toxicidad en el citocromo P450 hepático. Existen varios medicamentos que pueden alterar entre los más importantes.¹⁴

- a. Inhibidores de la bomba de protones (omeprazol).
- b. Antiinflamatorios no esteroideos (Ibuprofeno, naproxeno, nimesulida, Ácido Acetilsalicílico, diclofenaco, ketorolaco).
- c. Antibióticos (claritromicina, eritromicina)
- d. Benzodiazepinas (diazepam)
- e. Ondansetron
- f. Inmunomoduladores

2.2.3.1.2 Consecuencias de la Administración de la NP

2.2.3.1.2.1 Sobrecrecimiento bacteriano

Las infecciones bacterianas pueden desarrollar lesión hepática, sin embargo, las bacterias anaerobias liberan ácido litocólico desconjugando los ácidos biliares provocando daño biliar.

En estudios realizados concluyeron que la colonización intestinal aumenta la tasa de septicemia en neonatos postquirúrgicos.¹⁴

2.2.3.1.2.2 Falta de estímulo enteral

Los pacientes que no reciben alimentación son más propensos a presentar una disminución de la luz intestinal (tabla2) y esta a su vez disminuye la circulación enterohepática de ácidos biliares y disminuye la producción de hormonas gastrointestinales las cuales se enumeran en la tabla3.¹⁴

Tabla 2. Impacto de la NP sobre la función gastrointestinal

- Atrofia vellositaria
- Alteración de la motilidad intestinal
- Sobrecrecimiento bacteriano y producción de toxinas en el intestino.
- Translocación de microorganismos y toxinas.
- Alteración en el metabolismo de las sales biliares y en la recirculación enterohepática.

Fuente de información: Moreno Villares J.M. Complicaciones hepáticas asociadas al uso de nutrición parenteral, Revista Nutrición Hospitalaria, 2008; 23 (suple. 2) páginas de 25 - 33. Madrid, 2008.

Tabla 3. Mecanismo de colestasis asociada a nutrición parenteral: ausencia de estímulos entéricos.

- | | |
|----------------------------------|------------------------------------|
| - Gastrina enteroglucagon | - Proteína YY |
| - Interleucina 3, 11 0 15 | - Factor de crecimiento epidérmico |
| - Hormona de crecimiento | - IGF – 1 y 2 |
| - Glutación | - Fibra |
| - Ácidos grasos de cadena corta. | - Glutamina |
| - Triglicéridos | - Nucleótidos |
| - Poliaminas | |

Fuente de información: Moreno Villares J.M. Complicaciones hepáticas asociadas al uso de nutrición parenteral, Revista Nutrición Hospitalaria, 2008; 23 (suple. 2) páginas de 25 - 33. Madrid, 2008.

2.2.3.1.2.3 Estrés Oxidativo

El aumento de las proteínas se asocia con la regulación oxidativa y la protección celular frente al estrés oxidativo que genera el hígado durante la administración de la NP. ¹⁴

2.2.3.1.3 Factores relacionados con la NP

2.2.3.1.3.1 Toxicidad causada por la administración de los nutrientes

2.2.3.1.3.1.1 Excesivo aporte calórico

El aumento del aporte calórico produce un incremento en la lipogénesis afectando directamente sobre la síntesis de ácidos grasos y provoca alteración en la síntesis enzimática (malonil – CoA y Acetil - CoAcarboxilasa) y estos pueden evolucionar a colestasis.¹⁴

Un estudio concluyó que la relación entre Kilocalorías no proteica y aporte nitrogenado no influyen en la aparición de lesión hepática asociada a la NP en neonatos.¹⁴

2.2.3.1.3.2 Incremento Rápido en el aporte de los componentes de la NP

2.2.3.1.3.2.1 Aminoácidos

Los aminoácidos son componentes básicos del organismo que forman las proteínas.

Intervienen principalmente en estructura celular, en la síntesis enzimática y mantiene el equilibrio ácido - base.⁹

Actualmente los aminoácidos esenciales se utilizan en función de la enfermedad de base o la edad del paciente, así en los neonatos se utiliza la taurina y cisteína debido a que presentan inmadurez fisiológica lo que ocasiona una incapacidad para sintetizar estos aminoácidos⁹.

No existen estudios de la composición ideal de los aminoácidos actualmente⁹.

Estas soluciones especiales utilizadas en pediatría se han producido para adaptarlas más a las necesidades de los prematuros, pero aún, no se conoce cuál sería la edad ideal para su uso⁹.

El aumento en la cantidad de aminoácidos da lugar a la aparición de colestasis neonatal, provocando una alteración directa sobre la membrana canalicular como consecuencia una disminución del flujo biliar y la excreción de sales biliares.¹⁴

Esta situación genera acumulación de ácidos biliares los cuales son hepatotóxicos afectando el transporte de los ácidos biliares.¹⁴

2.2.3.1.3.2.2 Lípidos

Se debe considerar la cantidad de lípidos, composición y contenido de los antioxidantes. Las emulsiones lipídicas disponibles están compuestas por triglicéridos de varios orígenes entre ellos tenemos: aceite de soja, oliva, coco, emulgentes, coemulgentes, isotonzantes y estabilizantes¹.

Los que aportan fósforo a la emulsión es la fosfatidilcolina su origen es la yema de huevo¹.

El incremento en el aporte de los fosfolípidos se asocia con hipertrigliceridemia, por lo tanto, son altamente recomendadas las emulsiones al 20 o 30 %¹.

El aporte calórico que da los ácidos grasos es de 9 kcal/g, aunque, en las emulsiones lipídicas el aporte calórico es mayor por la presencia de glicerol. La dosis recomendada para la NP en neonatos incluyendo los RNpT 3 - 4 gr / kg/ día¹.

En los pacientes con infecciones graves, hiperbilirrubinemia neonatal, trombocitopenia < 100.000/mm³, insuficiencia hepática y enfermedades pulmonares la dosis se debe ir disminuyendo paulatinamente hasta llegar a 0.5 - 1 g/kg/día¹.

Actualmente no se ha visto una asociación sobre efectos secundarios por el uso de NP en pacientes con disfunción respiratoria severa o hipertensión pulmonar, sin embargo, esta situación no implica que el aporte lipídico debería ser mayor en dichos pacientes¹.

2.2.3.1.3.2.2.1 Lesión Hepática asociada al uso de emulsiones lipídicas en la nutrición parenteral.

El primer caso publicado de afectación hepática relacionada con NP fue en el año 1971, en un prematuro que recibió su NP por 71 días¹.

El daño hepático que provocan los lípidos puede ocasionar por déficit de ácidos grasos o aumento en la cantidad de los mismos.

Se han enunciado 3 aspectos importantes en la aparición de la lesión hepática secundaria al uso de NP¹⁴:

1. Fuente de la grasa
2. Contenido de fitoesteroles
3. Dosis

Los lípidos se depositan en las células y estos son los causantes de aparición de colestasis en pacientes que reciben NP. ¹⁴

2.2.3.2 Afectación de la vía biliar

El barro biliar y litiasis son producidos por la ectasia biliar con alto riesgo de desarrollar colecistitis, esta situación generada, se debe a la falta de estímulo enteral que a la administración de NP.¹⁴

Cuando no existe estímulo enteral se inhibe la secreción de colecistoquinina (CCK), provocando una alteración en la producción biliar que afecta directamente a la contracción de la vesícula biliar, sin embargo, esta variación aparece a lo largo del tiempo.¹⁴

Es así que los neonatos con síndrome del intestino corto son más propensos a desarrollar barro biliar y colelitiasis.¹⁴

En estudios se demostró que pacientes que recibieron NP durante un tiempo mayor de 3 meses desarrollaron colecistitis acalculosa con un porcentaje 4 %.¹⁴

2.2.4 Diagnóstico clínico

En pacientes que se sospecha de colestasis se debe realizar una exploración física completa y muy cuidadosa en busca de ictericia, hepatomegalia, acolia, coluria, la cuales reflejan la disminución del flujo biliar.

También pueden existir manifestaciones de insuficiencia hepática e hipertensión portal y signos de desnutrición¹²

2.2.5 Marcadores de Colestasis

Las pruebas hepáticas proporcionan información sobre el funcionamiento del hígado, es decir, detecta los trastornos hepáticos con el fin de instaurar un adecuado tratamiento y conocer su pronóstico¹⁰.

2.2.5.1 Bilirrubina sérica

Su origen está en la degradación del grupo hem, el cual es transportado, posteriormente se une a la albúmina para llegar al hígado.

En el hígado se desintegra la albúmina y es captada por el hepatocito conjugándose con el ácido glucurónico para formar la bilirrubina hidrosoluble o conjugada, la cual es eliminada a través de la vía biliar¹⁰.

Los valores normales en los neonatos de bilirrubina total depende de los días de vida como se demuestra en la tabla4 y la bilirrubina directa es <0,2 mg/dl³.

Tabla 4. Valores Normales de Bilirrubina Total en Neonatos	
Cordón	
- Pretérmino	- < 2 mg / dl
- A término	- < 2 mg / dl
0 – 1 día	
- Pretérmino	- < 8 mg / dl
- A término	- < 8,7 mg / dl
1 – 2 días	
- Pretérmino	- < 12 mg / dl
- A término	- < 11,5 mg / dl
3 – 5 días	
- Pretérmino	- < 16 mg / dl
- A término	- < 12 mg / dl
Niños de más días	
- Pretérmino	- < 2 mg / dl
- A término	- < 1,2 mg / dl

Fuente de información: Custer J.W., Rau R.E., Bioquímica sanguínea y líquidos corporales. Manual Harriet Lane de Pediatría, 18 va edición, editorial elsevier, página 685, año 2010

La bilirrubina directa mayor de 2mg/dl o superior al 20% de la bilirrubina total origina ictericia clínica y pueden ser sugestivas de colestasis¹⁰.

2.2.5.2 Gamma glutamiltranspeptidasa (GGT)

Es un marcador muy sensible de colestasis prolongada, más que otras aminotransferasas¹⁰.

Es una enzima microsomal presente en el epitelio biliar y hepatocitos, sin embargo, esta encima se localiza en riñón, páncreas e hígado (ocupa el tercer lugar), pero, su elevación en el suero se debe principalmente a una alteración hepática¹⁰.

Sus valores varían entre 5 – 70 UI/L, siendo más elevada en las primeras etapas de la vida por un aumento de la actividad enzimática¹³.

2.2.5.3 Fosfatasa alcalina (FA)

Se encuentra presente en la mayoría de los tejidos. Está formada por dos isoenzimas que son: 1) ósea y 2) hepática, sus niveles séricos se deben principalmente a la isoenzima ósea (80 - 90%), sus valores van: 130 - 560.

La elevación de la fosfatasa alcalina se observa¹⁰:

- 1) Fisiológica: en el crecimiento del niño y en la reparación ósea.
- 2) Patológica: Ictericia obstructiva, colestasis, granulomas hepáticos, hiperparatiroidismo primario, neoplasia ósea¹⁰.

La monitorización de la función hepática debe ser rutinaria en pacientes que reciben NP.¹⁴

Los marcadores más sensibles para colestasis son la GGT y la bilirrubina conjugada, sin embargo no son específicos.

El ECO abdominal ayuda a diagnosticar las alteraciones hepáticas, sin embargo, hay una variabilidad entre el observador y el grado de valoración que existe en el momento del examen.

El avance de la tecnología ha revolucionado las imágenes con el uso de la resonancia magnética evitando limitaciones en el tratamiento definitivo en los pacientes con insuficiencia hepática.¹⁴

2.2.6 Tratamiento de la hepatopatía asociada a NP

Es reversible la lesión hepática si se inicia la NP tempranamente con fin de evitar la fibrosis o cirrosis.¹⁴

En la tabla 5 se muestran las estrategias para manejo de las complicaciones relacionadas a la NP (modificada de Kumpf)¹⁴

Tabla 5. Estrategias para manejar las complicaciones hepáticas relacionadas con la NP (modificada de Kumpf)	
Estrategias	Acciones
Descartar otras causas	Medicaciones hepatotóxicos Suplemento de hierbas medicinales. Obstrucción de la vía biliar. Hepatitis Sepsis
Modificar la Nutrición Parenteral	Disminuir la glucosa Limitar el aporte de grasa a < 1 gr/kg/día. Equilibrar los aportes de glucosa y lípidos. NP cíclica. Soluciones de aminoácidos para niños.
Maximizar la ingesta enteral	Favorecer la ingesta oral. Nutrición enteral trófica.
Prevenir o tratar el Sobrecrecimiento bacteriano	Antibióticos
Farmacoterapia	Tratamiento agresivo de las infecciones. Ácido Ursodeoxicólico

Fuente de información: Complicaciones hepáticas asociadas al uso de nutrición parenteral. J.M. Moreno Villares, Revista Nutrición Hospitalaria, 2008; 23 (suple. 2) páginas de 25 - 33. Madrid.

2.2.6.1 Tratamiento para la sobreinfección bacteriana.

El objetivo es prevenir o mejorar la lesión hepática con el uso de antibióticos orales en el caso que tenga aceptación de la vía oral.

Aún se encuentra en investigación clínica otros agentes como el uso de fibra, suplementos con glutamina y los prebióticos.¹⁴

2.2.6.2 Tratamiento general

1. Evitar la sobrealimentación
2. Proporcionar un aporte equilibrado de nutrientes.
3. Disminuir los aportes de cobre y manganeso en los pacientes con colelitiasis.
4. NP cíclica (generalmente en 8 - 12 horas)
5. Uso precoz de la nutrición enteral.¹⁴

2.2.6.3 Ácido Ursodeoxicólico

El uso del ácido ursodeoxicólico presenta resultados favorables, su mecanismo de acción se basa en estimular el flujo biliar y mantener la contractilidad de la vesícula biliar.¹⁴

Además desplaza las sales biliares altamente tóxicas, por lo tanto, estabiliza la membrana del hepatocito actuando como un inmunomodulador.

La dosis aconsejable es de 10 - 45 mg/kg/día.¹⁴

En la actualidad, se ha investigado nuevas estrategias terapéuticas, sin embargo, el tratamiento con ácido ursodesoxicólico (AUDC) es el único tratamiento aprobado por la FDA (Food and Drug Administration) para su uso en pacientes pediátricos.⁸

3. METODOLOGÍA

Entre enero del 2014 y junio del 2014 se eligió un grupo de pacientes para que sean admitidos dentro del estudio los cuales deben tener criterios de inclusión y exclusión.

3.1 TIPO DE ESTUDIO.- La presente investigación es un estudio de cohortes, analítico, observacional y prospectivo con diseño epidemiológico.

3.2 UNIVERSO Y MUESTRA: Todos los pacientes que fueron ingresados al área de neonatología (Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales), en el Hospital Roberto Gilbert Elizalde de la Ciudad de Guayaquil.

3.2.1 MUESTRA: Fueron 236 pacientes que ingresaron al área de Unidad de cuidados Intensivos Neonatales con diferentes diagnósticos. Muestra valorada entre Enero del 2014 y Junio del 2014.

3.3 ÁREA DE ESTUDIO: Hospital Roberto Gilbert Elizalde, Guayaquil – Ecuador.

3.4 MEDICIÓN Y OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES:

Las variables del estudio fueron:

- Antecedentes de prematuridad
- Sexo
- Tiempo de nutrición parenteral
- Clínica
- Marcadores de colestasis
- Imogeneología
- Complicaciones

NOMBRE	DEFINICION	DIMENSION	VARIABLE
ANTECEDENTES DE PREMATURIDAD	Determina los riesgos y la sobrevida en los recién nacidos expresando su madurez e inmadurez	RNT RNpT	Cualitativo
SEXO	Genitales externos	Pacientes sexo masculino y femenino	Cualitativo.
TIEMPO NUTRICION PARENTERAL.	Es el tiempo de instauración desde el momento de la administración hasta el final de la misma	Menor de 14 días Mayor de 14 días	Cualitativo
CLINICA	Son los signos y síntomas evidenciados durante el estudio	Ictericia, Hepatomegalia, Acolia / hipoacolia, Coluria	Cualitativo
MARCADORES DE LA COLESTASIS	Son útiles en el reconocimiento del daño celular	Bilirrubina total, Bilirrubina directa (> 2mg/dl), GGT (> 70 UI/L)	Cuantitativo
IMAGENEOLOGIA	Utilización de imágenes para conocer la estructura hepática.	Ecografía de vesícula y vías biliares.	Cualitativo
TRATAMIENTO	Tratamiento clínico para disminuir la sintomatología.	Supresión de la Nutrición Parenteral	Cualitativo
COMPLICACIONES	Sobreviene en el curso de la enfermedad.	Insuficiencia hepática.	Cualitativo

Fuente de información: Elaborada por el autor.

3.5 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

3.5.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- Neonatos que ingresaron en el periodo correspondiente entre el primero de enero 2014 hasta el treinta de Junio 2014.
- Todos los neonatos que recibieron nutrición parenteral

3.5.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes que fallecieron.
- Enfermedad o afectación hepática previamente al inicio de la nutrición parenteral que sean de tipo anatómico, infeccioso, endocrinológico y genético.

3.6 MÉTODOS, TÉCNICA E INSTRUMENTOS DE INVESTIGACIÓN

Todos los pacientes ingresados a la unidad de cuidados intensivos neonatales en los que se administró nutrición parenteral, con seguimiento de exámenes de laboratorio entre ellos los marcadores de colestasis (bilirrubina directa > 2 mg / dl, GGT > 70 UI/L.

Además nos brindó la información requerida las historias clínicas y seguimiento de los pacientes por el tiempo que duró la nutrición parenteral.

3.7 MANEJO DE LOS SUJETOS DE ESTUDIO

3.7.1 El estudio.- fue previamente presentado y discutido con el director de tesis responsable del estudio.

3.7.2 Instrumentos de medición.- se realizó la recolección de los datos por medio de formularios en los que se recabó la información de las historias clínicas básicas. El formulario fue elaborado por el autor el cuál se encuentra en los anexos (Anexo 1). El mismo que era llenado al ingreso del paciente al área, además se realizó el seguimiento de los exámenes bioquímicos con el fin de captar el momento que se presentaba el ascenso de los marcadores de colestasis.

3.7.3 Recolección de datos y análisis.- la base de datos se diseñó en una hoja electrónica de Microsoft Office 2010 ®, en la que para la descripción de los estudios se utilizó frecuencias simples, porcentajes, medias, medianas, promedios para variables cualitativas y cuantitativas, así, como riesgo relativo, intervalo de confianza y la probabilidad.

3.8 RESULTADOS

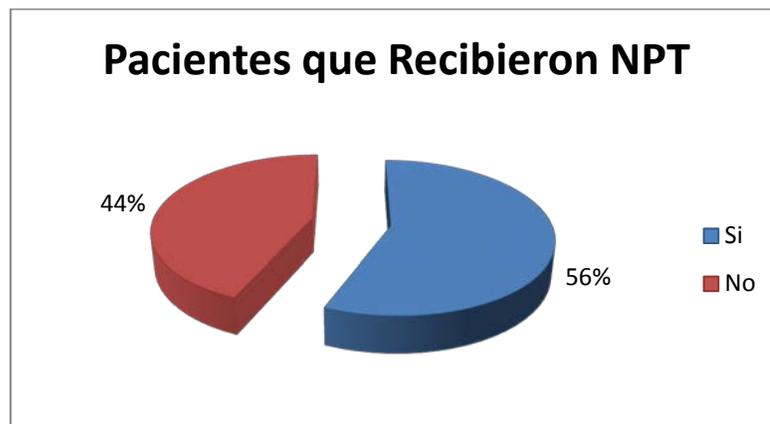
El grupo estudiado constó de 133 pacientes que recibieron nutrición parenteral de un total de 236 pacientes que fueron ingresados a la unidad de cuidados intensivos neonatales entre los meses Enero del 2014 a Junio del

2014, en el Hospital Roberto Gilbert Elizalde y que cumplieron con los criterios de inclusión para el presente estudio.

3.8.1 NUTRICIÓN PARENTERAL.

Los pacientes que ingresaron al área de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital Roberto Gilbert fueron 236 en el periodo de tiempo establecido de seis meses, de los cuales, recibieron nutrición parenteral total 133 pacientes que corresponde al 56 %.

Grafico 3.8.1 Distribución de los pacientes incluidos en el estudio los que recibieron nutrición parenteral.

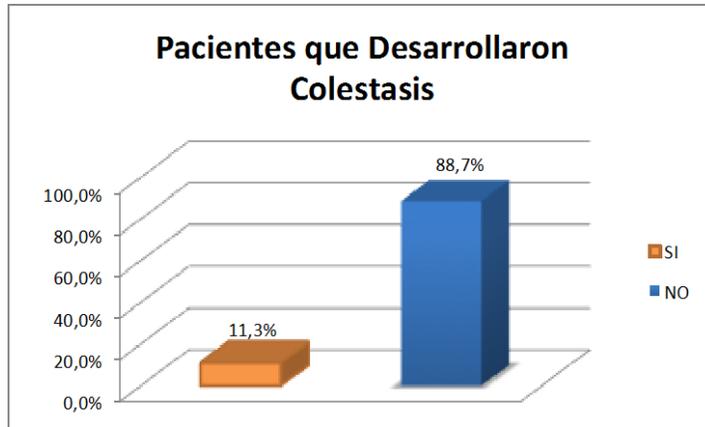


NPT, nutrición parenteral total.
Fuente de información: Base de datos.

3.8.2 COLESTASIS.

Los pacientes que recibieron nutrición parenteral fueron 133, y 15 pacientes desarrollaron colestasis lo que corresponde al 11,3 %.

Grafico 3.8.2 Distribución de los pacientes incluidos en el estudio que desarrollaron colestasis durante la administración de la nutrición parenteral.

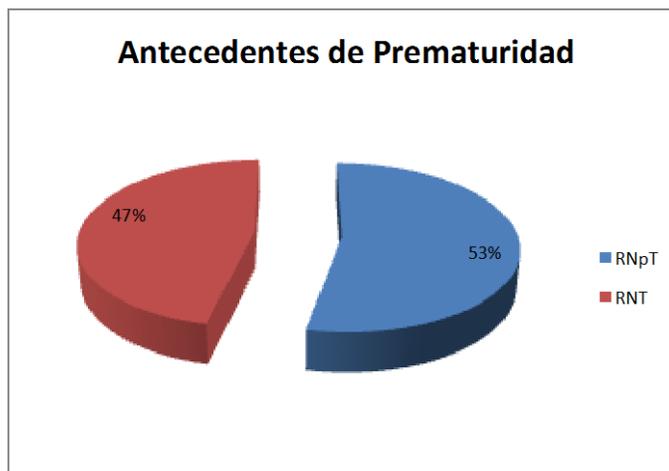


Fuente de información: Base de datos

3.8.3 ANTECEDENTE DE PREMATURIDAD.

Determina los riesgos y la sobrevida en los recién nacidos; expresando su madurez e inmadurez, se encontró que los RNpT con el 53% fue el que mayor presento antecedentes de prematuridad y en menor porcentaje los RNT con el 47 % de los pacientes de estudio.

Grafico 3.8.3 Distribución de los pacientes incluidos en el estudio según Antecedentes de Prematuridad.

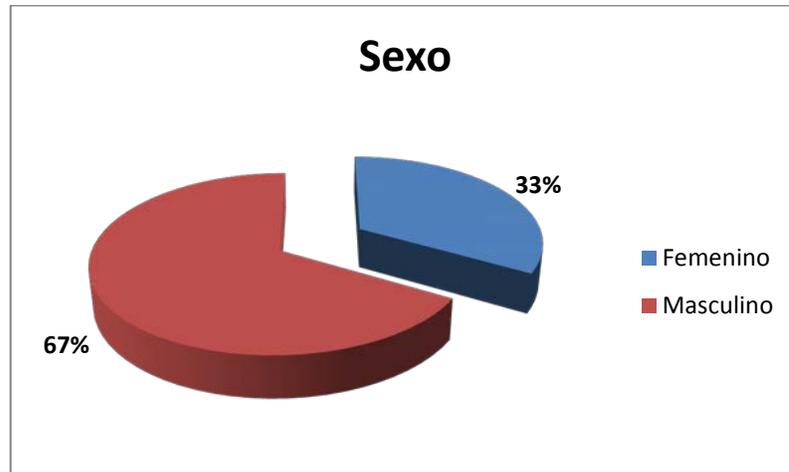


RNpT, recién nacido pretérmino; RNT recién nacido término.
Fuente de información: Base de datos

3.8.4 SEXO.

Según el sexo se evidenció la siguiente distribución. Se presentó con mayor frecuencia en pacientes de sexo masculino con un 67 % y menor porcentaje en el sexo femenino 33 %.

Grafico 3.8.4 Distribución de los pacientes incluidos en el estudio según sexo.



Fuente de información: Base de datos

3.8.5 TIEMPO DE ADMINISTRACION DE LA NUTRICIÓN PARENTERAL.

Neonatos que por diversas patologías permanecieron en ayuno en los que se inició la nutrición parenteral y en ese lapso desarrollaron colestasis, es así, que el tiempo menor de 14 días se evidenció 27 % y mayor 14 días se detectó 11 casos que corresponde al 73 %.

Tabla 3.8.1 Tiempo de administración de la nutrición parenteral de los pacientes incluidos en el estudio según frecuencia y porcentaje.

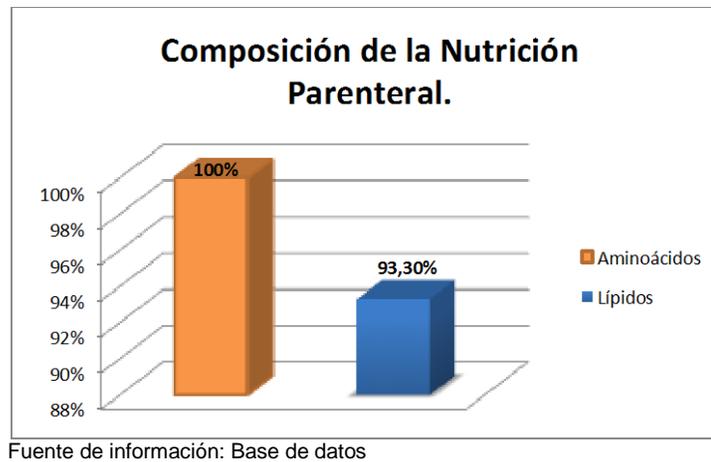
TIEMPO ADMINISTRADO DE LA NPT	FRECUENCIA	PORCENTAJE (%)
Antes 14 DÍAS	4	27
Después 14 DÍAS	11	73
TOTAL	15	100

NPT, Nutrición parenteral total
Fuente de información: Base de datos

3.8.6 COMPOSICIÓN DE LA NUTRICIÓN PARENTERAL

La composición de la nutrición parenteral que recibieron los pacientes fue a base de lípidos y aminoácidos de los 15 pacientes el 100 % recibió aminoácidos, 14 pacientes recibieron lípidos que corresponde al 93,3 % y 1 paciente no recibió lípidos el cual equivale al 7 %.

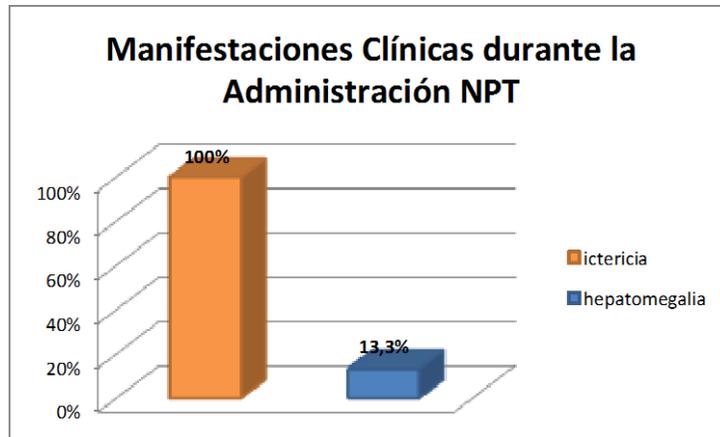
Grafico 3.8.5 Distribución de los pacientes incluidos en el estudio según la composición de la nutrición parenteral.



3.8.7 CLINICA.

Las manifestaciones clínicas compatibles con colestasis que se evidenciaron durante el estudio fueron: en primer lugar la ictericia en un porcentaje de 100% que corresponde a 15 casos y 2 pacientes presentaron hepatomegalia con una proporción del 13%, la acolia y coluria no se observó en los pacientes en estudio.

Grafico 3.8.6 Distribución de los pacientes según las manifestaciones clínicas.

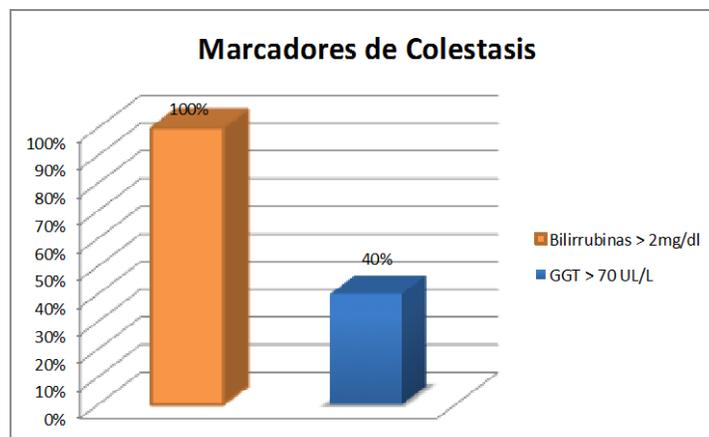


NPT, nutrición parenteral total
Fuente de información: Base de datos

3.8.8 MARCADORES DE COLESTASIS

La medición sanguínea de los marcadores de colestasis se utilizó como guía para detectar las alteraciones hepáticas mientras se administraba la nutrición parenteral, por lo tanto, obtuvimos que en los 15 casos que corresponden al 100% se elevó la bilirrubina directa (mayor 2 mg/dl), y la gama glutamiltransferasa (> 70 UI/L) se encontró elevada en el 40% de los pacientes.

Gráfico 3.8.7 Distribución de los pacientes incluidos en el estudio según los marcadores de colestasis.

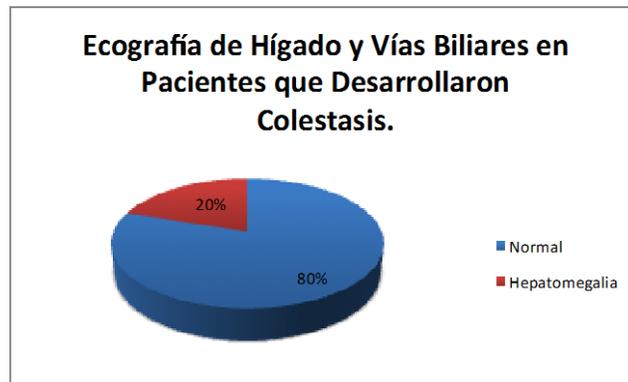


GGT, Gama Glutamiltransferasa
Fuente de información: Base de datos

3.8.9 IMAGENOLOGÍA

En los pacientes se utilizó la ecografía de hígado y vías biliares evidenciándose que en el 80% de los casos se encontró una imagen hepática normal y en el 20% se encontró hepatomegalia.

Grafico 3.8.8 Distribución de los pacientes incluidos en el estudio según la Ecografía de Hígado y Vías Biliares.



Fuente de información: Base de datos

3.8.10 TRATAMIENTO

En el 100% (15 pacientes) se suspendió la nutrición parenteral y solo en 4 casos hubo la necesidad de asociar el Ácido Ursodeoxicólico.

Grafico 3.8.9 Distribución de los pacientes incluidos en el estudio según la Respuesta a la Supresión de la NP.



NPT, Nutrición Parenteral Total

Fuente de información: Base de datos

3.8.11 COMPLICACIONES

De los 15 pacientes en los que se detectó colestasis, solo 1 desarrollo como complicación insuficiencia hepática que corresponde 7%.

Grafico 3.8.10 Distribución de los pacientes incluidos en el estudio según las complicaciones.



Fuente de información: Base de datos

3.8.12 RIESGO RELATIVO, INTERVALO DE CONFIANZA Y VALOR DE P.

Para calcular el riesgo relativo se utilizó los estudios prospectivos en este caso, el riesgo relativo es el cociente entre el riesgo en el grupo con el factor de exposición y el riesgo en el grupo sin exposición (pacientes que no tiene el factor de exposición) como índice de asociación.

Es así que, el riesgo de tener colestasis es del 0,11 (11%) y el riesgo de no desarrollar la enfermedad es del 0,08 (8%), con un riesgo relativo (RR) de 1,45 el cual indica que existe asociación positiva, es decir, que la presencia de Nutrición parenteral (factor de riesgo) se asocia a una mayor frecuencia de suceder Colestasis (el evento).

Tabla 3.8.2 Riesgo Relativo de Desarrollar Colestasis.

NPT	Colestasis			Riesgo de desarrollar colestasis	Riesgo relativo	
		Si	No			
	Si	15	118	133	0,11 (11%)	1,45
	No	8	95	103	0,08 (8%)	
	Total	23	213	236		

NPT, nutrición parenteral total.

Fuente de información: Base de datos.

El intervalo de confianza al 95 % nos permite verificar la hipótesis planteada respecto a parámetros poblacionales, en este caso, en los pacientes ingresados al área de Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales los valores mayores a 1 indica que la presencia del factor de riesgo genera colestasis; sin embargo, en el presente estudio el intervalo de confianza alcanza valores < 1 (IC 0,6 a 3,29) en este caso se interpreta que si se repite el estudio hay posibilidades que no haya relación entre NPT y colestasis.

El valor de P (de probabilidad), estadísticamente es la probabilidad de que el resultado obtenido haya sido un producto al azar, en el presente estudio el valor de P es de 0,3 siendo mayor de 0,05 lo que indica que hay muchas probabilidades que el resultado sea un producto al azar.

4. DISCUSIÓN

4.1 ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS.

Los neonatos y en especial los prematuros presentan una inmadurez del aparato digestivo, en muchos de los casos son sometidos a cirugías, obligando a la suspensión de la nutrición enteral y la instauración de la nutrición parenteral total durante periodos prolongados en ciertos casos.

En este estudio analizamos los resultados obtenidos en la Unidad de Cuidados Críticos Neonatales del Hospital Roberto Gilbert Elizalde en un periodo de seis meses desde enero de 2014 hasta junio de 2014.

En este periodo ingresaron 236 neonatos de los cuales recibieron nutrición parenteral total 133 que corresponde 56,3 %, de estos desarrollaron colestasis por uso de nutrición parenteral 15 neonatos que corresponde 11,2%.

De los 15 casos obtenidos, los RNpT 53,3 %, y el sexo que predominó fue el masculino con el 66,6 %

En el grupo de estudio que presentó el evento, el 100% recibieron lípidos y aminoácidos el tiempo de la administración de la NP y la aparición de la colestasis habiendo encontrado que en el 27% de los casos apareció en un tiempo menor a 14 días y en el 73% en un tiempo mayor a 15 días.

En los pacientes que presentaron colestasis el cuadro clínico es muy característico: la ictericia se hizo presente en el 100% de los casos, y la hepatomegalia en apenas 13,3 %, pero, la coluria y acolia no se evidenciaron.

De los 133 pacientes que recibieron nutrición parenteral, 23 casos presentaron bilirrubina directa > 2 mg/dl, sin embargo, en 8 casos esta situación se debe a otros factores de riesgo que los excluyó del estudio, y fue en 15 pacientes que se desarrolló colestasis.

Se utilizaron otros métodos de investigación como la ecografía de hígado y vías biliares evidenciándose que en el 80 % de los casos se encontró una imagen hepática normal y en el 20% presentaron alteraciones hepatomegalia.

En el 100% (15 pacientes) se suspendió la nutrición parenteral y solo en 4 casos hubo la necesidad de asociar el Ácido Ursodeoxicólico para su tratamiento.

En todo tratamiento instaurado trae consigo complicaciones más aún cuando se administran por periodos prolongados en este caso se evidenció 1 caso que desarrolló en el curso de la enfermedad insuficiencia hepática que representa el 6,7%.

El riesgo relativo es el cociente entre el riesgo en el grupo con el factor de exposición y el riesgo en el grupo sin exposición (pacientes que no tiene el factor de exposición) como índice de asociación.

Es así que, el riesgo de tener colestasis es del 0,11 (11%) y el riesgo de no desarrollar la enfermedad es del 0,08 (8%), con un riesgo relativo (RR) de 1,45 el cual indica que existe asociación positiva, es decir, que la presencia de Nutrición parenteral (factor de riesgo) se asocia a una mayor frecuencia de suceder Colestasis (el evento).

El intervalo de confianza nos permite verificar la hipótesis planteadas respecto a parámetros poblacionales; en este caso, en los neonatos ingresados a UCIN (Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales), los valores > 1 indica que la presencia del factor de riesgo genera la colestasis; sin embargo, en el presente estudio el intervalo de confianza alcanza valores < 1 (IC 0,6), en este caso se interpreta que si se repitiera el estudio hay posibilidades que no haya relación entre NPT y colestasis.

La P estadísticamente es la probabilidad de que el resultado obtenido haya sido producto del azar, en el presente estudio el valor de P es de 0,3 siendo mayor de 0,05, hay muchas probabilidades que el resultado sea producto del azar.

La incidencia a nivel mundial de la enfermedad hepática neonatal oscila entre 7 y 57%, aunque la frecuencia de colestasis neonatal asociada a la NP en otros centros de cuidados intensivos Neonatales dependen del tiempo de administración de la misma en España el “Hospital 12 de octubre” representa el 54 %, en Alemania (Berlín) es del 23 %, en Honduras revela apenas un 14 %¹⁷, en Colombia se reporta de acuerdo con el tiempo de administración siendo esta 20 – 60 % mayor de 14 días de administración⁹.

Comparando la estadística de nuestro hospital con otros centros de cuidados intensivos neonatales tenemos una baja incidencia de colestasis que corresponde al 11,2 %; sin embargo, el tiempo de administración es mayor a 15 días obteniendo resultado del 73 %.

4.2 CONCLUSIONES.

A lo largo de este estudio el objetivo fue comprobar la asociación de la nutrición parenteral como uno de los factores de riesgo para desarrollar colestasis debido a inmadurez del aparato digestivo que presentan los neonatos, obligando a la suspensión de la nutrición enteral por periodos prolongados de tiempo, especialmente en los pacientes quirúrgicos.

La colestasis, es uno de los problemas más frecuentes y en ocasiones graves asociados con la NPT prolongada, influenciada por la enfermedad de base que requiere ayuno prolongado, su detección se realiza con los marcadores de colestasis (bilirrubina directa, GGT).

La Nutrición Parenteral con el pasar del tiempo ha mejorado con el objetivo de disminuir su toxicidad, aunque, parece existir una relación entre la administración de lípidos y la afectación hepática, no se conoce su causa con exactitud.

Los pacientes que se sometieron a nutrición parenteral prolongada fueron aquellos que presentaron patologías quirúrgicas y recién nacidos prematuros, sin embargo, nuestra incidencia es baja en relación a otras instituciones neonatales, pero el tiempo de administración fue mayor en el área de cuidados intensivos neonatales.

Tenemos un riesgo relativo positivo el que nos indica que la presencia de Nutrición parenteral (factor de riesgo) se asocia a una mayor frecuencia de suceder Colestasis (el evento).

El índice de confianza fue bajo, en este caso si se repitiera el estudio hay posibilidades que no haya relación entre NPT y colestasis.

Por último la P que es la probabilidad es mayor de 0,05, el resultado pudo ser un producto del azar.

4.3 RECOMENDACIONES

La NPT ciclada referida también como intermitente o discontinua, disminuye la incidencia de complicaciones provocadas por la NPT prolongada.

Se aconseja mantener la nutrición parenteral el tiempo necesariamente estricto para evitar complicaciones en el futuro.

Realizar controles semanalmente de los marcadores para colestasis, durante el tiempo que se administre la nutrición parenteral con el fin de detectar a tiempo el aumento y evitar complicaciones futuras.

Se recomienda realizar diseños y estudios nuevos con una muestra mayor que contengan periodos prolongados de nutrición parenteral y la causa de base que la llevo a su administración.

4.4 ANEXOS

4.4.1 FORMULARIO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

HCL: _____

Edad Ingreso: _____

1. Edad Gestacional:
RNpT _____ RNT _____
2. Sexo:
Masculino _____ Femenino _____
3. Tiempo de nutrición parenteral:
Días _____
4. Nutrición parenteral:
Componente: Aminoácidos _____ Lípidos _____
5. Clínica:
Ictericia _____ Hepatomegalia _____ Acolia/hipoacolia _____ Coluria _____
6. Exámenes de laboratorio
Bilirrubina Total _____ Bilirrubina directa _____ GGT _____
7. Imogeneología
Ecografía Hígado y Vías Biliares
Normal _____
Hepatomegalia _____
8. Tratamiento: Respuesta a la Supresión de la NP.
No _____ Si _____
9. Complicaciones
No _____ Si _____ Cual _____

4.5 REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Alonso Pérez L., A. Fernández Vázquez, P. Gomis Muñoz, J.M. Moreno Villares. Emulsiones lipídicas intravenosas en nutrición parenteral pediatria, Acta de pediatria España. 67 (8): páginas 387 - 392; año 2009.
2. Augusto Sola. Colestasis neonatal. Cuidados Neonatales Tomo II, edición edimed, pág. 1266 – 1270, Argentina 2011.
3. Custer J.W., Rau R.E., Bioquímica sanguínea y líquidos corporales. Manual HarrietLane de Pediatría, 18 va edición, editorial elservier, página 685, año 2010.
4. Deshpande, Girish, Simmer, Karen. Lipids for parenteral nutrition in neonates. Current opinion in clinical, Nutrición Metabolic Care, Colombia, volumen 14 página 145 – 150, March 2011. Contract Nº: DOI: 10.1097/MCO.0b013e3283434562
5. Diamond, Ivan R; Sterescu, Anca; Pencharz, Paul B; Kim, Jae H; Wales, Paul WThe. Predicting Liver Failure in Parenteral Nutrition-Dependent Short Bowel Syndrome of Infancy. Journal of Pediatrics Vol. 156, No. 4, pág.580 – 585. April 2010.
6. Florence Lacaille Muriel Girard. Diagnóstico de la colestasis neonatalServicio de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátricas, Hospital Necker - EnfantsMalades, París, Francia. Ann Nestlé [Esp], 66:109–120, 2008
7. Frederick J. Suchy, Pediatrics in Review American Academy of Pediatrics “Neonatal Cholestasis”, UNIV OF CHICAGO on November 14, 2012 pág. 388 – 396.

8. Garzón L., E. Cubells, P. Sáenz y M. Vento, Colestasis asociada a la nutrición parenteral prolongada en el período neonatal: Posible eficacia del ácido ursodesoxicólico, Anales de Pediatría páginas 547 – 552, marzo 2009.
9. Gomis Muñoz P., M. Valero Zanuy. Nutrición Parenteral. Tratado de Nutrición. Capítulo 7. páginas 1 - 27. Año 2010.
10. González Jiménez D., P.M. Santos Rodríguez Hipertransaminasemia en Pediatría, Boletín de la Sociedad de pediatría de Austrias; 53: páginas 137 – 145. Año 2013
11. Hondal Álvarez N.,C. Silverio García. Comportamiento de la colestasis del recién nacido y del lactante en el Hospital Pediátrico William Soler. Revista Cubana de Pediatría Volumen 82, Número 4, pág. 13-19, año 2010.
12. Hondal Álvarez N.,C. Silverio García, L. Ayllón Valdés. Colestasis del recién nacido y lactante. Revista cubana de pediatría, Volumen 82 Numero 3, pág. 49 – 61. Año 2010
13. KliwmanBehrmanJensonStanton, Pruebas de Laboratorio. Nelson Tratado de pediatría, 18ava edición Volumen II, Editorial Elsevier, capítulo 715 página 2947. Año 2012
14. Moreno Villares J.M. Complicaciones hepáticas asociadas al uso de nutrición parenteral, Revista Nutrición Hospitalaria, 2008; 23 (suple. 2) páginas de 25 - 33. Madrid, 2008.
15. Pérez Fernández F.M., J. Fernández Ramos, J. Jiménez, E. García Menor, M.F. Rodríguez Reinoso, et al. Colestasis neonatal:

Experiencia de 5 años en un Hospital de Tercer nivel. Acta Pediatría España Volumen 67 Número 4, pág. 165-170, año 2009

16. Romero Maldonado S., N. Caritina Godínez Téllez, G. Yescas-Buendía, L.A. Fernández-Carrocerá, M. Echániz Avilés, E. Reyna Ríos. Efectividad del ácido ursodesoxicólico (UDCA) versus fenobarbital para el tratamiento de la colestasis en prematuros. Boletín Médico Hospital Infantil México, Vol. 67, pág. 422 – 429. Septiembre-Octubre 2010.
17. Perdomo M., A Flores. Complications of total Parenteral Nutrition in the Newborn”, Universidad Nacional Autónoma de Honduras, volumen 7 N° 1 Enero - Abril 2002.
18. Velasco Benítez C.A. M.D, Actualización en colestasis pediátrica incluida Colestasis Neonatal. Revista Gastrohup Volumen 11 Numero 2, páginas 82 – 92, año 2009