

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**  
**FACULTAD DE MEDICINA**  
**DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA**



**TESIS DOCTORAL**

**Impacto del ciclado de la nutrición parenteral prolongada en recién nacidos**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTORA

PRESENTADA POR

**Nelia Navarro Patiño**

DIRECTOR

**Manuel Sánchez Luna**

**Madrid, 2017**

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**Departamento de PEDIATRIA Y SUS ÁREAS ESPECÍFICAS**

**Programa Pediatría**



**TESIS DOCTORAL**

**IMPACTO DEL CICLADO DE LA NUTRICIÓN  
PARENTERAL PROLONGADA EN RECIÉN NACIDOS**

**PRESENTADO POR**

**NELIA NAVARRO PATIÑO**

**Madrid, 2015**



**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**  
**FACULTAD DE MEDICINA**  
**Departamento de PEDIATRIA Y SUS ÁREAS ESPECÍFICAS**  
**Programa Pediatría**



**IMPACTO DEL CICLADO DE LA NUTRICIÓN  
PARENTERAL PROLONGADA EN RECIÉN NACIDOS**

**MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR EN MEDICINA**

DIRIGIDA POR Manuel Sánchez-Luna

Doctor en Medicina

PRESENTADA POR Nelia Navarro Patiño

Madrid, 2015





## Informe del Director de la Tesis Doctoral

DATOS DE LA TESIS DOCTORAL	
Nombre del Doctorando	NELIA NAVARRO PATIÑO
Título de la Tesis	IMPACTO DEL CICLADO DE LA NUTRICIÓN PARENTERAL PROLONGADA EN RECIÉN NACIDOS
Facultad o Centro	FACULTAD DE MEDICINA

DATOS DEL DIRECTOR DE LA TESIS DOCTORAL	
Nombre Completo	MANUEL SÁNCHEZ-LUNA
Centro al que pertenece y dirección	<i>HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO GREGORIO MARAÑÓN C/DOCTOR ESQUERDO, 46. CP/28007 MADRID</i>
D.N.I./Pasaporte	05365204V
e-mail	<i>msluna@salud.madrid.org</i>

	VALORACIÓN DE LA TESIS			
	Muy Buena	Buena	Suficiente	Deficiente
Originalidad	X			
Definición Objetivos	X			
Metodología	X			
Relevancia Resultados	X			
Discusión / Conclusiones	X			

INFORME (en caso necesario se podrán añadir más hojas):

**Madrid, Noviembre de 2015**

**Fdo.:**

Este impreso deberá entregarse al Departamento/Órgano responsable del Posgrado/ Comisión responsable del Programa de Doctorado, para su estudio y aprobación en la admisión a trámite de la tesis doctoral. Asimismo, deberá incluirse entre la documentación enviada a la Comisión de Doctorado para la designación del Tribunal y aprobación de la defensa de la Tesis Doctoral.

El trabajo descrito en esta memoria para optar al grado de doctor en la Universidad Complutense de Madrid, ha sido realizado en el Servicio de Neonatología del Hospital General Universitario Gregorio Marañón, con la colaboración del Servicio de Laboratorio y del Servicio de Radiología Infantil, bajo la dirección del Doctor en medicina, Manuel Sánchez-Luna (Hospital General Universitario Gregorio Marañón)

*A mis padres, Julio y Rosa, por inculcarme un espíritu de superación  
A Inés, por hacerme sonreír ante la adversidad  
A Jaime, por pensar que todo es posible*



## AGRADECIMIENTOS

Mi agradecimiento principal es para todo el personal médico y de enfermería que forman parte del Servicio de Neonatología del Gregorio Marañón, sin los que este proyecto no habría sido posible, por su esfuerzo y su colaboración.

A mi director de tesis, el doctor Manuel Sánchez- Luna, por el impulso para escribirlo, por la paciencia para dirigirlo y por el apoyo incondicional en el transcurso del camino.

La curiosidad por el tema del estudio realizado surgió en mi rotación como residente de pediatría en el Hospital San Joan de Déu, y quiero agradecer especialmente a los doctores Ruth del Rio y Julio Moreno, por su capacidad para transmitirme el entusiasmo por el mismo.

El apoyo para llevar a cabo el estudio se lo debo al Dr. Vicente Pérez Sheriff, al que quiero agradecer la confianza depositada en el proyecto y el empuje final para realizarlo.

Agradecer al Dr. José María Bellón por su ayuda inestimable durante todo el proyecto.

Realizar una mención especial a mis compañeras las Dras. Ester Sanz, Isabel Pescador, Sonia Villar y Susana Zaballos por su impulso en los comienzos, su ayuda generosa y desinteresada, y su apoyo en la recta final. Agradecer al Dr. Gonzalo Zaballos su granito de arena en el que ha puesto todo su arte.

Y dar las gracias a mis padres Julio y Rosa, porque siempre supieron, antes incluso que yo misma, que acabaría este trabajo, a mi hija Inés por los momentos que este estudio le ha robado y a Jaime porque sin él habría sido imposible terminarlo.

Finalmente a todos los que de una manera directa o indirecta han participado en la realización de este estudio y a los recién nacidos, porque su futuro es siempre hoy, mañana será tarde.



# **ABREVIATURAS**



## ABREVIATURAS

AA	Aminoácidos
AG	Ácidos grasos
ALB	Albúmina
BD	Bilirrubina directa
BT	Bilirrubina total
CANP	Colestasis asociada a nutrición parenteral
CANPP	Colestasis asociada a nutrición parenteral prolongada
CCK	Colecistoquinina
CCK-OP	Colecistoquinina-octapéptido
CEIC	Comité de Ética e Investigación Clínica
COL	Colesterol total
dL	Decilitro
EG	Edad gestacional
FA	Fosfatasa alcalina
FNB	Fenobarbital
GGT	Gamma-glutamyl transpeptidasa
GOT	Glutamic oxaloacetic transaminase/Transaminasa glutámico oxalacética
GPT	Glutamic pyruvic transaminase/Transaminasa glutámico pirúvica
gr	Gramo
HC	Hidratos de Carbono
HEMO	Hemocultivo
HDC	Hernia diafragmática congénita
Kg	Kilogramo
LA	Lactancia artificial
LM	Lactancia materna
mL	Mililitro
mL/h	Mililitro por hora
mg	Miligramo
NE	Nutrición enteral
NEC	Necrotizing enterocolitis/Enterocolitis necrotizante

NP	Nutrición parenteral
NPP	Nutrición parenteral prolongada
PUFA	Poli- Unsaturated Fatty Acids/Ácidos grasos poliinsaturados
PNALD	Parenteral Nutrition-Associated Liver Disease/Daño hepático asociado a nutrición parenteral
RN	Recién nacido
RNPT	Recién nacido pretérmino
SIC	Síndrome de intestino corto
SAC	Sepsis asociada a catéter
TG	Triglicéridos
MCT	Medium chain triglycerides/Triglicéridos de cadena media
U/L	Unidades por litro
UDCA	Ursodeoxycholic acid/Ácido ursodesoxicólico

# ÍNDICE



## ÍNDICE

<b>RESUMEN</b> .....	<b>19</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>27</b>
<b>INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>35</b>
COMPLICACIONES DE LA NUTRICIÓN PARENTERAL .....	37
COLESTASIS ASOCIADA A NUTRICIÓN PARENTERAL PROLONGADA (CANPP): .....	39
Definición:.....	39
Incidencia:.....	41
Fisiopatología: .....	43
Etiología:.....	45
Manejo:.....	48
CICLADO DE LA NUTRICIÓN PARENTERAL .....	53
Antecedentes .....	53
Situación actual .....	57
JUSTIFICACIÓN Y FACTIBILIDAD .....	60
<b>HIPÓTESIS Y OBJETIVOS</b> .....	<b>61</b>
OBJETIVOS.....	63
HIPÓTESIS.....	64
<b>MATERIAL Y MÉTODO</b> .....	<b>65</b>
DISEÑO DEL ESTUDIO .....	67
Diseño: <i>Estudio clínico sin fármacos prospectivo aleatorizado.</i> .....	67
Ámbito .....	67
Intervención .....	67
Composición de la NP .....	67
Inicio del estudio.....	67
Fin del estudio.....	67
SELECCIÓN DE SUJETOS .....	68
Sujetos incluidos .....	68
Cálculo del tamaño muestral.....	69
VARIABLES .....	69
Recogida de datos demográficos .....	69
Recogida de datos analíticos.....	69
Pruebas de imagen .....	70
Recogida de datos relacionados con la nutrición recibida durante el ingreso.....	70
Recogida de factores de confusión/mortalidad asociada .....	71
Recogida de datos relacionados con el estado nutricional .....	72
MÉTODO DE CICLADO .....	73
Modelo de Ciclado de Nutrición Parentera.....	73
Tolerancia del ciclado de la nutrición parenteral .....	75
ASPECTOS ÉTICO-LEGALES: .....	77
EVALUACIÓN Y PROCESAMIENTO ESTADÍSTICO DE LOS DATOS .....	78
<b>RESULTADOS</b> .....	<b>79</b>
CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS Y CLÍNICAS .....	81
EVOLUCIÓN DE LA CANP POR GRUPOS DE INCLUSIÓN .....	83
EVOLUCIÓN DE LA CANP POR GRUPOS DE INCLUSIÓN Y EG.....	86
Menores o mayores o igual a 37 semanas .....	86
Menores o mayores o igual a 32 semanas .....	88

EVOLUCIÓN DE LOS PARÁMETROS BIOQUÍMICOS.....	90
<i>Bilirrubina total</i> .....	90
<i>Bilirrubina directa</i> .....	91
<i>Transaminasa glutámico oxalacética (GOT)</i> .....	92
<i>Transaminasa glutámico pirúvica (GPT)</i> .....	93
<i>Gamma-glutamil transpeptidasa (GGT)</i> .....	94
<i>Fosfatasa Alcalina (FA)</i> .....	95
<i>Albuminemia y perfil lipídico</i> .....	96
HALLAZGOS ECOGRÁFICOS.....	98
<i>Evolución de los hallazgos ecográficos según grupo de inclusión</i> .....	98
<i>Evolución de los hallazgos ecográficos en los pacientes con CANP</i> .....	100
FACTORES ETIOLÓGICOS ASOCIADOS A CANP.....	102
MORBI-MORTALIDAD.....	106
<i>Mortalidad según valores de BD al final del estudio</i> .....	107
NP CICLADA.....	108
<i>Datos demográficos y clínicos</i> .....	108
<i>Tolerancia del método de administración usado</i> .....	110
<b>DISCUSIÓN.....</b>	<b>111</b>
NP CICLADA Y DAÑO HEPÁTICO ASOCIADO A LA NP (PNALD).....	113
MORBI-MORTALIDAD.....	120
FACTORES DE RIESGO PARA EL DESARROLLO DE CANPP.....	122
MÉTODO DE NP CICLADA EMPLEADO.....	127
LIMITACIONES DEL ESTUDIO.....	130
APLICABILIDAD CLÍNICA.....	131
<b>CONCLUSIONES.....</b>	<b>133</b>
<b>INDICE DE TABLAS, GRÁFICOS Y FIGURAS:.....</b>	<b>137</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>141</b>
<b>ANEXOS.....</b>	<b>151</b>
ANEXO 1.- GUÍA PARA EL CICLADO DE LA NUTRICIÓN PARENTERAL:.....	153
ANEXO 2.- HOJAS DE TRATAMIENTO PARA EL CICLADO DE LA NUTRICIÓN PARENTERAL: ...	155
ANEXO 3.- CONSENTIMIENTO INFORMADO.....	157
ANEXO 4.- HOJA DE RECOGIDA DE DATOS.....	161

## **RESUMEN**



## RESUMEN

### INTRODUCCIÓN:

La nutrición parenteral (NP) es un tratamiento fundamental que ha disminuido la morbimortalidad en aquellos pacientes que no son capaces de recibir alimentación enteral o en los casos con función gastrointestinal inadecuada. Las complicaciones hepatobiliares más frecuentes asociadas a su uso son la esteatosis en adultos, la colestasis en pacientes pediátricos, y la producción de barro biliar en ambos.

La colestasis asociada a nutrición parenteral prolongada (CANNP) se define como aumento de bilirrubina directa (BD) por encima de 1,5-2 mg/dL, y/o o más del 50% de la bilirrubina total (BT), en aquellos pacientes que precisan NP más de 14 días consecutivos. Al realizar biopsia hepática se han descrito evolutivamente colestasis intracelular y canalicular tras 2 semanas de NP, que es el hallazgo anatomopatológico más común, proliferación de los canaliculos biliares, fibrosis de los tractos portaes y cirrosis, si la NP se prolonga más de 12 semanas. La mortalidad asociada está entre el 11 y el 30%, aumentando en el grupo de pacientes en los que la colestasis no se resuelve, y en aquellos que no alcanzan una nutrición enteral (NE) exclusiva. Las causas más frecuentes de mortalidad son la sepsis, tanto de origen intestinal como la asociada a catéter (SAC); y el fallo hepático progresivo relacionado con la dependencia de nutrición parenteral prolongada (NPP). La incidencia de CANPP es muy variable en la literatura y va desde el 7 al 80%, según las características de los pacientes incluidos en el estudio y los parámetros bioquímicos con los que se defina la colestasis. En RN ha disminuido desde un 60% en la década de los setenta, hasta un 30% en los noventa. Sin embargo, si hablamos de RN con fallo intestinal, muchos de ellos con diagnóstico de síndrome de intestino corto (SIC), la cifra asciende hasta el 65-80%. Aunque su fisiopatología exacta sigue siendo desconocida, se han propuesto como factores implicados fundamentales la composición de la NP por aporte excesivo de proteínas y lípidos; y la falta de suplementación con taurina, la traslocación bacteriana a través de la pared intestinal debido al sobrecrecimiento intestinal, y la inmadurez del sistema excretor biliar que encontramos en recién nacidos pretérmino (RNPT). Su etiología es multifactorial, y los principales factores relacionados con su desarrollo son la mayor duración de la NP, la prematuridad y los episodios de sepsis concomitantes. Así mismo,

se han visto implicados la presencia de patologías que requieren corrección quirúrgica abdominal y el desarrollo de SIC. Las acciones propuestas para disminuir la CANPP se basan en la realización de cambios en la composición de la NP, el inicio temprano de la NE, el tratamiento con ácido ursodesoxicólico, el control del sobrecrecimiento bacteriano y la sepsis, y la administración ciclada de la NP. Ésta consiste en administrar el volumen total de NP en menos de 24 horas. En niños no está bien descrito el método a emplear para realizar el ciclado ni el momento propicio para hacerlo, aunque el ciclado precoz está asociado a reversión o menor desarrollo de CANPP. Los efectos secundarios más frecuentemente asociados a esta forma de administración de la NP son la hipoglucemia y la hiperglucemia con el cese e inicio de forma brusca de la misma. En la literatura existen pocas publicaciones en RN sobre el uso de administración ciclada de la NP. Se ha descrito una prevención del desarrollo de CANP, y una disminución de la misma una vez establecida con su uso, aunque en un estudio prospectivo randomizado en RNPT con un ciclado de forma precoz no se obtuvieron diferencias en cuanto a la incidencia de CANP.

#### HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

Nuestra hipótesis nula fue que la NP ciclada no reduce el riesgo de CANPP. El objetivo principal de este estudio fue demostrar que el ciclado de la NP reduce de forma significativa el desarrollo de CANPP. Los objetivos secundarios fueron comparar entre los dos grupos de administración de la NP otras alteraciones del perfil hepático y lipídico, incidencia de sepsis y SAC, tiempo de estancia media hospitalaria, mortalidad y perfil nutricional a los dos años de edad cronológica. Así mismo se analizaron factores de confusión para el desarrollo de CANPP y tolerancia al método de administración ciclada de la NP utilizado en el estudio.

#### MATERIAL Y MÉTODO

Estudio clínico sin fármacos prospectivo aleatorizado realizado en un Servicio de Neonatología de nivel III C desde julio de 2010 hasta enero de 2015, aprobado por el Comité de Ética e Investigación Clínica del hospital. Se incluyeron todos aquellos RN ingresados que precisaron NP durante un periodo mayor de 10 días y fueron diagnosticados de patología que hacía prever la prolongación de la misma, tras haber

firmado Consentimiento Informado por los padres o tutores legales. Se excluyeron aquellos con inestabilidad hemodinámica hasta alcanzar una situación de estabilidad, los diagnosticados de malformaciones hepáticas congénitas, los RNPT diagnosticados de conducto arterioso persistente hemodinámicamente significativo ó distrés respiratorio severo y la falta de autorización por parte de los padres o tutores. No se produjeron cambios en la composición de la NP durante el estudio (Primene<sup>®</sup>, Dextrosa 20 y al 50% y ClinOleic<sup>®</sup> emulsión al 20%). Se recogieron variables demográficas como el sexo, la edad gestacional (EG) y el peso al nacimiento, los días de vida, la EG corregida y el peso a la entrada en el estudio y la patología base por la cual precisaron NPP. Se recogieron parámetros bioquímicos para estudio de colestasis (BT, BD), perfil hepático (transaminasas, GGT y FA), albuminemia y perfil lipídico (triglicéridos y colesterol total). Se realizó ecografía abdominal para valorar las posibles alteraciones en la ecoestructura hepática. Se recogieron variables de la historia nutricional de los pacientes como tipo de alimentación enteral recibida, días totales de NP y aportes máximos de nutrientes aportados, momento de inicio de la NE, días totales de NE administrada junto a NP y NE exclusiva. Así mismo, se analizaron factores asociados con la etiología de la CANP como incidencia de sepsis definida como hemocultivo (HEMO) positivo, e incidencia de SAC, definida como HEMO y cultivo de catéter positivo al mismo germen, tratamiento concomitante con fármacos anticoléstatos, ácido ursodesoxicólico (UDCA) y fenobarbital, y días de duración del mismo. Se analizaron los cambios en la estancia media hospitalaria, mortalidad asociada y desarrollo ponderoestatural con el método de administración ciclada. El modelo de ciclado de NP se elaboró siguiendo la guía práctica propuesta por Longhurst y colaboradores. Se inició el ciclado con una hora de pausa inicial con aumento progresivo según tolerancia hasta un máximo de 6 horas en los RNT  $\geq$  37 semanas EG, y de 4 horas en los RNPT  $<$  37 semanas. Se recogieron los valores de glucemia de los pacientes a mitad del ciclado para valorar hipoglucemia durante las horas de pausa, y la diuresis para valorar alteración de la situación hemodinámica. El análisis estadístico se realizó con el programa IBM SPSS Statistics for Windows, Versión 21.0. Para estudiar las diferencias de medias entre 2 o más grupos se usaron pruebas no paramétricas (Mann-Witney). La asociación entre variables cualitativas se estudió mediante la prueba ji-cuadrado de Pearson o exacta de Fisher, en el caso de tener categorías con

proporciones de frecuencias esperadas inferiores al 5%. Una p menor o igual a 0,05 se consideró estadísticamente significativa.

## RESULTADOS

Fueron incluidos en el estudio 50 pacientes, 24 (48%) aleatorizados al grupo de administración de NP de forma ciclada y 26 (52%) al grupo de NP continua. Los grupos de estudio fueron homogéneos entre sí, sin encontrar diferencias significativas en características demográficas y patología por la cual precisaron NPP, siendo la más frecuente la enterocolitis necrotizante, seguido de la atresia intestinal y el quilotórax. La incidencia de CANPP fue similar en ambos grupos al inicio del estudio (65% en el grupo de NP ciclada y 69% en el grupo de administración continua), con una disminución significativa de la misma al finalizar el estudio y al alta en el grupo de administración ciclada de la NP (50% y 16,7% respectivamente). Al estratificar por edad gestacional (EG), objetivamos que tanto los menores de 37 como los de 32 semanas de EG, presentaron una disminución significativa de la CANPP en el grupo de NP ciclada al finalizar el estudio. Al alta la colestasis también fue menor pero la diferencia no fue significativa. Así mismo en los  $\geq$  de 37 o de 32 semanas de EG, la colestasis fue menor en el grupo de administración ciclada de la NP al finalizar el estudio y al alta, aunque esta diferencia tampoco fue significativa. Los valores de BT, BD y GOT fueron más bajos en el grupo a estudio en la evolución, al finalizar el estudio y al alta, siendo la diferencia al alta estadísticamente significativa. Los valores de GPT, GGT y FA fueron más bajos al finalizar el estudio y al alta en el grupo de administración ciclada de la NP sin ser esta diferencia significativa. No hubo diferencias en cuanto a albuminemia y perfil lipídico. Tampoco hubo diferencias entre ambos grupos en los factores de confusión estudiados; tratamiento con fármacos anticoléstaticos y duración de los mismos, incidencia de sepsis y SAC, composición y duración de la NP e historia nutricional, salvo que los días totales con UDCA fueron mayores en el grupo de administración continua. La NP continua se asocia con 4 veces más riesgo de colestasis que la ciclada en el análisis de regresión multivariante. La estancia media fue menor en el grupo de administración ciclada sin que la diferencia fuese significativa, y no hubo cambios en la mortalidad ni el desarrollo ponderoestatural con el uso de NP ciclada. El

8,3% de los pacientes no alcanzó las horas de pausa estipuladas por desequilibrio hídrico, y en un 29% se produjo una hipoglucemia asintomática.

## CONCLUSIONES

En nuestro estudio se demuestra una disminución estadísticamente significativa de la CANPP al finalizar el estudio y al alta con el uso de la NP ciclada.

No encontramos diferencias significativas entre ambos grupos de administración de la NP respecto a otros factores implicados en la etiología de la CANPP, como son la incidencia de sepsis y SAC, la necesidad de tratamiento con fármacos anticoléstaticos y la historia nutricional. Los pacientes con NP continua han precisado un mayor número de días de tratamiento con ácido ursodesoxicólico de forma significativa.

Los valores de transaminasas séricas, GOT y GPT, y los valores de FA son menores en el grupo de NP ciclada tanto al finalizar el estudio como al alta, aunque la única diferencia significativa obtenida entre ambos grupos son los valores menores de GOT al alta. Al inicio del estudio los valores de proteínas totales y albúmina están disminuidos en ambos grupos, normalizándose con la evolución, encontrando valores en rango normal al finalizar el estudio y al alta en ambos grupos. La NP ciclada no mejora la albuminemia ni el perfil lipídico en los pacientes que precisan NPP.

No encontramos una correlación entre los hallazgos en la ecografía abdominal y la colestasis definida por valores bioquímicos.

No encontramos un cambio significativo en la estancia media hospitalaria, la mortalidad asociada y el desarrollo nutricional a corto y largo plazo con la NP ciclada en comparación con la NP continua, aunque los RN incluidos en el grupo de administración ciclada han presentado una menor estancia media que los incluidos en el grupo de NP continua. La mortalidad es más frecuente en el grupo de pacientes con BD al finalizar el estudio  $\geq 5$  mg/dL de una forma significativa.

El método de ciclado empleado es bien tolerado por los RNT incluidos en el estudio. De los RNPT, un 12,5% presentó disminución del ritmo de la diuresis y un 6,3% hipoglucemia asintomática sin poder alcanzar el número de horas de pausa estipuladas para esta EG. Un 29% de los RN incluidos en el grupo de NP ciclada presentó hipoglucemia asintomática, siendo todos los pacientes prematuros.



# **ABSTRACT**



## ABSTRACT

### INTRODUCTION

Total parenteral nutrition (PN) is a fundamental treatment that has decreased morbidity and mortality in those patients who are not able to receive enteral feeding or in cases with inadequate gastrointestinal function. It is often associated to hepatobiliary complications been the most frequent of them intrahepatic cholestasis in newborns and infants, steatosis in adults and biliary sludge in both. Parenteral nutrition-associated cholestasis (PNAC) is defined as increased direct bilirubin (DB) over 1.5-2 mg/dL and/or more than 50% of total bilirubin (TB) in patients requiring PN more than 14 consecutive days. In reviews in which liver biopsy has been performed, it is described after two weeks of PN, a universal finding, intracellular and intracanalicular cholestasis, after 4 weeks of PN bile duct proliferation, portal fibrosis after 8- 12 weeks of NP and frank biliary cirrhosis if PN extends over three months. The associated mortality is between 11 and 30%, increased in patients with unsolved cholestasis and in those who do not reach the exclusive enteral nutrition (EN). The most usual causes from mortality are catheter related sepsis (CRS) and progressive liver failure developed in relation to the dependence of prolonged parenteral nutrition (PPN). The incidence of PNAC was reported to be from 7 to 80%, depending on the characteristics of the patients included in the study and the biochemical parameters that define cholestasis. The incidence in newborns has decreased from 60% in the seventies to 30% in the nineties. In PN dependent infants with intestinal failure, many of whom have short bowel syndrome (SBS) the incidence increases to 65-80%. Although the pathogenesis of PNAC is not well understood, many factors have been associated with the development of PNAC, the composition of the PN by excessive intake of proteins and lipids, and lack of taurine supplementation, small intestinal bacterial overgrowth (SIBO), frequent in patients with diagnosis of SBS, and the immaturity of bile excretory system in preterm infant. The main factors involved in the multifactorial etiology of PNAC are the longer duration of the PN, prematurity and sepsis episodes. The presence of abdominal pathologies that require surgical correction and those neonates who develop SBS after surgery have been associated with the need for prolonged PN and the development of cholestasis. The actions

proposed to reduce the development of PNAC are based on changes in the composition of PN, early onset of EN, treatment with ursodeoxycholic acid, control of CRS, prevention of bacterial overgrowth and the cyclic of PN. Cyclic parenteral nutrition is the technique of infusing the intravenous solution in less than 24 hours. Reports suggest that intermittent PN could minimize hepatobiliary complications of long-term PN, but this method has not been studied in newborns. The most frequent adverse effects are hypoglycemia and hyperglycemia with abrupt discontinuation and reintroduction of PN. Retrospective studies showed a decrease or stabilization of DB concentrations in infants treated with cyclic PN, although a prospective randomized investigation published on the use of prophylactic cyclic PN vs. continuous PN in premature newborns showed no differences between incidence of cholestasis in both groups.

#### HYPHOTESIS AND OBJECTIVES

Our null hypothesis is that cycled PN does not reduce the risk of long-term PNAC. The aim of our study is to compare the incidence of PNAC in newborns receiving cyclic versus continuous PN in those newborns who need prolonged PN. The secondary aims are to compare incidence of sepsis and CRS, mean length of hospital stay, mortality, nutritional status at two years of chronological age and predisposing factors to the development of PNAC between the two groups, and to evaluate the adverse effects of the method of cycling used.

#### MATERIALS AND METHODS

For this purpose, a prospective randomized not blinded study was conducted in a level 3 neonatal intensive care unit from July 2010 to January 2015. The study was approved by the hospital's Institutional Review Board and informed consent was obtained before study entry. Inclusion criteria were newborns who needed long-term PN for more than ten days and were diagnosed with a pathology that makes likely the need to extend it. Infants with hemodynamic instability until a stable situation, congenital hepatic disease, preterm infants with diagnosis of respiratory distress syndrome or persistent ductus arteriosus and lack of authorization from the parents or guardians were excluded. There have been no changes in the composition of PN during

the study (Primene® and ClinOleic® 20% emulsion). Patient demographic data collected included gestational age (GA), birth weight, sex, chronological days and corrected GA and weight before study entry. The pathology why they were requiring PPN was also collected. Biochemical parameters for cholestasis study (TB, DB), liver function (GOT, GPT, GGT and alkaline phosphatasa), serum albumin and lipid profile (total cholesterol and triglycerides) were collected. An abdominal ultrasound was performed to evaluate alterations in liver echostructure. Variables of nutritional history of the patients such as type of enteral feeding received, the total days on PN during admission and maximum nutrient supplies from it, starting time of the EN, the total days of EN administered with PN and EN exclusive, were collected. Confounding factors associated with etiology of PNAC, like incidence of sepsis as defined as positive blood culture (BC), or CRS defined as positive BC and catheter culture and treatment with anti cholestatic drugs (phenobarbital and ursodeoxycholic acid) were studied. Changes in the average length of hospital stay, mortality associated and ponderoestatural development with cycled PN were studied. Cyclic parenteral nutrition was provided according to a method described by Longhurst et al. Patients were initially cycled of PN for 1 hour per day with increased rate of 1 hour with a maximum time out of PN of 4 hours for preterm babies < 37 weeks gestational age (GA) and 6 hours for term newborns. Glucose was monitored at half the time without PN to detect the hypoglycemia. Statistical analysis was performed using SPSS 21.0 (Statistics for Windows). We applied the nonparametric tests (Mann-Whitney) for differences in means between 2 groups, and the Chi-square test of Pearson or Fisher's exact test to study the association between qualitative variables. p less than or equal to 0.05 was considered statistically significant.

## RESULTS

A total of 50 patients were enrolled in the study, 24 received cyclic PN (48%) and 26 continuous PN (52%). Infants in both groups were comparable in demographics and diagnoses. The most frequent diagnosis why infants in the study required prolonged PN was necrotizing enterocolitis, followed by intestinal atresia and chylothorax. In this study cycling parenteral nutrition reduced the incidence of PNAC in newborns who needed prolonged PN compared with those newborns whom

continuous PN was administrated. PNAC incidence decreased from 65 to 50% at the end of study and from 50 to 16,7% at discharge in infants receiving cycled PN and this result was statistically significant. When we stratified by GA there were differences between both groups in preterm babies less than 37 and 32 GA weeks incidence of PNAC at the end of study, and this was lower in cycled group. Also in  $\geq 37$  or 32 GA weeks, cholestasis was lower at the end of study and at discharge in newborns with cycled PN although this difference was not significant. Median TB, DB and GOT were lower in the evolution, at the end of study and at discharge in the cyclic PN group with a significant difference at discharge. Median GPT, GGT and alkaline phosphatasa were lower in the study group than continuous PN group, although the difference was not significant. We found no differences in serum albumin and lipid profile. Both groups were similar in terms of incidence of proven sepsis and CRS and treatments and duration of these treatments for cholestasis except the total days with ursodeoxycholic acid that were higher in the group of continuous administration. Continuous PN was associated with a 4 times higher risk for cholestasis than cycled PN in the multivariate regression analysis. There were no differences in duration of PN and days of supply of enteral nutrition and PN. Length of hospital stay was lower in cycled group although this difference was not significant, and mortality and ponderoestatural development were not affected. In our study 8% of the patients presented water imbalance and 29% of the patients developed asymptomatic hypoglycemia.

## CONCLUSIONS

Cycling PN significantly decreased PNAC compared to continuous PN at the end of study and at discharge in our study.

We found no significant differences between both groups of administration of PN regarding other factors involved in the etiology of PNAC, such as the incidence of sepsis and CRS, the need for treatment with anticholestatic drugs and nutritional history. Patients of the continuous PN group significantly required greater number of days of treatment with ursodeoxycholic acid.

The values of serum transaminases, GOT and GPT, and the values of alkaline phosphatase were lower at the end of the study as well as at discharge in the cycled PN group, although the only significant difference found between the two groups were the lower values of GOT at discharge. At baseline values of total protein and albumin were decreased in both groups, they normalize with evolution, finding values in normal range at the end of the study and at discharge in both groups. The cycled PN does not improve albuminemia or lipid profile in patients requiring PPN.

We found correlation between the findings in the abdominal ultrasound and biochemical cholestasis defined by laboratory values.

No significant difference in length of hospital stay, mortality and short and long term nutritional development was reported with this technique compared with the continuous PN, although the mean length of hospital stay was lower in the cycled group. Mortality was more frequent in the group of patients with DB at the end of study  $\geq 5$  mg / dL significantly.

Cycling method employed was well tolerated by term newborn included in the study. 12,5% of the preterm infants needed to decrease the number of hours stipulated for this GA due to water imbalance and 6,3% to asymptomatic hypoglycemia. 29% of newborn infants presented asymptomatic hypoglycemia such as the most common adverse effect in this mode of administration of PN, all of them were preterm infants.



# INTRODUCCIÓN



## INTRODUCCIÓN

### COMPLICACIONES DE LA NUTRICIÓN PARENTERAL

La nutrición parenteral (NP) es usada desde hace más de cincuenta años para administrar nutrientes a los pacientes gravemente enfermos que no son capaces de recibir alimentación enteral o en los casos con función gastrointestinal inadecuada. Aunque es un tratamiento fundamental que ha disminuido la morbimortalidad en estos pacientes, se han descrito complicaciones hepatobiliares asociadas a su uso en recién nacidos (RN) y pacientes prematuros desde los años setenta(1). Las más frecuentes son la esteatosis en adultos, la colestasis intrahepática en RN y niños, y la producción de barro biliar en ambos. Menos frecuentes son la esteatohepatitis y la colecistitis(2–4).

**Tabla 1.** Complicaciones hepáticas asociadas al uso de nutrición parenteral

<i>Alteración hepática</i>	<i>Alteración biliar</i>
Esteatosis	Barro biliar o coledocitis
Esteatohepatitis	Colestasis
Fibrosis	Colecistitis acalculosa
Cirrosis	

La esteatosis es el acumulo de partículas grasas en el hepatocito sin la presencia de inflamación, colestasis o necrosis. Es benigna, reversible y no progresiva(2), y sobre todo está relacionada con el exceso de calorías en la NP, particularmente en forma de hidratos de carbono (HC). Éstos promueven el depósito de ácidos grasos (AG) en el hígado por secreción aumentada de insulina, que favorece la lipogénesis y la producción de acilglicerol, inhibiendo la enzima limitante de la oxidación de los ácidos grasos en la mitocondria. También está en relación con el desequilibrio energético entre HC y proteínas nitrogenadas, que favorece la síntesis de lipoproteínas. Éstas empeoran la secreción de triglicéridos (TG) con el consiguiente acumulo de los mismos en el hígado(3). La esteatosis se presenta típicamente con aumento leve o moderado de aminotransferasas hepáticas a las dos semanas de iniciada la NP; y alguna vez con una elevación leve de la fosfatasa alcalina (FA) o la bilirrubina(4).

La estasis del flujo biliar es la complicación que con más frecuencia se observa, y da lugar a la formación de barro o cálculos biliares con el consiguiente riesgo de colecistitis. Se observa tanto en adultos como en niños, y el principal mecanismo implicado es la pérdida del estímulo enteral, que determina una disminución de la síntesis de colecistoquinina (CCK) con déficit en la motilidad de la vesícula biliar(2,4). Messing y colaboradores documentaron un incremento en la formación de barro biliar del 6% en las tres primeras semanas de NP, del 50% cuando ésta se administraba entre cuatro y seis semanas y del 100% con más de 6 semanas(5). Estudios experimentales y clínicos indican que la estasis del flujo biliar y las complicaciones asociadas se podrían prevenir con la administración de CCK exógena(6,7). Sin embargo, un estudio más reciente prospectivo doble ciego (tratamiento con CCK versus placebo), que incluye 38 RN que precisaron nutrición parenteral prolongada (NPP) por causas relacionadas con su prematuridad o diagnóstico de malformaciones digestivas o enterocolitis necrotizante (NEC), no evidencia que el tratamiento con colecistoquinina-octapéptido (CCK-OP) prevenga la formación de cálculos biliares en los RN incluidos(8).

**COLESTASIS ASOCIADA A NUTRICIÓN PARENTERAL PROLONGADA (CANPP):****Definición:**

La colestasis asociada a la nutrición parenteral (CANP) fue descrita por primera vez por Peden y colaboradores en 1971 en un recién nacido pretérmino (RNPT) de 1000 gramos que presentaba alteraciones bioquímicas compatibles con colestasis y cirrosis asociada al tratamiento con NP(1).

La colestasis resulta de la alteración en la secreción biliar, y es una complicación grave porque puede evolucionar a cirrosis y fibrosis. La mayoría de los artículos definen la CANP como aumento de parámetros bioquímicos, principalmente bilirrubina directa (BD) por encima de 1,5-2 mg/dL o más del 50% de la bilirrubina total (BT), en aquellos pacientes que precisan NP más de 14 días consecutivos. Se puede asociar aumento de FA o gamma-glutamil transpeptidasa (GGT) y más tardíamente de aminotransferasas. Bell y colaboradores describieron en 1985 una alteración en las transaminasas en una muestra amplia de 624 RN (60% RNPT), en la que encontraron unos valores medios de transaminasa glutámico oxalacética (GOT) y transaminasa glutámico pirúvica (GPT) en los que habían desarrollado CANP de 130 y 77,3 U/L respectivamente, frente a GOT de 42,9 U/L y GPT de 28,3 U/L en los que no la habían desarrollado, observando que el 90% de los que no desarrollaban colestasis tenían una GOT normal (< 80 U/L) y el 95% una GPT normal (< 50 U/L), frente a menos del 40% con GOT normal y el 35% con GPT normal en el grupo que desarrollaba CANP(9).

Una albúmina (ALB) disminuida o una coagulación alterada son signos tardíos de alteración hepática, y la trombocitopenia sugiere esplenomegalia por enfermedad hepática avanzada como fibrosis o cirrosis. En la ecografía abdominal se puede encontrar hepatomegalia, barro biliar o esplenomegalia si se ha establecido fibrosis hepática(10).

Son pocos los estudios que realicen biopsia hepática para estudio de esta enfermedad desde el punto de vista anatomopatológico puesto que normalmente es reversible. En las revisiones de la literatura en las que se ha realizado biopsia hepática, se han descrito tras dos semanas de NP colestasis intracelular y canalicular, proliferación de los canaliculos biliares, fibrosis de los tractos portales y hematopoyesis extramedular(11–13).

La colestasis hepatocelular e intracanalicular es el hallazgo anatomopatológico descrito más común, con afectación más temprana de la región centrolobular(11), y se encuentra precozmente tras la administración de NPP.

La proliferación ductal le sigue en frecuencia, y se produce de forma temprana en las tres-cuatro primeras semanas tras tratamiento con NP, al igual que la hematopoyesis extramedular(12). La fibrosis comienza en el área periportal, y en los casos más severos puede progresar hasta formar puentes de tejido fibroso de área portal a área portal o de aérea portal hacia el parénquima hepático(11). Es un hallazgo más tardío que podemos encontrar tras 8 a 12 semanas de NP. La cirrosis es un hallazgo infrecuente y se objetiva en los pacientes que al menos han precisado más de tres meses de NP(12).

Así, las alteraciones producidas en el hígado tras NP son diferentes según la duración de la misma, encontrando tras dos semanas de administración de la misma colestasis, con más de ocho semanas fibrosis y más allá de las doce semanas cirrosis(13). Cohen y colaboradores proponen que por debajo de 90 días de tratamiento con NP, la mayoría de los cambios histopatológicos serían reversibles, o no lo suficientemente severos como para conducir a un fallo hepático si se interrumpiese la infusión de NP(12).

La mortalidad asociada a fallo hepático inducido por NPP que se encuentra recogida en la literatura está entre el 11 y el 30%(14–16), aumentando hasta en un 58% en el grupo de pacientes en los que la colestasis no revierte(16) y hasta en un 90% en los pacientes que no alcanzan una nutrición enteral (NE) exclusiva siendo dependientes de NP(15). En un estudio reciente del 2010 la mortalidad global de los 66 pacientes recogidos fue del 17%, aumentando al 38% en aquellos con valores de BD máximos mayores de 10 mg/dL(17). Las causas de mortalidad más frecuentes fueron la sepsis de origen intestinal, o sepsis asociada a catéter (SAC) por la dependencia en estos pacientes de catéteres venosos centrales para la administración de la NP; y el fallo hepático progresivo que desarrollaron en relación a la dependencia de NPP(14–16).

**Incidencia:**

La incidencia de la CANP es muy variable en la literatura, y va desde el 7 al 80%, según las características de los pacientes incluidos en el estudio y los parámetros bioquímicos por los que se defina la colestasis.

En 1986 Bell y colaboradores objetivaron una incidencia de desarrollo de colestasis (BD > 1,5 mg/dL) del 7,4% en los 624 RN menores de 30 días revisados que habían precisado NP(9). Pereira y colaboradores demostraron una incidencia similar del 8,6% en un estudio retrospectivo en 1981 de 267 RN que precisaron NP más de 30 días(18). Sin embargo, Beale y colaboradores en la misma época (1979) observaron una incidencia de colestasis (BD > 1,5 mg/dL) del 23%, en una revisión de 62 RNPT menores de 2000 gramos ingresados durante un periodo de un año, que habían precisado tratamiento con NP, excluyendo aquellos diagnosticados de NEC(19). La misma incidencia de CANP del 23%, se observó en un estudio publicado a finales de los años noventa por Scwenk y colaboradores, encontrando además estos autores un porcentaje de cirrosis hepática tras colestasis del 40% cuando la NP fue administrada durante 74-242 días(20). Una incidencia de CANP similar del 36%, describieron Beath y colaboradores en un estudio retrospectivo realizado entre 1988 y 1992, de 74 RN que habían precisado algún tipo de cirugía abdominal(21). En una revisión retrospectiva más reciente publicada en 2007 por Christensen y colaboradores, que incluyó 1366 RN que habían precisado NP más de 14 días, con valores de BD recogidos en el 93% de los pacientes (1266 RN), la incidencia fue del 28% considerando colestasis como BD > 2 mg/dL(22). En 2009 Hsieh y colaboradores publicaron que un 17,7% de los 62 RNPT menores de 36 semanas de EG revisados en su estudio habían desarrollado CANP(23).

Aunque la incidencia de CANPP sigue siendo significativa, ha ido disminuyendo en RN desde el 60% en la década de los setenta hasta un 25-30% en la década de los noventa. En la revisión cronológica publicada en el año 2000 que llevaron a cabo Kubota y colaboradores, dividieron 273 RN que habían recibido NP durante al menos dos semanas tras haber sido sometidos a una cirugía intestinal, en tres grupos según tres períodos de estudio (grupo A de 1971 a 1982, grupo B de 1983 a 1987 y grupo C de 1992 a 1996).

Definieron colestasis como una BD mayor de 2 mg/dL y encontraron una disminución significativa de su incidencia entre el primer y tercer periodo (del 57 al 25%) con disminución significativa de la mortalidad sólo entre el primer y segundo período del 12 al 3%. Como cambios relevantes introducidos encontraron un aporte mayor de calorías en el primer período y el cambio de la solución estándar de aminoácidos (AA) por una específica neonatal(24). Unos hallazgos similares objetivaron Suita y colaboradores en una revisión publicada en 2002 sobre la incidencia de CANP por décadas desde 1970 hasta el 1999, siendo la incidencia de colestasis en RN del 55,6% en los años setenta y disminuyendo ésta hasta el 25% en los años ochenta y al 15,4% en los noventa(25).

Estas cifras no son aplicables, sin embargo, si hablamos de neonatos con síndrome de intestino corto (SIC), la mayoría de los cuales son prematuros que desarrollaron una NEC, ambos factores de riesgo de CANP. En estos pacientes la incidencia de daño hepático asociado a nutrición parenteral (PNALD) asciende hasta un 61%(26). Por último, si nos referimos a pacientes pediátricos con fallo intestinal definido como la imposibilidad del tracto gastrointestinal para realizar su función nutritiva sin el apoyo de NP, cuya causa más frecuente es el SIC, la asociación con CANP puede elevarse hasta el 74,4% de los pacientes(27).

**Fisiopatología:**

Los mecanismos fisiopatológicos exactos para la producción de CANP son desconocidos, pero algunas de las hipótesis propuestas para explicarla están en relación con la composición de la NP. Vileisis y colaboradores demostraron en un estudio prospectivo controlado con 82 RN que la colestasis aparecía más precozmente y el pico de bilirrubina era más alto en aquellos pacientes con un aporte mayor de aminoácidos (AA) en la NP (3,6 gr/kg/día vs. 2,3 gr/kg/día), relacionando el aporte inadecuado de AA por exceso con el desarrollo de colestasis(28). El déficit de taurina en la composición de la NP, un AA esencial en experimentación con animales para realizar la conjugación de los ácidos biliares, que promueve la secreción biliar y su reabsorción ileal, además de ser protector contra los ácidos biliares hepatotóxicos(29), también se ha visto implicado en el desarrollo de la CANP. En un estudio prospectivo randomizado multicéntrico llevado a cabo desde 1996 hasta 2001 cuyo objetivo era analizar el tratamiento con CCK versus placebo para la prevención de CANP, se objetivó que la suplementación con taurina variaba en cada centro. Por este motivo, se decidió en este estudio realizar un análisis multivariante del papel de la presencia o ausencia de la taurina en las formulaciones de NP. De los 236 neonatos estudiados se objetivó en aquellas formulaciones suplementadas con taurina, una disminución significativa de la BD en prematuros y aquellos que habían desarrollado NEC(30). Con respecto a los lípidos, tanto los componentes de la infusión lipídica usada como la dosis, (los componentes más relacionados con la colestasis en pacientes pediátricos y la dosis más relacionado con la esteatosis en adultos), se han visto implicados en las alteraciones hepáticas asociadas a NP. Desde los años 80 se comprobó que cambios histológicos y analíticos relacionados con la CANP se producen en el 50% de los pacientes en que los lípidos suponen > 60% de las calorías aportadas por la NP(2). En un estudio retrospectivo de 10 niños con NPP, en el que las emulsiones lipídicas usadas eran Intralipid® o Medialipid® 20% (50% aceite de soja, 50% triglicéridos de cadena media (MCT), los pacientes desarrollaron 23 episodios de colestasis. Se identificó que dos tercios de los episodios estaban relacionados con el incremento de la dosis de lípidos, y que al suspender la solución de lípidos la colestasis revertía en el 80% de los casos(31).

Otro mecanismo implicado es la inmadurez del sistema excretor biliar(32), de aquí que este fenómeno sea más frecuente en RNPT. En estos niños la reserva de sales biliares y la capacidad hepática de su síntesis están disminuidos, y además existe una circulación enterohepática más reducida en comparación con los niños nacidos a término(33).

La traslocación bacteriana a través de la pared intestinal debida a los cambios estructurales en la mucosa que produce la administración de NP, y/o el sobrecrecimiento bacteriano ileal debido a la reducción de la circulación enterohepática de ácidos biliares, son unos de los factores que se postulan como fundamentales en la patogenia de la CANP. Así, encontramos en la literatura algunos estudios que objetivaron una menor incidencia de PNALD en adultos pretratados con metronidazol(34),o RNPT tratados con gentamicina oral como prevención de la NEC, en los que se observó una disminución de la CANP de forma secundaria al objetivo del estudio(35). Este efecto se debe a que estos agentes disminuyen el sobrecrecimiento bacteriano, y por tanto, la producción de sustancias hepatotóxicas como endotoxinas, que disminuyen el flujo biliar(36), o ácidos biliares tóxicos, como el ácido litocólico, formados secundariamente por las bacterias desde ácidos biliares (37). El sobrecrecimiento bacteriano y la traslocación de las bacterias a través de la luz intestinal, son factores predisponentes para desarrollar sepsis, una patología determinante para el desarrollo de CANPP. Tanto es así, que Manginello y Javitt describieron 6 pacientes que desarrollaron colestasis en el contexto de una sepsis mientras estaban recibiendo NP con resolución de la misma con el inicio del tratamiento antibiótico(38).

En resumen, tanto la composición de la NP por aporte excesivo de proteínas y lípidos, la falta de suplementación con taurina, la inmadurez del sistema excretor biliar que encontramos en los RNPT, así como la traslocación bacteriana a través de la pared intestinal debido al sobrecrecimiento intestinal, que se produce sobre todo en los SIC, se han visto implicados en el desarrollo de CANPP.

**Etiología:**

La etiología de la colestasis en los pacientes con necesidad de NPP es de origen multifactorial. Aquellos que parecen estar más relacionados con su aparición son la prematuridad, la mayor duración de la NP y la coexistencia de sepsis(9,18,19,21–24,39).

**Tabla 2.** Factores etiológicos relacionados con el daño hepático asociados a NP

<i>Factores relacionados con la enfermedad de base</i>	<i>Factores relacionados con la NP</i>	<i>Consecuencias del uso de la NPP</i>
Prematuridad	Excesivo aporte calórico	Falta de estímulo enteral
Malformaciones intestinales	Aminoácidos: excesivo aporte y déficit de taurina	Sobrecrecimiento bacteriano
Síndrome de intestino corto	Lípidos: dosis y tipo	Sepsis
	Duración prolongada	

De los 624 RN estudiados por Bell y colaboradores en los años ochenta un 7,4% presentaron BD mayor de 1,5 mg/dL. De éstos, un 60% eran menores de 1500 gramos, un 71% lo hizo en los primeros 14 días, y de los neonatos que precisaron NP más de 57 días, un 17% desarrollaron colestasis frente a un 2,5% que no la desarrollaron(9). En una revisión anterior de Beale y colaboradores en 1979 de 62 neonatos menores de 2000 gramos, se demostró relación entre menor edad gestacional (EG) y menor peso al nacimiento con mayor incidencia de colestasis, desarrollándola el 50% de los menores de 1000 gramos frente al 7% de los prematuros entre 1500 y 2000 gramos. Así mismo, encontraron una relación directa entre la duración de la NP y la aparición de colestasis, (con una incidencia del 80% en aquellos que habían recibido NP durante 60 días y del 90% si la duración aumentaba hasta 3 meses), así como entre la finalización del tratamiento con NP y la resolución de colestasis a las dos semanas de su suspensión(19). También a principios de los años 80, Pereira y colaboradores obtuvieron como factores de riesgo en los 267 RN analizados, una menor EG (38,3 vs. 31,5 semanas de EG), una mayor duración de la NP (73,3 días frente a 21,7), una mayor incidencia de sepsis (17,4 vs. 1,22%), y describieron como factor importante en su etiología una mayor duración del tiempo sin recibir NE. Estos autores objetivaron

además, que en su estudio la severidad de la colestasis es inversamente proporcional a la EG(18). En el estudio de Beath y colaboradores publicado en 1996 de 74 RN sometidos a alguna cirugía intestinal, observaron como factores predisponentes para desarrollar colestasis una menor EG (34,4 vs 36,5 semanas de EG), una mayor duración de la NP (46,5 días frente a 30,5) y los episodios de sepsis desarrollados durante su ingreso (2,93 vs 1,6)(21). Los mismos factores de riesgo encontraron Hsieh y colaboradores en una revisión llevada a cabo durante 3 años y más recientemente publicada en 2009, de los neonatos por debajo de 36 semanas de EG que habían precisado NP al menos durante dos semanas. Del 17,7% de los prematuros que desarrollaron CANP, ésta se asoció a menor EG y peso al nacimiento, mayor número de episodios de sepsis, menor energía aportada en forma de NP y NE durante la segunda y tercera semana de edad; y como factor determinante tras el análisis multivariante, mayor duración de la NP(23). La duración de la NP junto al mayor aporte máximo de AA incluidos en su formulación fue para Yip y colaboradores, el factor de riesgo independiente asociado a CANP en los RNPT menores de 1500 gramos. También hallaron asociación con mayor aporte máximo de lípidos, mayor incidencia de NEC y el inicio tardío de la NE(39).

Así, según la duración de la NP, Christensen y colaboradores hallaron una incidencia de CANP de un 14% tras 2 a 4 semanas de tratamiento con NP, un 43% tras 3 a 8 semanas, un 72% tras 57 a 100 días y un 85% si se sobrepasan los 100 días(22). Datos similares se describieron en el estudio de Kubota y colaboradores (17% a 35% tras 14 a 28 días de administración de NP y hasta un 67% cuando el tiempo de NP se alargaba hasta 3 meses)(24).

El inicio tardío de la NE también se ha postulado como un factor determinante para explicar el desarrollo de colestasis y PNALD(18,20,39,40), por la pérdida del estímulo gastrointestinal para la producción de ácidos biliares que se produce en los períodos de ayuno; aunque hay autores que no han encontrado asociación entre falta de estímulo enteral y alteración hepática en sus revisiones(9,21,41).

Es conocida la asociación entre malformaciones gastrointestinales que requieren corrección quirúrgica y el desarrollo de CANP. Así en el estudio de Bell y colaboradores un 45% de los RN que desarrollaron colestasis habían precisado algún tipo de cirugía gastrointestinal frente a un 26,5% de los que no la habían presentado,

siendo este resultado estadísticamente significativo(9). En un estudio publicado en 2007 por Christensen y colaboradores, donde se realizó una revisión de aquellos RN ingresados durante un período de 4 años y medio, que precisaron NP durante al menos 14 días (1366 neonatos revisados), un 28% presentaron en su evolución CANP. Los factores de riesgo identificados en el primer día de vida para desarrollarla, si estos pacientes sobrevivían más de 28 días, fueron el peso por debajo de 750 gramos (aumento del 39% de posibilidades para desarrollarla), el diagnóstico de gastrosquisis (aumento del 43%) y de atresia yeyunal (aumento del 64%)(22). En el estudio de Kubota y colaboradores se recogió una incidencia de colestasis del 57% en 77 RN recogidos durante 12 años, y la colestasis fue más frecuente en aquellos que presentaban atresia duodenal y yeyunal congénita o malrotación intestinal, y en aquellos diagnosticados de hernia diafragmática congénita (HDC) o gastrosquisis(41). En un estudio publicados por Drongowski y colaboradores en 1989 en el que se analizaron hasta 172 RN que precisaban NP más de una semana (32 RN la necesitaron más de 7 semanas), objetivaron que en los grupos que desarrollaban CANP, había un mayor número de cirugías abdominales, el intestino remanente tras la cirugía era menor, precisaban un mayor número de días de antibióticos e iniciaban de forma más tardía la NE(42).

Estudios previos han demostrado que la coexistencia de infección sistémica e intraabdominal, junto con la ausencia de peristalsis intestinal y los largos periodos de ayuno juegan un papel importante en el desarrollo de la colestasis. Estas características se observan en los RN con SIC, la mayoría de los cuales se trata de prematuros que desarrollaron una NEC severa con gran resección intestinal. En ellos la cifra de CANP asciende hasta un 62-65%(26) y está relacionada con mayor mortalidad y mayor necesidad de trasplante intestinal(16).

Podemos concluir que los principales factores relacionados con el desarrollo de CANP, que se repiten en diferentes estudios realizados desde los años setenta hasta nuestros días, son la mayor duración de la NP, la prematuridad y los episodios de sepsis acontecidos durante su ingreso. Así mismo, la aparición de colestasis en pacientes con NPP se relaciona con la presencia de patologías que requieren corrección quirúrgica abdominal y con aquellos RN que desarrollan un SIC.

**Manejo:**

Desde que se describió la enfermedad hepática asociada a NPP en los años setenta-ochenta se han realizado mejoras en la composición de la NP para evitar esta enfermedad. Según Kumpf, las modificaciones de la pauta de NP que pueden ser útiles cuando aparece colestasis, incluyen la reducción de calorías, la reducción de la dosis de infusión de lípidos a menos de 1 gr/kg/día, el uso de formulaciones suplementadas con taurina especialmente en RNPT o con diagnóstico de NEC, y el uso limitado de proteínas a 2,5 o 3 gr/kg/día(4). Krawinkel propone que las soluciones de AA usadas en pediatría tengan el contenido suficiente de precursores de taurina (cisteína/homocisteína), se limite la cantidad de glucosa administrada, se evite la sobredosificación de vitamina A, y que se protejan contra la luz los sistemas de infusión(43), ya que un estudio experimental en cerdos, sugiere que la fotooxidación de las vitaminas presentes en la NP pueden provocar esteatosis hepática(44). Los cambios en la composición cualitativa en cuanto a AA de la NP que proponen estos dos autores, se basan en el hallazgo de una insuficiente producción en el hígado de taurina y cisteína a partir de metionina en los prematuros. Este déficit incrementa la amidación por glicina de los ácidos biliares, creándose por tanto sales tóxicas que pueden provocar colestasis y daño en el canalículo biliar.

Numerosas acciones, además de los cambios en la composición de la NP, se han propuesto para la prevención y el tratamiento de la CANP. El inicio de NE, aunque sea en pequeñas cantidades, es fundamental para promover la circulación enterohepática de los ácidos biliares(4), y por tanto disminuir el riesgo de colestasis. Además la falta de estímulo enteral disminuye la producción de hormonas gastrointestinales (CCK, secretina, gastrina y glucagón) estimulantes del flujo biliar(45).

En cuanto a medicaciones propuestas para prevenir o tratar la colestasis, destaca el tratamiento con ácido ursodesoxicólico (UDCA). Este ácido biliar hidrofílico no tóxico modifica el curso de la CANP en niños y adultos. Uno de los mecanismos de acción implicados es el cambio de ácidos biliares hidrofóbicos potencialmente tóxicos para el hígado por hidrofílicos(46), mejorando el flujo biliar y por tanto la secreción de ácidos biliares, una de las causas implicadas en la producción de CANP.

La evidencia en pediatría incluye un estudio prospectivo de 7 niños con un cuadro de diarrea intratable por distintas causas, que precisaron NP prolongada y no pudieron recibir NE, desarrollando CANP con aumento de BD en 5 de ellos, y hepatomegalia y alteración de enzimas hepáticas (GPT y GGT) en todos los pacientes. Se objetivó que los signos clínicos de la enfermedad (ictericia y hepatomegalia) eran reversibles en las primeras dos semanas, y que las enzimas hepáticas se normalizaban después de 4 a 8 semanas de terapia con UDCA a dosis altas (30 mg/kg/día)(47). En otro estudio prospectivo se incluyeron 26 niños que precisaban NPP (16 por un SIC, y 10 por otras causas). 16 de ellos finalmente desarrollaron CANPP, y en 12 de estos pacientes se administró UDCA a 30 mg/kg/día resolviéndose el cuadro de colestasis en 11 de ellos(48). Ninguno de los dos estudios encontraron efectos adversos asociados a estas dosis de tratamiento(47,48). En RN hay publicados algunos estudios retrospectivos realizados en prematuros menores de 1500 gramos, con una muestra limitada de pacientes, que objetivan que el tratamiento con UDCA a dosis entre 10 y 30 mg/kg/día, puede disminuir el valor de BD sin hallazgos concluyentes de repercusión en los valores de las enzimas hepáticas ni la FA(49–51). En uno de estos estudios los prematuros incluidos son aquellos en los que la colestasis persiste a pesar de haber alcanzado NE exclusiva, y por tanto haber suspendido la NP. El tratamiento con UDCA comenzó una media de 15 días tras estos supuestos, y en todos los pacientes se consiguió disminuir los niveles de BD hasta alcanzar la normalidad(51). Por último, en un estudio prospectivo, randomizado, doble ciego placebo versus tratamiento control (UDCA) en RNPT mayores de 900 gramos y menores de 34 semanas de EG, en el que los objetivos primarios fueron evaluar la disminución de la excreción de grasas y el tiempo hasta alcanzar NE exclusiva, no se observaron diferencias significativas en estos parámetros, mientras que sí hubo una diferencia significativa en la reducción de GGT en el grupo de tratamiento con UDCA comparado con el grupo placebo(52).

La CCK-OP es un fragmento sintético de la CCK que reproduce su actividad biológica y está disponible para su administración intravenosa o intramuscular. Se ha descrito en algunos estudios retrospectivos, la disminución de la BD con su uso en RN que presentaban CANP tras cirugía abdominal y necesidad de NP(53,54), y la prevención del aumento de BD en aquellos que precisaban NPP(55).

Sin embargo, en un estudio más reciente llevado a cabo entre 1996 y 2001, prospectivo, doble ciego y multicéntrico de 243 RN aleatorizados para recibir CCK-OP a dosis de 0,04 mcg/kg/día o placebo, y estudiar su papel en la prevención de la CANP, no se encontró que la CCK-OP fuera eficaz para disminuir la concentración de BD en aquellos pacientes en tratamiento con dicho fármaco. Tampoco se demostró, que disminuyera la incidencia de sepsis, el tiempo hasta alcanzar NE exclusiva, la incidencia de barro biliar y colelitiasis, la estancia en cuidados intensivos ni la mortalidad. Estos autores concluyeron que la CCK-OP no debe ser recomendada para la prevención de la CANP(56).

En cuanto al fenobarbital (FNB), un barbitúrico usado en el tratamiento de las crisis convulsivas que ha sido utilizado en algunas enfermedades hepáticas colestáticas por el aumento del flujo biliar que se ha objetivado en animales de experimentación, no ha demostrado eficacia en su uso para el tratamiento de la CANPP. En un estudio retrospectivo que incluyó 31 neonatos de menos de 1500 gramos, en los que no se demostró infección ni fallo multiorgánico, 10 de los pacientes se encontraban en tratamiento con FNB por indicación neurológica. De éstos, un 60% desarrollaron colestasis (definida como BD > 3 mg/dL) frente al 33% que fueron diagnosticados de colestasis y no estaban recibiendo el fármaco(57).

Según algunos autores el factor más importante para prevenir la CANPP es el control de la SAC. Los puntos clave para prevenir estas sepsis pasan por una adecuada higiene de manos y medidas de barrera correctas durante la cateterización y manipulación del mismo, el uso de clorhexidina gluconato para la asepsia en los procedimientos, la adecuada elección del sitio de inserción y su retirada siempre que no sea necesario y solo si existen signos de infección o malfuncionamiento(58). Muchos de los sistemas de infusión de cloruro de polivinilo están plastificados con flato de dietilhexilo (DEHP). Recientemente se ha publicado un estudio que comparó la incidencia de CANP en dos períodos distintos, en los que según los autores el único cambio introducido fue el reemplazamiento de los sistemas de infusión de cloruro de polivinilo por aquellos libres de esta sustancia. Observaron que el uso de sistemas de polivinilo plastificados con DEHP aumentaba el riesgo de colestasis 5 o 6 veces, encontrando una disminución de la CANP del 50 al 13% en los dos períodos estudiados(59).

Para evitar la sepsis de origen abdominal y controlar el sobrecrecimiento bacteriano, ya se ha mencionado el tratamiento con fármacos como el metronidazol o la gentamicina oral(34,35). Unas medidas más novedosas con el mismo objetivo, son la suplementación de la NP con glutamina y el uso de probióticos(60,61). En ratas se ha objetivado que la glutamina es capaz de revertir la inhibición del metabolismo mitocondrial hepático que se produce en la endotoxemia, además de prevenir la depleción de inmunoglobulina A, que se sintetiza en las células plasmáticas de la lámina propia intestinal. De este modo, añadir glutamina a las soluciones de NP puede disminuir el efecto negativo que tienen los episodios de sepsis sobre la función hepática y disminuir la hepatotoxicidad de la NP(62). En RNPT añadir glutamina a la NP se ha relacionado con un menor número de episodios de sepsis nosocomial, y una disminución del tiempo hasta alcanzar una NE exclusiva por el efecto positivo que este aminoácido tiene sobre la motilidad intestinal(63). Los probióticos pueden ser útiles en el tratamiento del sobrecrecimiento bacteriano en los niños con SIC, aunque aún no están validados para esta indicación(60).

Por último en los pacientes con SIC dependientes de NP se ha descrito distintos protocolos para prevenir la CANP. Meehan y Georgeson recogieron 44 pacientes en un total de 10 años, con diagnóstico de SIC y administración de tres meses como mínimo de NP, tratados según un protocolo basado en promover la motilidad intestinal y evitar la traslocación bacteriana, consistente en la suplementación con taurina de la NP, el ciclado de la misma de forma precoz, la prevención y el tratamiento temprano de la sepsis, la descontaminación gastrointestinal y una alimentación enteral apropiada. Con este protocolo objetivaron que ningún paciente desarrollaba un fallo hepático progresivo, y que todos los que sobrevivían corregían finalmente las alteraciones analíticas (aumento de transaminasas y FA, y colestasis)(14).

Cowles y colaboradores estudiaron durante 7 años 93 pacientes con una edad media de 5 meses (68% prematuros), remitidos a su centro para rehabilitación y trasplante intestinal por SIC (88%) o desórdenes graves de la motilidad intestinal (12%). El protocolo de tratamiento estándar para los pacientes con fallo intestinal en su institución consistió en administrar la NP de forma ciclada, limitar la infusión de lípidos, promover la estimulación enteral y el tratamiento con UDCA.

A su llegada al centro rehabilitador un 82% (76 de los 93 pacientes) presentaba colestasis definida como BD mayor o igual a 2 mg/dL, y de éstos, en un 75% (57 de los 76) se objetivó una resolución de la colestasis tras tratamiento con su protocolo(16).

Las acciones propuestas para disminuir el desarrollo de CANPP se basan en realizar cambios en la composición de la NP, sobre todo la suficiente suplementación con taurina y cisteína en los niños prematuros, el inicio temprano de la NE aunque sea en cantidades tróficas, el tratamiento con UDCA (ya que no se ha demostrado que ningún otro fármaco disminuya la incidencia de colestasis), el control de la SAC y evitar el sobrecrecimiento bacteriano en pacientes predispuestos a éste, como aquellos que han desarrollado SIC. Para evitar este sobrecrecimiento, aparte de los antibióticos, la glutamina y los probióticos parecen fármacos prometedores. Por último, se introduce la administración de forma ciclada de la NP como un tratamiento para disminuir las complicaciones hepáticas asociadas al uso de la NPP.

## CICLADO DE LA NUTRICIÓN PARENTERAL

### Antecedentes

En la literatura se ha propuesto el ciclado de la NP como un tratamiento beneficioso para prevenir y tratar la CANPP(4,14,16,43,64–68). El ciclado de la NP consiste en administrar el volumen total de nutrición en menos de 24 horas, normalmente en períodos de 12 a 18 horas(69). Esta técnica de administración de la NP fue propuesta por primera vez por Scribner y colaboradores para adultos, como un método para mejorar la calidad de vida de los pacientes que precisan NPP(70). Las ventajas teóricas asociadas al ciclado incluyen, la prevención y tratamiento de la hepatotoxicidad asociada a la infusión continua de la NP, la prevención y tratamiento de la deficiencia de AG esenciales en pacientes con NP libres de AG(71), la restauración más rápida de niveles de albúmina en sangre, la prevención del hiperinsulinismo asociado a la NP continua y la prevención de la lipogénesis(72). Es preciso que el estado cardiovascular del paciente sea estable para poder tolerar el alto flujo de volumen de NP en las horas en las que se administra (flujo más alto para compensar las horas de pausa), por lo que está contraindicado en pacientes hemodinámicamente inestables. Los pacientes con diagnóstico de sepsis o alteración del estado metabólico tampoco son candidatos para utilizar este modo de administración de la NP(69).

En niños no está bien descrito el método a emplear para realizar el ciclado. Longhurst y colaboradores describieron en 2003 una guía para el cálculo del ciclado de NP en pacientes pediátricos y neonatales, que será expuesta en el apartado de diseño del estudio, puesto que fue la elegida para realizar el ciclado a los pacientes que incluimos en nuestro estudio. Esta guía está basada en el cálculo por una fórmula matemática del descenso y ascenso hasta las horas en las que no se administra la NP, según las necesidades de volumen de cada paciente y las horas diarias sin administración de la NP(73). Este método tiene como objetivos administrar el aporte exacto de volumen, nutrientes y calorías calculados que el paciente precisa, y que la NP se suspenda y se vuelva a introducir de una forma progresiva, evitando así fluctuaciones en los niveles de glucosa sanguínea que se producen en los pacientes pediátricos menores de tres años cuando los aportes de nutrientes administrados por

la NP se interrumpen de una forma brusca(74). Anteriormente a este método, en 1981, Faubion y colaboradores publicaron una guía para realizar el ciclado de la NP(75), similar a la que usaron Collier y colaboradores en el año 1994(73). Con este método, en el que la suspensión y reintroducción de la NP también se hacía de forma progresiva, se podía producir un error por exceso o por defecto en los nutrientes y calorías aportados. En la nueva guía descrita en 2003 se asegura la administración del volumen exacto de NP y por lo tanto de las calorías que se quieren aportar al RN, aspecto muy importante en nuestros pacientes, especialmente en los RNPT.

Más conocidos son los efectos secundarios de la administración cíclica de la NP, sobre todo por estudios realizados en adultos. En una revisión llevada a cabo por Stout y Cober en relación a los efectos metabólicos del ciclado de la NP, que incluye 25 artículos desde los años 50 hasta 2009, concluyeron que la administración cíclica o continua de la NP produce el mismo balance nitrogenado y un similar metabolismo de HC y oxidación de AG durante la infusión de la NP, sin encontrar tampoco diferencias en el consumo energético(76). Con la administración ciclada de la NP en la pausa tras la infusión de nutrición, el metabolismo de los HC disminuye, aumentando la oxidación de AG con una disminución del cociente respiratorio de calorías no nitrogenadas. Así, este cociente es mayor de uno durante la infusión de la NP con lipogénesis, y menor de uno durante la pausa en la que se produce lipólisis. Aunque el consumo energético a lo largo de 24 horas sea similar con los dos métodos de administración de la NP, con la administración ciclada aumenta durante el período de infusión, disminuyendo durante la pausa, y sin embargo, con la administración continua se mantiene constante durante todo el día(77). También está descrito que los niveles de hormonas contrareguladoras (glucagón, cortisol y hormona de crecimiento) son similares, independientemente del método de administración empleado(78). También se ha descrito desmineralización ósea con el uso de la NPP, con mayor excreción de calcio con la NP administrada de forma cíclica que con la administrada de modo continuo, sugiriendo que quizá el ciclado puede asociarse a mayor balance negativo de calcio, y por tanto, mayor riesgo de desmineralización ósea(79), aunque la bibliografía sobre este tema es limitada.

Así mismo, está descrito fallo renal con la NPP, pero no está demostrado qué papel tiene el ciclado en el daño renal. En un estudio que recogieron 17 pacientes con edades comprendidas entre los 4 y 24 años con NPP administrada de forma ciclada, se estudiaron marcadores de daño renal, encontrando que en 6 pacientes hubo disminución del aclaramiento renal (en uno de ellos grave con menos de 40 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) pero sin poder asociar este daño a la mayor duración de la NP ciclada(80).

Los efectos secundarios más frecuentes cuando se emplea el método de ciclado para administrar la NP son la hipoglucemia y la hiperglucemia con cese y reinicio de forma brusca de la NP(76). Aunque en adultos se han descrito disminución transitoria de la glucosa asintomática en la primera hora tras discontinuar la administración de la NP(78), en un artículo más reciente del año 2000 publicado por Nirula y colaboradores, demostraron que la disminución progresiva o el cese brusco de la NP en adultos no presenta diferencias en cuanto a niveles de glucosa, y ninguna de las dos formas de realizar el ciclado se asocia a hipoglucemia sintomática por lo que concluyeron que en adultos no es necesario realizar un descenso y aumento progresivos hasta la pausa(81). Además, en adultos, ya estaban descritos niveles similares de glucosa, insulina, hormonas contrareguladoras y catecolaminas con la disminución progresiva o el cese brusco de administración de la NP durante el ciclado(82). Como ya hemos comentado, en niños menores de tres años la disminución brusca de la NP se asocia a mayor porcentaje de hipoglucemia que el descenso progresivo de aportes de glucosa (55% de hipoglucemia vs 20%)(74). Sin embargo, en un estudio publicado por Werlin y colaboradores en niños mayores de dos años, los autores no hallaron hipoglucemia clínica ni bioquímica con la suspensión brusca de la NP, concluyendo que el descenso brusco de la NP es seguro en estos pacientes(83). Se postula que la hipoglucemia es más frecuente en pacientes de menor edad, por la inmadurez en su sistema enzimático para realizar gluconeogénesis y glucogenolisis, por la disminución en las reservas de glucosa y por la mayor demanda energética en forma de HC(84).

Para intentar llevar a cabo el método de administración de forma ciclada de la NP, otro aspecto relevante, es cuando iniciarlo para poder prevenir las alteraciones hepáticas asociadas al uso de la NP. Parece, que realizarlo de una forma precoz está asociado a reversión o menor desarrollo de PNALD. En un estudio prospectivo de Hwang y colaboradores en adolescentes y adultos, se comenzó el ciclado de la NP en 3 momentos distintos de menor a mayor nivel de bilirrubina en sangre de los pacientes, y se comparó un grupo en el que la NP se administró de forma ciclada con otro de las mismas características en el que la NP se infundió de modo continuo durante 24 horas. Los resultados mostraron que los pacientes con valores de bilirrubina aumentados en un nivel leve o moderado, en los que la NP no fue ciclada, tuvieron un mayor aumento de BT, BD, FA y transaminasas, junto a disminución significativa de la albúmina. Sin embargo, en los pacientes con los niveles más altos de bilirrubina, la pauta de administración ciclada de la NP no demostró beneficio alguno. Concluyeron que el ciclado precoz puede prevenir el deterioro de la función hepática en los pacientes con ictericia prolongada y necesidad de NPP(64). Más recientemente Nghiem-Rao y colaboradores realizaron un estudio retrospectivo de 5 años de duración, publicado en febrero de 2015, comparando aquellos RNPT que habían recibido NP ciclada de forma profiláctica o una vez establecida la colestasis ( $BD > 2$  mg/dL), es decir a modo terapéutico. Los neonatos del grupo de administración profiláctica eran significativamente de menor EG al nacimiento y menor EG corregida, y habían recibido lípidos con una mayor media de gr/Kg de peso de forma significativa, factores todos ellos relacionados con el aumento de la incidencia de CANP. Objetivaron que el modo de administración ciclada, se asociaba a una incidencia significativamente menor de hiperbilirrubinemia, un menor valor máximo de bilirrubina conjugada y un menor valor de BD al alta. Aquellos neonatos en los que se le administró la NP ciclada de forma profiláctica pasaron de tener una BD media de 0,6 a 1,15 mg/dL previa a la inclusión en el estudio y una vez que este finalizaba. Los RN a los que se les administró la NP ciclada una vez que habían desarrollado CANP presentaron una BD media de 4,4 mg/dL que disminuyó a 3,4 mg/dL tras finalizar el estudio. Este cambio dentro de los dos grupos fue estadísticamente significativo. No hubo diferencias significativas en cuanto a la incidencia de efectos adversos del modo de administración ciclada de la NP (hipo e hiperglucemia) entre ambos grupos(68).

En resumen, el ciclado de la NP consiste en administrar el volumen total de nutrición en menos de 24 horas. En niños no está bien descrito el método a emplear para realizarlo, aunque recientemente se ha publicado una guía, utilizada en nuestro estudio, en la que se administra el volumen exacto, y por tanto las calorías y nutrientes que el paciente necesita. Tampoco está bien descrito en estos pacientes cuando iniciar el ciclado de la NP, aunque parece que realizarlo de forma precoz se asocia a reversión o menor desarrollo de CANPP. Más conocidos son los efectos secundarios de la administración cíclica de la NP, siendo los más frecuentes la hipoglucemia y la hiperglucemia con el cese y la reintroducción brusca de la NP descrito en pacientes pediátricos.

### **Situación actual**

Son pocas las publicaciones que hagan referencia al ciclado de la NP como prevención o tratamiento de la colestasis en pacientes pediátricos. El uso del método de administración ciclada para normalizar la hiperbilirrubinemia en neonatos fue descrito por primera vez en 1979(85), pero posteriormente solamente existen en la literatura cinco publicaciones que se refieran al uso del ciclado de la NP en RN.

En 1990 Takehara y colaboradores, realizaron un ciclado de NP profiláctico durante 12 horas al día en períodos de pausa-reinfusión de 4 horas, en 10 RN de pesos entre 1868 y 3500 gr, que se habían sometido a una cirugía intestinal. En ninguno de ellos se objetivó aumento significativo de transaminasas séricas (GOT y GPT) y solamente un paciente tuvo aumento de la BD, obteniendo además un buen soporte nutricional de los pacientes. Los autores compararon este grupo de RN con una cohorte histórica, y observaron que un 18% de los pacientes del grupo control presentaba un aumento de la BD, un 61% de ellos un aumento de la GOT y un 46% de los mismos un aumento de la GPT. Los autores sugirieron, ante estos resultados, que la NP administrada de forma ciclada puede prevenir contra la disfunción hepática asociada a la NP, comparando con aquella administrada de forma continua(86).

En el 1994 Collier y colaboradores publicaron un artículo con una serie de 10 casos de RN (9 de ellos con malformaciones gastrointestinales y uno con NEC), que presentaban colestasis asociada a NPP, en el que observaron disminución de las cifras de BD en 8 de los 10 pacientes con la administración ciclada de la NP, con un máximo de 6 horas de pausa. Además la administración ciclada de la NP (según una guía basada en la experiencia de los autores), fue bien tolerada por estos pacientes sin hipoglucemia, hiperglucemia de rebote con el reinicio de la NP ni glucosuria(66).

Aaron J Jensen y colaboradores publicaron en 2009 un estudio retrospectivo en RN diagnosticados de gastrosquisis, en el que comparaban el beneficio de administrar la NP de forma ciclada (36 RN incluidos) frente a la continua (72 RN en el grupo control). Estos autores objetivaron una reducción del 50% de la hiperbilirrubinemia en aquellos pacientes a los que se les había administrado la NP de forma ciclada, y concluyeron que el ciclado de la NP puede estar asociado a disminución de la incidencia de colestasis o quizás a un retraso de su aparición. Sus autores reflexionan sobre la necesidad de realizar estudios prospectivos, aleatorizados y randomizados en pacientes pediátricos y neonatales, sobre los potenciales beneficios y efectos del ciclado de la NP para poder aplicárselos a los mismos de forma generalizada(65).

Hasta el 2012 no se publicó en RN el primer estudio randomizado prospectivo que intentó demostrar la eficacia de la administración de NP ciclada precoz para disminuir la incidencia de colestasis asociada. En este estudio publicado por Salvador y colaboradores, se incluyeron 70 RNPT (34 en el grupo de ciclado) de entre 22 y 30 semanas de EG menores de 1250 gramos. Los grupos fueron comparables entre sí en cuanto a duración de NP, días de nutrición mixta e incidencia de sepsis tardía probada. No encontraron diferencias entre el desarrollo de colestasis entre el grupo con NP administrada de forma continua y aquella administrada de forma ciclada. En ambos grupos la mayor incidencia de colestasis se dio en aquellos pacientes con menor EG, peso al nacimiento y test de APGAR, y mayor puntuación en el índice de CRIB II. Hallaron como factores independientes para el desarrollo de colestasis el desarrollo de displasia broncopulmonar, la duración de la NP y los días hasta NE exclusiva(67).

En este estudio solo hay incluidos pacientes prematuros, y no encontramos en la literatura ningún estudio prospectivo que compare NP administrada de forma continua y ciclada e incluya neonatos nacidos a término.

Como hemos comentado, en 2015 Nghiem-Rao y colaboradores realizaron un estudio en RNPT con pacientes incluidos desde la 26,5 hasta las 36 semanas de EG, comparando la administración de NP de forma ciclada de forma profiláctica (antes de que apareciera colestasis) y de forma terapéutica (una vez desarrollada CANP). Por definición, el 100% de los RN en el grupo de NP ciclada terapéutica desarrollaron colestasis durante su ingreso y un 57% la desarrollaron en el grupo de administración ciclada de forma profiláctica, siendo esta diferencia estadísticamente significativa. Estos autores sin embargo, a diferencia de Salvador y colaboradores, objetivaron que el modo de administración cíclica de la NP se asocia a una incidencia significativamente menor de hiperbilirrubinemia, un menor valor máximo de bilirrubina conjugada y un menor valor de BD al alta.

En resumen, en la literatura existen pocas publicaciones en RN que hagan referencia al método de administración ciclada de la NP. Encontramos dos series de casos donde se objetivó con el uso de la NP ciclada una prevención del desarrollo de CANP y una disminución de la misma una vez establecida, respectivamente. Dos estudios compararon la administración de forma continua con el uso de la NP administrada de forma cíclica obteniendo resultados dispares. El primero es retrospectivo y como hallazgos obtuvo una disminución de la incidencia de colestasis con su uso. El segundo es prospectivo randomizado en RNPT con un ciclado de forma precoz de los AA, (y no de los HC y los lípidos) y no obtuvo diferencias en cuanto la incidencia de CANP. Por último, un estudio en que se comparó la NP administrada de forma cíclica en ambos grupos, administrada de forma tardía una vez establecida la colestasis, o precoz profiláctica, demostró que la forma precoz fue más efectiva en la prevención del desarrollo de CANP.

## **JUSTIFICACIÓN Y FACTIBILIDAD**

La CANPP afecta de un 17 a un 35% de los RN que reciben NP entre los 14 y 28 días, y dos tercios de los que la duración de la NP supera los 3 meses(24). Si los RN presentan un SIC la colestasis llega a ser del 62-65%(26).

En nuestro Servicio de Neonatología una media de 110 neonatos por año precisa NPP, y de ellos 32 pacientes son diagnosticados de colestasis. Estos RN precisan tratamiento médico y una estancia hospitalaria más prolongada.

El ciclado de la NP no supone ningún coste extra, únicamente requiere un cambio en el horario de administración de la misma, es por tanto, fácilmente aplicable y si los resultados son los esperados según la literatura recogida, y la incidencia de la colestasis de los RN que precisan NPP se reduce a menos de un 15% de los mismos, podría cambiarse la administración de la NP en los RN con factores de riesgo de presentar CANP, pasando de una administración continua durante 24 horas a una ciclada.

## **HIPÓTESIS Y OBJETIVOS**



## HIPÓTESIS

- **Hipótesis NULA.** La nutrición parenteral ciclada no reduce el riesgo de colestasis asociada a la nutrición parenteral prolongada.
  
- **Hipótesis alternativa.** El ciclado de la nutrición parenteral prolongada en recién nacidos reduce la colestasis asociada a dicha técnica.
  - La disminución de la colestasis puede acortar la estancia media hospitalaria y la mortalidad asociada a fallo hepático.
  - La disminución de la alteración en el perfil lipídico, la más rápida restauración de la albuminemia y la disminución de la hiperbilirrubinemia que se producen con el ciclado de la NP, pueden mejorar el perfil nutricional de estos pacientes.

## OBJETIVOS

### Objetivo principal:

El objetivo principal de este estudio fue demostrar que el ciclado de la NP reducía de forma significativa el desarrollo de CANPP, definida como el aumento de BD más de un 50% de la bilirrubina total y/o cuando la BD fuese mayor de 1,5 mg/dL.

### Objetivos secundarios:

- Perfil hepático
- Perfil lipídico
- Albuminemia
- Incidencia de sepsis generalizada y sepsis asociada a catéter
- Tiempo de estancia media hospitalaria
- Mortalidad asociada a cada grupo de pacientes
- Desarrollo ponderoestatural durante el ingreso y a los dos años de edad cronológica

Se analizó, aparte del método de administración de NP, otros factores predisponentes que pueden influir en la aparición de colestasis en los RN con NPP, como son la prematuridad, la duración y composición de la NP, la historia nutricional incluyendo tipo de alimentación empleada, el momento de inicio de la NE y la duración de la misma, la incidencia de sepsis asociada, y el tratamiento con fármacos anticoléstáticos y su duración.

Por último, se valoró la tolerancia del método empleado para realizar el ciclado de la NP en términos de hipoglucemia durante las horas de pausa y balance hídrico por las variaciones de flujo que implica el ciclado de la NP.

## **MATERIAL Y MÉTODO**



## MATERIAL Y MÉTODO

### DISEÑO DEL ESTUDIO

**Diseño:** Estudio clínico sin fármacos prospectivo aleatorizado.

**Ámbito:** Servicio de Neonatología del Hospital General Universitario Gregorio Marañón de Madrid, España, desde el día 1 de julio de 2010 hasta el 31 de enero de 2015. Este Servicio es de nivel III C.

### Intervención:

Los sujetos incluidos en el estudio, se dividieron, para la evaluación, comparación y análisis de datos en los siguientes grupos:

- **Grupo 1:** Recién nacidos que precisaban NP más de 10 días y que a partir de esa fecha se realizaba ciclado de la NP que fueran a recibir
- **Grupo 2:** Recién nacidos que precisaban NP más de 10 días y que a partir de esa fecha se continuaba con NP total administrada en 24 horas

**Composición de la NP:** Los RN recibieron durante el período de estudio solución de aminoácidos estándar suponiendo el 10-12% del aporte calórico total (Primene® Sol. Iny. 10%, Baxter, Deerfield, Illinois), HC como dextrosa constituyendo el 55-60% del aporte calórico (Dextrosa 20% Fresenius Kabi) y al 50% (Dextrosa 50% Grifols); y mezcla de lípidos 80% aceite de oliva y 20% aceite de soja (ClinOleic® emulsión al 20%, Baxter). Además la NP contenía solución poliónica en las cantidades correspondientes según peso y necesidades, vitaminas (Infuvite® Pediatric, Baxter) y solución de oligoelementos con cobre, manganeso, selenio, flúor y yodo (Peditrace®, Fresenius Kabi, Homburg, Alemania). No se produjeron cambios en la composición de la NP durante el estudio.

**Inicio del estudio:** Momento de recogida de la primera analítica y prueba de imagen.

- **Grupo 1:** Inicio de método de administración ciclada en los RN aleatorizados con NP que se prevea prolongada (mínimo más de 10 días)
- **Grupo 2:** Recién nacidos aleatorizados que precisaban NP que se prevea prolongada (mínimo más de 10 días)

**Fin del estudio:** Los RN terminaron el estudio una vez alcanzaron NE exclusiva (mínimo 100 ml/kg/día) independientemente de la suspensión de la NP.

## SELECCIÓN DE SUJETOS

### Sujetos incluidos:

#### Criterios de inclusión:

- Todos aquellos RN ingresados que precisaron NP durante un periodo mayor de 10 días y fueron diagnosticados de patología que hizo prever la prolongación de la misma
  - NEC con resección quirúrgica que asociaba SIC<sup>1</sup> o intolerancia a nutrición enteral
  - Malformaciones gastrointestinales que requerían cirugía y asociaban en el postoperatorio SIC o intolerancia a nutrición enteral
  - Patologías con ayuno prolongado asociado
    - Quilotórax
    - Íleo meconial

#### Criterios de exclusión:

- La inestabilidad hemodinámica (definida como necesidad de volumen en bolo que exceda los 40 ml/Kg y la necesidad de soporte con fármacos inotrópicos), no fue un criterio de exclusión para el reclutamiento pero se necesitó alcanzar una situación de estabilidad hemodinámica para poder ser incluidos en el estudio
- Presencia de enfermedades o malformaciones hepáticas que cursen con colestasis
- Diagnóstico en el momento de la inclusión de conducto arterioso persistente hemodinámicamente significativo ó distrés respiratorio severo.
- Falta de autorización por parte de los padres o tutores

---

<sup>1</sup> Definición de SIC: estado malabsortivo que ocurre tras resección del 70% o más del intestino delgado por causas congénitas o adquiridas.

Para Galea y colaboradores en RN menores de 35 semanas de EG con un SIC, el límite de viabilidad sería un intestino remanente de 20 cm con válvula ileocecal íntegra, y 30 cm sin válvula íleocecal(87).

**Cálculo del tamaño muestral:** Se estimó que en el grupo control (NP administrada de forma continua) la incidencia de colestasis era entre el 25 y el 50%. Asumiendo que en el grupo de NP administrada de forma ciclada se consiguiese una reducción de al menos un 30% en términos absolutos, se necesitarían un mínimo de 42 pacientes en cada grupo (alfa=5% y beta=20%). En una fase intermedia de análisis posterior al cálculo del tamaño muestral (50 pacientes incluidos), se objetivó una disminución significativa de la CANP independiente del resto de factores de confusión, por lo que se dejó de reclutar pacientes para el estudio.

## VARIABLES

### Recogida de datos demográficos

- Sexo
- Edad gestacional al nacimiento (basada en ecografía del primer trimestre y/o fecha de última menstruación)
- Peso al nacimiento
- Edad gestacional corregida a la inclusión del estudio (basada en la EG al nacimiento sumando los días de vida)
- Días de vida a la inclusión en el estudio
- Peso a la inclusión del estudio
- Patología base por la cual precisaban NPP (NEC con resección quirúrgica, malformaciones gastrointestinales o patologías que requirieron ayuno prolongado como quilotórax o íleo meconial)

### Recogida de datos analíticos

Se recogieron los valores de BT, BD, FA y GGT para estudio de la colestasis; y de las transaminasas (GOT, GPT) para valorar afectación hepática enzimática. Se recogió el nivel de ALB y proteínas totales (PT), los TG y el colesterol total (COL) en sangre, para valorar la alteración del perfil nutricional de los pacientes.

Los valores que se consideraron patológicos fueron:

- BT mayor de 2 mg/dL
- BD mayor de un 50% de la total y/o mayor de 1,5 mg/dL.
- GOT mayor de 60 U/L, GPT mayor de 60 U/L, GGT mayor de 120 U/L.
- FA mayor de:
  - 165 U/L en recién nacidos a término
  - 200 U/L en recién nacidos de 34-37 semanas de EG
  - 250 U/L en recién nacidos entre 28-34 semanas de EG
  - 300 U/L en menores de 28 semanas de EG
- TG mayor de 150 mg/dL.
- COL mayor de 200 mg/dL
- PT menores de 4,8 g/dL
- ALB menor de 2,8 g/dL

Para recoger estos valores bioquímicos se elaboró una hoja de recogida de datos que se adjunta en el anexo. La primera analítica se obtuvo a la inclusión en el estudio. Las siguientes analíticas se realizaron de modo semanal a partir de los 7 días desde su inclusión. La última analítica se obtuvo al terminar su tratamiento con NP continua o ciclada.

### **Pruebas de imagen**

Se realizó una ecografía abdominal para valorar la ecoestructura hepática al inicio del estudio, y al finalizar tratamiento. Si la ecografía inicial estaba alterada se realizaba ecografía hepática quincenalmente hasta finalizar el estudio.

### **Recogida de datos relacionados con la nutrición recibida durante el ingreso**

- Tipo de alimentación enteral recibida por los RN:
  - Lactancia materna (LM)
  - Lactancia artificial (LA)
  - Ambas

- Días totales con NP durante el ingreso:
  - En los pacientes del grupo de administración ciclada días de NP durante el ingreso y días de NP ciclada
- Aportes máximos de nutrientes aportados por la NP (AA, HC y lípidos en gr/Kg)
- Edad gestacional corregida, días de vida y peso al inicio de la NE
- Días totales con nutrición enteral y parenteral administrada simultáneamente
- Días de NE totales recibidos durante el ingreso (NE mientras se administraba conjuntamente con la NP y NE exclusiva)

#### **Recogida de factores de confusión/mortalidad asociada**

- Incidencia de sepsis nosocomial con hemocultivo positivo (hospitalaria con más de 72 horas de vida)
- Incidencia de SAC con hemocultivo y cultivo de catéter positivo por el que se está recibiendo la NP para el mismo germen
- Tratamiento concomitante con fármacos anticoléstaticos y días de duración del tratamiento
  - Ácido ursodesoxicólico
  - Fenobarbital
- Días de estancia media hospitalaria
- Mortalidad de los pacientes en cada grupo de administración de la NP
- Mortalidad de los pacientes según niveles de BD alcanzados al finalizar el estudio
  - Primer grupo: BD < 5 mg/dL
  - Segundo grupo: BD entre 5 y 10 mg/dL
  - Tercer grupo: BD > 10 mg/dL.

**Recogida de datos relacionados con el estado nutricional**

- Peso cada 48 horas y talla y perímetro cefálico semanales durante el tiempo en que los pacientes se encontraban incluidos en el estudio.
- Datos de desarrollo ponderoestatural (PE), peso y talla, a los dos años de edad cronológica o última consulta en el supuesto de que no hayan cumplido los dos años. Referencias de percentil según Tabla de Instituto de Investigación sobre el crecimiento y desarrollo. Fundación F. Orbegozo<sup>2</sup>.
  - Se excluye el PC que puede estar influido por otras muchas causas.
  - Para considerar desarrollo PE > p10 ambos valores (peso y talla) deben encontrarse por encima de este percentil.

---

<sup>2</sup> Estudio longitudinal de crecimiento . Curvas de 0 a 18 años. M. Hernández, J. Castellet, J.L. Narvaiza, J.M. Rincón, I. Ruiz, E. Sánchez, B. Sobradillo y A. Zurimendii.

## MÉTODO DE CICLADO

### Modelo de Ciclado de Nutrición Parenteral

El modelo de ciclado de NP se elaboró siguiendo la guía práctica que propuso Chris Longhurst y colaboradores en 2003(73). Esta guía se basa en dos supuestos: que el paciente reciba el volumen y por tanto los nutrientes y calorías exactas que calculamos que precisa; y que se realice un descenso progresivo hasta introducir las horas en las que no se va a administrar la NP, y un aumento hasta volver a comenzar con la NP de forma escalonada, para mejorar su tolerancia.

El supuesto que nos va a dar la fórmula matemática para calcular el método de ciclado que vamos a emplear se basa en que el volumen será repartido entre un flujo basal la hora previa y posterior a la pausa, el doble del flujo basal entre la penúltima hora previa y posterior a la pausa, y 4 veces el flujo basal el resto de las horas en las que no se esté ciclando la NP.

$$V = 1F + 2F + 4F(T-4) + 2F + 1F$$

Si queremos hallar el flujo basal (F) tenemos que realizar la siguiente ecuación:

$$6F + 4F(T-4) = V$$

$$6F + 4FT - 16F = V$$

$$4FT - 10F = V$$

$$F(4T - 10) = V$$

$$F = V / (4T - 10)$$

Donde V= volumen total de NP calculado, F=flujo basal, T=total de horas que se va a administrar la NP

Así el flujo basal tras el cual podemos calcular la guía del ciclado de la NP, independientemente de las horas de pausa que queramos hacer, lo obtuvimos de dividir el volumen total de NP que queremos que reciba el paciente, entre cuatro veces el número de horas en que la NP va a ser administrada menos 10.

Un ejemplo sería un RNPT de 32 semanas de EG y PRN 2000 gr. El volumen total (V) de NP que vamos administrar es de 120ml/Kg y el tiempo (T) para administrar ese volumen son 22 horas. Así tenemos que:

$$\text{Flujo basal (F)} = 240 / (4 \times 22) - 10 = 3,1 \text{ ml/h}$$

Este sería el flujo basal que pondríamos la hora previa y posterior a la pausa.

El doble a este flujo sería el que programaríamos para la penúltima hora anterior y posterior a la pausa:  $2F = 3 \times 2 = 6,2 \text{ ml/hora}$

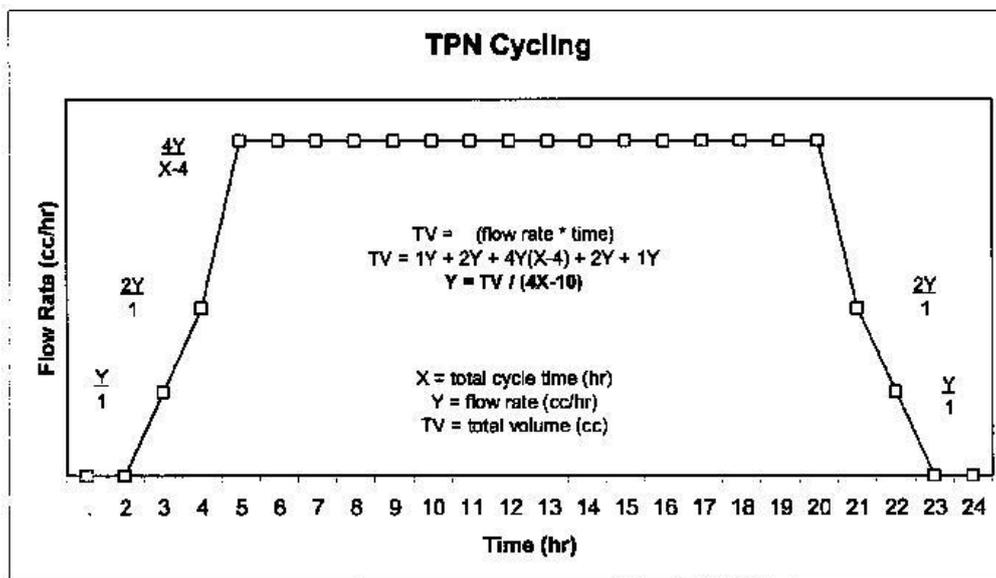
Y cuatro veces este flujo es el que programaríamos para el resto de horas:

$$4F = 3,2 \times 4 = 12,4 \text{ ml/hora}$$

**Tabla 3.** Ejemplo de método de ciclado

	Ritmo NP
0-12 h	(4F) 12,4 mL/h
13 h	(2F) 6,2 mL/h
14 h	(F) 3,1 mL/h
15 h	PAUSA
16 h	PAUSA
17 h	(F) 3,1 mL/h
18 h	(2F) 6,2 mL/h
19-24 h	(4F) 12,4 mL/h

RNPT de 32 semanas de EG y 2 Kg de peso al que se le va a portar un volumen de 120 mL/kg. NP: nutrición parenteral, F: flujo basal, mL: mililitros



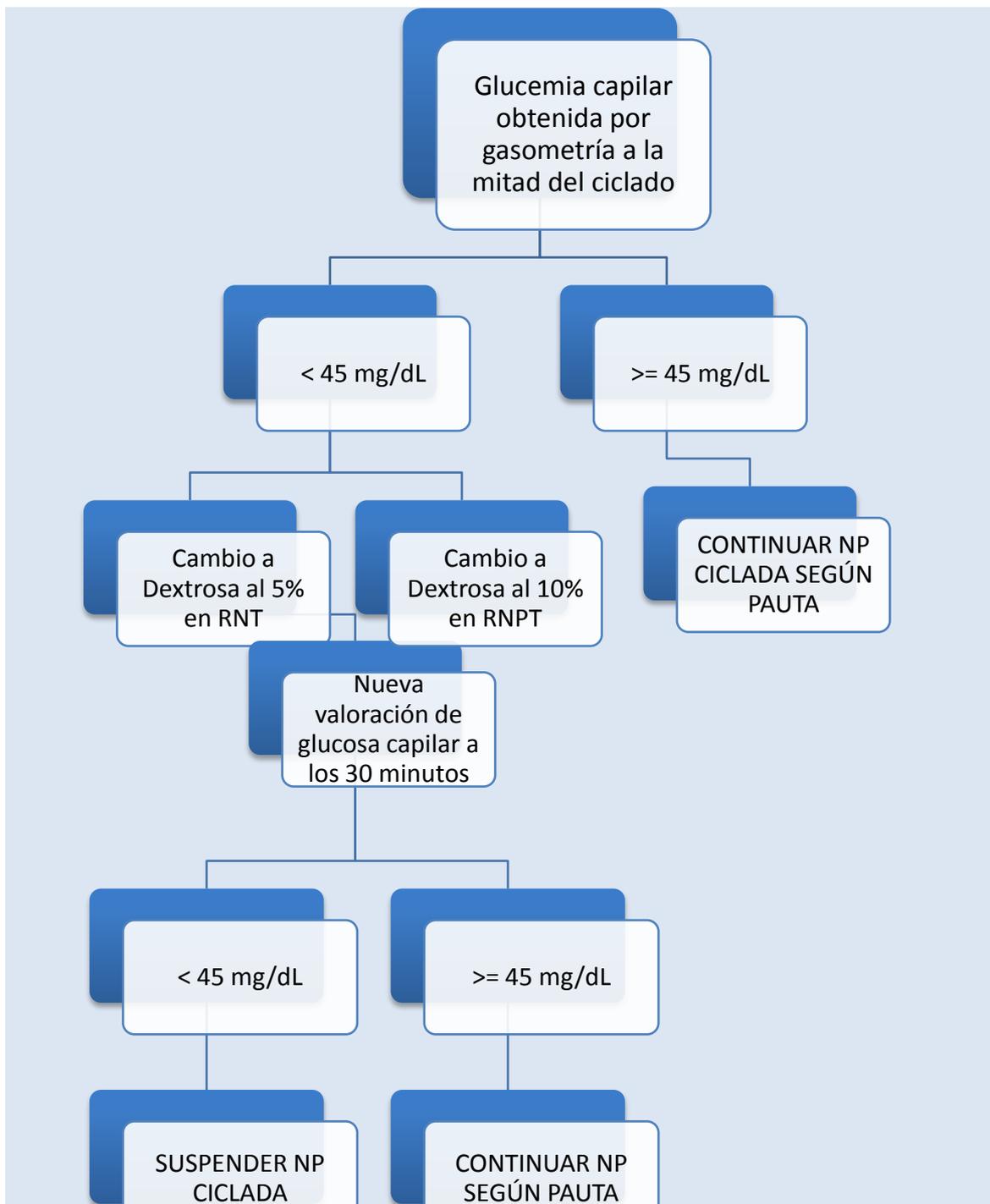
**Figura 1.** Modelo para el ciclado de la NP. Flujo en ml/hora en función del tiempo si la NP se administrara en 22 horas y se deja 2 horas de pausa. Extraído del artículo: *A practical guideline for calculating parenteral nutrition cycles.* Long Hurst et al. *Nut Clin Pract Off Publ Am Soc Parenter Enter Nutr.* 2003 Dec; 18(6):517-20.

### **Tolerancia del ciclado de la nutrición parenteral**

Establecimos, al revisar la literatura sobre las guías publicadas, que el primer día se dejara de administrar la NP una hora, y se fuera aumentando progresivamente una hora cada día las horas de cese de infusión de NP, hasta un máximo de 6 horas en los RNT  $\geq$  37 semanas, y de 4 horas en los RNPT  $<$  37 semanas de EG según tolerancia. Se recogieron los valores de glucemia de los pacientes a mitad de las horas de pausa en las que no se administraba la NP para valorar hipoglucemia durante este período.

Basándonos en el mayor riesgo de hipoglucemia en los pacientes prematuros, establecimos que durante las horas de cese de administración de NP se mantuviera sueroterapia a 2 ml/hora con cristaloides en los RNT  $\geq$  37 semanas EG; y dextrosa al 5% en los RNPT  $<$  37 semanas para fluidoterapia de mantenimiento de la vía central por la que se infundía la NP. Si los RNPT incluidos realizaban una hipoglucemia asintomática, se cambiaba fluidoterapia durante el tiempo de pausa por dextrosa al 10%. Si los pacientes que realizaban la hipoglucemia eran neonatos a término se cambiaba sueroterapia por dextrosa al 5%. Si con el cambio de sueroterapia, volvían a presentar hipoglucemia se suspendía el ciclado y se pasaba a administrar la NP de forma continua. Durante las horas de cese de administración de la NP los RNT no recibieron aportes de aminoácidos, glucosa ni lípidos; y los RNPT no recibieron aportes de aminoácidos y lípidos, recibiendo una mínima cantidad de glucosa

Así mismo se controló la diuresis de forma horaria, para valorar si las alteraciones del ritmo de la NP al realizar el ciclado pudiesen influir en el balance hídrico en los RN, sobre todo en aquellos prematuros o con alteración de la función renal.



**Figura 2.** Valoración de la hipoglucemia según la guía usada para realizar la NP ciclada en nuestro estudio

**ASPECTOS ÉTICO-LEGALES:**

El ensayo cumple con las normas de la buena práctica clínica, la declaración de Helsinki, consentimiento informado, garantía de confidencialidad y ley de protección de datos (15/1999, 13 de Diciembre).

El aspecto legal está respaldado por la firma del consentimiento informado a las madres, padres o representantes legales de los recién nacidos según protocolo del Comité de Ética de este Centro. El consentimiento informado se adjunta en un anexo.

El estudio ha sido aprobado por el Comité de Ética e Investigación Clínica (CEIC) del Hospital General Universitario Gregorio Marañón

## **EVALUACIÓN Y PROCESAMIENTO ESTADÍSTICO DE LOS DATOS**

Los resultados de las variables continuas se muestrearon mediante su mediana y rango intercuartílico (percentil 25; percentil 75) por tener una distribución no normal. El análisis de normalidad se estudió con la prueba de Kolmogorov-Sminov. Para las variables categóricas, los resultados se muestrearon en frecuencias y porcentajes.

Los resultados se estratificaron en dos grupos según su EG: los menores de 37 semanas de EG (RNPT) y los mayores o iguales a 37 semanas (RNT) y los menores de 32 semanas de EG y los mayores o igual a 32 semanas.

Los pacientes se adjudicaron a cada grupo de una forma aleatorizada mediante EPIDAT 3.1

Para estudiar la diferencias de medias entre 2 o más grupos se utilizaron pruebas no paramétricas (Mann-Whitney) por tener una distribución no normal de las variables recogidas. La asociación entre variables cualitativas, se han estudiado mediante la prueba ji-cuadrado de Pearson o exacta de Fisher en el caso de tener categorías con proporciones de frecuencias esperadas inferiores al 5%.

Se realizó un análisis de regresión logística multivariante con un enfoque explicativo para determinar la asociación entre CANP y método de administración de la NP, ajustando esta asociación por EG al nacimiento e incluyendo las variables que actúan como factores de confusión: tratamiento con fármacos anticoléstaticos (FNB y UDCA), días totales de NP, días de NE y NP, días totales de NE, incidencia de sepsis y SAC. Para medir la fuerza de la asociación, se calcularon los odds ratios con sus correspondientes intervalos de confianza.

El análisis estadístico se realizó con el programa IBM SPSS Statistics for Windows, Versión 21.0. Armonk, NY: IBM Corp. Una p menor o igual a 0,05 se considera estadísticamente significativa.

## **RESULTADOS**



## RESULTADOS

### CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS Y CLÍNICAS

Fueron incluidos en el estudio 50 pacientes, 24 (48%) aleatorizados al grupo de tratamiento de NP ciclada y 26 (52%) al grupo de administración de forma continua. En principio el número necesario de pacientes para demostrar disminución de la incidencia de CANP según la incidencia de casos en nuestro servicio, era de 42 pacientes por grupo, pero al encontrar resultados estadísticamente significativos a favor de la disminución de la colestasis con el uso de la NP ciclada de forma precoz no se incluyeron más pacientes.

En la **Tabla 4** se resumen los principales datos demográficos y clínicos de los RN incluidos en el estudio, de modo global y separado por grupo de aleatorización en el estudio. Los valores continuos se muestran como mediana y entre paréntesis el percentil 25 y 75. Los discontinuos como número y porcentaje.

Los grupos de estudio fueron homogéneos entre sí, sin encontrar diferencias significativas en la EG y el peso al nacimiento, la EG corregida, los días de edad cronológica y el peso a la entrada en el estudio, y la distribución por sexo de los RN. El porcentaje de niños prematuros menores de 37 semanas de EG fue del 74% y de menores de 32 semanas del 60%, siendo similar en ambos grupos sin diferencias significativas.

La patología más frecuente por la que los RN incluidos precisaron una NPP fue la NEC. La distribución entre las patologías que motivaron la inclusión en el estudio entre los dos grupos de administración de NP fue similar, siendo la patología más frecuente en ambos grupos la NEC. En el grupo de administración continua la NEC supuso la mitad de los pacientes incluidos (54%) mientras que en el grupo a estudio fue un tercio de los reclutados (33%) sin tener esta diferencia significación estadística. Los tres diagnósticos más frecuentes en el grupo de administración de forma ciclada fueron la NEC seguida de la atresia intestinal y el quilotórax, mientras que en el grupo de administración continua, a la NEC le siguió en frecuencia la gastrosquisis y el quilotórax en la misma proporción, sin encontrar diferencias significativas entre ambos grupos.

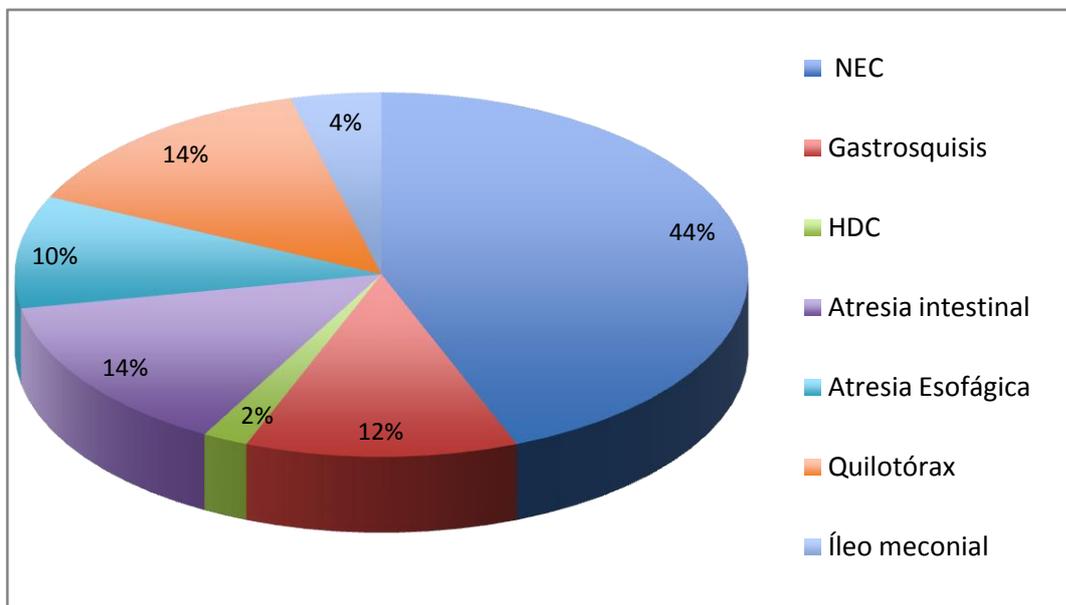
**Tabla 4.** Características demográficas y clínicas por grupos de estudio

	<i>Total</i>	<i>NP ciclada</i>	<i>NP continua</i>	<i>p</i>
<i>D. Demográficos</i>				
Nº pacientes	50	24	26	
EG nacimiento	29,7(27,6-37)	30,6(26,9-37,8)	29,4(27,8-34,2)	0,8
PRN	1200(957-2630)	1420(965-3067)	1140(930,237)	0,39
EG inclusión	35,5(32,5,40)	38,3(32,5-40,9)	34,9(32,5-37,8)	0,25
Días inclusión	23,5(13-44,5)	19,5(13,3-49,5)	27,5(13-37,3)	0,85
Peso inclusión	2000(1320-2765)	2385(1447-3267)	1700(1225-2465)	0,11
RNPT < 37 EG	37(74)	16(66,6)	21(80,8)	0,26
RNPT ≥ 37 EG	13(26)	8(33,3)	5(19,2)	0,41
RNPT < 32 EG	30(60)	14(58)	16 (61,5)	0,82
RNPT ≥ 32 EG	20(40)	10(42)	10(38,5)	0,95
Sexo varón	28(56)	15(62,5)	13 (50)	0,37
<i>Diagnósticos</i>				
NEC	22(44)	8(33,3)	14(53,8)	0,24
Atresia intestinal	7(14)	5(20,8)	2(7,7)	0,35
Quilotórax	7(14)	4(16,7)	3(11,5)	0,91
Gastrosquisis	6(12)	3(12,5)	3(11,5)	0,74
Atresia esofágica	5(10)	3(12,5)	2(7,7)	0,92
Íleo meconial	2(4)	0(0)	2(7,7)	0,51
HDC	1(2)	1(4,2)	0(0)	0,97

NP: nutrición parenteral, Nº: número, EG: edad gestacional, PRN: peso recién nacido, RNPT: recién nacido pretérmino, NEC: enterocolitis necrotizante, HDC: hernia diafragmática congénita

La menor EG al nacimiento fue de 24+3 y 24+6 en el grupo de administración ciclada y continua respectivamente, y la mayor EG de 40+4 y 41+3 semanas, en el grupo de NP ciclada y NP continua respectivamente. A la inclusión, la menor EG en el grupo de administración ciclada fue de 28+2 semanas vs. 28+4 semanas en el grupo de NP continua, siendo la mayor EG en ambos grupos de 43+3 y 46+4 respectivamente. La mediana de EG en los menores de 37 semanas fue de 28 semanas de EG y la de los mayores o igual a 37 semanas de 38 semanas de EG.

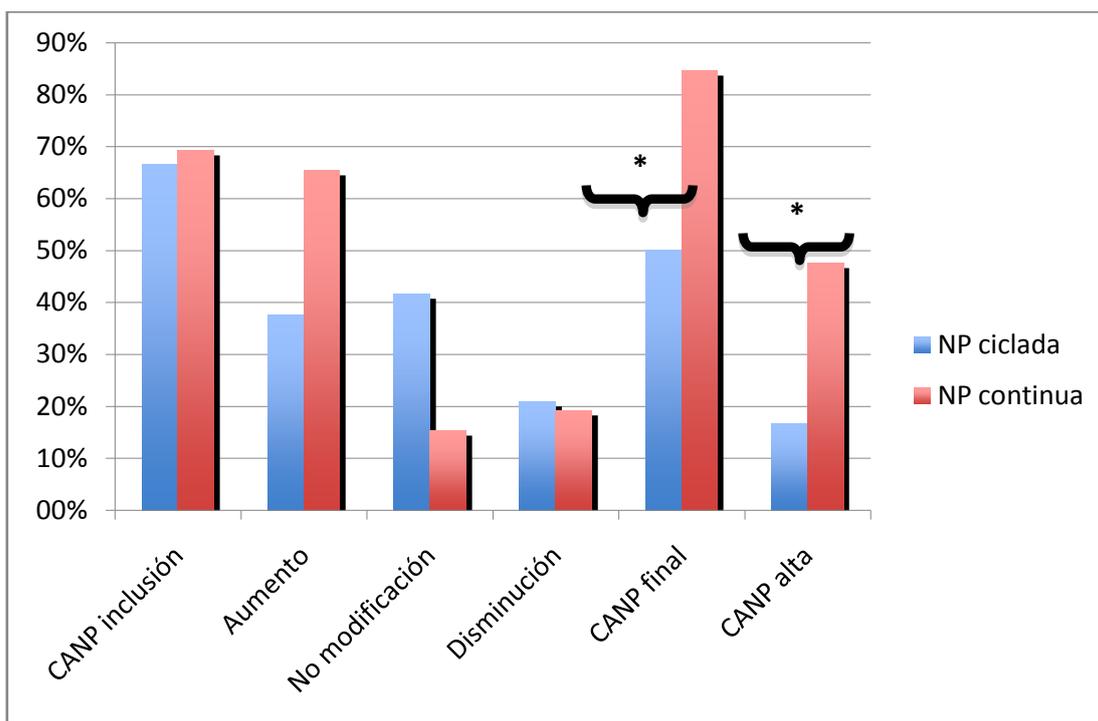
En el **Gráfico 1** se muestra la distribución de las patologías que motivaron la necesidad de NPP en los neonatos incluidos. La más frecuente en nuestro estudio fue la NEC, seguida de la atresia intestinal y el quilotórax en la misma proporción.



**Gráfico 1.** Distribución de los pacientes incluidos según la patología que motivo la necesidad de nutrición parenteral prolongada. NEC: enterocolitis necrotizante, HDC: hernia diafragmática congénita

## EVOLUCIÓN DE LA CANP POR GRUPOS DE INCLUSIÓN

En el **Gráfico 2** y la **Tabla 5** se muestra el porcentaje de RN que desarrollaron CANP en nuestro estudio según la NP se les haya administrado de forma ciclada o continua. La colestasis (BD mayor de 1,5 mg/dL o mayor del 50% de la BT) fue similar en ambos grupos al inicio del estudio, del 66,7% en el grupo de NP ciclada frente al 69,2% en el grupo con NP continua. En la evolución, el porcentaje de RN con aumento de las cifras de BD fue de un 65% en el grupo control de administración continua de la NP frente al 37% de los pacientes en los que se les administró NP de forma ciclada. Así mismo, en el grupo de NP continua el porcentaje del total de RN incluidos en el estudio que permaneció con BD similares fue menor que en el grupo de NP ciclada (15,1 vs 44,7 %), siendo la CANP al finalizar el estudio y al alta significativamente menor en el grupo de administración de NP de forma ciclada con respecto a la NP continua, de 50 vs. 84,6%, y del 47,6 vs. 16,7% respectivamente.



**Gráfico 2.** Resultados de evolución de la colestasis por grupos de inclusión  
NP: nutrición parenteral, CANP: colestasis asociada a nutrición parenteral.

\*: La diferencia de colestasis al final del estudio y al alta fue estadísticamente significativa (p=0,009 y p =0,041 respectivamente)

**Tabla 5.** Evolución de la colestasis dependiendo si la NP ha sido administrada de forma continua o ciclada

	NP ciclada	NP continua	p
	n=24	n=26	
CANP inclusión, n(%)	16(66,7)	18(69,2)	0,85
No CANP inclusión, n(%)	8(33,3)	8(30,8)	0,91
Aumento BD, n(%)	9(37,5)	17(65,4)	0,09
No modificación, n(%)	10(41,7)	4(15,4)	0,08
Disminución BD, n(%)	5(20,8)	5(19,2)	0,83
CANP final, n(%)	12(50,0)	22(84,6)	0,009
	n=18	n=21	
CANP alta, n(%)	3(16,7)	10(47,6)	0,041
No CANP alta, n(%)	15(83,3)	11(52,4)	0,089

NP: nutrición parenteral, CANP: colestasis asociada a nutrición parenteral, BD: bilirrubina directa

En la **Tabla 6** se muestra la evolución de la CANP en los pacientes del estudio desglosando por momento de la aparición de la colestasis en los RN incluidos. De manera global, el número de pacientes que desarrolló CANP al final del estudio fue significativamente menor en el grupo de la NP ciclada que en el grupo de NP continua (12 de 24 vs 22 de 26). Si analizamos por separado los RN que presentaban al inicio CANP, o que la desarrollaron posteriormente, objetivamos que de los 24 pacientes del grupo de administración ciclada, 16 presentaban colestasis a la inclusión en el estudio, y 5 de ellos quedaron sin colestasis al finalizar el estudio, mientras que de los 26 RN aleatorizados al grupo de administración continua, 18 presentaban CANP desde el comienzo y sólo en 1 paciente finalmente se resolvió la colestasis. De los que no presentaban CANP al inicio del estudio, 7 de los 8 pacientes incluidos en el grupo a estudio de administración ciclada quedaron sin colestasis, mientras que 3 de los 8 pacientes del grupo de administración continua finalizaron el estudio sin presentar CANP.

**Tabla 6.** Evolución de la colestasis en ambos grupos dependiendo del momento del desarrollo de la CANP

		<i>NP ciclada</i> (n= 24)	<i>NP continua</i> (n=26)	<i>Total</i> (n=50)	<i>p</i>
<i>CANP final,</i> <i>n(%)</i>	<i>Total</i>	12(50,0)	22(84,6)	34(68)	0,015
<i>No CANP final,</i> <i>n(%)</i>	<i>Total</i>	12(50,0)	4(15,4)	16(32)	
<i>CANP</i> <i>inclusión, n(%)</i>	<i>Total</i>	16(66,7)	18(69,2)	34(68)	0,85
	<i>CANP final,</i> <i>n (%)</i>	11(68,8)	17(94,4)	28(82,4)	0,078
	<i>No CANP final,</i> <i>n (%)</i>	5(31,3)	1(5,6)	6(17,6)	
<i>No CANP</i> <i>inclusión, n(%)</i>	<i>Total</i>	8(33,3)	8(30,8)	16(32)	0,91
	<i>CANP final,</i> <i>n (%)</i>	1(12,5)	5(62,5)	6(37,5)	0,119
	<i>No CANP final,</i> <i>n (%)</i>	7(87,5)	3(37,5)	10(62,5)	

NP: nutrición parenteral, CANP: colestasis asociada a nutrición parenteral.

## EVOLUCIÓN DE LA CANP POR GRUPOS DE INCLUSIÓN Y EG

### Menores o mayores o igual a 37 semanas

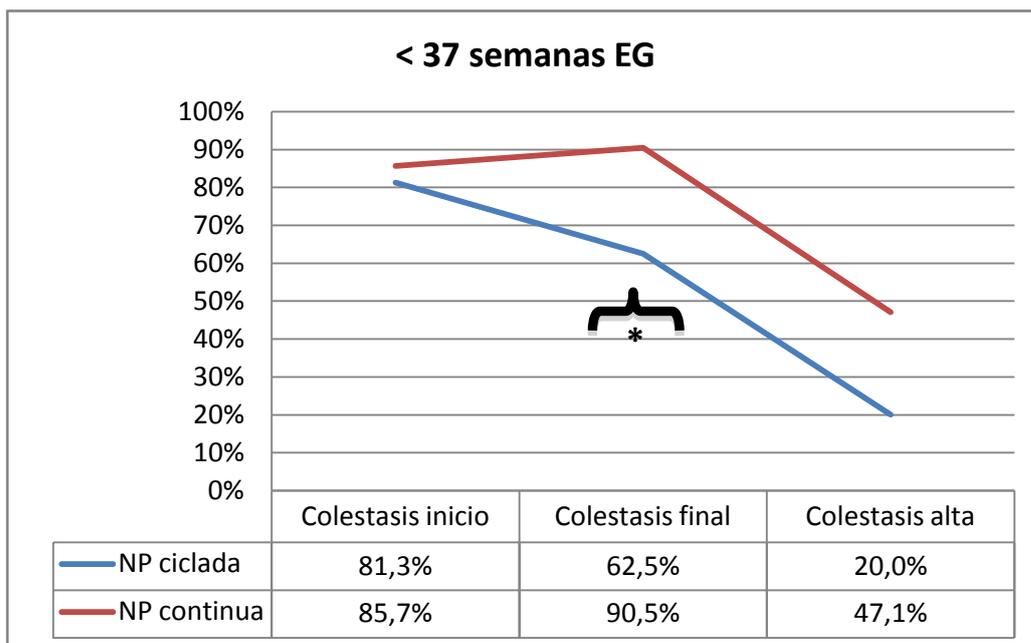
En el **Gráfico 3** se muestra el porcentaje de RN que desarrollaron CANP según la NP se les administró de forma ciclada o continua en los menores de 37 semanas de EG incluidos. Objetivamos que la CANP es similar en ambos grupos a la entrada en el estudio (81% en el grupo de NP ciclada vs. 86% en el grupo de NP continua), con un menor porcentaje significativo de RN con desarrollo de colestasis al finalizar el mismo en el grupo de administración ciclada (62,5% vs. 92,5%), que se mantiene al alta (20 vs 47,1%), no siendo significativa la diferencia al alta. En el **Gráfico 4** se muestra el porcentaje de RN con una EG igual o mayor a 37 semanas con colestasis según la NP se les haya administrado de forma ciclada o continua. No encontramos CANP a la inclusión en el estudio en el grupo de administración continua 0% vs. 38% en el grupo de NP ciclada, descendiendo sin embargo en la evolución el porcentaje de RN que desarrollaron CANP en el grupo de administración ciclada, y aumentando en el de administración de la NP de forma continua, con un porcentaje de 12,5% vs 50% de colestasis al alta respectivamente, sin ser estos resultados significativos.

En la **Tabla 7** se muestran estos resultados con el número de pacientes en cada grupo y la significación estadística. La CANP al alta en los dos grupos sólo está recogida de los RN que no han fallecido.

**Tabla 7.** Evolución de la colestasis en ambos grupos dependiendo de que su EG al nacimiento este por debajo o igual o por encima de 37 semanas

	<i>NP ciclada</i>	<i>NP continua</i>	<i>p</i>
<b>&lt; 37 semanas</b>			
<i>CANP inclusión, n(%)</i>	16(66,6)	21(80,8)	0,26
<i>CANP final, n(%)</i>	13(81,3)	18(85,7)	0,72
	10(62,5)	19(90,5)	0,04
	n=10	n=17	
<i>CANP alta, n(%)</i>	2(20)	8(47,1)	0,160
<i>No CANP alta, n(%)</i>	8(80)	9(52,9)	0,32
<b>≥ 37 semanas</b>			
<i>CANP inclusión, n(%)</i>	8(33,3)	5(19,2)	0,41
<i>CANP final, n(%)</i>	3(37,5)	0(0)	0,12
	2(25)	3(60)	0,21
	n=8	n=4	
<i>CANP alta, n(%)</i>	1(12,5)	2(50)	0,16
<i>No CANP alta, n(%)</i>	7(87,5)	2(50)	0,48

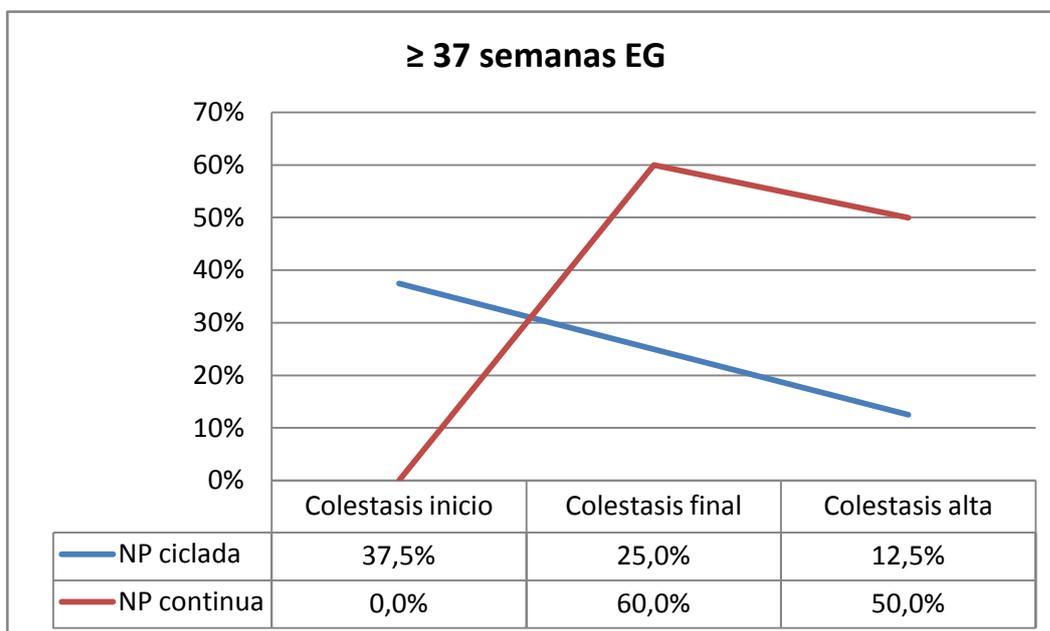
NP: nutrición parenteral, CANP: colestasis asociada a nutrición parenteral



**Gráfico 3.** Desarrollo de CANP según grupo de administración de NP en los menores de 37 semanas de EG al nacimiento.

NP: nutrición parenteral, EG: edad gestacional.

\*: La diferencia al final del estudio es estadísticamente significativa (p = 0,04)



**Gráfico 4.** Desarrollo de CANP según grupo de administración de NP en los mayores o igual a 37 semanas de EG al nacimiento.

NP: nutrición parenteral, EG: edad gestacional

### Menores o mayores o igual a 32 semanas

En los **Gráficos 5 y 6** se muestra el porcentaje de RN incluidos en nuestro estudio que desarrollaron CANP según si la NP se les administró de forma ciclada o continua en los < de 32 semanas, y  $\geq$  a 32 semanas de EG respectivamente.

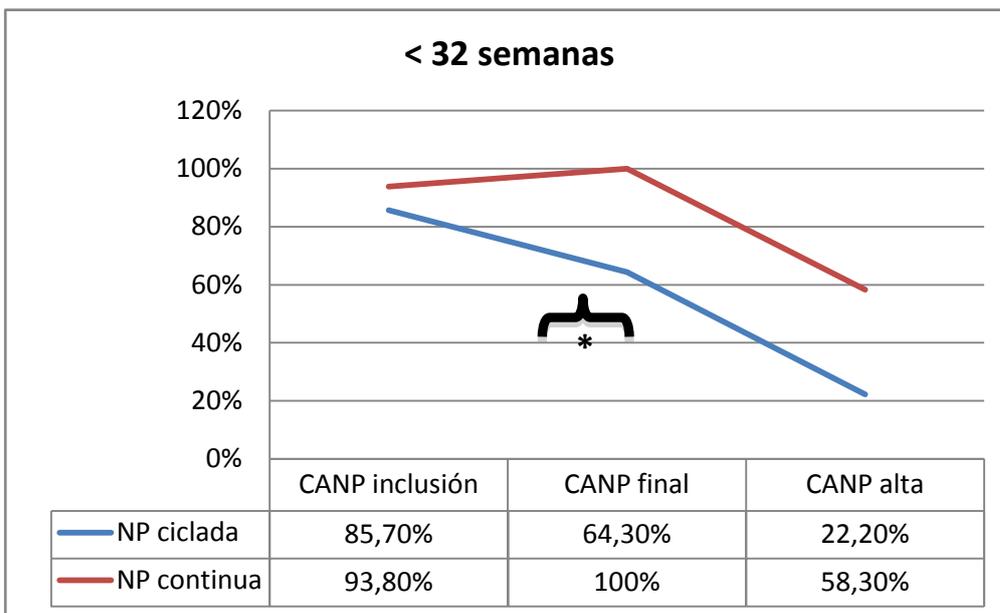
En los menores a 32 semanas podemos ver que la CANP fue similar en ambos grupos a la entrada en el estudio (86% en el grupo de administración ciclada vs 94% en el de NP continua), con un menor porcentaje significativo de RN con desarrollo de colestasis al finalizar el mismo en el grupo de administración ciclada (64 vs. 100%), que se mantuvo al alta (22 vs. 58%), sin ser la diferencia estadísticamente significativa al alta. En los  $\geq$  a 32 semanas no hubo diferencias significativas en la CANP a la entrada en el estudio, siendo el porcentaje de RN con colestasis muy similar (40% vs. 30%). Sin embargo en la evolución descendió progresivamente el porcentaje de RN que desarrollan CANP en el grupo de administración ciclada, mientras que aumentó en el de administración continua, con un porcentaje de 30 vs 60% de colestasis al finalizar el estudio y 11 vs 33% al alta, sin ser estos resultados significativos.

En la **Tabla 8** se muestran estos resultados con el número de pacientes en cada grupo y la significación estadística. Al igual que en la anterior tabla, la CANP al alta en los dos grupos sólo está recogida de los RN que no han fallecido.

**Tabla 8.** Evolución de la colestasis en ambos grupos dependiendo de que su EG al nacimiento este por debajo o igual o por encima de 32 semanas

	<i>NP ciclada</i>	<i>NP continua</i>	<i>p</i>
<b>&lt; 32 semanas</b>	14(58,3)	16(66,6)	0,82
<i>CANP inclusión, n(%)</i>	12(85,7)	15(93,8)	0,464
<i>CANP final, n(%)</i>	9(64,3)	16(100)	0,009
	n=9	n=12	
<i>CANP alta, n(%)</i>	2(22,2)	7(58,3)	0,098
<i>No CANP alta, n(%)</i>	7(77,8)	5(41,7)	0,23
<b><math>\geq</math> 32 semanas</b>	10(41,7)	10(38,4)	0,95
<i>CANP inclusión, n(%)</i>	4(40)	3(30)	0,639
<i>CANP final, n(%)</i>	3(30)	6(60)	0,178
	n=9	n=9	
<i>CANP alta, n(%)</i>	1(11,1)	3(33,3)	0,257
<i>No CANP alta, n(%)</i>	8(88,9)	6(66,7)	0,57

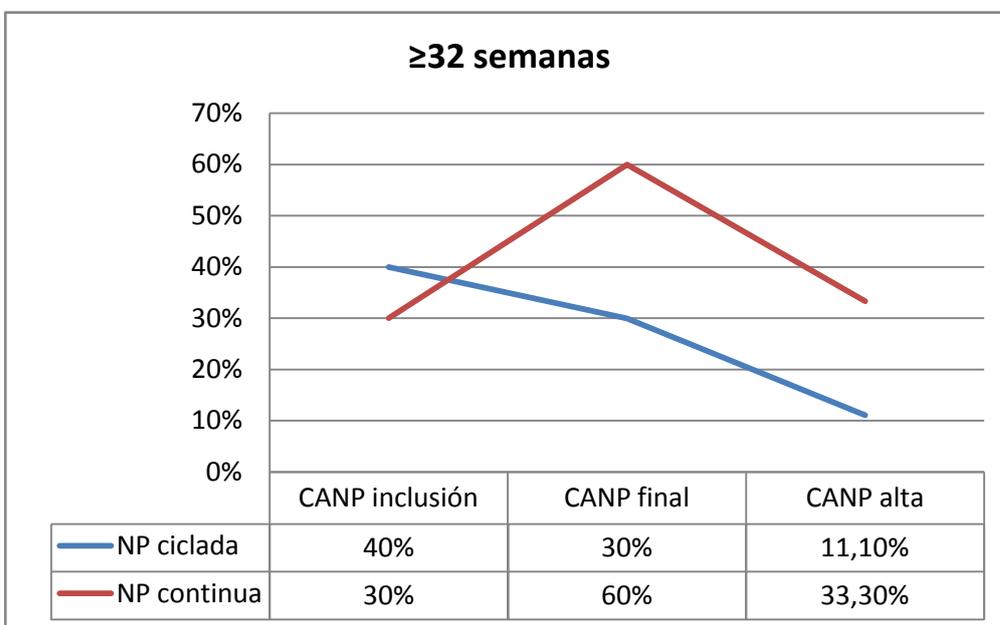
NP: nutrición parenteral, CANP: colestasis asociada a nutrición parenteral



**Gráfico 5.** Desarrollo de CANP según grupo de administración de NP en los menores de 32 semanas de EG al nacimiento.

NP: nutrición parenteral, EG: edad gestacional.

\*: La diferencia al final del estudio es estadísticamente significativa (p = 0,009)



**Gráfico 6.** Desarrollo de CANP según grupo de administración de NP en los mayores o igual a 32 semanas de EG al nacimiento.

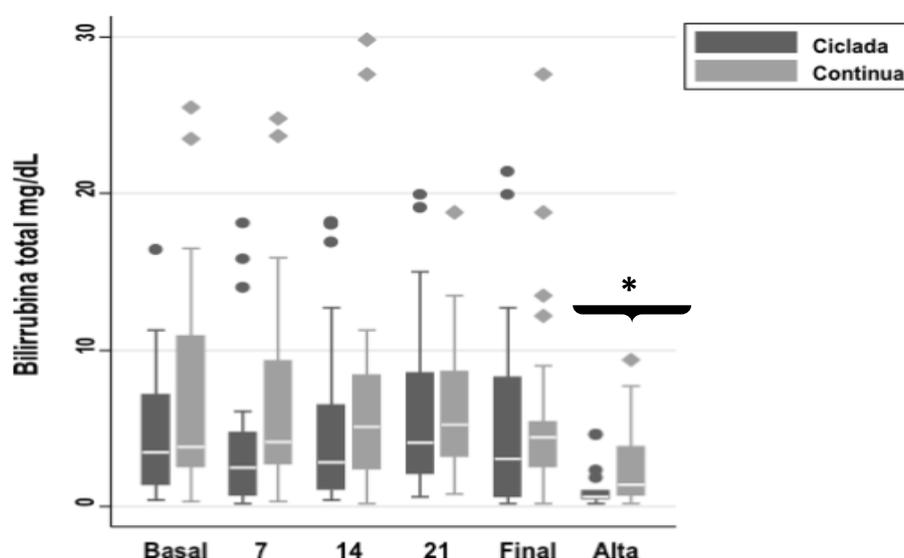
NP: nutrición parenteral, EG: edad gestacional.

## EVOLUCIÓN DE LOS PARÁMETROS BIOQUÍMICOS

En los siguientes gráficos se muestra la evolución del resto de los parámetros bioquímicos estudiados en los dos grupos de pacientes. Todos los valores se muestran como mediana y rango intercuartílico de la muestra (p25-75).

### Bilirrubina total

Como se puede observar en el **Gráfico 7** y la **Tabla 9**, los valores de BT fueron más bajos en el grupo de administración ciclada, excepto a la tercera semana de iniciado el estudio que fueron similares. La BT al alta fue menor de forma significativa con una mediana de 0,6 mg/dL en el grupo de administración ciclada frente a 1,4 mg/dL en aquellos RN pertenecientes al grupo de NP continua.



**Gráfico 7.** Evolución de la bilirrubina total en los RN incluidos en el estudio comparando el grupo de administración ciclada de la NP con el grupo de control de administración de forma continua. \*: La diferencia al alta es estadísticamente significativa ( $p = 0,03$ )

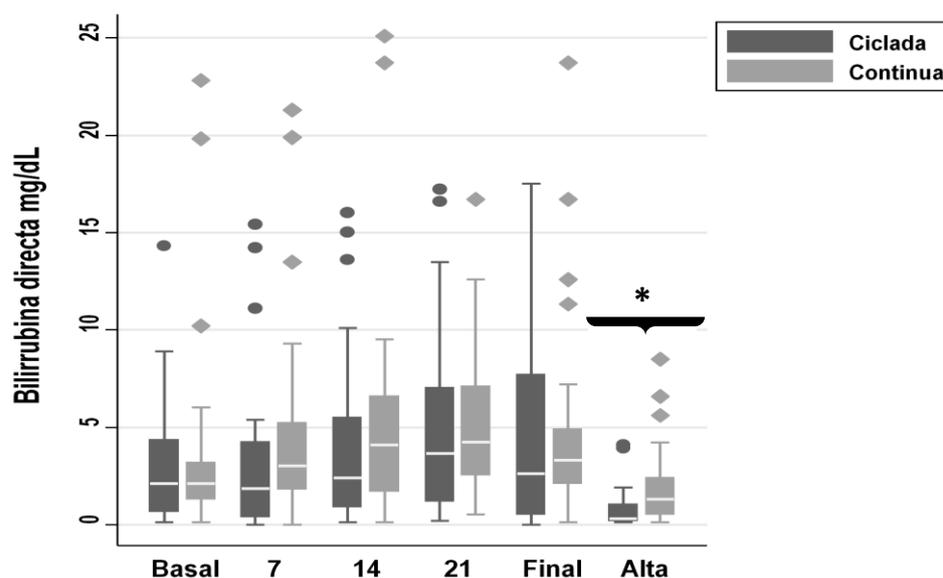
**Tabla 9.** Evolución de la bilirrubina total comparando ambos grupos

	NP ciclada (n=24)	NP continua (n=26)	p
<i>Bilirrubina total (mg/dL)</i>			
Basal	3,45(1,35-7,42)	3,80(2,42-11,05)	0,26
7 días	2,45(0,67-4,72)	4,10(2,70-9,30)	0,11
14 días	2,80(1-6,80)	5,11(2,40-6,80)	0,37
21 días	4,05(1,77-10,12)	5,25(3,15-8,80)	0,67
Final	3,05(0,60-8,37)	4,40(2,47-6,10)	0,2
Alta	0,60(0,45-1,20)	1,40(0,70-4,15)	0,03

NP: nutrición parenteral

### Bilirrubina directa

En el **Gráfico 8** y la **Tabla 10** se comparan los valores de BD entre los dos grupos de estudio, observando que siguen la misma evolución que los valores de BT. La BD fue menor sin significación estadística en la evolución y al finalizar el estudio, y de forma significativa al alta, con una mediana de 0,3 mg/dL en el grupo de administración ciclada frente a 1,3 mg/dL en aquellos RN pertenecientes al grupo de administración de forma continua de la NP.



**Gráfico 8.** Evolución de la bilirrubina directa en los RN incluidos en el estudio comparando el grupo de administración ciclada de la NP con el grupo de control de administración de forma continua.

\*: La diferencia al alta es estadísticamente significativa ( $p = 0,01$ )

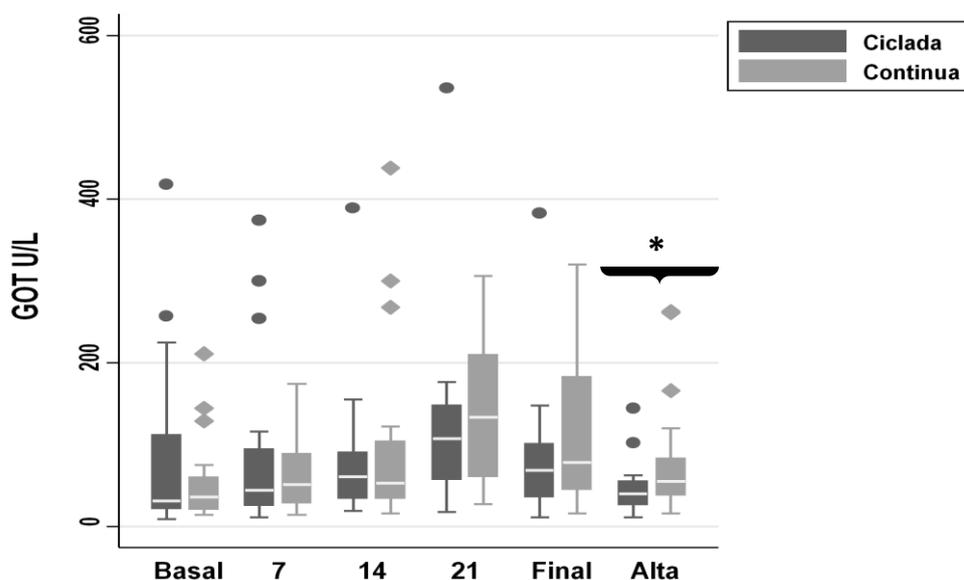
**Tabla 10.** Evolución de la bilirrubina directa comparando ambos grupos

	NP ciclada (n=24)	NP continua (n=26)	p
<i>Bilirrubina directa (mg/dL)</i>			
Basal	2,10(0,57-4,52)	2,10(1,27-3,37)	0,59
7 días	1,85(0,30-4,27)	3(1,80-5,20)	0,23
14 días	2,40(0,70-5,65)	4,10(1,70-6,60)	0,31
21 días	3,65(1,05-8,62)	4,25(2,52-7,15)	0,67
Final	2,60(0,50-7,70)	3,30(2,05-5,35)	0,28
Alta	0,30(0,20-1,25)	1,30(0,40-2,90)	0,01

NP: nutrición parenteral.

### Transaminasa glutámico oxalacética (GOT)

En el **Gráfico 9** y la **Tabla 11** se muestra la evolución de la GOT. Aunque durante el estudio los valores fueron muy similares en los dos grupos, la GOT al finalizar el estudio y al alta fue menor en el grupo de administración ciclada, con una mediana al alta de 40 U/L frente a 55 U/L en el grupo de administración de modo continua, siendo esta diferencia significativa como se puede ver en la tabla.



**Gráfico 9.** Evolución de la transaminasa glutámico oxalacética en los RN incluidos en el estudio comparando el grupo de administración ciclada de la NP con el grupo de control de administración de forma continua.

GOT: transaminasa glutámico oxalacética

\*: La diferencia al alta es estadísticamente significativa ( $p < 0,04$ )

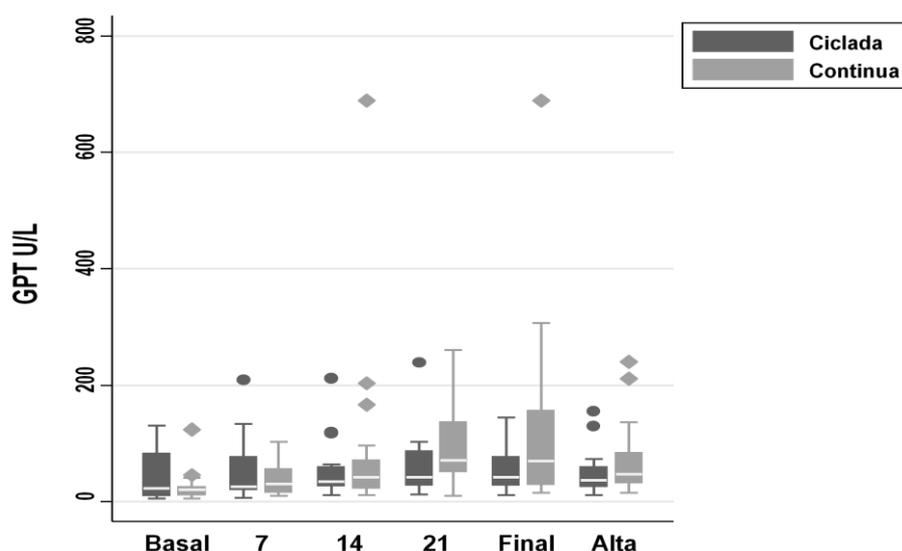
**Tabla 11.** Evolución de la GOT comparando ambos grupos

	NP ciclada (n=24)	NP continua (n=26)	p
<b>GOT (U/L)</b>			
Basal	31,50(21,25-116,25)	35,50(20,50-61,75)	0,83
7 días	44,50(24,50-95)	51(28,25-99)	0,74
14 días	61(32,50-96,50)	57(34-107)	0,82
21 días	107(53,25-150,75)	133(59,75-219,25)	0,36
Final	68(33,25-100,50)	88(43,25-202,75)	0,16
Alta	40(25,75-56)	55(37,50-88)	0,04

NP: nutrición parenteral, GOT: transaminasa glutámico-oxalacética

### Transaminasa glutámico pirúvica (GPT)

En el **Gráfico 10** y la **Tabla 12** se muestra la evolución de la GPT. Los valores de GPT fueron muy similares a la inclusión en el estudio con medias dentro del rango normal, objetivando en la evolución un incremento de la GPT en el grupo de administración continua, con unos valores de GPT similares en la evolución en el grupo a estudio de NP ciclada obteniendo la mayor diferencia al finalizar el estudio, con una mediana de 42 U/L para este grupo y 69 U/L para el grupo control (NP continua) sin que estas diferencias sean estadísticamente significativas.



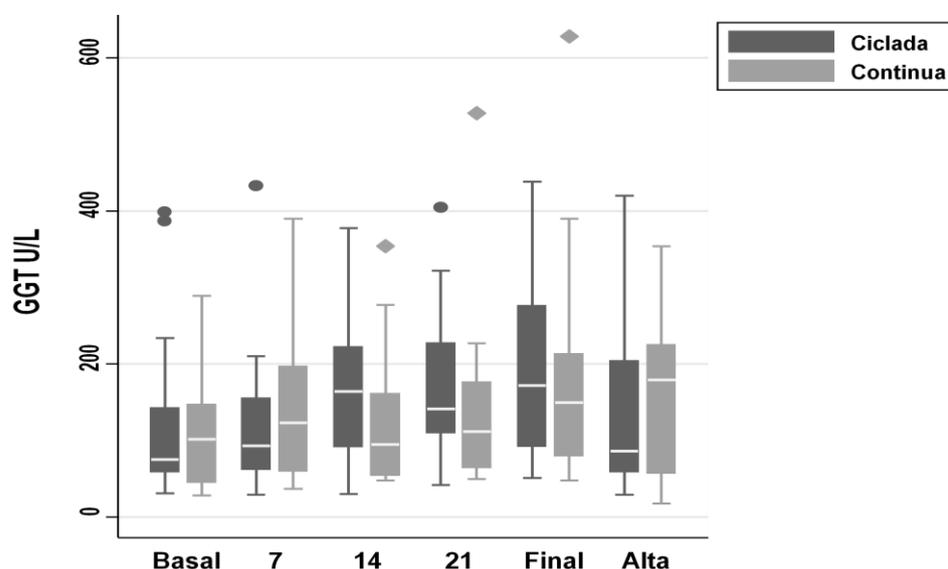
**Gráfico 10.** Evolución de la transaminasa glutámico pirúvica en los RN incluidos en el estudio comparando el grupo de administración ciclada de la NP con el grupo de control de administración de forma continua.  
GPT: transaminasa glutámico pirúvica

<b>Tabla 12.</b> Evolución de la GPT comparando ambos grupos			
	<i>NP ciclada (n=24)</i>	<i>NP continua (n=26)</i>	<i>p</i>
<i>GPT(U/L)</i>			
Basal	22,50(9,25-82,25)	19,50(10,75-24,25)	0,38
7 días	26(20-77)	30(14,75-57,25)	0,62
14 días	34(23-59,50)	42(22-70)	0,67
21 días	42(26-89)	70(48,25-141)	0,21
Final	42(25,75-79)	69(29-162,25)	0,09
Alta	35,50(25,75-62)	46(30-103,50)	0,14

NP: nutrición parenteral, GPT: transaminasa glutámico pirúvica

### Gamma-glutamil transpeptidasa (GGT)

En el **Gráfico 11** y la **Tabla 13** se muestra la evolución de la GGT, que presentó valores similares y en rango normal a la inclusión en el estudio en los dos grupos (75 U/L en el grupo de NP ciclada vs. 101 U/L en el de NP continua), con un aumento de los valores en la evolución en ambos, estando elevados al finalizar el estudio en ambos grupos (172 U/L en el grupo de NP ciclada vs. 150 U/L en el de NP continua). Sin embargo los valores al alta fueron más bajos y normales en el grupo de administración de NP de forma ciclada comparando con el grupo de administración continua, sin ser esta diferencia significativa.



**Gráfico 11.** Evolución de la gamma glutamil transpeptidasa en los RN incluidos en el estudio comparando el grupo de administración ciclada de la NP con el grupo de control de administración de forma continua.  
GGT: gamma glutamil transpeptidasa

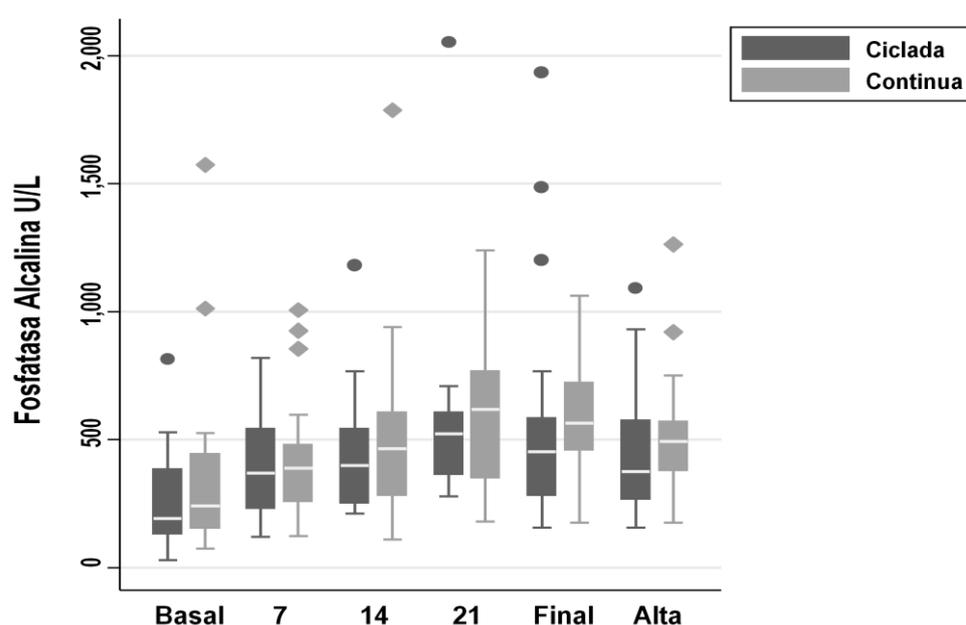
**Tabla 13.** Evolución de la GGT comparando ambos grupos

	NP ciclada (n=24)	NP continua (n=26)	p
<i>GGT (U/L)</i>			
Basal	75(57,75-148,25)	101(43,50-155)	0,93
7 días	93,50(61,50-158,25)	123(60-	0,68
14 días	136,50(91-225)	95(54-161)	0,06
21 días	141(108-224,50)	111(63,75-179)	0,21
Final	172(91,50-292)	149,50(78,75-217)	0,53
Alta	86(56-208)	179(57-224)	0,40

NP: nutrición parenteral, GGT: gamma glutamil transpeptidasa

### Fosfatasa Alcalina (FA)

En el **Gráfico 12** y la **Tabla 14** se muestra la evolución de la FA, que presentó valores más altos durante el estudio en el grupo de administración de NP continua que en los RN aleatorizados en el grupo a estudio de administración de la NP de forma ciclada, sin ser la diferencia significativa como se puede ver en la tabla. Los valores de FA al finalizar el estudio y al alta estaban por encima del rango normal en los dos grupos de inclusión.



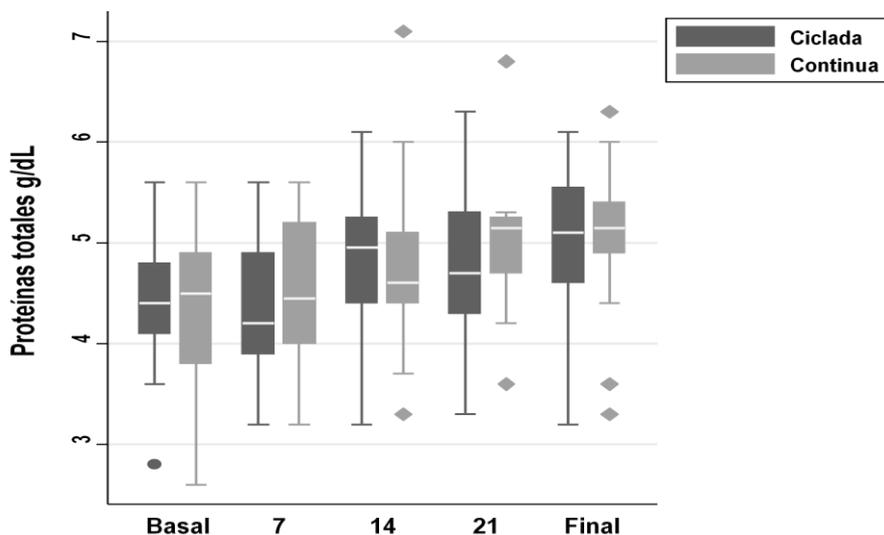
**Gráfico 12.** Evolución de la fosfatasa alcalina en los RN incluidos en el estudio comparando el grupo de administración ciclada de la NP con el grupo de control de administración de forma continua.

<b>Tabla 14.</b> Evolución de la Fosfatasa Alcalina comparando ambos grupos			
	<i>NP ciclada (n=24)</i>	<i>NP continua (n=26)</i>	<i>p</i>
<i>Fosfatasa alcalina (U/L)</i>			
Basal	194(130-384)	240(147,50-445,75)	0,47
7 días	371(227,75-551)	388(245,50-536)	0,78
14 días	401(250-542,25)	465(280-608)	0,65
21 días	524(359,50-618,50)	620(350-766)	0,39
Final	452,50(280,25-584)	566(431,75-726,75)	0,15
Alta	375(264,25-577)	494(350-574,50)	0,18

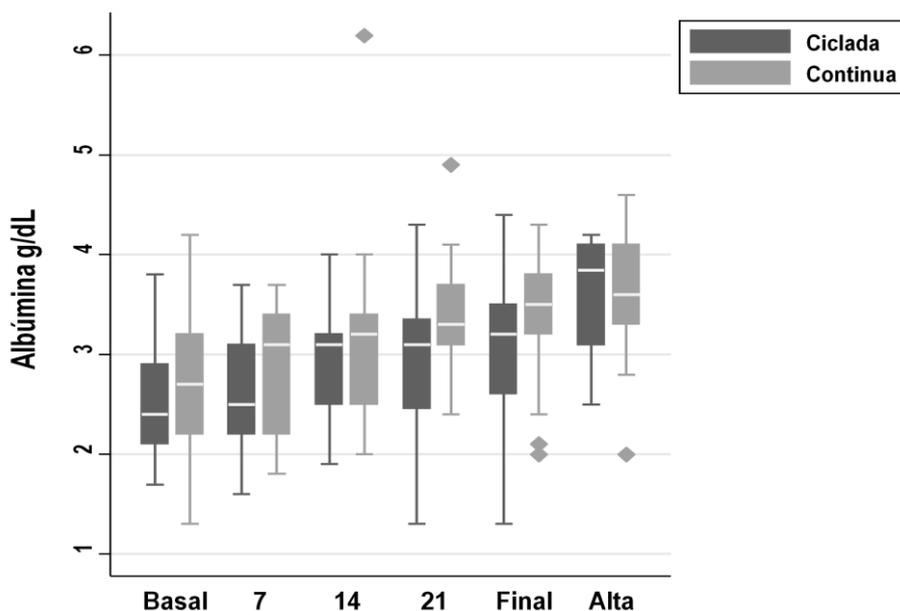
NP: nutrición parenteral

### Albuminemia y perfil lipídico

En los **Gráficos 13 y 14** se muestran la evolución durante el estudio de la ALB y las PT comparando el grupo a estudio (NP ciclada) con el de control (NP continua), siendo los valores similares al inicio y al final del estudio en ambos grupos, sin encontrar diferencias significativas. Observamos que al inicio del estudio ambos valores (PT y ALB) se encuentran disminuidos, normalizándose los parámetros al finalizar el estudio y al alta en ambos grupos de inclusión.



**Gráfico 13.** Evolución de las proteínas totales comparando el grupo de administración ciclada de la NP con el grupo de control de administración de forma continua



**Gráfico 14.** Evolución de la albúmina comparando el grupo de administración ciclada de la NP con el grupo de control de administración de forma continua

En la **Tabla 15** se muestra los valores de ALB, PT, COL y TG analizados en el estudio comparando los dos grupos de inclusión. Los datos se muestran en forma de mediana y rango intercuartílico de la muestra (p25-75). Encontramos diferencias significativas en el COL y los TG a la inclusión en el estudio siendo los valores más bajos en el grupo control de administración de la NP de forma continua, aunque al finalizar el estudio los valores fueron muy similares y no hay diferencias significativas.

**Tabla 15.** Evolución de las proteínas totales, albúmina, colesterol y triglicéridos comparando ambos grupos

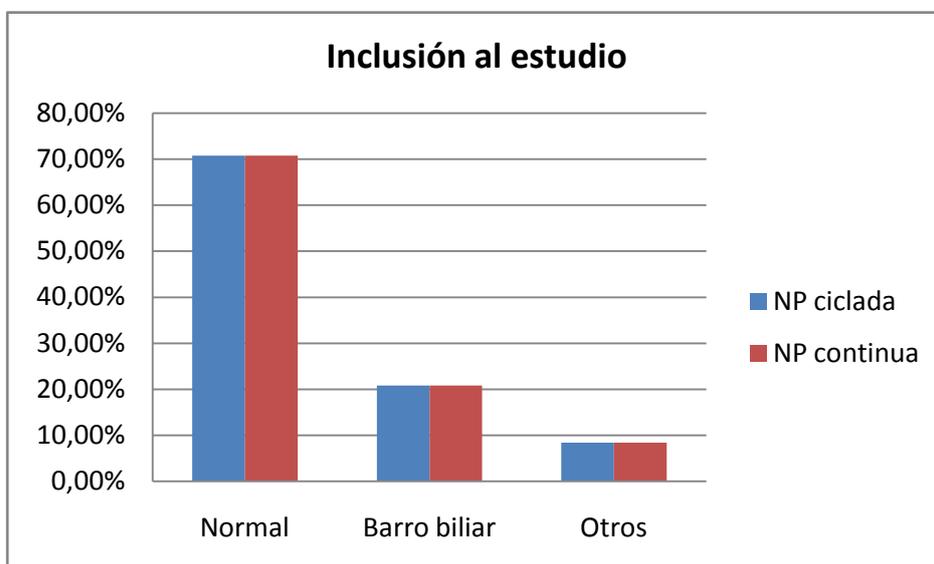
	<i>NP ciclada (n=24)</i>	<i>NP continua (n=26)</i>	<i>p</i>
<i>Proteínas totales</i>			
Basal	4,40(4,05-4,85)	4,50(3,75-4,95)	0,93
7 días	4,20(3,85-4,90)	4,45(3,90-5,20)	0,53
14 días	4,95(4,40-5,27)	4,60(4,40-5,10)	0,59
21 días	4,70(4,25-5,35)	5,15(4,60-5,27)	0,58
Final	5,10(4,60-5,57)	5,15(4,90-5,40)	0,88
<i>Albúmina</i>			
Basal	2,40(2,10-2,90)	2,70(2,20-3,20)	0,35
7 días	2,50(2,20-3,10)	3,10(2,20-3,40)	0,33
14 días	3,10(2,45-3,25)	3,20(2,50-3,40)	0,47
21 días	3,10(2,32-3,37)	3,30(3,10-3,70)	0,09
Final	3,20(3,05-3,50)	3,50(3,15-3,85)	0,14
<i>Colesterol</i>			
Basal	148(110,7-150)	109,5(83,7-122)	0,03
7 días	135(102,7-166,5)	137(115-170)	0,81
14 días	138(117-148)	118(88,5-125,5)	0,06
Final	149(121-169,5)	169,5(133-223,5)	0,30
<i>Triglicéridos</i>			
Basal	183,8(139,7-224)	95(69-119,2)	0,009
7 días	176,2(91,5-284,7)	200,2(84,5-318,5)	0,71
14 días	158,8(78,7-210)	95,88(56,5-157)	0,17
Final	100,6(88,7-124,5)	115,8(64-159)	0,66

NP: nutrición parenteral.

### HALLAZGOS ECOGRÁFICOS

#### Evolución de los hallazgos ecográficos según grupo de inclusión

En el **Gráfico 15** y la **Tabla 16** encontramos los hallazgos de la ecografía abdominal realizada a los pacientes a la inclusión en el estudio. Una exploración ecográfica sin hallazgos, fue el resultado más frecuentemente encontrado en ambos grupos (un 70% de los casos). Por otro lado, encontramos que la alteración ecográfica más frecuente hallada fue el barro biliar, sin encontrar diferencias significativas entre ambos grupos. Observamos en los dos grupos una mayor proporción de ecografía sin alteraciones que con barro biliar, siendo el porcentaje de ecografía sin alteraciones o con barro biliar igual para ambos a la inclusión en el estudio.



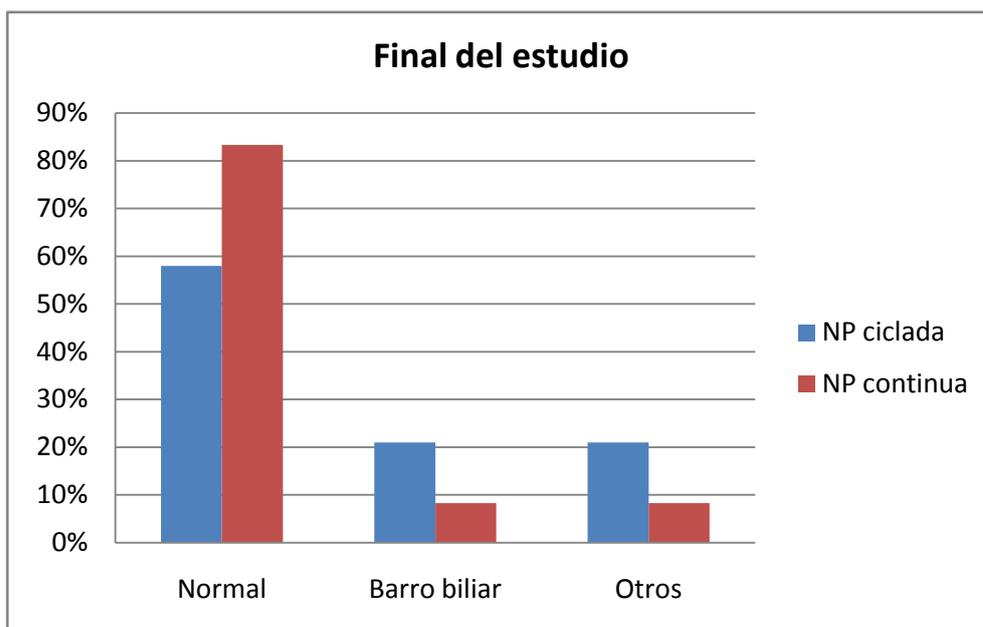
**Gráfico 15.** Evolución de los hallazgos ecográficos a la inclusión en el estudio comparando los dos grupos de administración de la NP. No encontramos diferencias significativas. NP: nutrición parenteral

**Tabla 16.** Hallazgos ecográficos en los RN a la entrada en el estudio comparando los dos grupos de inclusión

	NP ciclada (n=24)	NP continua (n=24)	p
<i>Inclusión en el estudio</i>			0,73
Normal, n(%)	17(70,8)	17(70,8)	
Barro biliar, n(%)	5(20,8)	5(20,8)	
Hepatomegalia, n(%)	0(0)	1(4,2)	
Vesícula biliar aumentada, n(%)	1(4,2)	0(0)	
Hallazgos NEC, n(%)	1(4,2)	1(4,2)	

NP: nutrición parenteral, NEC: enterocolitis necrotizante.

En el **Gráfico 16** y la **Tabla 17** encontramos los hallazgos de la ecografía abdominal realizada a los pacientes incluidos en el estudio al finalizar el mismo, comparando los dos grupos a estudio. El porcentaje de ecografía sin alteraciones fue mayor en el grupo de administración continua que en el de administración ciclada (83,3 vs 58%), y el de barro biliar fue mayor en el grupo de administración ciclada (21,1 vs 8,3%) sin que la diferencia sea estadísticamente significativa.



**Gráfico 16.** Evolución de los hallazgos ecográficos al finalizar el estudio comparando los dos grupos de administración de la NP. No encontramos diferencias significativas.  
NP: nutrición parenteral

**Tabla 17.** Hallazgos ecográficos en los RN al finalizar el estudio comparando los dos grupos de inclusión

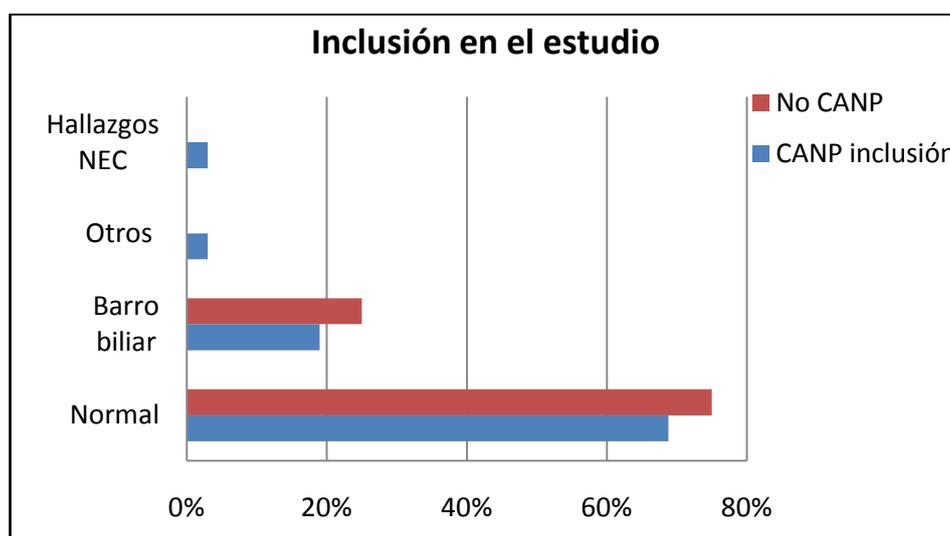
	NP ciclada(n=19)	NP continua(n=24)	p
<i>Final del estudio</i>			0,12
Normal, n(%)	11(58)	20(83,3)	0,13
Barro biliar, n(%)	4(21,1)	2(8,3)	0,45
Hepatomegalia, n(%)	0(0)	2(8,3)	
Hepatomegalia + barro biliar, n(%)	1(5,3)	0(0)	
Vesícula biliar aumentada, n(%)	1(5,3)	0(0)	
Hallazgos NEC, n(%)	2(10,5)	0(0)	

NP: nutrición parenteral, NEC: enterocolitis necrotizante.

### Evolución de los hallazgos ecográficos en los pacientes con CANP

No hubo diferencias significativas en cuanto a los hallazgos ecográficos en los pacientes que presentaban CANP desde el inicio, o que la desarrollaban en su evolución; con aquellos que no fueron diagnosticados de CANP.

En el **Gráfico 17** y la **Tabla 18** se muestra la evolución de los hallazgos ecográficos según los pacientes presentasen o no colestasis a la entrada en el estudio. De los pacientes con CANP, un 69% tenía una ecografía abdominal normal, frente a una ecografía sin alteraciones en el 75% de los pacientes que no presentaban colestasis. Así mismo en un 19% de los que estaban diagnosticados de colestasis a la inclusión la ecografía mostraba hallazgos compatibles con barro biliar, frente a un 25% de los que no habían sido diagnosticados de colestasis a la inclusión y la ecografía también mostró como alteración barro biliar.



**Gráfico 17.** Evolución de los hallazgos ecográficos a la inclusión en el estudio comparando a los pacientes según presentasen o no CANP.

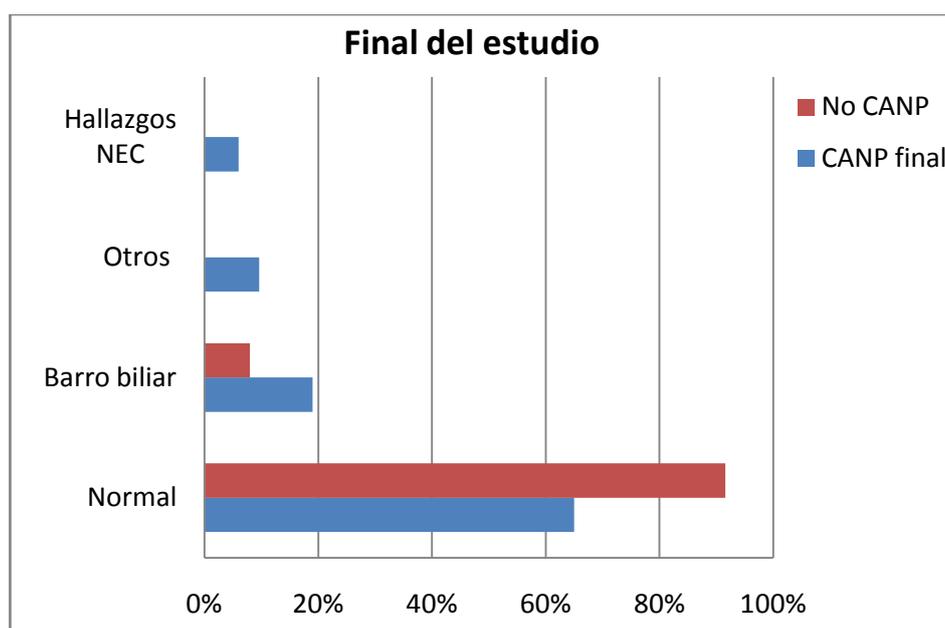
No encontramos diferencias significativas. NP: nutrición parenteral.

**Tabla 18.** Hallazgos ecográficos en los RN a la inclusión en el estudio según presenten o no CANP

	CANP(n=32)	No CANP(n=16)	p
Normal, n(%)	22(69)	12(75)	0,91
Barro biliar, n(%)	6(19)	4(25)	0,90
Hepatomegalia, n(%)	1(3)	0(0)	0,72
Vesícula biliar aumentada, n(%)	1(3)	0(0)	0,72
Hallazgos NEC, n(%)	2(6)	0(0)	0,79

CANP: colestasis asociada a nutrición parenteral, NEC: enterocolitis necrotizante.

En el **Gráfico 18** y la **Tabla 19** se muestra la evolución de los hallazgos ecográficos según los pacientes hubiesen desarrollado o no colestasis al finalizar el estudio. 5 de los 31 pacientes con CANP presentaban barro biliar en su ecografía frente a un paciente con hallazgos de barro biliar en el grupo que no desarrolló colestasis. Aunque el resultado no fue significativo, sí que 92% de los pacientes que finalmente no fueron diagnosticados de colestasis presentaba una ecografía sin alteraciones frente al 65% de los pacientes con CANP con ecografía normal.



**Gráfico 18.** Evolución de los hallazgos ecográficos al finalizar el estudio comparando a los pacientes según hubiesen desarrollado o no CANP.

No encontramos diferencias significativas. NP: nutrición parenteral.

**Tabla 19.** Hallazgos ecográficos en los RN al finalizar el estudio según presenten o no CANP

	CANP(n=31)	No CANP(n=12)	p
Normal, n(%)	20(65)	11(92)	0,16
Barro biliar, n(%)	5(16)	1(8)	0,86
Hepatomegalia, n(%)	2(6,5)	0(0)	0,92
Hepatomegalia + barro biliar, n(%)	1(3)	0(0)	0,62
Vesícula biliar aumentada, n(%)	1(3)	0(0)	0,62
Hallazgos NEC, n(%)	2(6,5)	0(0)	0,92

CANP: colestasis asociada a nutrición parenteral, NEC: enterocolitis necrotizante.

## FACTORES ETIOLÓGICOS ASOCIADOS A CANP

En cuanto a los factores de confusión que se han visto relacionados en la etiología del desarrollo de CANP podemos observar en la **Tabla 20** que no hubo diferencias significativas en ambos grupos con respecto al porcentaje de RN a los que se les administra tratamiento con anticoléstáticos, en nuestro estudio FNB y UDCA, como tampoco en el número de días que los pacientes reciben tratamiento con FNB. Sin embargo, sí que hay una diferencia significativa respecto a los días totales de tratamiento administrado con UDCA, que es mayor en el grupo de administración de NP de forma continua. Con relación a la influencia de la composición de la NP y los días de NE administrada, no existen diferencias entre ambos grupos respecto a la cantidad de AA, lípidos e HC administrados, ni en los días totales de tratamiento con NP durante el ingreso de los RN. Tampoco se observan diferencias significativas con respecto a la EG corregida y cronológica a la que se comienza con NE, el tipo de alimentación que han recibido los pacientes, los días de NE mixta (NE y NP) y los días totales de NE (mixta y exclusiva). El porcentaje de RN que desarrollaron sepsis con hemocultivo positivo, y aquellos diagnosticados de SAC con hemocultivo y cultivo de catéter positivo para el mismo germen, es similar en ambos grupos. En un 95% de los RN que presentan diagnóstico de sepsis precisan un cambio o retirada definitiva de catéter central por el que se le está administrando la NP.

En relación con la frecuencia de episodios sépticos acontecidos en el estudio, encontramos que 26 de los 41 pacientes desarrollaron un solo evento de sepsis durante el ingreso, un total de 9 RN presentaron dos episodios de sepsis sin diferencias significativas en el número de episodios entre los dos grupos y 5 RN que desarrollaron más de dos episodios durante su ingreso, los cuales pertenecen al grupo control de administración continua de la NP. El germen más frecuentemente aislado en nuestro estudio es el *Staphylococcus epidermidis* en el 44% de los pacientes con sepsis, seguido del crecimiento en el mismo hemocultivo de dos gérmenes distintos o de un germen y especies de *Candida* en el 17% de los casos. Los BGN ocupan la cuarta posición con casi el 10% de los aislamientos, sin diferencias en cuanto al tipo de germen aislado en hemocultivo entre ambos grupos.

Los valores continuos se muestran como mediana y entre paréntesis el percentil 25 y 75. Los discontinuos como número y porcentaje.

	Total (n=50)	NP ciclada (n=24)	NP continua (n=26)	p
<b>Tabla 20.</b> Factores etiológicos de confusión para el desarrollo de CANP en el total de los recién nacidos y por grupos de inclusión				
<i>Tto con anticoléstaticos</i>				
FNB	23(46)	11(45,8)	12(46,2)	0,98
UDCA	31(62)	14(58,3)	17(65,4)	0,61
Días tto FNB	46(33-74)	46(33-57)	42,5(26,8-76,3)	1
Días tto UDCA	48(33-58)	32(25,5-45,8)	49(47,5-67,5)	0,001
<i>Nutrición</i>				
Días totales NP	63(39,5-85)	65(36,5-92,3)	60(40,3-77,5)	0,34
AA	4(3,5-4)	4(3,5-4)	4(3,5-4)	0,51
Lípidos	3,5(3,5-3,5)	3,5(3,5-3,5)	3,5(3,5-3,5)	0,66
HC	14(13-15)	14(14-15)	14(12,8-16)	0,69
NE con LM	17(34)	9(37,5)	8(30,8)	0,45
NE con LA	19(38)	7(29,2)	12(46,2)	0,34
NE mixta (LM+LA)	14(28)	8(33,3)	6(23,1)	0,62
EGc inicio NE	31(28-40)	32(28+2-41)	30(28-35+6)	0,29
Ddv inicio NE	11(2-21)	13,5(3,5-27)	4,5(2-16,8)	0,08
Días NE+NP	29,5(14-48)	27(10,8-50,8)	32,5(16,3-45,5)	0,71
Días totales NE	60(32-99)	51,5(24,5-79)	67(43-104,5)	0,13
<i>Infeción</i>				
Incidencia sepsis	41(82)	18(75)	23(88,5)	0,22
Incidencia SAC	28(56)	15(62,5)	13(50)	0,37
Cambio de vía	39(95,1)	17(94,4)	22(95,7)	0,86
<i>Nº episodios</i>	<i>n = 41</i>	<i>n = 18</i>	<i>n = 23</i>	
1	26(65)	12(66,6)	14(60,9)	0,95
2	9(22,5)	4(22,2)	5(21,7)	0,73
3	3(7,5)	0(0)	3(13)	0,32
4	2(5,5)	0(0)	2(8,7)	0,59
<i>Tipo de germen</i>				
<i>S. epidermidis</i>	<i>n = 41</i>	<i>n = 18</i>	<i>n = 23</i>	
<i>S. epidermidis</i>	18(44)	7(39)	11(47,8)	0,79
<i>Candida + bacteria</i>	7(17)	4(22,2)	3(13)	0,72
2 gérmenes	7(17)	3(16,7)	4(17,4)	0,72
BGN	4(9,8)	2(11,2)	2(8,7)	0,79
<i>S. aureus</i>	2(4,9)	0(0)	2(8,7)	0,58
<i>E. faecalis, n(%)</i>	2(4,9)	2(11,2)	0(0)	0,36

NP: nutrición parenteral, FNB: fenobarbital, UDCA: ácido ursodesoxicólico, tto: tratamiento, AA: aminoácidos, HC: hidratos de carbono, NE: nutrición enteral, LM : lactancia materna, LA: lactancia artificial, Ddv: días de vida, SAC: sepsis asociada a catéter, BGN: bacilo gram negativo

En relación al tipo de alimentación, si analizamos solamente los RN que presentaban CANP al finalizar el estudio encontramos que un 88,2% de los alimentados con LM desarrollan colestasis frente a un 47,4% de los alimentados con LA, siendo la diferencia estadísticamente significativa ( $p = 0,03$ ).

En la **Tabla 21** se muestra el porcentaje de RN que desarrollaron colestasis y el tipo de alimentación recibida durante el estudio comparando ambos grupos de administración de la NP. Los RN diagnosticados de CANP al final del estudio estaban alimentados con LM en mayor proporción que con LA, pero solo en el grupo de NP ciclada la diferencia es significativa.

<b>Tabla 21.</b> Alimentación recibida y desarrollo de CANP al finalizar el estudio comparando por grupos de inclusión				
	<i>LM(n=17)</i>	<i>LA(n=19)</i>	<i>Mixta(n=14)</i>	<i>p</i>
<b>NP ciclada</b>				
CANP, n(%)	7 (77,8)	1(14,3)	4(50)	0,042
No CANP, n(%)	2(22,2)	6(85,7)	4(50)	
<b>NP continua</b>				
CANP, n(%)	8(100)	8(66,7)	6(100)	0,063
No CANP, n(%)	0(0)	4(33,3)	0(0)	

LM: lactancia materna, LA: lactancia artificial, NP: nutrición parenteral, CANP: colestasis asociada a nutrición parenteral

En la **Tabla 22** se muestra un análisis multivariante de los factores de riesgo para el desarrollo de colestasis con NPP. Como podemos ver la administración continua de la NP se asocia a un mayor riesgo (unas 4 veces más al realizar el análisis con todas las variables excepto con los días de NE total, en el que el riesgo aumenta casi 11 veces más) de CANP al alta comparado con el método de administración ciclado independientemente de la EG y de los factores de riesgo que según la literatura podrían modificar el curso de la colestasis, como son el tratamiento con fármacos anticoléstáticos (FNB y UDCA), la concomitancia de sepsis asociada o no a catéter, la duración de la NP, los días de NE mixta y los días totales de NE durante el ingreso. La diferencia únicamente es significativa al realizar el análisis multivariante con EG y días totales con NE.

**Tabla 22.** Resultados del análisis de regresión multivariante de los factores de riesgo para el desarrollo de CANP al alta

<i>CANP AL ALTA</i>			
<i>Variables ajuste</i>	OR	IC (95%)	p
EG, tto FNB	4,04	0,80-20,37	0,091
EG, tto UDCA	3,98	0,85-18,78	0,081
EG, días totales NP	4,19	0,89-19,71	0,069
EG, días NE+NP	4,77	0,97-23,58	0,055
EG, días totales NE	10,97	1,43-83,87	0,021
EG, sepsis	3,45	0,72-16,54	0,121
EG, SAC	3,91	0,81-18,82	0,089

OR: odds ratio, NP: nutrición parenteral, FNB: fenobarbital, UDCA: ácido ursodesoxicólico, tto: tratamiento, NE: nutrición enteral, SAC: sepsis asociada a catéter

## MORBI-MORTALIDAD

Los resultados obtenidos en relación a nuestros objetivos secundarios, reducción de la estancia media y de la mortalidad y mejor desarrollo ponderoestatural a los dos años, están reflejados en la **Tabla 23**. Los valores continuos se muestran como mediana y entre paréntesis el percentil 25 y 75. Los discontinuos como número y porcentaje.

Hubo una diferencia no significativa en los días de estancia media en el Servicio de Neonatología entre los dos grupos, con una estancia media menor en el grupo de administración de la NP de modo ciclado (mediana 77,5 días frente a 100 días).

En el estudio se objetivó una mortalidad del 18% (9 de los 50 RN incluidos), siendo la principal causa shock séptico asociada a fallo multiorgánico (6 de los 9 pacientes). La mortalidad en el grupo de administración ciclada fue del 25%, falleciendo 5 de los 6 pacientes por shock séptico con fallo multiorgánico, y del 11,5% en el grupo de administración continua, falleciendo 1 de los 3 pacientes por esta causa. La diferencia no es significativa, ni globalmente ni por causas. 1 de los 50 pacientes (2%) ha sido incluido en programa de trasplante hepato-intestinal, aleatorizado al grupo de NP ciclada. De los pacientes con datos en la consulta de seguimiento y quitando del análisis a los pacientes fallecidos (16 pacientes de 24 en el grupo de administración ciclada y 17 de 26 RN en el grupo control), un 56,3% de los RN incluidos en el grupo a estudio (NP ciclada) presenta a los dos años de edad cronológica un desarrollo ponderoestatural, tanto el peso como la talla, por encima de p10, frente a un 47,1% en el grupo de administración continua, sin ser esta diferencia significativa

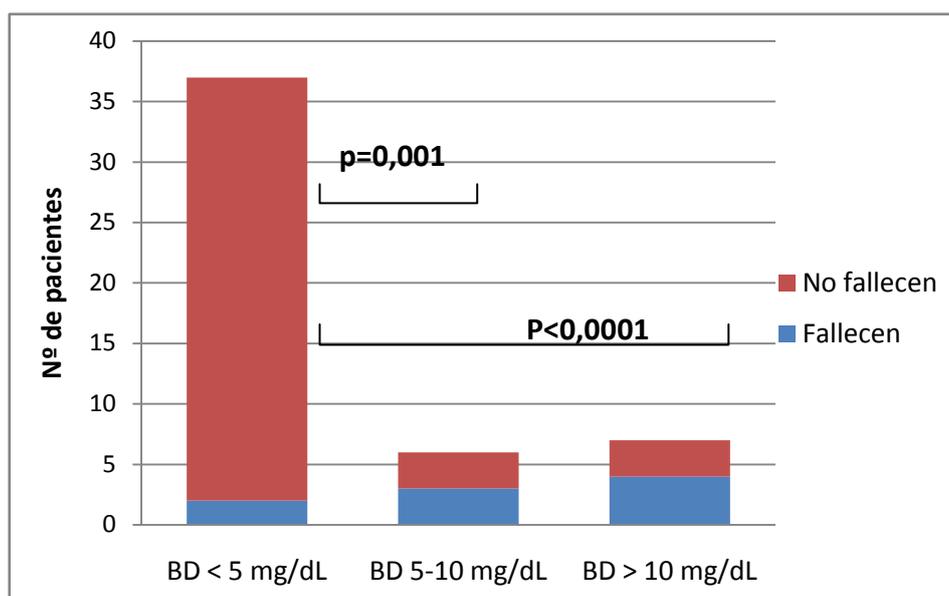
**Tabla 23.** Datos sobre morbimortalidad y desarrollo ponderoestatural en el total de los recién nacidos y por grupos de inclusión

	<i>Total</i>	<i>NP ciclada</i>	<i>NP continua</i>	<i>p</i>
	<i>(n=50)</i>	<i>(n=24)</i>	<i>(n=26)</i>	
Días de estancia	90(67-131,5)	77,5(63-127)	100(78,5-148)	0,26
Mortalidad	9(16)	6(25)	3(11,5)	0,37
	<i>(n=33)</i>	<i>(n=16)</i>	<i>(n=17)</i>	
Desarrollo PE< p10	16(48,5)	7(43,1)	9(52,9)	0,74
Desarrollo PE>p10	17(51,5)	9(56,3)	8(47,1)	0,59

NP: nutrición parenteral, PE: ponderoestatural

### Mortalidad según valores de BD al final del estudio

Como se muestra en el **Gráfico 19**, al dividir por grupos según los valores de BD que presentaron nuestros pacientes al finalizar el estudio, obtenemos que de los pacientes que presentaban BD < 5 mg/dl al finalizar el estudio (37 pacientes) fallecen un 5,5%, de aquellos en los que la BD se encontraba entre 5 y 10 mg/dL (6 pacientes) fallecen un 50% y de los que la BD estaba por encima de 10 mg/dL (7 pacientes) fallece un 57%, siendo la diferencia significativa.



**Gráfico 19.** Mortalidad asociada según valores de bilirrubina directa al finalizar el estudio.

La diferencia es significativa entre los tres grupos establecidos así como entre los que presentan BD < 5 mg/dL y  $\geq$  a 5 mg/dL.

BD: bilirrubina directa

En la **Tabla 24** se objetiva que dentro de los pacientes que no fallecen la mayoría presenta cifras de BD al finalizar el estudio menores de 5 mg/dL (85%), mientras que el 77,7% de los que fallecen presentan cifras  $\geq$  a 5 mg/dL, siendo esta diferencia estadísticamente significativa.

**Tabla 24.** Comparación de la cifra de bilirrubina directa entre los pacientes fallecidos y no fallecidos

	Total(n=50)	No fallecen(n=41)	Fallecen(n=9)	p
BD < 5 mg/dL, n(%)	37(74)	35(85)	2(22,2)	0,005
BD 5-10 mg/dL, n(%)	6(12)	3(7,5)	3(33,3)	0,10
BD > 10 mg/dL, n(%)	7(14)	3(7,5)	4(44,4)	0,017

BD: bilirrubina directa

## NP CICLADA

### Datos demográficos y clínicos

En la **Tabla 25** se muestra un resumen de los datos demográficos de los RN incluidos en el grupo de NP ciclada, y las variables recogidas respecto a los días totales de administración de la NP de forma ciclada y las horas de pausa máximas alcanzadas con la infusión ciclada de la NP en este grupo de RN durante el estudio. Los valores continuos se muestran como mediana y entre paréntesis el percentil 25 y 75. Los discontinuos como número y porcentaje.

**Tabla 25.** Características demográficas y datos sobre la NP ciclada en los pacientes del grupo a estudio

	Total (n=24)	RNT(n=8)	RNPT(n=16)
<i>Datos demográficos</i>			
EG nacimiento(sem)	30,6(26,9-37,7)	38,6(37,5-39,6)	27,9(26,2-30)
PRN(gr)	1420(965-3067)	3082(2922-3425)	1050(705-1225)
EG inclusión(sem)	38,3(32,5-40,9)	40,9(40,3-43,9)	33,4(31,7-38,3)
Días inclusión	19,5(13,3-49,5)	16(12,7-19)	45,5(17-55,2)
<i>Datos ciclado</i>			
Días NP totales	65(36,5-92,3)	31(28,7-42,8)	73(63,3-103,3)
Días NP estudio	37(20,5-76,5)	19(18-28,8)	45(33-81,5)
Días ciclado NP	16,5(12-40)	15(10-23,8)	17(14-40)
<i>Tiempo de pausa</i>			
6 horas	13(54,1)	7(87,5)	6(37,5)
4 horas	8(34,8)	1(12,5)	7(43,7)
3 horas	2(8,7)	0(0)	2(12,5)
2 horas	1(4,3)	0(0)	1(6,3)

RNT: recién nacido a término, RNPT: recién nacido pretérmino, NP: nutrición parenteral, EG: edad gestacional, PRN: peso recién nacido

El ciclado se inició con una EG de 38 semanas y un peso de 2400 gramos, con una mínima EG corregida a la inclusión de 28 semanas y una máxima de 4 semanas de edad cronológica. Los RNT incluidos tenían al nacimiento una EG media de 38,7 y se incluyeron en el estudio con una media de 16,4 días. Los prematuros tenían una EG media de 28,6 semanas y entraron en el estudio con una media de 47,7 días de vida.

La NP se administró de forma ciclada una mediana de 16,5 días, siendo el valor mínimo y máximo de días con NP ciclada 8 y 100 respectivamente. Como podemos observar, el número de días totales con NP administrada de forma ciclada fue similar en RNT (mediana de 15 días) y RNPT (mediana de 17 días). En los RNPT la proporción de días de ciclado con respecto a días de NP durante el estudio es menor que en los RNT (17 días con NP ciclada de los 45 del estudio vs. 15 días de los 19).

Con respecto a las horas de pausa máximas alcanzadas durante la administración ciclada, de los 8 RNT incluidos en el grupo de administración ciclada, en 7 (87,5%) se realizó la pausa de 6 horas establecida para esta EG, sin presentar hipoglucemia ni tener que suspender el ciclado de la NP. De los 16 RNPT incluidos, en un 37% de los pacientes se alcanzó una pausa de 6 horas por presentar durante el estudio una EG corregida de más de 37 semanas, en un 43% se alcanzaron las 4 horas de pausa establecidas para este grupo de EG, y en un 19% de los RNPT las horas máximas alcanzadas fueron 2 y 3 horas. Dos de ellos (12,5%) no toleraron más horas de pausa por disminución de la diuresis, y en uno de los pacientes (6,3%) no se pudo aumentar la pausa más de 3 horas por hipoglucemia. Así tenemos, que de forma global el 12,5% del total de los RN incluidos en el grupo de NP ciclada no toleraron aumento del número de horas de pausa hasta alcanzar sus horas establecidas para cada EG, un 8,3% por disminución del ritmo de diuresis y desequilibrio hídrico, y un 4,2% por hipoglucemia

### Tolerancia del método de administración usado

Del total de los RN incluidos en el grupo de NP ciclada, un 8,3% no toleró aumento del número de horas por desequilibrio hídrico y un 4,1% por hipoglucemia.

En la **Tabla 26** se resume las alteraciones encontradas con respecto a la glucosa con el método de administración de la NP de forma ciclada utilizado en nuestro estudio. De los 24 pacientes incluidos en este grupo un 29% (7 pacientes) presentó glucemia por debajo de 45 mg/dL durante las horas de pausa, siendo la cifra mínima registrada de 27 mg/dL en un en el contexto de inicio de un cuadro de sepsis. Todos fueron RNPT de 24 hasta 31 semanas de EG al nacimiento. En uno de los siete pacientes no fue posible alcanzar las horas máximas de pausa establecidas para esta EG por hipoglucemia. En uno de los RNPT que presentó hipoglucemia inicialmente se alcanzaron un mayor número de horas al establecido para la EG por la buena tolerancia posterior.

**Tabla 26.** Resumen de pacientes que han presentado hipoglucemias durante las horas de pausa en la administración ciclada de la NP

<i>Pacientes</i>	<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>	<i>5</i>	<i>6</i>	<i>7</i>
<i>Datos demográficos</i>							
EG nacimiento(sem)	24+3	27+2	28	29+2	24+5	30+2	31
PRN (gr)	630	1120	800	1090	570	1200	1610
EG inclusión(sem)	31+1	39+3	35	31+4	33+3	31+5	37+6
Días inclusión	47	81	50	18	62	10	48
Peso inclusión(gr)	1100	2410	1600	1340	1200	1172	2360
<i>Diagnóstico</i>							
	NEC	QT	NEC	AE	NEC	GQ	AI
<i>Datos ciclado</i>							
Días NP estudio	27	37	50	95	84	90	37
Días ciclado NP	12	13	12	40	16	65	16
Glucemia mín.(mg/dL)	35	43	27	43	38	30	40
Horas máximas	4	4	3	4	4	6	6

NP: nutrición parenteral, EG: edad gestacional, PRN: peso recién nacido, NEC: enterocolitis necrotizante, QT: quilotórax, AE: atresia esofágica, GQ: gastrosquisis, AI: atresia intestinal.

## **DISCUSIÓN**



## DISCUSIÓN

### NP CICLADA Y DAÑO HEPÁTICO ASOCIADO A LA NP (PNALD)

En nuestro estudio la NP administrada de forma ciclada se asocia a menor colestasis al finalizar el estudio y al alta en aquellos RN que precisan una NPP; objetivando unos valores de BT y BD más bajos en el grupo de NP ciclada desde la inclusión en el estudio hasta que este finaliza cuando los pacientes alcanzan NE exclusiva, y significativamente menores al alta de nuestro Servicio. El método de administración ciclada de la NP disminuye la colestasis independientemente de otros factores que se han visto implicados en su patología como son la incidencia de sepsis y SAC, el tratamiento con fármacos anticoléstáticos y la historia nutricional de los RN incluidos.

Así mismo, objetivamos que el ciclado de la NP no sólo disminuye la incidencia de colestasis, sino que previene su desarrollo en aquellos RN que aún precisando una NPP no habían presentado alteraciones hepáticas con la misma. De esta manera según nuestros resultados encontramos que uno de los 18 RN incluidos en el grupo de NP administrada de forma continua revierte la colestasis que presentaba a la inclusión en el estudio, frente a 5 RN de los 16 incluidos en el grupo a estudio de NP ciclada. De los 8 pacientes que no presentaban colestasis al inicio del estudio en ambos grupos, 5 la desarrollan en la evolución en el grupo de administración continua frente a solamente un RN en el grupo de administración ciclada.

Aunque existe evidencia de que la administración ciclada de la NP disminuye las alteraciones hepáticas que se asocian a NP en adultos, este es el primer estudio que compara de una manera prospectiva y randomizada incluyendo tanto RNT como pretérmino, la incidencia de colestasis entre aquellos pacientes en los que se realiza un ciclado de la NP cuando se prevé que ésta sea prolongada, y aquellos en los que se aporta una NP continua, independientemente de si los RN han desarrollado colestasis a la entrada en el mismo.

Son pocos los estudios encontrados en la literatura sobre el efecto del ciclado en pacientes pediátricos con PNALD, aunque prácticamente en todos ellos un resultado similar al encontrado en nuestro trabajo, es decir, una disminución del daño hepático con el uso de la NP ciclada.

Según nuestros resultados, la mediana de BD al alta fue de 0,3 mg/dL (0,2 a 1,25 mg/dL) en el grupo a estudio de NP ciclada, presentando el 50% de los pacientes incluidos colestasis al final del estudio y el 16,7% al alta. Por el contrario en el grupo de administración continua la mediana de BD al alta fue de 1,3 mg/dL (0,4 a 2,9 mg/dL), presentando colestasis al final del estudio un 84,6% de los pacientes y un 47,6% al alta, siendo la diferencia entre los dos grupos estadísticamente significativa. Hasta la fecha hay publicadas dos series de casos en RN que precisan NPP y esta se administra de forma ciclada, y un estudio retrospectivo que compara el uso de la NP ciclada con la administración de NP de forma continua en la disminución de la CANP. Una de las series incluye 10 neonatos en los que no se objetiva hiperbilirrubinemia en ninguno de los pacientes incluidos (definida como  $BD > 3$  mg/dL) con el uso de NP ciclada, objetivando sin embargo una hiperbilirrubinemia en el 18% de los 28 RN incluidos en una cohorte histórica homogénea con NP administrada de forma continua(86). La otra serie publicada, obtiene en 8 de los 10 RNPT incluidos un descenso o estabilización de la BD tras la introducción del método de ciclado de la NP. En este estudio, en las dos semanas previas al inicio del ciclado la BD dobló su valor de 2,4 a 4,6 mg/dL, disminuyendo a las dos semanas del ciclado de la NP a una media de 3,6 mg/dL aunque el cambio en la BD no fue estadísticamente significativo(66). Jensen y colaboradores encuentran en su estudio retrospectivo en RN con gastrosquisis, una aparición más tardía de la colestasis (definida como  $BD > 2$  mg/dL) en el grupo de administración ciclada, con una incidencia de hiperbilirrubinemia acumulada a los 25 y 50 días menor en este grupo comparado con los RN que recibieron NP continua (5,7 vs. 22,3% a los 25 días, y 9,8 vs. 48,8% a los 50 días)(65).

La disminución de la colestasis encontrada en nuestro estudio con el uso de la NP ciclada se mantuvo en los RNPT al estratificar por EG. En los prematuros por debajo de 37 semanas de EG el método de administración ciclada se asoció a una disminución significativa de la colestasis al final del estudio (62,5% vs. 90,5%), y a una disminución de la colestasis al alta, desarrollándola 2 de los 10 RNPT del grupo de ciclado de la NP (20%) y 8 de 17 prematuros del grupo de administración continua (47%).

Encontramos los mismos resultados si estratificamos a los pacientes por debajo de 32 semanas de EG. La colestasis a la inclusión en el estudio fue del 85% en el grupo de NP ciclada y 94% en el grupo de NP continua. El método de administración ciclada se asoció a una disminución significativa de la CANP al final del estudio (64,3 vs 100%) y a una disminución no significativa al alta (2 de 9 prematuros recogidos (22,2%) frente a 7 de 12 (58,3%) en el grupo de NP continua.

La disminución de la colestasis con el empleo de la NP ciclada hallada en nuestro estudio en los RNPT difiere sin embargo con el único estudio publicado en la literatura que compara la colestasis entre RNPT que reciben NP ciclada y aquellos que reciben NP continua. Se trata del primer estudio prospectivo randomizado que compara la NP ciclada administrada de forma precoz ( $3,7 \pm 1,6$  días de edad) frente a la administrada de forma continua en RNPT de 22 a 30 semanas de EG. Estos autores no encuentran diferencias en el desarrollo de la CANP con el método de administración ciclada con una incidencia del 32% en el grupo de NP ciclada y 31% en el grupo de NP continua(67). Este resultado negativo con el uso de la NP ciclada encontrado puede explicarse por varios motivos. Primero, en este estudio el único nutriente administrado de forma ciclada fueron los AA, puesto que por protocolo de su Servicio de Neonatología, los lípidos fueron administrados en ambos grupos durante 18 horas, y por el riesgo de hipoglucemia la glucosa se administró las 24 horas en ambos grupos. Esta diferencia en la metodología del ciclado empleada por estos autores hace que sus resultados en disminución de la colestasis no puedan ser comparados con los estudios que administran de forma ciclada todos los nutrientes. Segundo, la incidencia de sospecha de sepsis tardía es mayor en el grupo de NP ciclada con una diferencia significativa (64,7 vs 38,8% en el grupo de NP continua), aunque el porcentaje de sepsis tardía confirmada con HC positivo es igual en ambos grupos. Ya que la sepsis es un factor fundamental en la etiología de la CANPP solamente podríamos asumir que los dos grupos son similares en incidencia de sepsis en su estudio si tienen una buena rentabilidad de los HC. Sin embargo, si esta rentabilidad fuese baja podríamos asumir que la colestasis encontrada en el grupo de administración ciclada es mayor de la que esperaríamos encontrar si ambos grupos fuesen similares en incidencia de sepsis tardía, y por tanto la diferencia entre la administración continua y ciclada en este estudio no sea valorable.

En los RN con EG  $\geq$  de 37 semanas aunque la diferencia para la disminución de la colestasis no sea significativa sí encontramos una disminución de la CANP al finalizar el estudio y al alta en los pacientes del grupo a estudio (NP ciclada) con aumento de la colestasis en el grupo control (NP continua). Probablemente esta diferencia no sea significativa porque el número de pacientes en los grupos de estudio al estratificar por EG es menor en el subgrupo mayor o igual a 37 semanas de EG que en el subgrupo de menores de 37 semanas.

Un aspecto a destacar es que la incidencia de CANPP hallada en nuestro estudio es alta, en torno al 67% de los RN incluidos. Como ya hemos comentado, la incidencia de CANP recogida en los estudios es muy variable, según la definición de la colestasis, la complejidad de los pacientes incluidos en el estudio y el tiempo total de NP administrada, y va desde un 7,4%(9) hasta un 85%(22). En nuestro estudio los datos de CANP a la entrada en el mismo no son datos de incidencia real de nuestro Servicio, ya que como vimos en la introducción en nuestro Servicio la incidencia de CANP en los RN que precisan NPP está en torno al 30%. Sin embargo, en el estudio el 75% de los neonatos incluidos son prematuros y el 80% está diagnosticado de patologías intestinales que precisan cirugía, dos factores de riesgo fundamentales para el desarrollo de las alteraciones hepáticas asociadas a la NPP. En un estudio que recoge pacientes similares a los nuestros con un 68% de prematuros entre los incluidos y un 77% con patologías quirúrgicas intestinales la incidencia de colestasis es del 82%, una cifra muy similar a la nuestra(16). En los RNPT por debajo de 37 semanas la colestasis a la entrada en el estudio es más alta, en torno al 80% de los neonatos incluidos para ambos grupos. La incidencia de CANP en el grupo de RNPT tampoco representa la incidencia real de colestasis en este grupo de pacientes, puesto que prácticamente dos terceras partes de los prematuros incluidos necesitan NPP por NEC que precisó cirugía con desarrollo de SIC, y una tercera parte estaba diagnosticada de malformaciones intestinales que precisaban cirugía, ambos factores que aumentan la incidencia de colestasis hasta un 65-80%.

Se objetivó, según nuestros resultados, unos valores menores de GOT y GPT en la evolución, al finalizar el estudio y al alta en el grupo de administración ciclada de la NP comparado con el grupo de administración continua, obteniendo una diferencia significativa entre los dos grupos de inclusión en los valores de GOT al alta que fueron menores en el grupo de NP ciclada (40 vs. 55 U/L).

Los valores de GOT estaban alterados en ambos grupos al finalizar el estudio, 68 U/L en el grupo a estudio (NP ciclada) frente a 88 U/L en el grupo de NP continua, siendo normales al alta en el grupo de NP ciclada de forma significativa como ya hemos comentado. Los valores de GPT sin embargo son normales en el grupo de NP ciclada y alterados en el de administración continua, tanto en la evolución como al finalizar el estudio (42 frente a 70 U/L y 42 frente a 69 U/L respectivamente), siendo al alta en ambos grupos normales pero menores en el grupo de NP ciclada (35,5 vs a 36 U/L).

En la literatura encontramos un resultado similar al objetivado en nuestro estudio, descrito por Takehara y colaboradores en su serie de 10 neonatos tratados con NP administrada de forma ciclada, en el que no hallaron alteración de las transaminasas en los pacientes recogidos. Al comparar con una cohorte histórica homogénea al grupo de estudio que precisó NPP administrada de forma continua, objetivaron que en este grupo un 46% de los RN presentaron aumento de GPT y un 61% aumento de GOT(86). Hwang y colaboradores describieron en su publicación en adultos en la que compararon NP administrada de forma continua y ciclada, en diferentes momentos según valores de BT más o menos elevados (primer grupo con BT por encima de 5 pero por debajo de 10 mg/dL, segundo grupo por encima de 10 y por encima de 20 mg/dL y tercer grupo por encima de 20 mg/dL); un aumento de las transaminasas, GOT y GPT, en el segundo grupo y un aumento de la GOT en el tercer grupo con la NP administrada de forma continua, sin cambios cuando se compara el método de administración de la NP en aquellos pacientes con BT más bajas(64).

Encontramos niveles de GGT y FA elevados en ambos grupos, siendo los valores al alta menores en el grupo a estudio de NP ciclada en ambos valores bioquímicos. La GGT al alta es normal únicamente en el grupo de NP ciclada sin que este resultado sea significativo desde el punto de vista estadístico.

Podemos decir a la vista de estos resultados, que independientemente del método de administración de la NP empleado encontramos alteración en los valores de la FA. Como la FA es una enzima que se encuentra alterada en pacientes prematuros con osteopenia y no hemos estudiado que RN de los incluidos presentan dicha comorbilidad, no podemos atribuir esta elevación exclusivamente al daño hepático que se asocia a la NPP. En nuestro estudio la GGT permanece elevada al finalizar el estudio en ambos grupos, pero al alta solamente persiste elevada en el grupo de NP continua, normalizándose sus cifras en el grupo de NP ciclada. La elevación de GGT es más específica de colestasis, ya que se encuentra elevada en casos de disminución de la secreción biliar, y según algunos autores es el marcador más sensible de daño hepático, seguido de la FA, las transaminasas, los ácidos biliares y la BD(88,89).

No hay diferencias en los niveles PT y ALB, que son muy similares en ambos grupos, estando por debajo del límite normal a la inclusión en el estudio y normalizándose al final del mismo y al alta. También podemos afirmar según estos hallazgos, que a pesar de la disminución inicial de PT y ALB a la inclusión en el estudio, estos valores se normalizaron aunque no se resolvió la CANP en algunos pacientes. La razón de este resultado puede estar, como ya hemos comentado, en relación a que los niveles de ALB solamente se alteran cuando el daño hepático es grave e irreversible. En adultos Hwang y colaboradores objetivaron en el estudio anteriormente mencionado, una elevación de la FA en el grupo de administración de NP continua con respecto a la ciclada en el subgrupo con BT más bajas, y una disminución de la ALB con la NP continua en los dos subgrupos con BT más altas(64).

No encontramos mejora del perfil lipídico ni de la albuminemia con el uso de la NP ciclada en los RN incluidos en el estudio que precisaron NPP.

Una ecografía abdominal normal fue el hallazgo más frecuente obtenido en nuestro estudio tanto a la inclusión en el mismo como al finalizar éste, y la alteración más frecuente en ambos grupos objetivada por ecografía fue el barro biliar. Como la incidencia de CANP es la misma en ambos grupos a la entrada en el estudio, la proporción de ecografía sin alteraciones y con barro biliar es exactamente la misma a la inclusión. Sin embargo, llama la atención, que aunque la colestasis disminuye de forma significativa en el grupo de NP ciclada comparado con el de NP continua, este

grupo tiene mayor proporción de ecografía sin alteraciones que el grupo a estudio de administración ciclada de la NP (83,3 vs 58%), y menor porcentaje de RN con barro biliar (8,3 vs 26,4%) sin ser estas diferencias significativas. Por este motivo analizamos los hallazgos ecográficos según los RN hubiesen sido diagnosticados o no de colestasis a la inclusión en el estudio y al finalizar el mismo. Objetivamos que la ecografía abdominal no se correlacionaba bien con los valores bioquímicos de colestasis a la entrada en el estudio, obteniendo mayor proporción de ecografías con barro biliar en aquellos pacientes no diagnosticados de colestasis que en aquellos que no la presentaban (4 de 16 pacientes vs. 6 de 32 respectivamente). La ecografía sin alteraciones fue similar en ambos grupos y hasta un 69% (2 de 32 pacientes) de los que sí presentaban colestasis, no tenían hallazgos compatibles en la ecografía. Hallamos mejor correlación al finalizar el estudio porque el porcentaje de ecografía con barro biliar fue mayor en los RN con colestasis (19 vs. 8%), aunque 1 neonato que no presentaba CANP tenía ecografía con barro biliar al finalizar el estudio y 20 de los 31 diagnosticados de colestasis no presentaban alteraciones en la ecografía.

Hay pocas publicaciones sobre del uso de ecografía en los pacientes que asocian daño hepático con la NPP. En un estudio se realizó en 38 pacientes con fallo intestinal biopsia hepática, gastroscopia, ecografía abdominal y se recogieron valores bioquímicos para estudio de daño hepático como BT y BD, transaminasas, FA, ALB, recuento de plaquetas y estudio de coagulación. 16 de ellos eran dependientes en el momento del estudio de NP tras 74 meses de mediana de tratamiento y en 22 la NP se había podido suspender tras una mediana de 35 meses de NP. En la mitad de los pacientes dependientes de NP y en el 18% de los que ya no dependían de ella se encontraron valores aumentados de GOT, GPT, GGT y BD y disminuidos de ALB. Sin embargo solo el 12% de los pacientes presentó nódulos o aumento de la ecogenicidad hepática y solo un paciente cálculos biliares. El 84% de los pacientes presentaba en el momento del estudio alteraciones en la histología.

## MORBI-MORTALIDAD

Observamos en el grupo a estudio de NP ciclada una menor estancia media hospitalaria (mediana 77,5 días frente a 100 días) siendo esta diferencia no significativa. Aún así esto se traduciría en un menor coste económico, aunque dicho coste no ha sido cuantificado en nuestro estudio. Es la primera vez que se objetiva una estancia media menor con el uso de la NP ciclada, ya que los estudios publicados hasta la fecha sobre la estancia media al comparar los dos métodos de administración de NP hablan de una estancia media menor en el grupo de NP continua con una diferencia estadísticamente significativa(65) o estancias medias similares en los dos grupos a estudio ( $77 \pm 23,3$  en el grupo de NP ciclada frente a  $69,2 \pm 17,1$  en el grupo de NP continua)(67).

La mortalidad en nuestro estudio fue del 18%, similar a la recogida en la literatura, y todos los RN habían desarrollado CANP durante el mismo. La principal causa de mortalidad fue el fallo multiorgánico por shock séptico en el 75% de los pacientes (6 de los 8 pacientes fallecidos), que sucedió en el 83,3% de los RN incluidos en el grupo de NP ciclada y en el 33% de los incluidos en el grupo de NP continua. 1 paciente se incluyó en programa de trasplante. Al dividir a los pacientes en tres grupos según la BD al finalizar el estudio, obtuvimos que aquellos RN con BD por debajo de 5 mg/dL al finalizar el estudio (37 pacientes) asociaban una mortalidad del 5,5%, frente al 50% de los que la BD se encontraba entre 5 y 10 mg/dL (6 pacientes) y al 57% de los que la BD se situaba por encima de los 10 mg/dL (7 pacientes), siendo esta diferencia estadísticamente significativa.

La mortalidad asociada a alteración hepática por NPP descrita en la literatura es muy variable según la edad de los pacientes, el diagnóstico por el cual precisan NPP o la composición de la NP. En el estudio de Cowles y colaboradores en el que recogieron pacientes con una media de  $32,9 \pm 5,7$  semanas de EG al nacimiento y 5 meses a su llegada al hospital (0,5 a 264 meses) en su mayoría catalogados de SIC derivados a su centro para rehabilitación y trasplante intestinal, observaron una mortalidad global del 15,1%, similar a la de nuestro estudio.

Estos autores dividieron a los pacientes según presentasen o no BD igual o mayor de 2 mg/dL al ingreso. No hubo ningún paciente fallecido dentro del grupo que no

desarrolló CANP (un 20% de los referidos). De los que la desarrollaron (un 80% de los referidos), un 75% revirtieron la colestasis y de éstos, un 5,2% fallecieron por causas relacionadas con la administración de la NP, como SAC o alteraciones electrolíticas. Del subgrupo en el que la BD permaneció elevada (25%) un 58% fallecieron (11 de los 19 pacientes), 6 tras trasplante intestinal, y en todos las causas estaban relacionadas con sepsis, fallo hepático o ambos (16).

Datos similares encuentran Willis y colaboradores, objetivando que el 17% de los RN que fallecieron en su trabajo tenían valores medios de BD muy superiores a los no fallecidos ( $15,7 \pm 2,2$  vs  $8,4 \pm 1,1$  en los no fallecidos), y que por encima de 10 mg/dL de BD la mortalidad en este grupo ascendía al 38%(17).

En el estudio de Premkumar y colaboradores la mortalidad global es del 14%, del 6% en los RN con BD al inicio de su estudio menor de 5 mg/dL, del 15% si la BD está entre 5 y 10 mg/dL y del 35% si la BD es mayor de 10 mg/dL(90).

Una mortalidad del 11,4% objetivan Meehan y Georgeson en su estudio retrospectivo en el que recogen a 44 pacientes con diagnóstico de SIC durante un período de 10 años. Aunque la causa en un 40% de los fallecidos es la SAC, otro 40% fallece por una causa no relacionada con la NP o con su SIC.

Una mortalidad del 30%, superior a la encontrada en nuestro estudio, reportan Andorsky y colaboradores en un estudio de 30 RN con EG media de  $32,8 \pm 5$  con diagnóstico de SIC, definido por los autores como aquellos RN con dependencia de más de 90 días de NP por malformaciones intestinales congénitas y/o patología intestinal que ha requerido resección. La mortalidad ocurre en el 90% de los pacientes dependientes de NP con la evolución y las causas son similares a las descritas previamente, 6 pacientes por fallo hepático progresivo, 2 por sepsis y 1 por fallo cardíaco(15).

El desarrollo ponderoestatural a los dos años es muy similar en ambos grupos de administración de la NP, con un desarrollo por encima del percentil 10 para su edad del 50% en el total de los pacientes. No encontramos en la literatura datos recogidos sobre estado nutricional de los RN dependiendo del método de administración de NP empleado.

## FACTORES DE RIESGO PARA EL DESARROLLO DE CANPP

No encontramos diferencias significativas entre ambos grupos de administración de la NP respecto a otros factores implicados en la etiología de la CANPP, siendo ambos grupos homogéneos entre sí.

Con respecto a la historia de NP, encontramos que los días totales de NP han sido muy similares en los dos grupos. A los RN incluidos se les ha administrado NP como media 9 semanas con un rango de 23 a 144 días en el grupo de administración ciclada de la NP y de 18 a 102 días en el de administración continua. Según la literatura con la administración de la NP en torno a 8 semanas la colestasis asociada es del 43%, del 70% si la NP se administra entre 8 y 14 semanas y del 85% si se administra más de 100 días(22). La mayor incidencia de colestasis en nuestro estudio la hemos recogido en el grupo control de NP administrada de forma continua y ha sido del 84,6% al finalizar el estudio. La máxima incidencia en el grupo a estudio (NP ciclada) ha sido del 66,7% de los RN a la inclusión en el estudio a pesar del mayor número de días de NP en este grupo. La incidencia de colestasis en los RNPT incluidos en el estudio de Salvador y colaboradores es del 31% en ambos grupos de administración de la NP(67), y la media de duración de la NP es menor que en nuestro estudio, en torno a las 4 semanas, datos que también concuerdan con los encontrados en la literatura(24).

La cantidad máxima de nutrientes administrada por la NP (AA, HC y lípidos) ha sido igual en ambos grupos. La solución de aminoácidos empleada (Primene® Sol. Iny. 10%) contiene tanto aminoácidos esenciales como no esenciales, entre los que se incluye taurina (60 mg/100 mL). Como ya hemos introducido, el déficit de este aminoácido se ha relacionado con la aparición de CANP, tanto en animales de experimentación(29) como en RNPT, donde se objetivó en un estudio multicéntrico randomizado doble ciego una reducción de la CANP, sobre todo en grandes prematuros y RNPT con diagnóstico de NEC(30). En animales se demostró que aquellos en los que se administraba una NP con taurina (15 mg/100 mL) comparados con los cerdos que recibían NP sin taurina, tenían mayor flujo biliar y mayor secreción máxima de sales biliares. Esta tasa de secreción además fue similar a la de los cerdos alimentados exclusivamente de forma enteral que no estaban recibiendo aportes de nutrientes vía endovenosa(29). La CANP en nuestro estudio, por tanto, no se puede deber al déficit de este aminoácido.

En nuestro centro los lípidos se administran en forma de ClinOleic® al 20% (emulsión compuesta por aceite de oliva 80% y aceite de soja 20%). En Estados Unidos las emulsiones lipídicas usadas son Intralipid®(100% aceite de soja); o Liposyn II® compuesto al 50% por aceite de soja y al 50% por aceite de girasol. Existen en el mercado nuevas generaciones de lípidos compuestos 100% por aceite de pescado ricos en omega 3 (Omegaven®) o una mezcla entre aceites de soja, oliva, pescado y MCT (SMOFlipid®, Lipofundin®, Lipoplus®).

Los lípidos compuestos por aceite de soja, que son la mayoría de los usados en los estudios sobre la CANP, tienen un alto contenido en fitoesteroles. Los niveles elevados de esta sustancia se relacionan con la severidad de la CANP en los pacientes pediátricos que recibían NPP con emulsiones lipídicas basadas en aceite de soja(91). La experimentación con cerdos ha demostrado que al infundir fitoesteroles en estos animales a las mismas dosis que los niveles hallados en los pacientes con NPP a base de emulsiones lipídicas con aceite de soja, éstos se acumulan en plasma, hígado y bilis, y los niveles de ácidos biliares en plasma aumentan disminuyendo su tasa de excreción, produciendo una colestasis similar a la CANP(92). Además, el aceite de soja es rico en ácidos grasos poliinsaturados (PUFAs) omega 6. En su metabolismo se ha visto implicada una mayor elevación de sustancias proinflamatorias en relación a mediadores inflamatorios, y en pacientes sépticos se ha relacionado con un empeoramiento de la función de los neutrófilos, a diferencia de los PUFAs omega 3 que la mejora(93). Se postula que el detrimento del sistema inmune producido por los PUFA omega 6 podría contribuir al desarrollo de CANP.

Recientemente, distintos autores han descrito una resolución de la colestasis con el uso de emulsiones lipídicas compuestas por aceite de pescado rica en ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga (LC-PUFA) omega 3. Premkumar y colaboradores estudiaron 97 RN con una mediana de 28 semanas de EG, con colestasis establecida, en los que se sustituyó Intralipid® por Omegaven® a una mediana de 36,5 semanas de EG corregida, obteniendo una resolución de la CANP en el 85,5% de los RN. De los 84 RN que revirtieron la colestasis con el uso de Omegaven®, solamente 20 de ellos recibían a las 6 semanas de iniciado el cambio de emulsión lipídica, el 100% de las calorías vía enteral, el resto seguían recibiendo soporte con NP cuando la colestasis se resolvió(90).

Pawlik y colaboradores compararon la administración de lípidos a base de ClinOleic® 20% más Omegaven (50% + 50% respectivamente), en todos los RNPT menores de 32 semanas de EG ingresados en su Servicio en el año 2009, frente a emulsión lipídica exclusiva con ClinOleic® 20% en una cohorte histórica homogénea de RNPT < 32 semanas de EG ingresados en 2007; encontrando diferencias significativas para el desarrollo de colestasis entre los dos grupos(94). La comparación con una cohorte histórica es la principal limitación hallada en este estudio, sin embargo, los autores objetivaron que ambos grupos eran homogéneos en su historia nutricional y su incidencia de sepsis.

Un metaanálisis llevado a cabo por Park y colaboradores en 2014 incluye 7 estudios en los que se compara el efecto en la CANP de emulsiones lipídicas compuestas exclusivamente o junto a otros aceites, por aceite de pescado, con lípidos compuestos de forma exclusiva por aceite de soja, o aceite de soja mezclado con aceite de girasol(95). En 3 de ellos el objetivo primario fue la reversión de la CANP con su uso, comparando Omegaven® frente a Intralipid® (y en uno de ellos Omegaven® frente a Intralipid® o Lyposin II®), encontrando una diferencia significativa en la reversión de la colestasis a favor de Omegaven® (59,6% vs 19,6%) con un OR de 6,14 estadísticamente significativo. En 4 de ellos el objetivo fue la prevención del desarrollo de CANP, comparando en 2 de ellos el uso de SMOFlipid® frente a Intralipid®, en otro el uso de Lipidem® y SMOFlipid® vs Intralipid®, Lipofundin® y ClinOleic®, y en el último incluido ClinOleic® frente a ClinOleic® más Omegaven® (estudio de Pawlik y colaboradores ya comentado anteriormente); sin encontrar diferencias significativas. De 471 neonatos, el 3% desarrolló CANP en el grupo de lípidos con aceite de pescado frente al 5,1% en el grupo control. Estos autores concluyeron que los lípidos ricos en aceite de pescado son superiores frente a otros para revertir la CANP, pero no para evitar su desarrollo(95).

Con respecto a la historia de NE, encontramos menor CANP en el grupo a estudio de NP ciclada a pesar de que los pacientes aleatorizados en este grupo inician la NE con más días de edad (13,5 días vs 4,5 días,  $p= 0,08$ ) siendo esto un factor asociado en la literatura a aumento de la colestasis.

En el estudio de Yip y colaboradores los días totales de ayuno hasta inicio de NE es uno de los factores que se asocia en mayor medida con el desarrollo de CANP, con 20,7 días hasta el inicio de la NE en el grupo de RNPT que desarrollaron colestasis frente a 6,3 días en los que no la desarrollaron, con una diferencia significativa ( $p < 0,001$ )(39). Un resultado similar se observó en el estudio amplio de 267 RN recogidos por Pereira y colaboradores, en el que objetivaron un mayor período hasta inicio de la NE en el grupo que desarrolló CANP frente al que no la desarrolló ( $23,8 \pm 8$  vs.  $15 \pm 5$ ) siendo esta diferencia significativa(18). En los estudios en los que no se encuentran diferencias entre el desarrollo de CANP y los días de ayuno hasta el inicio de la NE, en general, es porque en ambos grupos (los RN estudiados que no desarrollan colestasis y los que la desarrollan) el tiempo de ayuno es muy similar(21,41).

No encontramos otras diferencias entre ambos grupos en cuanto a factores de riesgo relacionados con la nutrición que se han visto asociados al desarrollo de colestasis. El porcentaje de RN alimentados de forma exclusiva con LM ha sido similar en ambos grupos. Aún así, al analizar qué tipo de alimentación estaba recibiendo los RN que al finalizar el estudio desarrollaron CANP, encontramos que un mayor porcentaje de los mismos se encontraban alimentados con LM que con LA, siendo la diferencia significativa. Este resultado difiere del encontrado en un estudio retrospectivo publicado en 2013 que recogió todos los RN que recibían NP más de 4 semanas durante un período de dos años. Estos autores objetivaron que el grupo alimentado exclusivamente con LM presentó una prevalencia de PNALD significativamente menor que el grupo alimentado de forma exclusiva con LA, sin encontrar diferencias sin embargo entre aquellos alimentados con LM y LA y de forma exclusiva con LA(96).

Un dato destacable obtenido en nuestro estudio, es que el grupo control de NP continua precisa de forma significativa de un mayor número de días de tratamiento con UDCA que el grupo a estudio de NP ciclada ( $57,6$  vs  $34,5$  días). Una de las razones que puede explicar este hallazgo es que este grupo ha presentado una incidencia mayor de CANP durante el ingreso y por tanto una mayor necesidad de tratamiento con este fármaco. No encontramos diferencias significativas entre ambos grupos en cuanto al porcentaje de RN tratados con fenobarbital o ácido ursodesoxicólico o días de tratamiento con FNB.

Uno de los principales factores de riesgo para el desarrollo de CANPP es la concomitancia con sepsis en estos pacientes(9,18,21,23,41). Beath y colaboradores hallaron que el 32% de los RN sometidos a cirugía intestinal presentaban un episodio de sepsis durante los 28 días del postoperatorio en la unidad de cuidados intensivos, y que los episodios de sepsis se relacionaban con un incremento del 30% de los niveles de bilirrubina(21).

El porcentaje de sepsis con hemocultivo positivo y sepsis relacionada con catéter con hemocultivo y cultivo de catéter positivo al mismo germen ha sido similar en ambos grupos en nuestro estudio. La incidencia global de sepsis y SAC es alta, del 82 y 56% respectivamente, pero no es una cifra que represente la incidencia real en el Servicio, puesto que como ya hemos comentado dentro de los RN incluidos hay un alto porcentaje de RNPT, y la necesidad de NPP hace que los pacientes precisen catéteres venosos centrales de forma prolongada para su administración. La incidencia de sepsis es menor en el grupo de NP ciclada (75 vs 88,5%), y la de SAC en el grupo de NP continua (50% frente a 62,5% de los pacientes en el grupo de NP ciclada). Aunque las medidas para cuidado de los catéteres venoso centrales en nuestro Servicio son las recomendadas en la literatura(97) y las horas sin administración de NP coinciden con el momento del cambio diario de la NP para evitar las manipulaciones, en el grupo de NP ciclada se realiza una manipulación más en el catéter venoso central que en el grupo de NP continua, en el momento de infundir la sueroterapia de mantenimiento por este catéter durante las horas de pausa. En el estudio realizado por Nghiem-Raoy colaboradores durante las horas del ciclado disminuyen el ritmo de NP a 1-2 ml/hora(68). Esta podría ser una medida a incluir en nuestra guía de ciclado para minimizar el acceso y la manipulación de las vías centrales y así poder disminuir las SAC.

Al realizar el análisis de regresión logística multivariante observamos que la NP administrada de forma continua presenta un riesgo cuatro veces mayor de CANP que la administrada de forma ciclada independientemente de la EG, el tratamiento con fármacos anticoléstaticos (FNB y UDCA), la incidencia de sepsis y SAC, los días totales de NP, nutrición mixta y NE. Solamente encontramos una significación estadística al comparar tipo de administración de la NE con EG y días totales de NE, y en este caso el riesgo para el desarrollo de colestasis de la NP continua aumenta hasta 10 veces.

En el estudio de Jensen y colaboradores al ajustar mediante análisis de regresión logística multivariante por tratamiento con UDCA, tratamiento con CKK sintética, porcentaje de NE recibida con respecto a la NE diana y presencia de atresia intestinal, se obtuvo que la NP continua se asociaba a un riesgo de 2,86 veces mayor de desarrollar CANPP que la NP administrada de forma continua ,aunque el resultado no alcanzó la significación estadística ( $p = 0,088$ )(65).

## **MÉTODO DE NP CICLADA EMPLEADO**

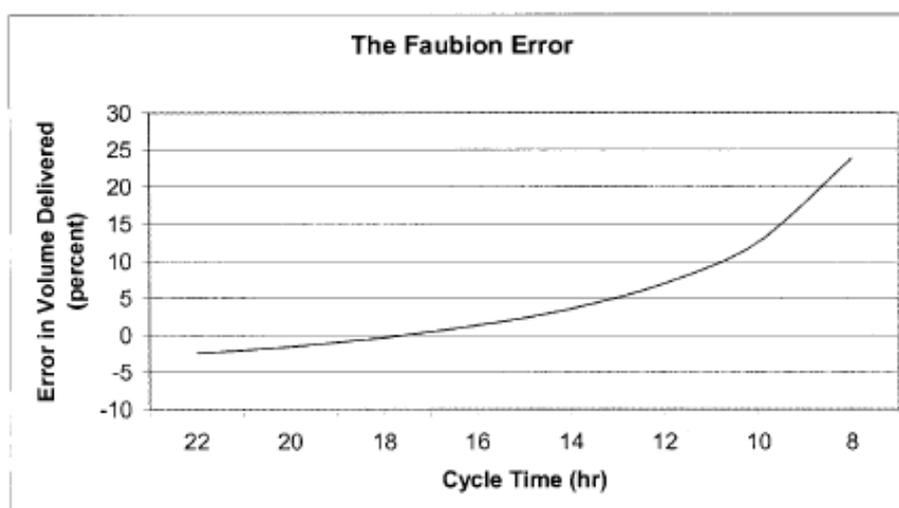
En nuestro estudio el ciclado se comenzó de forma precoz a los 19 días en el total de los RN incluidos en el grupo a estudio. En los RNT se inició a las dos semanas de edad, mientras que en los RNPT se comenzó a las 6,5 semanas de edad. Esta diferencia se debe a que la mayoría de los RNT incluidos precisaban NPP por una malformación gastrointestinal congénita, mientras que el 60% de los RNPT la precisaban por NEC, una patología adquirida. Aunque el ciclado de la NP se inició más tarde en los RN prematuros, este método de administración se asoció en estos pacientes a menor colestasis al final del estudio y al alta. En los RNT el ciclado se realizó de forma más precoz, y a pesar de que también se asoció a menor colestasis en este grupo, la diferencia no fue significativa, probablemente como ya hemos comentado por el menor número de RN incluidos en este grupo.

En la literatura se recoge que el inicio precoz de la administración de forma ciclada se asocia a una mayor disminución de la colestasis que el inicio más tardío(64,68). En un estudio realizado en adultos comparando la administración ciclada con la continua y dividiendo a los pacientes en tres subgrupos dependiendo de los niveles de BD, se observó que el ciclado podía mejorar el daño hepático cuando la función hepática estaba alterada de forma leve o moderada(64). En RN se comparó un grupo que recibía la NP administrada de forma profiláctica antes de producirse el aumento de BD con otro grupo que la recibía a modo terapéutico una vez se había establecido la colestasis, y se objetivó que el ciclado profiláctico es más efectivo(68). Aún así, el ciclado realizado de forma tardía también se ha asociado a disminución de la CANP. En una serie de casos en pacientes con EG comprendidas entre 25 y 40

semanas (6 de los 10 pacientes eran RNPT), en la que el ciclado de la NP comenzó entre los 37 y los 136 días de edad cronológica, con una media aproximada de dos meses, el 80% de los pacientes incluidos revirtió su colestasis(66).

En relación a la guía utilizada para la administración de la NP de forma ciclada elegimos la de Chris Longhurst y colaboradores porque al paciente se le administra el volumen exacto de NP calculado, y por tanto los nutrientes y calorías que el paciente requiere. El método publicado por Faubion y colaboradores consistía en hallar el flujo de NP que se fuese a programar para las horas de administración de la NP, dividiendo el 90% del volumen total de NP calculado entre el tiempo en el que se va a administrar la NP, menos 4 horas. Las penúltima hora antes y después del tiempo de pausa se descende este flujo a la mitad, y la hora previa y posterior a la pausa se descende el flujo calculado a un cuarto.

Como se puede objetivar en la **Figura 3** el porcentaje de error de este método es inversamente proporcional al tiempo en el que la NP no está siendo administrada, y únicamente es exacto si la NP se administra en 17 horas y media. Si la NP se administra en un mayor número de horas, el volumen administrado es menor, hasta un máximo de 2,5% menos de volumen si se pasa en 22 horas; y si por el contrario, la NP se administra en un tiempo menor, el porcentaje de error aumenta hasta un 6,9% más de volumen si se pasa en 12 horas y un 23,8% más si se administra en 8 horas.



**Figura 3. Error asociado al método de ciclado**

Extraído del artículo: A practical guideline for calculating parenteral nutrition cycles.  
Longhurst et al. Nutr Clin Pract Off Publ Am Soc Parenter Enter Nutr. 2003  
Dec:18(6):517-20.

En cuanto a la tolerancia del método de ciclado empleado hay que destacar que ninguno de los RN a término incluidos presentó ningún efecto adverso. De los RNPT en un 12,5% no se pudo alcanzar el número de horas de pausa estipulado para los menores de 37 semanas (4 horas), por disminución del ritmo de la diuresis al intentar aumentar el número de horas sin NP; y en un 6,3% no se pudo alcanzar por hipoglucemia. Ésta fue el efecto adverso más frecuentemente objetivado y se observó en un 29% de los pacientes con NP ciclada. Fue asintomática y se asoció a la prematuridad (un 44% de los RNPT incluidos la presentó frente a ningún RNT). Podemos decir con estos resultados que la tolerancia del ciclado ha sido excelente en RNT que no han presentado ningún efecto adverso. En RNPT el evento adverso más frecuente ha sido la hipoglucemia, con unas cifras similares a las descritas en la literatura(68). Como en el artículo de Nghiem-Rao y colaboradores, la EG corregida al inicio de la NP de forma ciclada ha sido menor en los pacientes con hipoglucemia que en el global de los pacientes con NP administrada de forma ciclada (34,2 vs 38,1), y todos los que han presentado hipoglucemia eran RNPT.

Un 87,5% de los RNT han alcanzado el máximo de horas programadas para estos pacientes en el diseño del estudio, el paciente que alcanzó una pausa de sólo 4 horas no presentó hipoglucemia, y el ciclado se realizó solamente 4 horas por criterio del facultativo a cargo del paciente. De los RNPT un 81,2% (13 pacientes) alcanzó 4 horas, el número de horas máximas establecidas para este grupo de edad, mientras que de estos un 46,2% (6 pacientes) alcanzó una pausa de 6 horas, porque en su evolución pasaron a tener una EG corregida a término.

## LIMITACIONES DEL ESTUDIO

La principal limitación es que es un estudio realizado en 4 años y medio. Aún así, la composición de la NP no varió en este período de tiempo, y tampoco hubo cambios en el manejo de este tipo de pacientes en nuestro Servicio.

Otro dato objetivado es que aunque la mediana de EG al nacimiento en ambos grupos es muy similar (30,6 semanas en el grupo de NP ciclada vs. 29,4 semanas de EG en el grupo de NP continua), la edad postmenstrual a la inclusión en el estudio es mayor en el grupo de NP ciclada, con una mediana de 38,3 semana de EG frente a 34,9 semanas en el grupo de NP continua. Esta diferencia no es significativa desde el punto de vista estadístico, y además al realizar análisis multivariante, el aumento de riesgo de colestasis con la NP continua es independiente de la EG.

Aunque no hay diferencias significativas entre los dos grupos en cuanto al diagnóstico que motiva la necesidad de NPP, sí encontramos una mayor porcentaje de NEC en el grupo de NP continua (53,8% de los pacientes) que en el grupo de NP ciclada (33,3% de los RN incluidos). Al aumentar el número de pacientes puede que los grupos de inclusión no fuesen homogéneos en cuanto a este diagnóstico y por tanto no comparables.

La no correlación entre la ecografía abdominal y los hallazgos bioquímicos puede deberse a que la ecografía es una técnica que presenta variabilidad interindividual. Aunque la ecografía en nuestro Servicio se realiza fundamentalmente por dos radiólogos y así la variabilidad es menor, sería interesante ver que hallazgos puede dar otra técnica sin esta variabilidad, como la resonancia magnética nuclear. Esta técnica parece prometedora en un estudio piloto de 6 pacientes con PNALD para poder entender y manejar mejor esta enfermedad(98). Aunque como desventaja importante para los RN ingresados en cuidados intensivos, es que es una prueba que no se puede realizar a pie de cama como la ecografía y tiene menor disponibilidad.

## **APLICABILIDAD CLÍNICA**

Ante los resultados obtenidos en nuestro estudio de disminución de la colestasis con el uso de NP ciclada, podemos afirmar que en los recién nacidos que precisan una NPP con imposibilidad de tolerancia vía enteral y/o SIC debemos administrar la NP siguiendo el método de ciclado empleado en nuestro estudio, tanto para prevenir el desarrollo de CANP, como para disminuir su incidencia una vez establecida.

Este método de administración de la NP de forma ciclada se basa en la obtención del flujo basal mediante una fórmula matemática que tiene en cuenta el volumen exacto a administrar así como el tiempo en el que se tiene que infundir la NP. El principal efecto adverso obtenido es la hipoglucemia en los RNPT, lo que se previene con el aporte de glucosa endovenosa en la pausa, en los nacidos a término no se han observado efectos adversos, por lo que puede aplicarse el método de ciclado sin aporte de glucosa en la pausa.

La disminución de la CANP y la prevención de su desarrollo nos permitirá iniciar a un menor número de pacientes tratamiento con UDCA, además de cómo ya hemos observado en el estudio disminuir la estancia media, disminuyendo por tanto el coste económico.



## **CONCLUSIONES**



## CONCLUSIONES

1. En nuestro estudio se demuestra una disminución estadísticamente significativa de la CANPP al finalizar el estudio y al alta con el uso de la NP ciclada.
2. No encontramos diferencias significativas entre ambos grupos de administración de la NP respecto a otros factores implicados en la etiología de la CANPP, como son la incidencia de sepsis y SAC, la necesidad de tratamiento con fármacos anticoléstáticos y la historia nutricional. La única diferencia obtenida es la necesidad de un mayor número de días de tratamiento con ácido ursodesoxicólico de forma significativa en los pacientes con NP continua.
3. Los valores de transaminasas séricas, GOT y GPT, y los valores de FA son menores en el grupo de NP ciclada comparado con el grupo de administración continua, tanto al finalizar el estudio como al alta, aunque la única diferencia significativa obtenida entre ambos grupos son los valores menores de GOT al alta.
4. Al inicio del estudio los valores de proteínas totales y albúmina están disminuidos en ambos grupos, encontrando valores en rango normal al finalizar el estudio y al alta en ambos grupos. La NP ciclada no mejora la albuminemia ni el perfil lipídico en los pacientes que precisan nutrición parenteral prolongada.
5. No encontramos diferencias entre los hallazgos ecográficos entre ambos grupos de administración de la NP. No hemos objetivado una correlación entre los hallazgos en la ecografía abdominal y la colestasis definida por valores bioquímicos en nuestro estudio, aunque la mayor correlación se obtiene al finalizar al estudio.
6. No encontramos un cambio significativo en la estancia media hospitalaria, la mortalidad asociada y el desarrollo nutricional a corto y largo plazo con la NP ciclada en comparación con la NP continua, aunque los RN incluidos en el grupo de administración ciclada han presentado una menor estancia media que los incluidos en el grupo de NP continua. La mortalidad es más frecuente de una forma significativa en el grupo de RN con BD  $\geq$  a 5 mg/dL al finalizar el estudio.

7. El método de ciclado empleado es bien tolerado por los RNT incluidos en el estudio. De los RNPT, un 12,5% presentó disminución del ritmo de la diuresis y un 6,3% hipoglucemia asintomática sin poder alcanzar el número de horas de pausa estipuladas para esta EG. Un 29% de los pacientes incluidos en el grupo de NP ciclada presentó hipoglucemia asintomática, todos ellos eran RNPT, siendo éste el efecto adverso más frecuentemente objetivado durante el estudio.

# **ÍNDICE DE TABLAS, GRÁFICOS Y FIGURAS**



**INDICE DE TABLAS, GRÁFICOS Y FIGURAS:**

<b>TABLA 1.</b> COMPLICACIONES HEPÁTICAS ASOCIADAS AL USO DE NUTRICIÓN PARENTERAL .....	<b>37</b>
<b>TABLA 2.</b> FACTORES ETIOLÓGICOS RELACIONADOS CON EL DAÑO HEPÁTICO ASOCIADOS A NP .....	<b>45</b>
<b>TABLA 3.</b> EJEMPLO DE MÉTODO DE CICLADO .....	<b>74</b>
<b>TABLA 4.</b> CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS Y CLÍNICAS POR GRUPOS DE ESTUDIO .....	<b>82</b>
<b>TABLA 5.</b> EVOLUCIÓN DE LA COLESTASIS DEPENDIENDO SI LA NP HA SIDO ADMINISTRADA DE FORMA CONTINUA O CICLADA.....	<b>84</b>
<b>TABLA 6.</b> EVOLUCIÓN DE LA COLESTASIS EN AMBOS GRUPOS DEPENDIENDO DEL MOMENTO DEL DESARROLLO DE LA CANP .....	<b>85</b>
<b>TABLA 7.</b> EVOLUCIÓN DE LA COLESTASIS EN AMBOS GRUPOS DEPENDIENDO DE QUE SU EG AL NACIMIENTO ESTE POR DEBAJO O IGUAL O POR ENCIMA DE 37 SEMANAS.....	<b>86</b>
<b>TABLA 8.</b> EVOLUCIÓN DE LA COLESTASIS EN AMBOS GRUPOS DEPENDIENDO DE QUE SU EG AL NACIMIENTO ESTE POR DEBAJO O IGUAL O POR ENCIMA DE 32 SEMANAS.....	<b>88</b>
<b>TABLA 9.</b> EVOLUCIÓN DE LA BILIRRUBINA TOTAL COMPARANDO AMBOS GRUPOS.....	<b>90</b>
<b>TABLA 10.</b> EVOLUCIÓN DE LA BILIRRUBINA DIRECTA COMPARANDO AMBOS GRUPOS.....	<b>91</b>
<b>TABLA 11.</b> EVOLUCIÓN DE LA GOT COMPARANDO AMBOS GRUPOS .....	<b>92</b>
<b>TABLA 12.</b> EVOLUCIÓN DE LA GPT COMPARANDO AMBOS GRUPOS.....	<b>93</b>
<b>TABLA 13.</b> EVOLUCIÓN DE LA GGT COMPARANDO AMBOS GRUPOS .....	<b>94</b>
<b>TABLA 14.</b> EVOLUCIÓN DE LA FOSFATASA ALCALINA COMPARANDO AMBOS GRUPOS.....	<b>95</b>
<b>TABLA 15.</b> EVOLUCIÓN DE LAS PROTEÍNAS TOTALES, ALBÚMINA, COLESTEROL Y TRIGLICÉRIDOS COMPARANDO AMBOS GRUPOS .....	<b>97</b>
<b>TABLA 16.</b> HALLAZGOS ECOGRÁFICOS EN LOS RN A LA ENTRADA EN EL ESTUDIO COMPARANDO LOS DOS GRUPOS DE INCLUSIÓN.....	<b>98</b>
<b>TABLA 17.</b> HALLAZGOS ECOGRÁFICOS EN LOS RN AL FINALIZAR EL ESTUDIO COMPARANDO LOS DOS GRUPOS DE INCLUSIÓN .....	<b>99</b>
<b>TABLA 18.</b> HALLAZGOS ECOGRÁFICOS EN LOS RN A LA INCLUSIÓN EN EL ESTUDIO SEGÚN PRESENTEN O NO CANP.....	<b>100</b>
<b>TABLA 19.</b> HALLAZGOS ECOGRÁFICOS EN LOS RN AL FINALIZAR EL ESTUDIO SEGÚN PRESENTEN O NO CANP .....	<b>101</b>
<b>TABLA 20.</b> FACTORES ETIOLÓGICOS DE CONFUSIÓN PARA EL DESARROLLO DE CANP EN EL TOTAL DE LOS RECIÉN NACIDOS Y POR GRUPOS DE INCLUSIÓN .....	<b>103</b>
<b>TABLA 21.</b> ALIMENTACIÓN RECIBIDA Y DESARROLLO DE CANP AL FINALIZAR EL ESTUDIO COMPARANDO POR GRUPOS DE INCLUSIÓN.....	<b>104</b>
<b>TABLA 22.</b> RESULTADOS DEL ANÁLISIS DE REGRESIÓN MULTIVARIANTE DE LOS FACTORES DE RIESGO PARA EL DESARROLLO DE CANP AL ALTA .....	<b>105</b>
<b>TABLA 23.</b> DATOS SOBRE MORBIMORTALIDAD Y DESARROLLO PONDEROESTATURAL EN EL TOTAL DE LOS RECIÉN NACIDOS Y POR GRUPOS DE INCLUSIÓN .....	<b>106</b>
<b>TABLA 24.</b> COMPARACIÓN DE LA CIFRA DE BILIRRUBINA DIRECTA ENTRE LOS PACIENTES FALLECIDOS Y NO FALLECIDOS .....	<b>107</b>

<b>TABLA 25.</b> CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS Y DATOS SOBRE LA NP CICLADA EN LOS PACIENTES DEL GRUPO A ESTUDIO.....	<b>108</b>
<b>TABLA 26.</b> RESUMEN DE PACIENTES QUE HAN PRESENTADO HIPOGLUCEMIAS DURANTE LAS HORAS DE PAUSA EN LA ADMINISTRACIÓN CICLADA DE LA NP .....	<b>110</b>
<b>GRÁFICO 1.</b> DISTRIBUCIÓN DE LOS PACIENTES INCLUIDOS SEGÚN LA PATOLOGÍA QUE MOTIVO LA NECESIDAD DE NUTRICIÓN PARENTERAL PROLONGADA.....	<b>83</b>
<b>GRÁFICO 2.</b> RESULTADOS DE EVOLUCIÓN DE LA COLESTASIS POR GRUPOS DE INCLUSIÓN .....	<b>84</b>
<b>GRÁFICO 3.</b> DESARROLLO DE CANP SEGÚN GRUPO DE ADMINISTRACIÓN DE NP EN LOS MENORES DE 37 SEMANAS DE EG AL NACIMIENTO.....	<b>87</b>
<b>GRÁFICO 4.</b> DESARROLLO DE CANP SEGÚN GRUPO DE ADMINISTRACIÓN DE NP EN LOS MAYORES O IGUAL A 37 SEMANAS DE EG AL NACIMIENTO.....	<b>87</b>
<b>GRÁFICO 5.</b> DESARROLLO DE CANP SEGÚN GRUPO DE ADMINISTRACIÓN DE NP EN LOS MENORES DE 32 SEMANAS DE EG AL NACIMIENTO.....	<b>89</b>
<b>GRÁFICO 6.</b> DESARROLLO DE CANP SEGÚN GRUPO DE ADMINISTRACIÓN DE NP EN LOS MAYORES O IGUAL A 32 SEMANAS DE EG AL NACIMIENTO.....	<b>89</b>
<b>GRÁFICO 7.</b> EVOLUCIÓN DE LA BILIRRUBINA TOTAL .....	<b>90</b>
<b>GRÁFICO 8.</b> EVOLUCIÓN DE LA BILIRRUBINA DIRECTA.....	<b>91</b>
<b>GRÁFICO 9.</b> EVOLUCIÓN DE LA TRANSAMINASA GLUTÁMICO OXALACÉTICA .....	<b>92</b>
<b>GRÁFICO 10.</b> EVOLUCIÓN DE LA TRANSAMINASA GLUTÁMICO PIRÚVICA .....	<b>93</b>
<b>GRÁFICO 11.</b> EVOLUCIÓN DE LA GAMMA GLUTAMIL TRANSPEPTIDASA.....	<b>94</b>
<b>GRÁFICO 12.</b> EVOLUCIÓN DE LA FOSFATASA ALCALINA.....	<b>95</b>
<b>GRÁFICO 13.</b> EVOLUCIÓN DE LAS PROTEÍNAS TOTALES.....	<b>96</b>
<b>GRÁFICO 14.</b> EVOLUCIÓN DE LA ALBÚMINA .....	<b>96</b>
<b>GRÁFICO 15.</b> EVOLUCIÓN DE LOS HALLAZGOS ECOGRÁFICOS A LA INCLUSIÓN EN EL ESTUDIO COMPARANDO LOS DOS GRUPOS DE ADMINISTRACIÓN DE LA NP .....	<b>98</b>
<b>GRÁFICO 16.</b> EVOLUCIÓN DE LOS HALLAZGOS ECOGRÁFICOS AL FINALIZAR EL ESTUDIO COMPARANDO LOS DOS GRUPOS DE ADMINISTRACIÓN DE LA NP. ....	<b>99</b>
<b>GRÁFICO 17.</b> EVOLUCIÓN DE LOS HALLAZGOS ECOGRÁFICOS A LA INCLUSIÓN EN EL ESTUDIO COMPARANDO A LOS PACIENTES SEGÚN PRESENTASEN O NO CANP. ....	<b>100</b>
<b>GRÁFICO 18.</b> EVOLUCIÓN DE LOS HALLAZGOS ECOGRÁFICOS AL FINALIZAR EL ESTUDIO COMPARANDO A LOS PACIENTES SEGÚN HUBIESEN DESARROLLADO O NO CANP.....	<b>101</b>
<b>GRÁFICO 19.</b> MORTALIDAD ASOCIADA SEGÚN VALORES DE BILIRRUBINA DIRECTA AL FINALIZAR EL ESTUDIO.....	<b>107</b>
<b>FIGURA 1.</b> MODELO PARA EL CICLADO DE LA NP.....	<b>74</b>
<b>FIGURA 2.</b> VALORACIÓN DE LA HIPOGLUCEMIA SEGÚN LA GUÍA USADA PARA REALIZAR LA NP CICLADA EN NUESTRO ESTUDIO .....	<b>76</b>
<b>FIGURA 3.</b> ERROR ASOCIADO AL MÉTODO DE CICLADO .....	<b>128</b>

## **BIBLIOGRAFÍA**



## BIBLIOGRAFÍA

1. Peden VH, Witzleben CL, Skelton MA. Total parenteral nutrition. *J Pediatr*. 1971 Jan;78(1):180–1.
2. Angelico M, Della Guardia P. Review article: hepatobiliary complications associated with total parenteral nutrition. *Aliment Pharmacol Ther*. 2000 May;14 Suppl 2:54–7.
3. Quigley EM, Marsh MN, Shaffer JL, Markin RS. Hepatobiliary complications of total parenteral nutrition. *Gastroenterology*. 1993 Jan;104(1):286–301.
4. Kumpf VJ. Parenteral nutrition-associated liver disease in adult and pediatric patients. *Nutr Clin Pract Off Publ Am Soc Parenter Enter Nutr*. 2006 Jun;21(3):279–90.
5. Messing B, Bories C, Kunstlinger F, Bernier JJ. Does total parenteral nutrition induce gallbladder sludge formation and lithiasis? *Gastroenterology*. 1983 May;84(5 Pt 1):1012–9.
6. Doty JE, Pitt HA, Porter-Fink V, Denbesten L. Cholecystokinin prophylaxis of parenteral nutrition-induced gallbladder disease. *Ann Surg*. 1985 Jan;201(1):76–80.
7. Sitzmann JV, Pitt HA, Steinborn PA, Pasha ZR, Sanders RC. Cholecystokinin prevents parenteral nutrition induced biliary sludge in humans. *Surg Gynecol Obstet*. 1990 Jan;170(1):25–31.
8. Tsai S, Strouse PJ, Drongowski RA, Islam S, Teitelbaum DH. Failure of cholecystokinin-octapeptide to prevent TPN-associated gallstone disease. *J Pediatr Surg*. 2005 Jan;40(1):263–7.
9. Bell RL, Ferry GD, Smith EO, Shulman RJ, Christensen BL, Labarthe DR, et al. Total parenteral nutrition-related cholestasis in infants. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 1986 Aug;10(4):356–9.
10. Kelly DA. Preventing parenteral nutrition liver disease. *Early Hum Dev*. 2010 Nov;86(11):683–7.
11. Benjamin DR. Hepatobiliary dysfunction in infants and children associated with long-term total parenteral nutrition. A clinico-pathologic study. *Am J Clin Pathol*. 1981 Sep;76(3):276–83.
12. Cohen C, Olsen MM. Pediatric total parenteral nutrition. Liver histopathology. *Arch Pathol Lab Med*. 1981 Mar;105(3):152–6.
13. Mullick FG, Moran CA, Ishak KG. Total parenteral nutrition: a histopathologic analysis of the liver changes in 20 children. *Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc*. 1994 Feb;7(2):190–4.

14. Meehan JJ, Georgeson KE. Prevention of liver failure in parenteral nutrition-dependent children with short bowel syndrome. *J Pediatr Surg.* 1997 Mar;32(3):473–5.
15. Andorsky DJ, Lund DP, Lillehei CW, Jaksic T, DiCanzio J, Richardson DS, et al. Nutritional and other postoperative management of neonates with short bowel syndrome correlates with clinical outcomes. *J Pediatr.* 2001 Jul;139(1):27–33.
16. Cowles RA, Ventura KA, Martinez M, Lobritto SJ, Harren PA, Brodlie S, et al. Reversal of intestinal failure-associated liver disease in infants and children on parenteral nutrition: experience with 93 patients at a referral center for intestinal rehabilitation. *J Pediatr Surg.* 2010 Jan;45(1):84–7; discussion 87–8.
17. Willis TC, Carter BA, Rogers SP, Hawthorne KM, Hicks PD, Abrams SA. High rates of mortality and morbidity occur in infants with parenteral nutrition-associated cholestasis. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2010 Feb;34(1):32–7.
18. Pereira GR, Sherman MS, DiGiacomo J, Ziegler M, Roth K, Jacobowski D. Hyperalimentation-induced cholestasis. Increased incidence and severity in premature infants. *Am J Dis Child* 1960. 1981 Sep;135(9):842–5.
19. Beale EF, Nelson RM, Bucciarelli RL, Donnelly WH, Eitzman DV. Intrahepatic cholestasis associated with parenteral nutrition in premature infants. *Pediatrics.* 1979 Sep;64(3):342–7.
20. Schwenk RA, Bauer K, Versmold H. [Parenteral nutrition associated cholestasis in the newborn]. *Klin Pädiatr.* 1998 Dec;210(6):381–9.
21. Beath SV, Davies P, Papadopoulou A, Khan AR, Buick RG, Corkery JJ, et al. Parenteral nutrition-related cholestasis in postsurgical neonates: multivariate analysis of risk factors. *J Pediatr Surg.* 1996 Apr;31(4):604–6.
22. Christensen RD, Henry E, Wiedmeier SE, Burnett J, Lambert DK. Identifying patients, on the first day of life, at high-risk of developing parenteral nutrition-associated liver disease. *J Perinatol Off J Calif Perinat Assoc.* 2007 May;27(5):284–90.
23. 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.* 2009 Oct;50(5):202–7.
24. Kubota A, Yonekura T, Hoki M, Oyanagi H, Kawahara H, Yagi M, et al. Total parenteral nutrition-associated intrahepatic cholestasis in infants: 25 years' experience. *J Pediatr Surg.* 2000 Jul;35(7):1049–51.
25. Suita S, Yamanouchi T, Masumoto K, Ogita K, Nakamura M, Taguchi S. Changing profile of parenteral nutrition in pediatric surgery: a 30-year experience at one institute. *Surgery.* 2002 Jan;131(1 Suppl):S275–82.

26. Suita S, Masumoto K, Yamanouchi T, Nagano M, Nakamura M. Complications in neonates with short bowel syndrome and long-term parenteral nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 1999 Oct;23(5 Suppl):S106–9.
27. Squires RH, Duggan C, Teitelbaum DH, Wales PW, Balint J, Venick R, et al. Natural history of pediatric intestinal failure: initial report from the Pediatric Intestinal Failure Consortium. *J Pediatr.* 2012 Oct;161(4):723–8.e2.
28. Vileisis RA, Inwood RJ, Hunt CE. Prospective controlled study of parenteral nutrition-associated cholestatic jaundice: effect of protein intake. *J Pediatr.* 1980 May;96(5):893–7.
29. Guertin F, Roy CC, Lepage G, Perea A, Giguère R, Yousef I, et al. Effect of taurine on total parenteral nutrition-associated cholestasis. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 1991 Jun;15(3):247–51.
30. Spencer AU, Yu S, Tracy TF, Aouthmany MM, Llanos A, Brown MB, et al. Parenteral nutrition-associated cholestasis in neonates: multivariate analysis of the potential protective effect of taurine. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2005 Oct;29(5):337–43; discussion 343–4.
31. Colomb V, Jobert-Giraud A, Lacaille F, Goulet O, Fournet JC, Ricour C. Role of lipid emulsions in cholestasis associated with long-term parenteral nutrition in children. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2000 Dec;24(6):345–50.
32. Abernathy CO, Utili R, Zimmerman HJ. Immaturity of the biliary excretory system predisposes neonates to intrahepatic cholestasis. *Med Hypotheses.* 1979 Jun;5(6):641–7.
33. Watkins JB, Perman JA. Bile acid metabolism in infants and children. *Clin Gastroenterol.* 1977 Jan;6(1):201–18.
34. Capron JP, Gineston JL, Herve MA, Braillon A. Metronidazole in prevention of cholestasis associated with total parenteral nutrition. *Lancet.* 1983 Feb 26;1(8322):446–7.
35. Spurr SG, Grylack LJ, Mehta NR. Hyperalimentation-associated neonatal cholestasis: effect of oral gentamicin. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 1989 Dec;13(6):633–6.
36. Nolan JP. The role of endotoxin in liver injury. *Gastroenterology.* 1975 Dec;69(6):1346–56.
37. Farrell MK, Balistreri WF, Suchy FJ. Serum-sulfated lithocholate as an indicator of cholestasis during parenteral nutrition in infants and children. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 1982 Feb;6(1):30–3.

38. Manginello FP, Javitt NB. Parenteral nutrition and neonatal cholestasis. *J Pediatr.* 1979 Feb;94(2):296–8.
39. Yip YY, Lim AK, R J, Tan KL. A multivariate analysis of factors predictive of parenteral nutrition-related cholestasis (TPN cholestasis) in VLBW infants. *J Singapore Paediatr Soc.* 1990;32(3-4):144–8.
40. Rager R, Finegold MJ. Cholestasis in immature newborn infants: is parenteral alimentation responsible? *J Pediatr.* 1975 Feb;86(2):264–9.
41. Kubota A, Okada A, Nezu R, Kamata S, Imura K, Takagi Y. Hyperbilirubinemia in neonates associated with total parenteral nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 1988 Dec;12(6):602–6.
42. Drongowski RA, Coran AG. An analysis of factors contributing to the development of total parenteral nutrition-induced cholestasis. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 1989 Dec;13(6):586–9.
43. Krawinkel MB. Parenteral nutrition-associated cholestasis--what do we know, what can we do? *Eur J Pediatr Surg Off J Austrian Assoc Pediatr Surg Al Z Für Kinderchir.* 2004 Aug;14(4):230–4.
44. Chessex P, Lavoie J-C, Rouleau T, Brochu P, St-Louis P, Lévy E, et al. Photooxidation of parenteral multivitamins induces hepatic steatosis in a neonatal guinea pig model of intravenous nutrition. *Pediatr Res.* 2002 Dec;52(6):958–63.
45. Zamir O, Nussbaum MS, Bhadra S, Subbiah MT, Rafferty JF, Fischer JE. Effect of enteral feeding on hepatic steatosis induced by total parenteral nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 1994 Feb;18(1):20–5.
46. Galle PR, Theilmann L, Raedsch R, Otto G, Stiehl A. Ursodeoxycholate reduces hepatotoxicity of bile salts in primary human hepatocytes. *Hepatology.* 1990 Sep;12(3 Pt 1):486–91.
47. Spagnuolo MI, Iorio R, Vegnente A, Guarino A. Ursodeoxycholic acid for treatment of cholestasis in children on long-term total parenteral nutrition: a pilot study. *Gastroenterology.* 1996 Sep;111(3):716–9.
48. De Marco G, Sordino D, Bruzzese E, Di Caro S, Mambretti D, Tramontano A, et al. Early treatment with ursodeoxycholic acid for cholestasis in children on parenteral nutrition because of primary intestinal failure. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006 Jul 15;24(2):387–94.
49. Chen C-Y, Tsao P-N, Chen H-L, Chou H-C, Hsieh W-S, Chang M-H. Ursodeoxycholic acid (UDCA) therapy in very-low-birth-weight infants with parenteral nutrition-associated cholestasis. *J Pediatr.* 2004 Sep;145(3):317–21.

50. Levine A, Maayan A, Shamir R, Dinari G, Sulkes J, Sirotta L. Parenteral nutrition-associated cholestasis in preterm neonates: evaluation of ursodeoxycholic acid treatment. *J Pediatr Endocrinol Metab JPEM*. 1999 Aug;12(4):549–53.
51. Al-Hathlol K, Al-Madani A, Al-Saif S, Abulaimoun B, Al-Tawil K, El-Demerdash A. Ursodeoxycholic acid therapy for intractable total parenteral nutrition-associated cholestasis in surgical very low birth weight infants. *Singapore Med J*. 2006 Feb;47(2):147–51.
52. Arslanoglu S, Moro GE, Tauschel H-D, Boehm G. Ursodeoxycholic acid treatment in preterm infants: a pilot study for the prevention of cholestasis associated with total parenteral nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2008 Feb;46(2):228–31.
53. Rintala RJ, Lindahl H, Pohjavuori M. Total parenteral nutrition-associated cholestasis in surgical neonates may be reversed by intravenous cholecystokinin: a preliminary report. *J Pediatr Surg*. 1995 Jun;30(6):827–30.
54. Teitelbaum DH, Han-Markey T, Schumacher RE. Treatment of parenteral nutrition-associated cholestasis with cholecystokinin-octapeptide. *J Pediatr Surg*. 1995 Jul;30(7):1082–5.
55. Teitelbaum DH, Han-Markey T, Drongowski RA, Coran AG, Bayar B, Geiger JD, et al. Use of cholecystokinin to prevent the development of parenteral nutrition-associated cholestasis. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 1997 Apr;21(2):100–3.
56. Teitelbaum DH, Tracy TF, Aouthmany MM, Llanos A, Brown MB, Yu S, et al. Use of cholecystokinin-octapeptide for the prevention of parenteral nutrition-associated cholestasis. *Pediatrics*. 2005 May;115(5):1332–40.
57. Gleghorn EE, Merritt RJ, Subramanian N, Ramos A. Phenobarbital does not prevent total parenteral nutrition-associated cholestasis in noninfected neonates. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 1986 Jun;10(3):282–3.
58. Marschall J, Mermel LA, Fakhri M, Hadaway L, Kallen A, O'Grady NP, et al. Strategies to prevent central line-associated bloodstream infections in acute care hospitals: 2014 update. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2014 Sep;35 Suppl 2:S89–107.
59. Von Rettberg H, Hannman T, Subotic U, Brade J, Schaible T, Waag KL, et al. Use of di(2-ethylhexyl)phthalate-containing infusion systems increases the risk for cholestasis. *Pediatrics*. 2009 Aug;124(2):710–6.
60. Carter BA, Karpen SJ. Intestinal failure-associated liver disease: management and treatment strategies past, present, and future. *Semin Liver Dis*. 2007 Aug;27(3):251–8.
61. Kelly DA. Preventing parenteral nutrition liver disease. *Early Hum Dev*. 2010 Nov;86(11):683–7.

62. Ding L-A, Li J-S. Effects of glutamine on intestinal permeability and bacterial translocation in TPN-rats with endotoxemia. *World J Gastroenterol WJG*. 2003 Jun;9(6):1327–32.
63. Neu J, Roig JC, Meetze WH, Veerman M, Carter C, Millsaps M, et al. Enteral glutamine supplementation for very low birth weight infants decreases morbidity. *J Pediatr*. 1997 Nov;131(5):691–9.
64. Hwang TL, Lue MC, Chen LL. Early use of cyclic TPN prevents further deterioration of liver functions for the TPN patients with impaired liver function. *Hepatogastroenterology*. 2000 Oct;47(35):1347–50.
65. Jensen AR, Goldin AB, Koopmeiners JS, Stevens J, Waldhausen JHT, Kim SS. The association of cyclic parenteral nutrition and decreased incidence of cholestatic liver disease in patients with gastroschisis. *J Pediatr Surg*. 2009 Jan;44(1):183–9.
66. Collier S, Crough J, Hendricks K, Caballero B. Use of cyclic parenteral nutrition in infants less than 6 months of age. *Nutr Clin Pract Off Publ Am Soc Parenter Enter Nutr*. 1994 Apr;9(2):65–8.
67. Salvador A, Janeczko M, Porat R, Sekhon R, Moewes A, Schutzman D. Randomized controlled trial of early parenteral nutrition cycling to prevent cholestasis in very low birth weight infants. *J Pediatr*. 2012 Aug;161(2):229–33.e1.
68. Nghiem-Rao TH, Cassidy LD, Polzin EM, Calkins CM, Arca MJ, Goday PS. Risks and benefits of prophylactic cyclic parenteral nutrition in surgical neonates. *Nutr Clin Pract Off Publ Am Soc Parenter Enter Nutr*. 2013 Dec;28(6):745–52.
69. Bennett KM, Rosen GH. Cyclic total parenteral nutrition. *Nutr Clin Pract Off Publ Am Soc Parenter Enter Nutr*. 1990 Aug;5(4):163–5.
70. Cole JJ, Vizzo JE, Atkins RC, Christopher R. Blagg. Long-Term Total Parenteral Nutrition The Concept of an Artificial Gut. 1970;212(212):457–63.
71. Mascioli EA, Smith MF, Trerice MS, Meng HC, Blackburn GL. Effect of total parenteral nutrition with cycling on essential fatty acid deficiency. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 1979 Jun;3(3):171–3.
72. Kerner JA. Cyclic TPN for hospitalized pediatric patients. ed. *Manual of Pediatric Parenteral Nutrition*. New York, NY: Wiley Medical; 1983.
73. Longhurst C, Naumovski L, Garcia-Careaga M, Kerner J. A practical guideline for calculating parenteral nutrition cycles. *Nutr Clin Pract Off Publ Am Soc Parenter Enter Nutr*. 2003 Dec;18(6):517–20.
74. Bendorf K, Friesen CA, Roberts CC. Glucose response to discontinuation of parenteral nutrition in patients less than 3 years of age. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*.

1996 Apr;20(2):120–2.

75. Faubion WC, Baker WB, Iott BA, et al. Cyclic TPN for hospitalized pediatric patients. *Nutr Support Serv*. 1981;1:24–5.

76. Stout SM, Cober MP. Metabolic effects of cyclic parenteral nutrition infusion in adults and children. *Nutr Clin Pract Off Publ Am Soc Parenter Enter Nutr*. 2010 Jun;25(3):277–81.

77. Pullicino E, Goldberg GR, Elia M. Energy expenditure and substrate metabolism measured by 24 h whole-body calorimetry in patients receiving cyclic and continuous total parenteral nutrition. *Clin Sci Lond Engl* 1979. 1991 Jun;80(6):571–82.

78. Wagman LD, Newsome HH, Miller KB, Thomas RB, Weir GC. The effect of acute discontinuation of total parenteral nutrition. *Ann Surg*. 1986 Nov;204(5):524–9.

79. Wood RJ, Bengoa JM, Sitrin MD, Rosenberg IH. Calciuretic effect of cyclic versus continuous total parenteral nutrition. *Am J Clin Nutr*. 1985 Mar;41(3):614–9.

80. Colomb V, Charbit M, Goulet O, de Potter S, Corriol O, Gagnadoux MF, et al. Renal function in young patients on long-term cyclic parenteral nutrition. *Transplant Proc*. 1996 Oct;28(5):2785.

81. Nirula R, Yamada K, Waxman K. The effect of abrupt cessation of total parenteral nutrition on serum glucose: a randomized trial. *Am Surg*. 2000 Sep;66(9):866–9.

82. Eisenberg PG, Gianino S, Clutter WE, Fleshman JW. Abrupt discontinuation of cycled parenteral nutrition is safe. *Dis Colon Rectum*. 1995 Sep;38(9):933–9.

83. Werlin SL, Wyatt D, Camitta B. Effect of abrupt discontinuation of high glucose infusion rates during parenteral nutrition. *J Pediatr*. 1994 Mar;124(3):441–4.

84. Cowett RM, Schwartz R. The role of hepatic control of glucose homeostasis in the etiology of neonatal hypo- and hyperglycemia. *Semin Perinatol*. 1979 Oct;3(4):327–40.

85. Ternullo S, Burckart G. Experience with Cyclic Hyperalimentation in Infants (Abstract). *JPEN J Parenter Enter Nutr*. 1979;3:516.

86. Takehara H, Hino M, Kameoka K, Komi N. A new method of total parenteral nutrition for surgical neonates: it is possible that cyclic TPN prevents intrahepatic cholestasis. *Tokushima J Exp Med*. 1990 Dec;37(3-4):97–102.

87. Galea MH, Holliday H, Carachi R, Kapila L. Short-bowel syndrome: a collective review. *J Pediatr Surg*. 1992 May;27(5):592–6.

88. Moreno Villares JM, Gomis Muñoz P, Galiano Segovia MJ, Valero Zanuy MA, Serrano Garrote O, León Sanz M. [Liver complications associated with short-term parenteral nutrition in children]. *An Esp Pediatr*. 1999 Jul;51(1):22–6.
89. Clarke PJ, Ball MJ, Kettlewell MG. Liver function tests in patients receiving parenteral nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 1991 Feb;15(1):54–9.
90. Premkumar MH, Carter BA, Hawthorne KM, King K, Abrams SA. Fish oil-based lipid emulsions in the treatment of parenteral nutrition-associated liver disease: an ongoing positive experience. *Adv Nutr Bethesda Md*. 2014 Jan;5(1):65–70.
91. Clayton PT, Whitfield P, Iyer K. The role of phytosterols in the pathogenesis of liver complications of pediatric parenteral nutrition. *Nutr Burbank Los Angel Cty Calif*. 1998 Jan;14(1):158–64.
92. Iyer KR, Spitz L, Clayton P. BAPS prize lecture: New insight into mechanisms of parenteral nutrition-associated cholestasis: role of plant sterols. *British Association of Paediatric Surgeons. J Pediatr Surg*. 1998 Jan;33(1):1–6.
93. Mayer K, Fegbeutel C, Hattar K, Sibelius U, Krämer H-J, Heuer K-U, et al. Omega-3 vs. omega-6 lipid emulsions exert differential influence on neutrophils in septic shock patients: impact on plasma fatty acids and lipid mediator generation. *Intensive Care Med*. 2003 Sep;29(9):1472–81.
94. Pawlik D, Lauterbach R, Hurkała J. The efficacy of fish-oil based fat emulsion administered from the first day of life in very low birth weight newborns. *Med Wieku Rozwoj*. 2011 Sep;15(3):306–11.
95. Park HW, Lee NM, Kim JH, Kim KS, Kim S-N. Parenteral fish oil-containing lipid emulsions may reverse parenteral nutrition-associated cholestasis in neonates: a systematic review and meta-analysis. *J Nutr*. 2015 Feb;145(2):277–83.
96. Kulkarni S, Mercado V, Rios M, Arboleda R, Gomara R, Muinos W, et al. Breast milk is better than formula milk in preventing parenteral nutrition-associated liver disease in infants receiving prolonged parenteral nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2013 Sep;57(3):383–8.
97. Hadaway LC. Best-practice interventions: keeping central line infection at bay. *Nursing (Lond)*. 2006 Apr;36(4):58–63, quiz 63–4.
98. Woodward JM, Priest AN, Hollingsworth KG, Lomas DJ. Clinical application of magnetic resonance spectroscopy of the liver in patients receiving long-term parenteral nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2009 Dec;33(6):669–76.

# **ANEXOS**



## ANEXOS

### ANEXO 1.- GUÍA PARA EL CICLADO DE LA NUTRICIÓN PARENTERAL:

#### Guía de ciclado . Servicio Neonatología

1. Para calcular ritmo mínimo tras ciclado, aplicar fórmula

$$F=V/ (4T)-10$$

Donde Flujo= Volumen total calculado de NP (ml) / (4x Tiempo (horas) con NP) -10

2. Antes de las horas de pausa, el descenso se hace en dos tiempos utilizando el flujo calculado la hora antes y el doble del flujo calculado dos horas antes de suspender la nutrición parenteral.
3. Después de las horas de pausa el ritmo se asciende escalonadamente, la primera hora tras la suspensión el ritmo es el flujo calculado, la segunda hora el doble del flujo y las horas sucesivas el cuádruple del flujo, es decir, el ritmo final.
4. El resto de horas en las que no se realiza el ciclado de la NP el ritmo es el cuádruple del flujo calculado.
5. Durante tiempo de pausa mantener vía central con 2 ml/h de suero fisiológico en los recién nacidos a término (RNT)  $\geq 37$  semanas de EG; y de dextrosa al 5% en los recién nacidos pretérmino (RNPT)  $< 37$  semanas de EG.
6. Glucemia capilar en la mitad del tiempo de pausa, si  $\geq 45$  mg/dl, continuar ciclado según pauta. Si  $< 45$  mg/dl se cambia suero de mantenimiento a dextrosa al 5% en RNT y dextrosa al 10% a los RNPT. Se repite glucemia a los 30 minutos. Si  $<45$  mg/dL, se suspende el ciclado y se continua nutrición parenteral al ritmo inicial, si  $\geq 45$  mg/dl, continuar ciclado según pauta.



**ANEXO 2.- HOJAS DE TRATAMIENTO PARA EL CICLADO DE LA NUTRICIÓN PARENTERAL:**

PEGATINA IDENTIFICATIVA
-------------------------

**FECHA:**

RITMO INICIAL { Nutrición parenteral:  
Lípidos:

	Ritmo NP	Ritmo Lípidos	Glucemia	Diuresis
13h				
14h				
15h				
16h				
17h				
18h				
19h				
20h				
21h				
22h				
23h				
24h				

PAUSA: SSF / SG5% a 2 ml/h

**FECHA:**

RITMO INICIAL { Nutrición parenteral:  
Lípidos:

	Ritmo NP	Ritmo Lípidos	Glucemia	Diuresis
13h				
14h				
15h				
16h				
17h				
18h				
19h				
20h				
21h				
22h				
23h				
24h				

PAUSA: SSF / SG5% a 2 ml/h



**ANEXO 3.- CONSENTIMIENTO INFORMADO**

Hospital General Universitario  
Gregorio Marañón  
Comunidad de Madrid

HOSPITAL MATERNO-INFANTIL  
C/MAIQUEZ Nº 9

HOJA DE INFORMACIÓN PARA LOS PADRES O REPRESENTANTE LEGAL Y MODELO DE  
CONSENTIMIENTO INFORMADO

Título del estudio: “ENSAYO CLÍNICO SOBRE LA DISMINUCIÓN DE LA COLESTASIS INTRAHEPÁTICA CON EL USO DE NUTRICIÓN PARENTERAL CICLADA EN NEONATOS QUE PRECISAN NUTRICIÓN PARENTERAL PROLONGADA”

Nombre del investigador: \_\_\_\_\_ Número del Sujeto: \_\_\_\_\_

Apreciados padres:

Por favor, lean atentamente este documento en el cual le proponemos participar a su hijo/a en un estudio.

La nutrición parenteral es el aporte por vía endovenosa (a través de un catéter colocado en una vena) de la nutrición y se utiliza como sustitución de la nutrición enteral (es decir la alimentación normal por vía digestiva) cuando los pacientes deben permanecer un periodo de tiempo sin comer, o como complemento a la alimentación enteral para mejorar la situación nutricional. Las sustancias que se aportan deben proporcionar la energía requerida y la totalidad de los nutrientes esenciales (azúcares, sales, aminoácidos, vitaminas...), deben ser inocuas y aptas para su metabolismo. Aunque la nutrición parenteral se usa con éxito para promover el crecimiento tanto en recién nacidos prematuros, como en recién nacidos a término con un amplio grupo de enfermedades (gastrosquisis, hernia diafragmática congénita, atresias intestinales, postoperatorios de diversas patologías, etc...) no está exenta de complicaciones; como infecciones, alteraciones metabólicas o alteraciones hepatobiliares como la colestasis.

La colestasis es la detención del flujo de bilis que se produce en el hígado, hacia el intestino. Independientemente de la causa que la produzca, el signo más frecuente de

los pacientes con colestasis es la ictericia o coloración amarilla de piel y mucosas, provocado por un aumento de los niveles de Bilirrubina que se confirma con un análisis de sangre.

Habitualmente la nutrición parenteral se administra de forma continua durante las 24 horas del día. El ciclado de la nutrición parenteral consiste en administrar el volumen total de nutrición en menos de 24 horas, es decir en administrar durante unas horas del día la cantidad de líquido y de aportes nutricionales que precise su hijo/a, dejándole el resto de las horas sin nutrición parenteral. Esta técnica se ha visto asociada a una disminución de la colestasis en los pacientes que necesitan nutrición parenteral por un largo periodo de tiempo como es el caso de su hijo/a.

**Objetivo del estudio:** Confirmar la disminución de la colestasis asociada al empleo de nutrición parenteral prolongada con el ciclado de la misma en comparación con la nutrición parenteral administrada de forma continua.

**Procedimiento:** Su hijo/a es candidato a participar en este estudio, puesto que precisa una nutrición parenteral prolongada. Si usted acepta que participe, él/ella quedará asignado a uno de los 2 grupos del estudio. A uno de los grupos se les ciclará su nutrición parenteral, y al otro se le pondrá la nutrición parenteral total las 24 horas del día como se viene haciendo hasta ahora.

**Obligación:** La decisión sobre la participación de su hijo/a en el estudio, es voluntaria y debe ser tomada libremente. Si decide aceptar, Ud. Podrá retirar su consentimiento en cualquier momento del estudio. La decisión que tome no afectará a la relación con su médico, y seguirá recibiendo el mejor tratamiento posible. Asimismo su médico podrá retirarle del estudio en cualquier momento, si considera que es lo más apropiado para el paciente.

#### **Número de visitas y pruebas que se van a realizar**

A todos los pacientes que reciben nutrición parenteral se les realiza unos controles analíticos para detectar las posibles complicaciones asociadas a este tratamiento.

La participación en el estudio no exige la realización de pruebas clínicas adicionales de tipo diagnóstico o funcional (análisis, ecografías) que no sean las necesarias para el control de la enfermedad del paciente.

**Riesgos esperados:** todo paciente que necesite nutrición parenteral tiene el riesgo de realizar las complicaciones previamente descritas. El ciclado de la nutrición parenteral es seguro para los pacientes. En ocasiones no se tolera por hipoglucemia, que es el descenso de la glucosa (azúcar) en sangre. A todos los pacientes que se incluyan en el estudio se les controlará el nivel de glucosa en sangre, si se observase una hipoglucemia, se retiraría el ciclado sin más consecuencias para su hijo/a.

**Beneficios esperados:** Con el ciclado de la nutrición parenteral esperamos que su hijo/a tenga menor riesgo de realizar colestasis, disminuyendo su estancia hospitalaria y mejorando su perfil nutricional.

**Confidencialidad de los datos:** Los datos recogidos en el estudio se introducirán en una base de datos, para realizar el análisis estadístico. Ni su nombre ni el su hijo/a aparecerán en ningún documento del estudio, solo se le asignará un número de paciente al inicio del mismo. En ningún caso se le identificará en las publicaciones o comunicaciones en congresos que puedan realizarse con los resultados de este estudio, estando garantizada la confidencialidad de sus datos, de acuerdo a la legislación sobre protección de datos de la Comunidad de Madrid (Ley 13/1995 de 21 de Abril), de España (Ley orgánica 15/1999 de 13 de Diciembre) y de la Unión Europea (Directiva 95/46/CE).

**Información adicional:**

En caso de que le surja cualquier duda, o desee formular cualquier pregunta durante el desarrollo del estudio, póngase en contacto con la persona indicada a continuación

Nombre del investigador/colaborador: \_\_\_\_\_

Teléfono de contacto: \_\_\_\_\_

CONSENTIMIENTO INFORMADO DEL ESTUDIO “ENSAYO CLÍNICO SOBRE LA DISMINUCIÓN DE LA COLESTASIS INTRAHEPÁTICA CON EL USO DE NUTRICIÓN PARENTERAL CICLADA EN NEONATOS QUE PRECISAN NUTRICIÓN PARENTERAL PROLONGADA”

Yo, \_\_\_\_\_ (nombre y apellidos)  
en calidad de \_\_\_\_\_ (relación con el paciente)  
del recién nacido \_\_\_\_\_ (nombre del paciente)

He recibido información acerca del estudio en el que va a participar mi hijo/a. Estoy satisfecho con la información recibida, he aclarado mis dudas y sé que puedo revocar este consentimiento sin que precise dar ninguna razón, y sin que ello suponga un deterioro de la calidad de la asistencia recibida.

De igual modo, declaro haber sido informado de las medidas que serán adoptadas, en aras de garantizar la confidencialidad de cuanta información sobre mi hijo/a o mi representado pudiere recogerse durante el desarrollo del estudio,

Por todo esto, presto mi conformidad con que \_\_\_\_\_  
(nombre y apellidos del paciente) participe en este estudio.

Firma del padre/madre o tutor legal: \_\_\_\_\_ Fecha: \_\_\_\_\_

Firma del investigador colaborador \_\_\_\_\_ Fecha: \_\_\_\_\_

En caso de revocación del consentimiento, fecha y firma:

**DEBEN FIRMARSE Y FECHARSE 2 COPIAS DE ESTE DOCUMENTO:  
UNA PARA EL PACIENTE Y OTRA PARA EL INVESTIGADOR**



**DATOS ANALÍTICOS:**

	Inclusión estudio	+7 de inclusión	+14 de inclusión	+21 de inclusión	Final estudio	Alta
BT						
BD						
GOT						
GPT						
GGT						
FA						
ALB						
PT						
TGL						
CT						

**PRUEBA DE IMAGEN:**

	Inclusión estudio	+14 de inclusión (si precisa)	+28 de inclusión (si precisa)	Final estudio
RESULTADO ECOGRAFÍA ABDOMINAL				

**HISTORIA NUTRICIONAL:**

Días totales de NP:

Días totales durante el estudio de NP:

Días de administración ciclada de la NP:

Aportes máximos de nutrientes aportados por la NP:

- Aminoácidos: .... gr/kg/día
- Hidratos de Carbono: .... gr/kg/día
- Lípidos: .... gr/kg/día

Inicio de nutrición enteral:

- Fecha:
- Edad cronológica(días):
- EG corregida:

Días totales de nutrición mixta con enteral y parenteral:

Días totales de NE (mixta y exclusiva):

FACTORES DE CONFUSIÓN/MORBI-MORTALIDAD:

## 1. Tratamiento con fármacos anticoléstaticos:

Fenobarbital: Sí No

Días de vida: EG corregida:

Duración (días):

Ácido ursodesoxicólico: Sí No

Edad cronológica(días): EG corregida

Duración (días):

## 2. Sepsis nosocomial: Sí No

Sepsis asociada a catéter (SAC): Sí No

Edad cronológica(días): EG corregida

Bacteriología(indicar germen de los siguientes cultivos):

- Cultivo de punta de catéter:
- Hemocultivo:

## 3. Días de estancia hospitalaria:

4. Mortalidad: Sí No

Causa:

## 5. Desarrollo ponderoestatural a los 2 años de EG corregida

Peso percentil

Talla percentil

TOLERANCIA NP CICLADA:

Días de ciclado:

Hipoglucemia: Sí No

Mínimo valor:

Desequilibrio hídrico: Sí No

Horas máximas de pausa de NP:

