

**UNIVERSIDAD PRIVADA ANTONIO ORREGO
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA**



**Nutrición parenteral total como factor asociado a
colestasis en prematuros menores de 32 semanas
atendidos en el Hospital Víctor Lazarte Echeagaray**

Tesis para optar el Título de Médico Cirujano

AUTOR:

CEDAMANOS ALVA DIEGO ALEJANDRO

ASESOR:

DR. RAMIREZ LARRIVIERY JUAN CARLOS

Trujillo – Perú

2016

DEDICATORIA

Dedico esta Tesis a Dios y a mis padres.

A Dios porque ha estado conmigo a cada paso que he dado, cuidándome y dándome fortaleza para continuar.

A mis padres, quienes a lo largo de mi vida han velado por mi bienestar y educación siendo mi apoyo en todo momento. Depositando su entera confianza en cada reto que se me presentaba sin dudar ni un solo momento en mi inteligencia y capacidad.

Es por ello que soy lo que soy ahora.

Los amo con mi vida.

AGRADECIMIENTOS

A Dios Jehová, quién supo guiarme por el buen camino, darme fuerzas para seguir adelante y no desmayar en los problemas que se presentaban, enseñándome a encarar las adversidades sin perder nunca la dignidad ni desfallecer en el intento.

A mi madre Sandra, por haberme apoyado en todo momento, por sus consejos, sus valores, por la motivación constante que me ha permitido ser una persona de bien, pero más que nada, por su amor.

A mi padre Jony, por su ejemplo de superación, ganas de mejorar día a día y por ayudarme con los recursos necesarios para estudiar ya que siempre estuvo pendiente de mí pese a cualquier circunstancia.

A mi hermana Valeria, por siempre sacarme una sonrisa y darme la fuerza para seguir adelante cuando más lo necesitaba a pesar de ser solo una pequeña.

A todos los que me apoyaron para escribir y concluir esta tesis.

Para ellos es esta dedicatoria de tesis, pues es a ellos a quienes se las debo por su apoyo incondicional.

ÍNDICE

	Página
CARÁTULA	01
DEDICATORIA Y AGRADECIMIENTO	02
RESUMEN	05
ABSTRACT	06
I. INTRODUCCIÓN:	
I.1 Marco teórico.....	07
I.2 Antecedentes.....	11
I.3 Justificación.....	13
I.4 Problema.....	13
I.5 Hipótesis: Nula y Alterna.....	13
I.6 Objetivos: General y Específicos.....	14
II. MATERIAL Y MÉTODO:	
II.1 Población de estudio.....	15
II.2 Criterios de Selección: Inclusión y Exclusión.....	15
II.3 Muestra: Unidad de Análisis, Muestreo y Fórmula para el tamaño de la muestra.....	16
II.4 Diseño del estudio.....	17
II.5 Variables y Operacionalización de Variables.....	19
II.6 Procedimiento.....	21
II.7 Técnicas e instrumentos de recolección de datos.....	21
II.8 Procesamiento y análisis estadístico.....	21
II.9 Consideraciones éticas.....	22
III. RESULTADOS	23
IV. DISCUSIÓN	30
V. CONCLUSIONES	33
VI. RECOMENDACIONES	34
VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	35
VIII. ANEXOS	41

RESUMEN

Objetivo: Determinar si la nutrición parenteral total es factor asociado a colestasis en prematuros menores de 32 semanas atendidos en el Hospital Víctor Lazarte EcheGARAY.

Material y Métodos: Se llevó a cabo un estudio de tipo analítico, observacional, retrospectivo, de casos y controles. La población de estudio estuvo constituida por 56 neonatos prematuros menores de 32 semanas; quienes se dividieron en 2 grupos: con y sin colestasis neonatal.

Resultados: La frecuencia de nutrición parenteral total en prematuros menores de 32 semanas con colestasis fue 71%. La frecuencia de nutrición parenteral total en prematuros menores de 32 semanas sin colestasis fue de 28%. La nutrición parenteral total es factor asociado a colestasis en prematuros menores de 32 semanas con un odds ratio de 6.10 el cual fue significativo.

Conclusiones: La nutrición parenteral total es factor asociado a colestasis en prematuros menores de 32 semanas atendidos en el Hospital Víctor Lazarte EcheGARAY.

Palabras Clave: Nutrición parenteral, factor asociado, colestasis, prematuros.

ABSTRACT

Objective: To determine whether total parenteral nutrition is associated factor with cholestasis in infants less than 32 weeks treated at the Hospital Victor Lazarte Echegaray.

Material and Methods: An analytical study, observational, retrospective, case-control type is carried out. The study population consisted of 56 preterm infants less than 32 weeks; who they were divided into 2 groups: with and without neonatal cholestasis.

Results: The frequency of total parenteral nutrition in infants less than 32 weeks with cholestasis was 71 %. The frequency of total parenteral nutrition in infants less than 32 weeks without cholestasis was 28 %. Total parenteral nutrition is associated with cholestasis in infants less than 32 weeks with an odds ratio of 6.10 which was significant factor.

Conclusions: Parenteral nutrition is associated with cholestasis in infants less than 32 weeks treated at the Hospital Victor Lazarte Echegaray factor.

Keywords: Parenteral nutrition, associated factor, cholestasis, premature

I. INTRODUCCIÓN

1.1. Marco teórico:

La prematuridad sigue siendo un gran problema en el mundo, entre el 5 – 18% de los neonatos son prematuros. A su vez sus órganos inmaduros llevan a muchas complicaciones que requieren cuidados intensivos especializados.¹

La mayoría de los prematuros necesitan acceso intravenoso para la administración de antibióticos, fluidos, nutrición parenteral, entre otros. La nutrición parenteral (NP) puede ser administrada vía periférica o central, siendo esta última la ideal debido a su estabilidad y menor frecuencia de recambio.^{2,3}

La nutrición parenteral total (NPT) implica proporcionar todas las necesidades nutricionales de un paciente por vía intravenosa y salva vidas en situaciones clínicas en las que no es posible la nutrición enteral debido a problemas en la función o estructura intestinal. Asimismo los suministros adecuados de energía, nutrientes y líquidos especialmente en el prematuro son fundamentales para el crecimiento y desarrollo, y es de suma importancia para el desarrollo neurológico. Debido a esto la NP ha crecido enormemente en las últimas décadas y sigue siendo una estrategia fundamental en los neonatos enfermos, pacientes pediátricos y adultos. Actualmente hay más de 30 000 pacientes en los Estados Unidos permanentemente dependientes NPT. Sin embargo, es de especial cuidado en los neonatos ya que a pesar de que la NPT temprana puede ser segura; a menudo se retrasa, logrando desnutrición y pérdida de peso; resultando en un neurodesarrollo pobre.⁴⁻⁶

Por lo antes mencionado, optimizar el crecimiento es una meta importante del cuidado intensivo neonatal. La NP temprana y la administración de proteínas en las primeras semanas de vida son vitales. Las proteínas necesarias para los neonatos prematuros son mayores que para los neonatos a término, siendo las recomendaciones de aminoácidos de 2.0–4.0 g/kg/día, los cuales deben ser administrados lo más pronto posible para

prevenir un shock metabólico, lo cual se debe a un descenso abrupto de aminoácidos que disminuye la secreción de insulina afectando el transporte de glucosa dentro de la célula disminuyendo la actividad de la bomba Na⁺, K⁺ATPasa resultando en un fallo de energía intracelular. La administración de aminoácidos a ≥ 1.5 g/kg/día durante las primeras semanas de vida se asoció con una menor estancia hospitalaria, menos días en ventilador y menor suplemento de oxígeno, así como una menor incidencia de enfermedad pulmonar crónica.⁷⁻⁹

A su vez en los neonatos prematuros se recomienda administrar 1-3 g/kg/día de lípidos (dosis mínima para prevenir la deficiencia de ácidos grasos esenciales es 0,5 - 1 g/kg/día); 3 - 12 mg /kg/minuto de carbohidratos para mantener la energía suficiente para el metabolismo y un total de calorías de 90-110 kcal/kg/día.¹⁰⁻¹¹

La hiperbilirrubinemia es una condición muy común que puede ocurrir en 2,4 a 15% de los recién nacidos durante las dos primeras semanas de vida. Es comúnmente debido a un aumento de la bilirrubina no conjugada y se resuelve espontáneamente. La ictericia prolongada es aquella que dura más de 14 días o que es recurrente después de la segunda semana de vida. Esta condición requiere una evaluación cuidadosa para diferenciar hiperbilirrubinemia no conjugada, que es generalmente benigna, de la conjugada, que es poco frecuente pero siempre es patológica y se debe principalmente a la colestasis neonatal. La incidencia de colestasis neonatal es de aproximadamente 1 de cada 2.500 nacidos vivos. Los grupos diagnósticos más grandes son la atresia biliar, que comprende aproximadamente un tercio de casos; deficiencia de α 1-antitripsina, que es la causa de 5-15 %; formas heredadas de la colestasis que se producen en el 10% a 20% de los casos; errores innatos del metabolismo e infecciones congénitas (incluyendo las infecciones TORCH), que causan respectivamente 20% y 5% de los casos; y la nutrición parenteral que es la más frecuente causa en recién nacidos prematuros.¹²⁻¹⁵

La colestasis neonatal significa la síntesis o secreción anormal de la bilis lo que produce un exceso de ácidos biliares y bilirrubina indirecta; siendo el síntoma principal en un recién nacido o lactante, la ictericia. También se puede evidenciar orina oscura, las heces son de color variable entre pálido o blanco y hepatomegalia. La colestasis también se define como una hiperbilirrubinemia conjugada que ocurre cuando la bilirrubina conjugada es > 2 mg/dl si la bilirrubina total es ≤ 5 mg/dl; o >20 % de la bilirrubina total si esta es >5 mg/dl. La vitamina K se debe administrar para evitar alteraciones de la coagulación debido a la mala absorción de esta.^{12,16,17}

La colestasis es una de las complicaciones más frecuentes de la NP a pesar de los avances en esta. Su uso prolongado está asociado a serias complicaciones incluyendo las infecciosas, mecánicas, hepáticas y metabólicas. El mecanismo preciso por el cual la NP causa daño hepático continua siendo desconocido y es de causa multifactorial. Se cree que La NPT afecta a las vellosidades gástricas haciendo que pierdan ADN de su mucosa, contenido proteico y actividad enzimática ocasionando pérdida de la barrera del epitelio intestinal favoreciendo el pasaje de microorganismos entéricos a la circulación hepática con la consecuente liberación de endotoxinas y citocinas inflamatorias. También la alteración en la expresión de proteínas que participan del transporte canalicular de los ácidos biliares, como son MDR1 y MDR2. Asimismo también se ha visto implicado una sobrecarga calórica, deficiencias nutricionales (como ácidos grasos esenciales, carnitina, colina, taurina, vitamina E y selenio), toxicidad de algunos componentes de la NP, estrés oxidativo y alteración de la composición biliar. A su vez la inmadurez del sistema excretor biliar, ausencia de nutrición enteral, sobrecrecimiento bacteriano, sepsis, hipotensión o hipoxia, cirugías gastrointestinales, síndrome intestino corto y elevada administración de aminoácidos y lípidos son factores que contribuyen a esta patología.¹⁸⁻²¹

El uso de emulsión de lípidos en la NP está asociado a complicaciones como colestasis y daño hepático. Estas emulsiones a base de aceite de soya principalmente, tienen alto contenido en fitoesteroles los cuales ocasionan una disminución en el flujo biliar. A su vez producen estrés oxidativo y respuesta inflamatoria debido a ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga, ácido docosahexaenoico y ácido araquidónico que pueden sufrir peroxidación y producir radicales libres de peróxido que se cree contribuyen al daño del hígado, lo que es controversial ya que otros estudios demuestran que son esenciales para el desarrollo de la retina y el cerebro. La vitamina E agregada a estas emulsiones, reduce este riesgo y brinda antioxidantes siendo beneficioso para el paciente protegiendo las membranas celulares de la peroxidación de las grasas. Las emulsiones a base de aceite de soya han sido sustituidas por las de aceite de coco, oliva y pescado; las cuales aún están en estudio. El aceite de pescado con alto contenido de ω -3 y α -tocoferol, la forma más activa de la vitamina E; y el aceite de oliva que es resistente a la peroxidación y no muestra respuesta inflamatoria, inmune u oxidativa. Se cree que estas emulsiones mejorarían el flujo biliar y la función hepática al reducir el efecto oxidativo durante la NP.^{22 – 27}

Se cree que el ácido ursodesoxicólico, un ácido biliar hidrófilo hidroxilado que ha sido ampliamente utilizado en diferentes colestasis crónicas; y el péptidoglicano – 2, el cual tiene propiedades que fortalecen la barrera epitelial intestinal (reduciendo la permeabilidad intestinal) y propiedades antiinflamatorias; mejorarían el manejo de esta patología aunque aún están en estudio.^{28 – 29}

A pesar de esto los lípidos son el principal componente estructural en los neonatos prematuros por lo que afectan en el crecimiento y desarrollo. El metabolismo de estos es lo más importante en la nutrición neonatal. Sin embargo, la única emulsión de lípidos intravenosa aprobada por The Food and Drug Administration es la elaborada a base de aceite de soya.^{30 – 31}

1.2. Antecedentes:

Tufano M, et al (Italia, 2009); desarrollaron un estudio de casos y controles sobre colestasis neonatal. El estudio incluyó a 1289 neonatos de los cuales 27 desarrollaron colestasis. 8 de estos usaron nutrición parenteral total; concluyendo que la frecuencia de nutrición parenteral total que desarrollaron colestasis neonatal fue de 88% ($p < 0.05$); concluyendo que la nutrición parenteral es factor de riesgo asociado a la aparición de colestasis neonatal.³²

Hsieh M, et al (China, 2009); desarrollaron una investigación con el objetivo de precisar la asociación entre el uso de nutrición parenteral en neonatos pretérmino y la aparición de colestasis, por medio de un diseño seccional transversal en el que se incluyeron a 62 pacientes que fueron expuestos a nutrición parenteral prolongada; de los cuales el 17% desarrollaron colestasis asociada a nutrición parenteral; encontrando que el factor determinante en la aparición de esta complicación fue el número de días de exposición a nutrición parenteral, el cual fue significativamente mayor en el grupo que desarrollo colestasis ($p < 0.05$).³³

Jolin K, et al (Canadá, 2013); desarrollaron un estudio con el objeto de precisar la asociación entre el empleo de nutrición parenteral en neonatos pretérmino y el riesgo de desarrollar colestasis neonatal, por medio de un diseño seccional transversal retrospectivo en el que se incluyeron a 87 pacientes; en quienes la frecuencia de colestasis neonatal asociada a nutrición parenteral fue del 20%; encontrando que la duración de la nutrición parenteral en días fueron significativamente mayores en el grupo que desarrolló colestasis neonatal ($p < 0.05$); concluyendo que la nutrición parenteral es factor de riesgo asociado a la aparición de colestasis neonatal en preterminos.³⁴

Lee S, et al (Japón, 2013); desarrollaron una investigación con el objeto de precisar la asociación entre la exposición a nutrición parenteral y el riesgo de desarrollar colestasis en neonatos según el peso al nacer; por medio de un estudio

de cohortes prospectivas en el que se incluyeron a 61 neonatos de muy bajo peso al nacer de los cuales 21 fueron pequeños para la edad gestacional y 40 presentaron peso adecuado para la edad gestacional; encontrando que la frecuencia de colestasis neonatal fue de 61% en el primer grupo y de 35% en el segundo grupo, siendo estas diferencias significativas ($p < 0.05$).³⁵

Carsi E, et al (México, 2014); desarrollaron un estudio con la finalidad de conocer la prevalencia de colestasis neonatal secundaria a nutrición parenteral en los prematuros que ingresan a cuidados intensivos neonatales; por medio de un estudio retrospectivo, descriptivo en el que se incluyeron a prematuros con peso menor a 2 kg al nacer con colestasis neonatal secundaria a nutrición parenteral; encontrando que de 245 neonatos de pretérmino 170 recibieron nutrición parenteral; hubo ocho pacientes con colestasis para una prevalencia de 6.9 casos por cada 100. El promedio de días de ayuno fue 23.5 ± 14.1 ; la colestasis se observó a los 16.5 ± 3.2 días de vida. La cifra máxima de bilirrubina directa fue de 7.6 ± 3.6 . Se reconocieron como factores asociados a colestasis: el ayuno prolongado ($p < 0.05$), la prematuridad extrema ($p < 0.05$) y el retraso en alcanzar una adecuada alimentación enteral ($p < 0.05$).³⁶

Alkharfy T, et al (Arabia, 2014) ; llevaron a cabo una investigación con la finalidad de identificar la asociación entre la exposición a nutrición parenteral y el riesgo de desarrollar colestasis en neonatos con prematuridad extrema, por medio de un diseño de casos y controles retrospectivo en el que se incluyeron a 307 pacientes en quienes la incidencia de colestasis neonatal fue de 24%; identificándose como factores relacionados con la aparición de esta complicación el tener un bajo peso al nacer ($p < 0.05$) y la exposición prolongada a la técnica de nutrición parenteral ($p < 0.05$).³⁷

1.3. Justificación:

Tomando en cuenta que la colestasis es una condición observada con mayor frecuencia proporcionalmente al grado de prematuridad; siendo en este grupo específico de pacientes una entidad de etiología multifactorial; se ha documentado su aparición de manera transitoria en relación con múltiples circunstancias clínicas; siendo una de ellas el tipo de nutrición ofrecida al neonatos durante los primeros días de vida; en particular relacionándola con la nutrición parenteral total; siendo esta modalidad de nutrición una de las alternativas que se le ofrece al prematuro extremo en nuestro medio durante su estancia en el ambiente de cuidado crítico; creemos conveniente valorar la naturaleza de esta asociación en nuestra realidad; considerando por otro lado que no hemos identificado estudios similares en nuestra localidad, es que nos planteamos la siguiente interrogante.

1.4. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA CIENTÍFICO:

¿Es la nutrición parenteral total factor asociado a colestasis en prematuros menores de 32 semanas atendidos en el Hospital Víctor Lazarte Echegaray durante el período Enero 2015 – Diciembre 2015?

1.5. HIPÓTESIS:

Hipótesis nula:

La nutrición parenteral total no es factor asociado a colestasis en prematuros menores de 32 semanas atendidos en el Hospital Víctor Lazarte Echegaray.

Hipótesis alternativa:

La nutrición parenteral total es factor asociado a colestasis en prematuros menores de 32 semanas atendidos en el Hospital Víctor Lazarte Echegaray.

1.6. OBJETIVOS:

OBJETIVO GENERAL

Determinar si la nutrición parenteral es factor asociado a colestasis en prematuros menores de 32 semanas atendidos en el Hospital Víctor Lazarte Echegaray.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

- 1.-Determinar la proporción de prematuros menores de 32 semanas que recibieron nutrición parenteral total entre los que desarrollaron colestasis.
- 2.-Determinar la proporción de prematuros menores de 32 semanas que recibieron nutrición parenteral total entre los que no desarrollaron colestasis.
- 3.-Comparar la proporción de nutrición parenteral total entre prematuros menores de 32 semanas atendidos con y sin colestasis.
- 4.-Determinar el OR para el uso de nutrición parenteral total en prematuros con y sin presencia de colestasis.

II. MATERIAL Y MÉTODOS

2.1. MATERIAL:

Población Diana:

El presente estudio tuvo como población diana al total de neonatos prematuros atendidos en el Servicio de Neonatología del Hospital Víctor Lazarte Echegaray durante el período Enero 2015 – Diciembre 2015.

Población de Estudio:

Es aquella parte de la población diana que cumplieron con los siguientes criterios de inclusión y exclusión

Criterios de selección:

Criterios de Inclusión de Casos:

- Prematuros con colestasis neonatal
- Prematuros menores de 32 semanas
- Prematuros de ambos sexos.
- Prematuros atendidos en Unidad de Cuidados Intensivos.
- Prematuros en cuyas historias se encuentren los datos necesarios para precisar las variables en estudio.

Criterios de Inclusión de Controles:

- Prematuros sin colestasis neonatal
- Prematuros menores de 32 semanas
- Prematuros de ambos sexos.
- Prematuros atendidos en Unidad de Cuidados Intensivos.
- Prematuros en cuyas historias se encuentren los datos necesarios para precisar las variables en estudio.

Criterios de Exclusión de Casos y Controles:

- Prematuros con atresia de vías biliares.
- Prematuros con galactosemia.
- Prematuros con tirosinemia.
- Prematuros con fibrosis quística.
- Prematuros con colangitis esclerosante neonatal.
- Prematuros con enfermedad de Alagille.
- Prematuros con infección por TORCH.
- Prematuros con hemocromatosis.
- Prematuros expuestos a anticonvulsivantes.

2.2. MUESTRA:

Unidad de Análisis:

Es cada uno de los neonatos prematuros atendidos durante el período Enero 2015 – Diciembre 2015 y que cumplieron los criterios de inclusión y exclusión respectivos.

Unidad de Muestreo:

Es la historia clínica de cada uno de los neonatos prematuros atendidos durante el período Enero 2015 – Diciembre 2015 y que cumplieron los criterios de inclusión y exclusión respectivos.

Tamaño Muestral:

Se trabajó con los neonatos atendidos en el servicio de Neonatología del Hospital Víctor Lazarte Echegaray durante el período Enero 2015 – Diciembre 2015 y que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión respectivos.

Los cuales se dividieron en 2 grupos:

Grupo 1: Neonatos prematuros menores de 32 semanas con colestasis.

Grupo 2: Neonatos prematuros menores de 32 semanas sin colestasis.

2.3. DISEÑO DE INVESTIGACION:

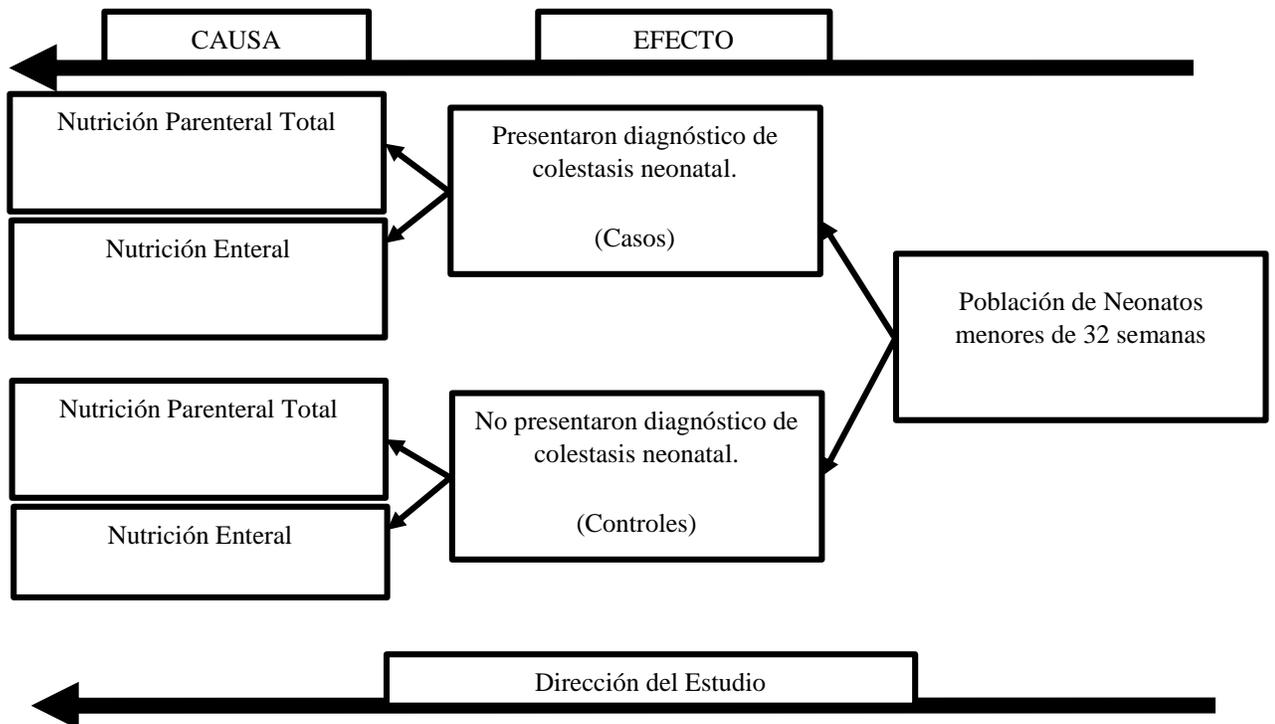
Tipo de Estudio

El presente estudio correspondió a un diseño observacional, analítico, retrospectivo, casos y controles.

Diseño Específico

P	NR	G1	O ₁
		G2	O ₁

- P: Población
- NR: No randomización
- G1: Neonatos con colestasis
- G2: Neonatos sin colestasis
- O₁: Nutrición parenteral total



		COLESTASIS NEONATAL	
		Si	No
NUTRICION	PARENTERAL	A	B
	ENTERAL	C	D

2.4. Descripción de variables y escalas de medición:

VARIABLE	TIPO	ESCALA	INDICADORES	INDICES
INDEPENDIENTE: Nutrición Parenteral Total	Cualitativa	Nominal	Historia clínica	Si - No
DEPENDIENTE: Colestasis Neonatal	Cualitativa	Nominal	Historia clínica	Si – No
INTERVINIENTES: Edad Gestacional	Cuantitativa	Discreta	Historia clínica	Semanas
Peso al Nacer	Cualitativa	Continua	Historia clínica	Gramos
Sexo	Cuantitativa	Nominal	Historia clínica	Masculino – Femenino

2.5. DEFINICIONES OPERACIONALES:

Colestasis Neonatal: Se define como la síntesis o secreción anormal de la bilis lo que produce un exceso de ácidos biliares y bilirrubina indirecta; siendo el síntoma principal en el neonato, la ictericia. También se puede evidenciar orina oscura, las heces son de color variable entre pálido o blanco y hepatomegalia. La colestasis también se define como una hiperbilirrubinemia conjugada que ocurre cuando la bilirrubina conjugada es > 2 mg/dl si la bilirrubina total es ≤ 5 mg/dl; o >20 % de la bilirrubina total si esta es >5 mg/dl. Para fines del estudio se considerará colestasis neonatal a la bilirrubina conjugada > 2 mg/dl.^{12,16,17}

Nutrición Parenteral: Consiste en la provisión de nutrientes mediante su infusión a una vía venosa a través de catéteres específicos, para cubrir los requerimientos metabólicos y del crecimiento. Puede ser utilizada en todo neonato desnutrido o con riesgo de desnutrición secundario a una patología digestiva o extradigestiva, aguda o crónica para dar cobertura a sus necesidades nutricionales con el objetivo de mantener su salud y/o crecimiento, siempre que sus necesidades no logren ser administradas completamente por vía enteral. Cuando constituye el único aporte de nutrientes, hablamos de nutrición parenteral total; la nutrición parenteral parcial proporciona tan sólo un complemento al aporte realizado por vía enteral; para fines del estudio se considerara condición de riesgo la Nutrición Parenteral Total, y que no excluye en algún momento el inicio de la nutrición enteral.²⁻⁶

2.6 PROCESO DE CAPTACIÓN DE INFORMACIÓN:

1. Se realizó la captación de información del archivo de historias clínicas de neonatos prematuros atendidos en el Servicio de Neonatología del Hospital Víctor Lazarte Echegaray durante el período Enero 2015 – Diciembre 2015 y que cumplieron los criterios de inclusión y exclusión respectivamente.
2. Se identificaron a los pacientes de cada grupo de estudio a través del muestreo aleatorio simple.
3. Se recogieron los datos pertinentes correspondientes a las variables en estudio; las cuales se incorporaron en la hoja de recolección de datos. (Ver Anexo 1).
4. Se continuó con el llenado de la hoja de recolección de datos hasta completar el período Enero 2015 – Diciembre 2015 para la muestra de estudio.
5. Se recogió la información de todas las hojas de recolección de datos con la finalidad de elaborar la base de datos y proceder a realizar el análisis respectivo.

2.7. PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE LA INFORMACIÓN:

El procesamiento de la información fue automático y se utilizó una computadora Pentium IV con Windows 7 Home Premium y el Paquete estadístico SPSS-22.0 esta información fueron presentados luego en cuadros de entrada simple y doble, así como en gráficos de relevancia.

Estadística Descriptiva:

En cuanto a las medidas de tendencia central se calculó la media, mediana y en las medidas de dispersión la desviación estándar, esto para las variables cuantitativas. También se obtuvieron datos de distribución de frecuencias para las variables cualitativas.

Estadística Analítica:

Se aplicó el test de chi cuadrado para establecer la relación entre las variables cualitativas. Si la posibilidad de equivocarse fue menor al 5% ($p < 0.05$) se asumieron resultados significativos.

Estadígrafo de Estudio:

Se determinó el odds ratio (OR) que correspondió al empleo de nutrición parenteral en relación a la aparición de colestasis en prematuros menores de 32 semanas.

2.8. ASPECTOS ÉTICOS:

La presente investigación contó con la autorización del Comité de Investigación y Ética del Hospital Víctor Lazarte Echegaray y de la Universidad Particular Antenor Orrego. Debido a que fue un estudio de casos y controles donde solo se recogieron datos clínicos de las historias de los pacientes; se tomó en cuenta la Declaración de Helsinki II (Numerales: 11,12,14,15,22 y 23)³⁹ y la Ley general de salud (D.S. 017-2006-SA y D.S. 006-2007-SA).⁴⁰

III. RESULTADOS

Tabla N° 01. Características de los pacientes incluidos estudio en el Hospital Víctor Lazarte Echeagaray período Enero 2015 – Diciembre 2015:

Características	Colestasis (n=17)	Sin colestasis (n=39)	Significancia
Sociodemográficas			
Edad gestacional (sem):			
- Promedio	29.3	30.6	T student: 2.28 p>0.05
- D. estandar	2.4	1.5	
Peso al nacer (gr):			
- Promedio	1346	1478	T student: 2.46 p>0.05
- D. estandar	784	652	
Sexo:			
- Masculino	10(59%)	27(69%)	Chi cuadrado: 2.42 p>0.05
- Femenino	6(41%)	12(31%)	

FUENTE: HOSPITALVICTOR LAZARTE ECHEGARAY–Archivo historias

clínicas: 2015

Tabla N° 2: Frecuencia de nutrición parenteral total en prematuros menores de 32 semanas con colestasis en el Hospital Víctor Lazarte Echegaray período Enero 2015 – Diciembre 2015:

Nutrición Parenteral Total	Colestasis
	Sí n %
Sí	12 (71)
No	5 (29)
TOTAL	17 (100)

FUENTE: HOSPITALVICTOR LAZARTE ECHEGARAY–Archivo historias clínicas: 2015

La frecuencia de nutrición parenteral total en prematuros menores de 32 semanas con colestasis fue de $12/17 = 71\%$.

Gráfico N° 1: Frecuencia de nutrición parenteral total en prematuros menores de 32 semanas con colestasis en el Hospital Víctor Lazarte Echegaray período Enero 2015 – Diciembre 2015:

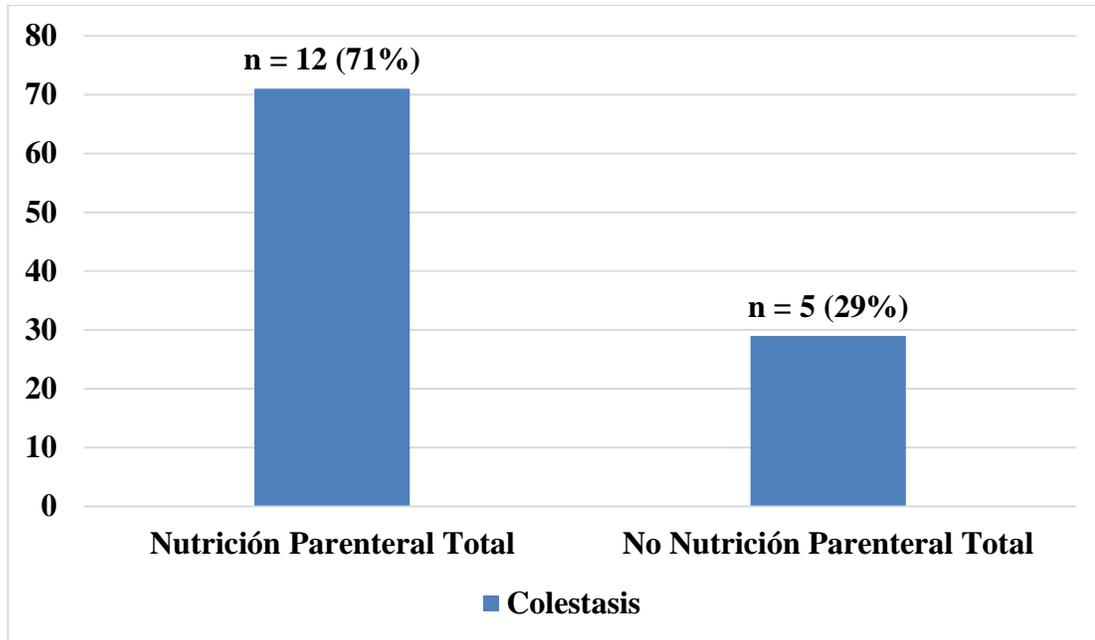


Tabla N° 3: Frecuencia de nutrición parenteral total en prematuros menores de 32 semanas sin colestasis en el Hospital Víctor Lazarte Echegaray período Enero 2015 – Diciembre 2015:

Nutrición Parenteral Total	Colestasis
	No n %
Sí	11 (28)
No	28 (72)
TOTAL	39 (100)

FUENTE: HOSPITALVICTOR LAZARTE ECHEGARAY–Archivo historias

clínicas: 2015

La frecuencia de nutrición parenteral total en prematuros menores de 32 semanas sin colestasis fue de $11/39 = 28\%$.

Gráfico N° 2: Frecuencia de nutrición parenteral total en prematuros menores de 32 semanas sin colestasis en el Hospital Víctor Lázarte Echegaray período Enero 2015 – Diciembre 2015:

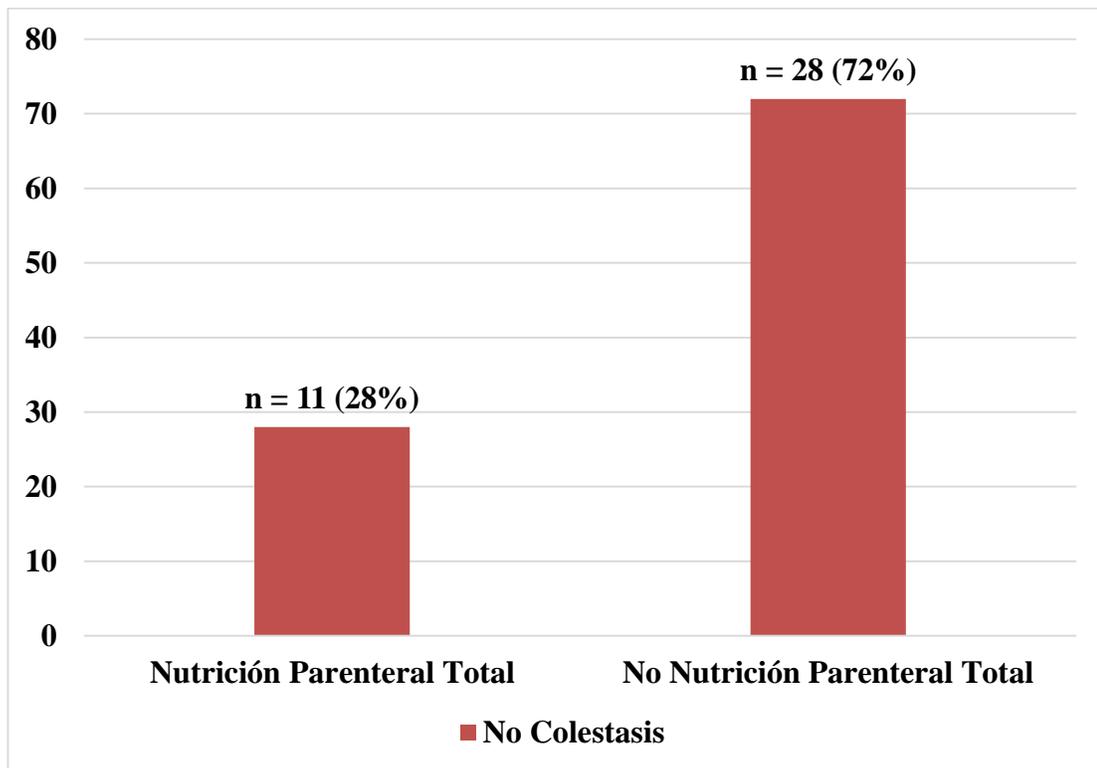


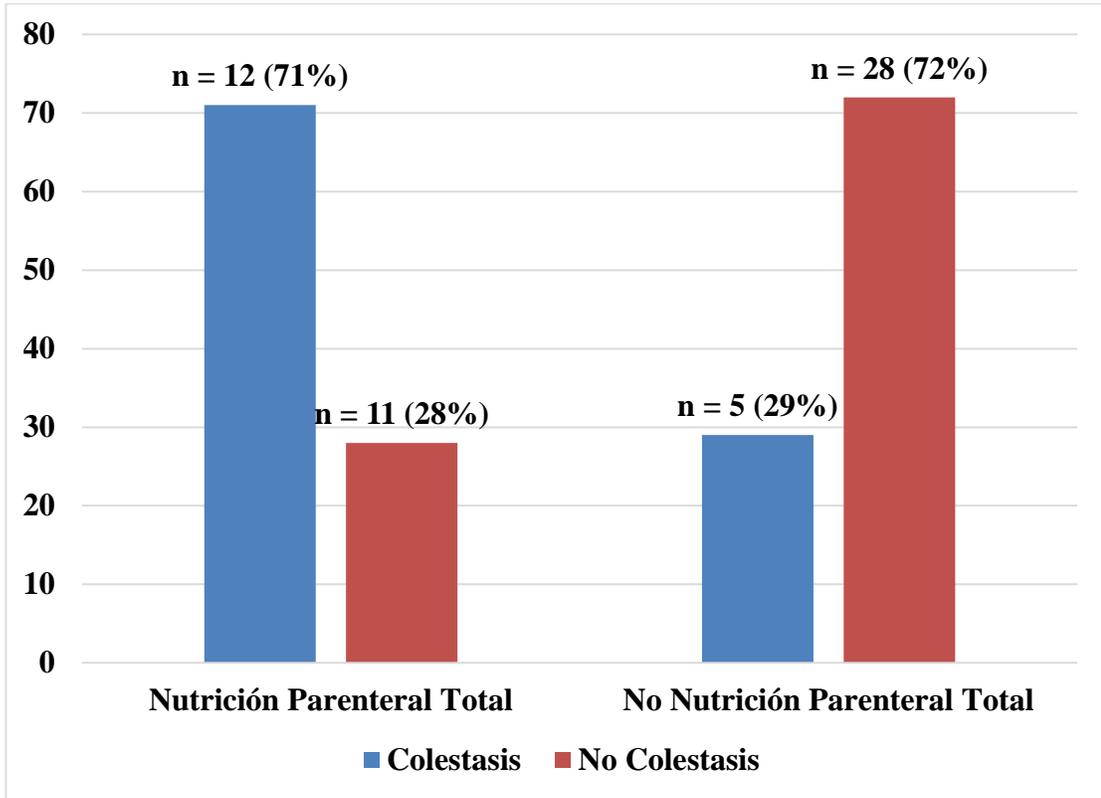
Tabla N° 4: Proporción de uso de Nutrición Parenteral Total en prematuros menores de 32 semanas con y sin colestasis. Hospital Víctor Lazarte Echegaray período Enero 2015 – Diciembre 2015:

Nutrición parenteral total	Colestasis		Total
	Sí n %	No n %	
Sí	12 (71)	11 (28)	23
No	5 (29)	28 (72)	33
Total	17 (100)	39 (100)	56

FUENTE: HOSPITAL VICTOR LAZARTE ECHEGARAY –Archivo historias clínicas: 2015.

- Chi Cuadrado: 9.8
- $p < 0.01$
- Odds ratio: 6.10
- Intervalo de confianza al 95%: (1.88; 10.44)

Tabla N° 3: Nutrición parenteral total como factor asociado a colestasis en prematuros menores de 32 semanas en el Hospital Víctor Lazarte Echegaray período Enero 2015 – Diciembre 2015:



La frecuencia de nutrición parenteral total en el grupo con colestasis fue de 71% mientras que en el grupo sin colestasis fue 28%.

IV. DISCUSIÓN

La hiperbilirrubinemia es una condición muy común que puede ocurrir en 2,4 a 15% de los recién nacidos durante las dos primeras semanas de vida. Es comúnmente debido a un aumento de la bilirrubina no conjugada y se resuelve espontáneamente. La ictericia prolongada es aquella que dura más de 14 días o que es recurrente después de la segunda semana de vida. Esta condición requiere una evaluación cuidadosa para diferenciar hiperbilirrubinemia no conjugada, que es generalmente benigna, de la conjugada, que es poco frecuente pero siempre es patológica y se debe principalmente a la colestasis neonatal. La incidencia de colestasis neonatal es de aproximadamente 1 de cada 2.500 nacidos vivos. Los grupos diagnósticos más grandes son la atresia biliar, que comprende aproximadamente un tercio de casos; deficiencia de α 1-antitripsina, que es la causa de 5-15 %; formas heredadas de la colestasis que se producen en el 10% a 20% de los casos; errores innatos del metabolismo e infecciones congénitas (incluyendo las infecciones TORCH), que causan respectivamente 20% y 5% de los casos; y la nutrición parenteral que es la más frecuente causa en recién nacidos prematuros.¹²⁻¹⁵

La colestasis neonatal significa la síntesis o secreción anormal de la bilis lo que produce un exceso de ácidos biliares y bilirrubina indirecta; siendo el síntoma principal en un recién nacido o lactante, la ictericia. También se puede evidenciar orina oscura, las heces son de color variable entre pálido o blanco y hepatomegalia. La colestasis también se define como una hiperbilirrubinemia conjugada que ocurre cuando la bilirrubina conjugada es > 2 mg/dl si la bilirrubina total es ≤ 5 mg/dl; o >20 % de la bilirrubina total si esta es >5 mg/dl. La vitamina K se debe administrar para evitar alteraciones de la coagulación debido a la mala absorción de esta.^{12,16,17}

En relación a los referentes bibliográficos previos podemos mencionar a **Tufano M, et al** en Italia en el 2009; quienes desarrollaron un estudio de casos y controles sobre colestasis neonatal. El estudio incluyó a 1289 neonatos de los cuales 27 desarrollaron colestasis. 8 de estos usaron nutrición parenteral total; concluyendo

que la frecuencia de nutrición parenteral total que desarrollaron colestasis neonatal fue de 88%; concluyendo que la nutrición parenteral es factor de riesgo asociado a la aparición de colestasis neonatal.³²

A **Hsieh M, et al** en China en el 2009 quienes precisaron la asociación entre el nutrición parenteral en prematuros y la aparición de colestasis, en un diseño seccional transversal en 62 pacientes que fueron expuestos a nutrición parenteral prolongada; de los cuales 17% desarrollaron colestasis asociada a nutrición parenteral.³³

Por otro lado tenemos el estudio de **Jolin K, et al** en Canadá en el 2013 quienes desarrollaron un estudio con el objeto de precisar la asociación entre el empleo de nutrición parenteral en neonatos prematuros y el riesgo de desarrollar colestasis neonatal, por medio de un diseño seccional transversal retrospectivo en el que se incluyeron a 87 pacientes; en quienes la frecuencia de colestasis neonatal asociada a nutrición parenteral fue del 20%.³⁴

Cabe mencionar las tendencias descritas por **Lee S, et al** en Japón en el 2013 precisaron la asociación entre nutrición parenteral y riesgo de colestasis en neonatos en un estudio de cohortes prospectivas en 61 neonatos de muy bajo peso al nacer al nacer de los cuales 21 fueron pequeños para la edad gestacional y 40 presentaron peso adecuado para la edad gestacional; encontrando que la frecuencia de colestasis neonatal fue de 61% en el primer grupo y de 35% en el segundo.³⁵

Asimismo hacer referencia las conclusiones a las que llegó **Carsi E, et al** en México en el 2014 quienes en 245 neonatos de pretérmino de los cuales 170 recibieron nutrición parenteral; hubo ocho pacientes con colestasis, reconociendo como factores asociados al retraso en alcanzar una adecuada alimentación enteral.³⁶

Finalmente es de resaltar lo encontrado por **Alkharfy T, et al** en Arabia en el 2014 quienes identificaron la asociación entre nutrición parenteral y colestasis en neonatos con prematuridad extrema, en un diseño de casos y controles retrospectivo en 307 pacientes en quienes la frecuencia de colestasis neonatal asociada a nutrición parenteral fue del 24%.³⁷

Como se puede colegir de lo anterior se verifica una asociación entre el uso de nutrición parenteral total y colestasis en prematuros; estos hallazgos son confirmados por nuestro estudio, el cuál abarca 56 prematuros menores de 32 semanas. 23 usaron nutrición parenteral total, de los cuales un 71% presentó colestasis frente a un 28 % no la presentó. 33 no usaron nutrición parenteral total, de los cuales un 29% presentó colestasis frente a un 72% que no la presentó. Así mismo los resultados se asemejan a los obtenidos por **Tufano M, et al** ya que la frecuencia de exposición de los casos del presente trabajo es de 71% frente a un 88% del estudio; y la frecuencia de exposición de los controles es de 28% frente a un 15% de dicho estudio.

V. CONCLUSIONES

1. La frecuencia de nutrición parenteral total en prematuros menores de 32 semanas con colestasis fue 71%.
2. La frecuencia de nutrición parenteral total en prematuros menores de 32 semanas sin colestasis fue de 28%.
3. La nutrición parenteral total es factor asociado a colestasis en prematuros menores de 32 semanas con un odds ratio de 6.10 el cual fue significativo.

VI. RECOMENDACIONES

-Se recomienda la realización de estudios multicéntricos con mayor muestra poblacional, prospectivos con la finalidad de corroborar la tendencia descrita en nuestra serie, obteniendo una mayor grado de validez interna en el análisis estadístico.

-Nuevas investigaciones tomando en cuenta otros componentes de la variable nutrición parenteral total, como el tiempo de uso de esta estrategia y el volumen de la misma, debieran ser consideradas para caracterizar de manera más precisa la influencia de esta técnica en la aparición de colestasis neonatal.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Shen RL, Thymann T, Østergaard MV, Støy ACF, Krych Ł, Nielsen DS, et al. Early gradual feeding with bovine colostrum improves gut function and NEC resistance relative to infant formula in preterm pigs. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 1 de septiembre de 2015;309(5):G310-23.
2. Ainsworth S, McGuire W. Percutaneous central venous catheters versus peripheral cannulae for delivery of parenteral nutrition in neonates. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;10:CD004219.
3. Ahmadian A, Manwaring J, Truong D, McCarthy J, Rodriguez LF, Carey CM, et al. Accidental intracranial infusion of parenteral nutrition in a preterm neonate. *J Neurosurg Pediatr*. octubre de 2015;16(4):458-62.
4. Jain AK, Wen JX, Arora S, Blomenkamp KS, Rodrigues J, Blaufuss TA, et al. Validating hyperbilirubinemia and gut mucosal atrophy with a novel ultramobile ambulatory total parenteral nutrition piglet model. *Nutr Res N Y N*. febrero de 2015;35(2):169-74.
5. Nandivada P, Potemkin AK, Carlson SJ, Chang MI, Cowan E, O'Loughlin AA, et al. Elevated Alkaline Phosphatase in Infants With Parenteral Nutrition-Associated Liver Disease Reflects Bone Rather Than Liver Disease. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. noviembre de 2015;39(8):973-6.
6. Choudhri AF, Sable HJ, Chizhikov VV, Buddington KK, Buddington RK. Parenteral nutrition compromises neurodevelopment of preterm pigs. *J Nutr*. diciembre de 2014;144(12):1920-7.
7. Yang J, Chang SSY, Poon WB. Relationship Between Amino Acid and Energy Intake and Long-Term Growth and Neurodevelopmental Outcomes in Very Low-Birth-Weight Infants. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 17 de febrero de 2015;

8. Adamkin DH, Radmacher PG. Current trends and future challenges in neonatal parenteral nutrition. *J Neonatal-Perinat Med.* 1 de enero de 2014;7(3):157-64.
9. Kamarudin NA, Manan MM, Zulkifly HH, Neoh CF, Ali SM, Ming LC. Amino acid dosing in parenteral nutrition for very low birth weight preterm neonates: an outcome assessment. *Asia Pac J Clin Nutr.* marzo de 2016;25(1):53-61.
10. Embleton ND, Simmer K. Practice of parenteral nutrition in VLBW and ELBW infants. *World Rev Nutr Diet.* 2014;110:177-89.
11. Johnson PJ. Review of macronutrients in parenteral nutrition for neonatal intensive care population. *Neonatal Netw NN.* febrero de 2014;33(1):29-34.
12. Dani C, Pratesi S, Raimondi F, Romagnoli C. Italian guidelines for the management and treatment of neonatal cholestasis. *Ital J Pediatr [Internet].* 1 de octubre de 2015 [citado 20 de marzo de 2016];41. Recuperado a partir de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4591626/>
13. Götze T, Blessing H, Grillhösl C, Gerner P, Hoerning A. Neonatal Cholestasis - Differential Diagnoses, Current Diagnostic Procedures, and Treatment. *Front Pediatr.* 2015;3:43.
14. Motamed F, Khalili A, Salamati P, Moradi G, Najafi Sani M, Khodadad A, et al. Diagnostic Evaluation of Neonatal Cholestasis: HIDA Scan and Alagille Criteria. *Iran J Radiol [Internet].* 20 de octubre de 2014 [citado 20 de marzo de 2016];11(4). Recuperado a partir de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4347753/>
15. Gottesman LE, Del Vecchio MT, Aronoff SC. Etiologies of conjugated hyperbilirubinemia in infancy: a systematic review of 1692 subjects. *BMC Pediatr.* 2015;15:192.
16. Lacaille F. [Neonatal cholestasis]. *Arch Pédiatrie Organe Off Société Fr Pédiatrie.* marzo de 2016;23(3):309-16.

17. Liu P, Guo L, Huang L, Zhao D, Zhen R, Hu X, et al. Analysis of factors affecting the prognosis of neonatal cholestasis. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8(5):8005-9.
18. Mangalat N, Bell C, Graves A, Imseis EM. Natural history of conjugated bilirubin trajectory in neonates following parenteral nutrition cessation. *BMC Pediatr*. 2014;14:298.
19. Khan FA, Squires RH, Litman HJ, Balint J, Carter BA, Fisher JG, et al. Predictors of Enteral Autonomy in Children with Intestinal Failure: A Multicenter Cohort Study. *J Pediatr*. julio de 2015;167(1):29-34.e1.
20. Parm Ü, Metsvaht T, Ilmoja M-L, Lutsar I. Gut colonization by aerobic microorganisms is associated with route and type of nutrition in premature neonates. *Nutr Res N Y N*. junio de 2015;35(6):496-503.
21. Sharef SW, Al-Sinani S, Al-Naamani K, Al-Zakwani I, Reyes ZS, Al-Ryiami H, et al. Incidence and Risk Factors of Parenteral Nutrition-Associated Cholestasis in Omani Neonates: Single centre experience. *Sultan Qaboos Univ Med J*. mayo de 2015;15(2):e234-40.
22. Muto M, Lim D, Soukvilay A, Field C, Wizzard PR, Goruk S, et al. Supplemental Parenteral Vitamin E Into Conventional Soybean Lipid Emulsion Does Not Prevent Parenteral Nutrition-Associated Liver Disease in Full-Term Neonatal Piglets. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 12 de octubre de 2015;
23. Skouroliaou M, Konstantinou D, Agakidis C, Kaliora A, Kalogeropoulos N, Massara P, et al. Parenteral MCT/ ω -3 Polyunsaturated Fatty Acid-Enriched Intravenous Fat Emulsion Is Associated With Cytokine and Fatty Acid Profiles Consistent With Attenuated Inflammatory Response in Preterm Neonates: A Randomized, Double-Blind Clinical Trial. *Nutr Clin Pract Off Publ Am Soc Parenter Enteral Nutr*. abril de 2016;31(2):235-44.

24. Turner JM, Josephson J, Field CJ, Wizzard PR, Ball RO, Pencharz PB, et al. Liver Disease, Systemic Inflammation, and Growth Using a Mixed Parenteral Lipid Emulsion, Containing Soybean Oil, Fish Oil, and Medium Chain Triglycerides, Compared With Soybean Oil in Parenteral Nutrition-Fed Neonatal Piglets. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2 de abril de 2015;
25. Zhao Y, Wu Y, Pei J, Chen Z, Wang Q, Xiang B. Safety and efficacy of parenteral fish oil-containing lipid emulsions in premature neonates. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* junio de 2015;60(6):708-16.
26. Josephson J, Turner JM, Field CJ, Wizzard PR, Nation PN, Sergi C, et al. Parenteral Soy Oil and Fish Oil Emulsions: Impact of Dose Restriction on Bile Flow and Brain Size of Parenteral Nutrition-Fed Neonatal Piglets. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* agosto de 2015;39(6):677-87.
27. Levit OL, Calkins KL, Gibson LC, Kelley-Quon L, Robinson DT, Elashoff DA, et al. Low-Dose Intravenous Soybean Oil Emulsion for Prevention of Cholestasis in Preterm Neonates. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* marzo de 2016;40(3):374-82.
28. Simić D, Milojević I, Bogićević D, Milenović M, Radlović V, Drasković B, et al. Preventive effect of ursodeoxycholic acid on parenteral nutrition-associated liver disease in infants. *Srp Arh Celok Lek.* abril de 2014;142(3-4):184-8.
29. Lim DW, Wales PW, Josephson JK, Nation PN, Wizzard PR, Sergi CM, et al. Glucagon-Like Peptide 2 Improves Cholestasis in Parenteral Nutrition-Associated Liver Disease. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* enero de 2016;40(1):14-21.
30. Hellgren G, Engström E, Smith LE, Löfqvist C, Hellström A. Effect of Preterm Birth on Postnatal Apolipoprotein and Adipocytokine Profiles. *Neonatology.* 2015;108(1):16-22.
31. Blackmer AB, Warschausky S, Siddiqui S, Welch KB, Horn K, Wester A, et al. Preliminary findings of long-term neurodevelopmental outcomes of infants treated

- with intravenous fat emulsion reduction for the management of parenteral nutrition-associated cholestasis. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* enero de 2015;39(1):34-46.
32. Tufano M, Nicastro E, Giliberti P, Vegnente A, Raimondi F, Iorio R. Cholestasis in neonatal intensive care unit: incidence, aetiology and management. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992. noviembre de 2009;98(11):1756-61.
 33. Hsieh M-H, Pai W, Tseng H-I, Yang S-N, Lu C-C, Chen H-L. Parenteral nutrition-associated cholestasis in premature babies: risk factors and predictors. *Pediatr Neonatol.* octubre de 2009;50(5):202-7.
 34. Jolin-Dahel K, Ferretti E, Montiveros C, Grenon R, Barrowman N, Jimenez-Rivera C. Parenteral nutrition-induced cholestasis in neonates: where does the problem lie? *Gastroenterol Res Pract.* 2013;2013:163632.
 35. Lee SM, Namgung R, Park MS, Eun HS, Kim NH, Park KI, et al. Parenteral nutrition associated cholestasis is earlier, more prolonged and severe in small for gestational age compared with appropriate for gestational age very low birth weight infants. *Yonsei Med J.* julio de 2013;54(4):839-44.
 36. Carsi-Bocanegra EE, Rafael-Alemán B, Michel-Quintero BY. Colestasis secundaria a nutrición parenteral en recién nacidos con peso menor a 2 kg. Prevalencia en una Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales. *Rev Espec Méd-Quirúrgicas.* 2014;19(3):261-6.
 37. Alkharfy TM, Ba-Abbad R, Hadi A, Sobaih BH, AlFaleh KM. Total parenteral nutrition-associated cholestasis and risk factors in preterm infants. *Saudi J Gastroenterol Off J Saudi Gastroenterol Assoc.* octubre de 2014;20(5):293-6.
 38. Kleinbaun. D. *Statistics in the health sciences: Survival analysis.* New York: Springer – Verlag publishers; 2012 p. 78.

39. Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial. Adoptada por la 18 Asamblea Médica Mundial, Helsinki, Finlandia, junio de 1964 y enmendada por la 29 Asamblea Médica Mundial, Tokio, Japón, octubre de 1975, la 35 Asamblea Médica Mundial, Venecia, Italia, octubre de 1983 y la 41 Asamblea Médica Mundial, Hong Kong, septiembre de 2011.
40. Ley General de Salud. N° 26842. Concordancias: D.S.N° 007-98-SA. Perú: 20 de julio de 2012.

ANEXO

“Nutrición parenteral total como factor asociado a colestasis en prematuros menores de 32 semanas atendidos en el Hospital Víctor Lazarte Echegaray”

ANEXO N° 01

PROTOCOLO DE RECOLECCION DE DATOS

Fecha..... N°

I. DATOS GENERALES:

1.1. Número de historia clínica: _____

1.2. Edad Gestacional: _____

1.3 Peso al nacer: _____

1.4. Sexo: Masculino () Femenino ()

II: VARIABLE DEPENDIENTE:

Bilirrubinas séricas:

Totales: _____ Directa: _____ Indirecta: _____

Colestasis neonatal: Si () No ()

III: VARIABLE INDEPENDIENTE:

Nutrición parenteral total: Si () No ()

MIEMBROS DEL JURADO:

Dr. Ynguil Amaya William
PRESIDENTE

Dr. Capristan Díaz Edwin
SECRETARIO

Dr. Cabanillas Becerra Julio
VOCAL

ASESOR: DR. RAMIREZ LARRIVIERY JUAN CARLOS