

**EFFECTOS SOBRE LA FUNCION HEPATICA DE LA EMULSION LIPIDICA CON
OMEGA 3 EN LA NUTRICIÓN PARENTERAL EN RECIEN NACIDOS.
ESTUDIO DESCRIPTIVO.
BOGOTA 2014 - 2015.**

INVESTIGADORA PRINCIPAL

KARICIA MARÍA COELLO

**UNIVERSIDAD COLEGIO MAYOR DE NUESTRA SEÑORA DEL ROSARIO
ESCUELA DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD
ESPECIALIDAD EN NEONATOLOGÍA
BOGOTÁ D.C., MAYO, 2017**

**EFFECTOS DE LA EMULSION LIPIDICA CON OMEGA 3 EN NUTRICIÓN
PARENTERAL EN RECIEN NACIDOS. ESTUDIO DESCRIPTIVO.
BOGOTA 2014 - 2015**

INVESTIGADORA PRINCIPAL
KARICIA MARÍA COELLO

ASESOR TEMÁTICO
DRA. GLORIA AMPARO TRONCOSO MORENO

ASESOR METODOLÓGICO
DR. MILCIADES IBAÑEZ PINILLA

**UNIVERSIDAD COLEGIO MAYOR DE NUESTRA SEÑORA DEL ROSARIO
ESCUELA DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD
ESPECIALIDAD EN NEONATOLOGÍA**

BOGOTÁ D.C., MAYO, 2017

INVESTIGADORA PRINCIPAL

DRA. KARICIA MARÍA COELLO

Doctora en medicina y Cirugía , Universidad Nacional Autónoma de Honduras Y
Maestra en Pediatría , Universidad San Carlos de Guatemala.

COINVESTIGADORES

DRA. GLORIA AMPARO TRONCOSO MORENO

DR. MILCIADES IBAÑEZ PINILLA

Trabajo presentado como requisito parcial para optar por el título de: Especialista
en Neonatología.

“La Universidad del Rosario no se hace responsable de los conceptos emitidos por los investigadores en su trabajo, sólo velará por el rigor científico, metodológico y ético del mismo en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia”

Tabla de contenido

1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	8
2. JUSTIFICACIÓN	9
3. MARCO TEORICO.....	10
3.1 GENERALIDADES DE LA NUTRICION PARENTERAL.....	10
3.2 LIPIDOS PARA NUTRICION PARENTERAL.....	10
3.3 ÁCIDOS GRASOS OMEGA 3, OMEGA-6 Y SU METABOLISMO	12
3.4 EFECTOS EN SALUD EN EL PACIENTE CRÍTICO	15
3.5 PRESENTACIONES.....	17
3.6 INDICACIONES DE LA NUTRICIÓN PARENTERAL	19
3.7 EMULSIONES CON OMEGA 3.....	21
3.8 ESTADO DEL ARTE.....	21
4. OBJETIVOS.....	24
4.1 OBJETIVO GENERAL.....	24
4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	24
5. MATERIALES Y METODOS.....	25
5.1 TIPO DE ESTUDIO.....	25
5.1.1 Desenlaces	25
5. 2 POBLACIÓN Y MUESTRA.....	25
5.2.1 Población de referencia.....	25
5.2.2 Diseño muestral.....	25
5.4 CRITERIOS DE SELECCIÓN	26
5.4.1 Criterios de inclusión	26
5.4.2 Criterios de exclusión	26
5.3 RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN	26
5.4 ANALISIS DE LA INFORMACIÓN	29
5.7 CONSIDERACIONES ÉTICAS	29
5.8 CONTROL DE SESGOS	30
6. RESULTADOS	31
6.1 CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS	31
6.2 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	31
6.3 CARACTERIZACIÓN DE LOS RESULTADOS DE LAS PRUEBAS DE FUNCIÓN HEPÁTICA.....	33

7. DISCUSIÓN.....	35
8. CONCLUSIONES.....	38
9. RECOMENDACIONES	38
10. BIBLIOGRAFÍA.....	39

RESUMEN

Antecedentes

Se ha sugerido que las emulsiones de lípidos para nutrición parenteral que contienen omega 3 son superiores a otras ya que ocasionan menos complicaciones.

Objetivo

Evaluar los cambios en la función hepática de los recién nacidos que recibieron nutrición parenteral prolongada con emulsión lipídica con omega-3.

Materiales y métodos

Se realizó un estudio observacional descriptivo longitudinal de naturaleza retrospectiva con información recolectada de las historias clínicas de los recién nacidos atendidos en la Fundación Cardioinfantil que recibieron nutrición parenteral prolongada con emulsiones lipídicas ricas en ácidos omega 3 durante los años 2014 y 2015. Se exploró la función hepática y el diagnóstico clínico.

Resultados

Se incluyeron 24 recién nacidos en quienes se observó que a la sexta semana de hospitalización se incrementaron los niveles de la bilirrubina, AST y ALT, los cuales descendieron para el final de la hospitalización por lo que no se encontró una relación causal con la presencia de colestasis.

Conclusión

No se encontraron cambios significativos de la función hepática que indiquen colestasis en los recién nacidos que se implementó el uso de nutrición parenteral prolongada con lípidos de omega 3 a las 2 semanas de manejo y antes del egreso, aunque se encontraron 3 recién nacidos que presentaron valores aumentados de la AST previo al egreso sin ser esto representativo del diagnóstico de colestásis.

Palabras clave (MeSH): Nutrición parenteral, lípidos, aceites de pescado, recién nacidos.

1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La nutrición parenteral permite administrar los requerimientos nutricionales ante situaciones clínicas en las cuales no es posible brindarla a través de la vía enteral (1). Las emulsiones de lípidos hacen parte de la nutrición parenteral administrada y busca aportar los requerimientos de energía y suplir los ácidos grasos esenciales. Existen varias presentaciones de emulsiones lipídicas entre ellas las hechas a base de aceite de pescado que contienen omega 3 (2).

El uso de estas emulsiones puede traer consigo un incremento en el riesgo de desarrollar complicaciones hepáticas, siendo la colestasis el evento adverso más frecuente. La colestasis puede afectar hasta el 50% de los recién nacidos que reciben la nutrición parenteral por más de 2 semanas (3). Recientemente se han descrito diferencias en los efectos de las emulsiones lipídicas sugiriendo una ventaja ante el uso de las emulsiones con omega 3 (4), sin embargo, aún es necesaria la realización de más estudios en este tema.

A través de este trabajo se intentó dar respuesta a la siguiente pregunta de investigación:

¿Cuál es el comportamiento de la función hepática (bilirrubinas, AST, ALT) en los recién nacidos que recibieron nutrición parenteral prolongada con emulsiones lipídicas ricas en ácidos grasos omega 3 en la Fundación Cardioinfantil durante los años 2014 y 2015?

2. JUSTIFICACIÓN

La nutrición parenteral, desde el inicio de su uso ha sido la opción que permite mantener la vida de los recién nacidos incapaces de recibir su alimentación enteral. El seguimiento clínico de los recién nacidos que reciben la nutrición parenteral ha permitido la identificación de reacciones secundarias a su uso (5). No existen estadísticas sobre la frecuencia de su uso en nuestro país, ni como impacta en los costos de la atención, sin embargo, la presentación de reacciones adversas es un factor que incrementa los costos derivados de su uso (6).

Existen diferentes preparaciones de lípidos para administración parenteral. El más reciente desarrollo corresponde a las emulsiones que contienen ácidos grasos omega 3. Estas emulsiones son ricas en ácidos grasos polinsaturados esenciales para el funcionamiento del cuerpo (7). Se han descrito ventajas relacionadas con el uso de las emulsiones que contienen omega 3, entre ellas menor riesgo de infección nosocomial, estancia hospitalaria, aumento en los niveles de albúmina y reducción rápida de la colestasis (8) (9).

No existen estudios que describan el comportamiento de la función hepática de los recién nacidos en los cuáles se utilizan las emulsiones lipídicas con omega 3 en nuestro país. Los resultados que arroja este trabajo sirven como punto de partida para futuros análisis de la efectividad del uso de las preparaciones lipídicas para nutrición parenteral en recién nacidos.

3. MARCO TEORICO

3.1 GENERALIDADES DE LA NUTRICION PARENTERAL

El niño posee un organismo en crecimiento. Esto se traduce en requerimientos de líquidos, energía y nutrientes superiores a los de un adulto, y de esta manera mayor susceptibilidad a la desnutrición. En consecuencia, períodos cortos de ayuno o de aporte calórico insuficiente provocan deterioro nutricional de instalación acelerada incluso alteraciones en el crecimiento. Estos efectos son más graves cuanto más pequeño es el niño, como es el caso de los recién nacidos prematuros (10).

La aparición de la nutrición parenteral ha significado un avance importantísimo en neonatología por cuanto ha logrado disminuir la mortalidad neonatal mediante el adecuado soporte nutricional a los recién nacidos que no toleran la vía oral (11).

También existen diferencias en la prescripción. Aunque es competencia casi exclusiva del pediatra, existe una gran variabilidad en la práctica clínica. El empleo de soluciones estandarizadas en pediatría es excepcional y las soluciones comerciales listas para usar son casi inexistentes. Pero además, el uso de mezclas ternarias no está generalizado. La práctica común consiste en la prescripción de soluciones individualizadas, hechas en función del peso y la situación clínica del niño (12).

3.2 LIPIDOS PARA NUTRICION PARENTERAL

En los últimos años se ha reforzado la importancia del balance nutricional en todo paciente hospitalizado, especialmente en las unidades de cuidados intensivos

(UCI) (13). La evaluación nutricional es la interpretación conjunta de todos los parámetros que permiten obtener un diagnóstico nutricional preciso. Debe ser parte del estudio del paciente hospitalizado y debe realizarse precozmente con el fin de identificar a aquellos que se encuentran en riesgo de desnutrición (14).

Posteriormente, se debe formular un plan nutricional adecuado que permita prevenir la desnutrición y sus efectos adversos (15). Recientes investigaciones se han enfocado en encontrar factores que pudieran asociarse a una disminución de la morbilidad y mortalidad en recién nacidos que reciben soporte nutricional y así disminuir los días de hospitalización, optimizar los recursos y disminuir costos en las instituciones de salud; es decir, el adecuado soporte nutricional está correlacionado con muchos de los desenlaces clínicos que pueden evaluarse en el recién nacido hospitalizado en la unidad de cuidado intensivo (16).

Dentro del soporte nutricional del recién nacido se utilizan tanto la vía enteral como la parenteral. La vía enteral corresponde a la vía de preferencia para administrar soporte nutricional a aquellos recién nacidos que no pueden alimentarse por la vía oral, ya que permite mantener la función fisiológica, hormonal y estructural del tubo digestivo (17). La nutrición parenteral (NPT), en cambio, corresponde a la administración de nutrientes por la vía endovenosa y debe ser reservada sólo para recién nacidos que no pueden recibir la alimentación adecuada por vía oral o enteral (18). Los recién nacidos que reciben la NPT presentan mayor riesgo de desnutrición, ya que por su patología de base pueden desarrollar estados hipercatabólicos con altos requerimientos energéticos y proteicos (19).

Los lípidos se incorporan a la NPT como emulsiones, lo que permite aportar ácidos grasos esenciales y cubrir el requerimiento energético del paciente, sin elevar en forma excesiva los aportes de hidratos de carbono; las emulsiones lipídicas a dosis de 2 a 3 g/kg de peso aportan hasta un 30% de los requerimientos energéticos del recién nacido (20). Evidentemente, el rol nutricional de los lípidos

ha sido ampliamente establecido. En paralelo, el reciente descubrimiento de la interacción de los lípidos con el sistema inmunológico y la modulación de la respuesta inflamatoria se reconoce como un valor agregado, más allá del aspecto nutricional (21). Las características fisicoquímicas de la estructura de un ácido graso determinan su metabolismo hacia distintos eicosanoides, las cuales pueden modular el sistema inmune y ejercer diversos efectos fisiológicos en el organismo (22).

Las primeras emulsiones lipídicas aparecieron en la década de los 60's. Estas emulsiones eran hechas a base de soya y contenían una importante proporción de ácidos grasos omega 6 (55%) los cuáles, luego de su metabolismo, terminan en productos que inducen la inflamación y peroxidación lipídica (23). Posteriormente han ido desarrollándose otras emulsiones lipídicas a base de otros componentes (como el pescado o aceite de oliva) con una menor cantidad de estos ácido grasos y un mayor contenido de omega 3. En la actualidad las principales emulsiones lipídicas son la de soya, aceite de oliva, triglicéridos de cadena media y aceite de pescado (22).

A nivel bioquímico las emulsiones de pescado están compuestas por estos tres elementos (24):

- Triglicéridos. Se constituyen en una fuente de energía y contienen los ácidos grasos esenciales.
- Fosfolípidos. Son los agentes emulsificantes.
- Glicerol. Se adiciona para lograr una emulsión isotónica.

3.3 ÁCIDOS GRASOS OMEGA 3, OMEGA-6 Y SU METABOLISMO

Los ácidos grasos son cadenas hidrocarbonadas de número variable con un grupo carboxilo (COOH) y un grupo metilo (CH₃) en cada uno de sus extremos. Según el número de carbonos en su cadena, se clasifican en: cadena corta con menos de 4, cadena media (MCT) entre 6 y 12, y larga (LCT) si tiene más de 12 carbonos (25).

El grado de saturación está dado por el número de dobles enlaces (sin doble enlace: saturado; 1 doble enlace: monoinsaturado; 2 o más doble enlaces: poliinsaturada). Dependiendo de la posición del carbono en que se encuentra el primer doble enlace, contabilizando desde el grupo metilo, pueden clasificarse en tres series principales: ácidos grasos omega-9 (primer doble enlace en el carbono 9), ácidos grasos omega-6 (primer doble enlace en el carbono 6) y ácidos grasos omega-3 (primer doble enlace en el carbono 3). Los seres humanos sólo pueden sintetizar ácidos grasos con doble enlace a partir del carbono número 9; por esta razón los ácidos grasos Omega-3 y Omega-6 deben ser aportados por la dieta, de ahí la nomenclatura de ácidos grasos esenciales (26).

Los ácidos grasos Omega-3 son fundamentalmente dos: el ácido eicosapentaenoico (EPA), y el ácido doco-sahexaenoico (DHA). La fuente principal del Omega-3 es el aceite de pescado, sin embargo también se puede encontrar en algunas semillas en su forma de ácido linolénico, el cual una vez ingerido es convertido en EPA y DHA. Los ácidos grasos Omega-6, por su parte, se encuentran en aceites de origen vegetal, como ácido linoleico, precursor del ácido araquidónico (AA) (27). Ambos se incorporan a las membranas celulares alterando la composición de los lípidos de ésta. Presentan funciones específicas: el DHA participa en la formación y función del tejido nervioso con especial importancia en la vida fetal (28), mientras que el EPA, al igual que el AA, participa en la síntesis de eicosanoides, los cuales corresponden a moléculas involucradas en la señalización celular con función inmunomoduladora y reguladora de la inflamación, de acción local y vida media corta (29).

El AA se encuentra presente prácticamente en todas las membranas celulares del organismo conformando más del 25% de sus fosfolípidos (30). En las células del sistema vascular el AA se libera constantemente para ser metabolizado por las enzimas ciclooxigenasa y lipooxigenasa hacia eicosanoides: tromboxanos de la serie A2 (TXA2), prostaciclina de la serie I2 (PCI2), y leucotrienos de la serie B4 (LTB4). Los TXA2 son trombogénicos y presentan actividad proagregante plaquetaria. Las PCI2 son vasoconstrictoras de la musculatura lisa del endotelio, y los LTB4 estimulan a que los leucocitos liberen sustancias con acción proinflamatoria y que aumentan la adhesión celular. El resultado de los eicosanoides derivados del AA es un efecto proinflamatorio y trombótico (31). Este efecto determina, en parte, la severidad de la respuesta inflamatoria frente al estrés, ya sea infecciones, sepsis, procedimientos quirúrgicos, traumatismos, entre otros (32).

El EPA también se encuentra presente en membranas celulares, pero a diferencia del AA, se encuentra en muy pequeñas cantidades (sólo entre 0,1% y 0,8% de los fosfolípidos de la membrana) (33). El EPA también se metaboliza hacia la formación de eicosanoides, pero estos tienen efecto antagónico a los derivados del AA. Aquellos cuyo efecto no es antagónico presentan muy poca actividad biológica. En las plaquetas forma el tromboxano de la serie A3 (TXA3), en las células endoteliales forma prostaciclina de la serie I3 (PCI3), y en los leucocitos los leucotrienos de la serie B5 (LT B5) (34).

El TX A3 es inactivo por lo cual contrarresta el efecto proagregante del TX A2 derivado del AA; el resultado es una acción inhibitoria de la agregación de las plaquetas. La PC I3 es vasodilatadora y el LT B5 es antiinflamatorio. Como resultado de los eicosanoides derivados del EPA, se produce un efecto antitrombótico, vasodilatador y antiinflamatorio (35). En este sentido, es posible entender el efecto antiinflamatorio y proinflamatorio, que se les atribuye al Omega-3 y Omega-6, respectivamente. Cabe señalar que el Omega-9, principalmente

oleico, se incorpora también a la membrana pero éste no se metaboliza hacia eicosanoides, por lo que no presenta efecto sobre la respuesta inflamatoria (36).

Las enzimas ciclooxigenasa y la lipooxigenasa presentan mayor afinidad por EPA que por AA. Al aumentar el aporte de Omega-3, éste rápidamente se incorpora a la membrana aumentando su concentración en relación a la concentración de AA, lo que desplaza al AA del sitio activo de las enzimas y aumenta la producción de eicosanoides derivados del EPA (37). Este nuevo equilibrio de eicosanoides trae como consecuencia una modulación del sistema inmune a través de una disminución de la respuesta inflamatoria sistémica frente al estrés. De esta forma, la relación Omega-3/Omega-6 determina una mayor producción de eicosanoides derivados de uno u otro ácido graso. Se ha establecido que la relación ideal Omega-3/ Omega-6 debiera ser estar en el rango de 5:1 a 10:1 (38).

3.4 EFECTOS EN SALUD EN EL PACIENTE CRÍTICO

La respuesta inflamatoria sistémica que desarrollan los recién nacidos críticos frente a la sepsis o injuria tisular se desarrolla en dos fases. En una primera etapa se liberan mediadores proinflamatorios como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-a); inmediatamente después se elevan las concentraciones de Interleukina-6 lo que marca el punto máximo de la inflamación aguda (39).

El organismo desarrolla la segunda etapa antiinflamatoria de contra-regulación, la cual consiste en la liberación de citoquinas (principalmente interleukina-10), disminución de la activación de neutrófilos y apoptosis de linfocitos, lo cual lleva al paciente a desarrollar una inmunidad celular extremadamente debilitada con los consecuentes riesgos que esto conlleva: se trata de la respuesta contra-reguladora. Este balance entre inflamación y antiinflamación puede determinar una mayor susceptibilidad a desarrollar una falla orgánica múltiple y un mayor riesgo de infecciones secundarias (40). Esto permite entender la razón por la cual el aporte de Omega-3 podría ser útil en el paciente crítico desde el inicio de su

cuadro inflamatorio sistémico (en relación al patrón bitemporal de la respuesta inflamatoria) (41).

El efecto de estos ácidos grasos es rápido ya que a partir del segundo día de administración de una emulsión lipídica rica en Omega-3 se observa una disminución del nivel de citoquinas inflamatorias (42). Sin embargo, se plantea un posible efecto perjudicial en dosis excesivas, ya que teóricamente el efecto antiinflamatorio podría aumentar la severidad de la respuesta antiinflamatoria de contra regulación y deteriorar la inmunidad de recién nacidos muy comprometidos, lo que aumentaría el riesgo de infecciones (43). Este punto podría aclarar el efecto controversial con respecto al beneficio real del Omega-3 reportado por algunos autores.

Además del efecto antiinflamatorio de los eicosanoides derivados del Omega-3, este ácido graso presenta beneficios directos en las células del sistema inmune. Por una parte favorecer la señalización entre los neutrófilos, gracias a que le otorga mayor fluidez a las membranas celulares de estas y otras células inmunológicas, y por otra, mejora la respuesta y el patrón de supervivencia de los linfocitos T helper (44).

Otro mecanismo mediante el cual el uso de los ácidos grasos Omega-3 beneficia a los recién nacidos que requieren cuidado crítico se relaciona con la transcripción genética. Se ha demostrado que el EPA logra disminuir los niveles del TNF-a, un potente mediador de la activación endotelial y la respuesta inflamatoria. El EPA inhibe la transcripción del gen del TNF-a, mediante la disminución de la activación del factor nuclear K-b (NF-kb), el cual se encuentra en el citoplasma y debe ser translocado al núcleo para activar al promotor del gen del TNF-a. Como consecuencia de una menor síntesis de TNF-a, se observa una menor respuesta inflamatoria endotelial y un menor efecto trombogénico (45).

El exceso de Omega-6 presenta un efecto nocivo. En primer lugar produce un efecto vasoconstrictor lo que disminuye la perfusión a los tejidos, en segundo lugar hay un efecto proinflamatorio con aumento sérico de citoquinas, tales como Interleukina-1, Interleukina-6 y factor de necrosis tumoral, y en tercer lugar hay un efecto perjudicial en la inmunidad celular ya que se dificulta la quimiotaxis y fagocitosis por parte de los neutrófilos, inhibe la proliferación linfocitaria y disminuye la actividad de las células "natural killer". De esa forma se favorece la respuesta inflamatoria (lo que determina mayor respuesta antiinflamatoria de contraregulación) y favorece la inmunosupresión en los recién nacidos. Como resultado, la respuesta frente al stress se debilita y aumenta el riesgo de infecciones (46).

Con respecto al aporte de Omega-9 (en emulsiones principalmente compuestas de ácidos grasos monoinsaturados), se ha demostrado que presenta buena tolerancia por parte de los recién nacidos y una discreta mejoría en la función hepática. Sin embargo, no se ha demostrado ningún efecto en inflamación o en la función inmunológica atribuible al aporte de ácidos grasos monoinsaturados, a diferencia de lo que se observa con el aporte de Omega-3 (47).

Por lo tanto, los ácidos grasos esenciales Omega-3, Omega-6 y Omega-9 tendrían un efecto antiinflamatorio, uno proinflamatorio e inmunosupresor y uno neutro, respectivamente.

3.5 PRESENTACIONES

Las emulsiones lipídicas de uso clínico comenzaron a investigarse el siglo 19. Se administró grasa de leche por vía endovenosa a recién nacidos con cólera. Si bien se observaba una mejoría clínica, los recién nacidos desarrollaban efectos adversos y el procedimiento era extremadamente doloroso. A comienzos del siglo 20 se administró mezclas de aceites de distintas fuentes como semillas de algodón, girasol, cártamo y soya, por vía endovenosa, lo que provocaba

numerosas complicaciones en los recién nacidos tales como infecciones, reacciones alérgicas e incluso embolia grasa (48).

La demostración del estrecho vínculo entre desnutrición y mortalidad motivó la exploración en otras maneras de aportar nutrientes a los recién nacidos hospitalizados. Durante la década de los 60's se aplicaron las primeras emulsiones lipídicas en recién nacidos hechas a base de aceite de soya (49). Durante los años siguientes, se demostró que la sobrecarga de glucosa por vía endovenosa produce efectos adversos, por lo que las emulsiones lipídicas pasaron a tener mayor importancia. Gracias a esto y con el objetivo de perfeccionar la técnica de nutrición parenteral, se continuó explorando el desarrollo de distintas emulsiones lipídicas (2).

En un principio las emulsiones estaban compuestas exclusivamente por triglicéridos de cadena largo fabricados principalmente a aceite de soya, compuestas por ácidos grasos de 14 o más átomos de carbono y 60% de ácidos grasos esenciales (52% linoleico, 8% linolénico; con relación Omega-6:Omega-3 de 7:1). Estas emulsiones no eran bien toleradas por los recién nacidos ya que estos ácidos grasos no se oxidan completamente y una gran parte son reesterificados en el hígado, por lo que fácilmente producían hipertrigliceridemia e hígado graso, dos efectos secundarios clínicamente relevantes (50).

Recientemente se han ido incorporando emulsiones con alto contenido de aceite de pescado, a base de Omega-3 y menor concentración de Omega-6. Las formulaciones disponibles para su uso clínico son SMOFlipid®, una mezcla de aceite de soya, oliva, triglicéridos de cadena media y aceite de pescado; y Omegaven®, una emulsión 100% a base de aceite de pescado. Ambas emulsiones contienen alto contenido de Omega-3 (51).

Todas las emulsiones lipídicas son fuente de ácidos grasos esenciales y contienen distintas concentraciones de ácido graso Omega-3 y Omega-6, cuya importancia se explicó anteriormente.

3.6 INDICACIONES DE LA NUTRICIÓN PARENTERAL

Indicaciones a corto plazo

- Patología digestiva
- Intervenciones quirúrgicas
 - Resección intestinal
 - Malrotación y vólvulo
 - Trasplantes
 - Alteraciones de la pared abdominal (gastrosquisis, onfalocele)
 - Enfermedad de Hirschsprung complicada o extensa
- Malabsorción intestinal
 - Enterostomía proximal
 - Diarrea grave prolongada
 - Fístula enterocutánea
 - Algunas inmunodeficiencias
- Alteraciones de la motilidad intestinal
 - Peritonitis plástica
 - Enteritis rádica
 - Pseudoobstrucción crónica idiopática
- Otros
 - Reposo del tubo digestivo
 - Enterocolitis necrosante
 - Isquemia intestinal
 - Vómitos incoercibles
 - Sangrado intestinal masivo
 - Enfermedades inflamatorias intestinales
 - Pancreatitis aguda grave, fístula pancreática

- Vasculitis con grave afectación digestiva
- Íleo meconial
- Mucositis o enteritis grave por quimioterapia
- Insuficiencia hepática o renal grave
- Patología extradigestiva
 - Todo tipo de paciente desnutrido o con riesgo de desnutrición secundaria a cualquier patología.
 - Displasia broncopulmonar
 - Oxigenación con membrana extracorpórea
 - Perioperatorio en paciente desnutrido grave
 - Transplante de órganos y médula ósea
 - Recién nacidos en cuidados intensivos con diversas patologías: TCE (fase precoz), politraumatismos, sepsis, cirugía, quemados críticos, fracaso multiorgánico.
 - Caquexia cardiaca
 - Insuficiencia renal grave
 - Inestabilidad hemodinámica grave
 - Recién nacidos prematuros
 - Errores innatos del metabolismo (en el debut y en descompensaciones)
 - Recién nacidos oncológicos con mucositis intensa o trombopenia grave (plaquetas <25.000) que
- Indicaciones a largo plazo
 - Fracaso intestinal
 - Pseudoobstrucción crónica idiopática
 - Displasia intestinal
 - Enfermedad por inclusión de microvilli
 - Resecciones intestinales amplias: síndrome de intestino corto
 - Atrofias rebeldes de la mucosa intestinal con malabsorción grave persistente

- Enfermedad de Crohn grave o polintervenida con afectación del crecimiento

3.7 EMULSIONES CON OMEGA 3

Las presentaciones de emulsiones convencionales son usadas con precaución dadas las reacciones adversas que potencialmente pueden producir como inflamación, respuesta inmunológica desfavorable y estrés oxidativo (52).

Las emulsiones con omega-3 han llamado la atención por los efectos benéficos que potencialmente podrían producir al reducir eventos adversos y mejorar algunos desenlaces clínicos. Uno de los principales eventos adversos relacionados con el uso de la nutrición parenteral es el daño hepático. Se ha considerado que este efecto negativo puede ser resultado de la presencia o no de fitoesteres en la preparación (los fitosteroles tendrían la capacidad de reducir el daño hepático). Sin embargo un ensayo clínico en el cual se compararon cinco emulsiones de lípidos para nutrición parenteral no demostró ningún efecto de los fitosteroles sobre la aparición de colestasis o daño hepático (53). Una revisión sistemática demostró que con el uso de las emulsiones con omega-3 se logra una regresión más rápida de la colestasis (HR 10.3, IC95% 3.7, 29) que con las emulsiones tradicionales a base de soya. Igualmente en esta revisión sistemática no se encontró diferencia en las modificaciones del perfil lipídico y aparición de complicaciones como retraso del crecimiento, déficit de ácidos grasos ni hipertrigliceridemia (8).

3.8 ESTADO DEL ARTE

Algunos autores han obtenido resultados positivos con respecto al uso de emulsiones lipídicas con alto aporte de Omega-3. Así, Heller en su estudio clínico multicéntrico, describe el efecto dosis-dependiente del aporte de omega-3.

Estudiaron 661 recién nacidos con distintas patologías médico-quirúrgicas, los cuales recibieron nutrición parenteral total suplementada con aceite de pescado en distintas dosis (menor a 0,05; entre 0,05 y 0,1; entre 0,1 y 0,15; entre 0,15 y 0,2; y mayor a 0,2 g/kg/ día) durante al menos tres días. El efecto más favorable se observó con dosis de aceite de pescado entre 0,1 a 0,2 mg/kg/día, reportando una disminución estadísticamente significativa de la mortalidad, de tasas de infección y días de hospitalización tanto en sala como en la UCI, siendo este efecto aún más marcado en recién nacidos cuyo diagnóstico correspondía a peritonitis u otras sepsis de origen abdominal. También, se describen resultados positivos en el post-operatorio de recién nacidos sometidos a cirugía abdominal electiva (54).

Wichmann realizó un estudio prospectivo, aleatorizado y doble ciego en 256 recién nacidos, comparando dos grupos de recién nacidos con NPT por los cinco días posteriores a la cirugía. El primer grupo recibió una emulsión lipídica enriquecida en Omega-3 (con una composición de 50% triglicéridos de cadena larga, 40% de cadena media y 10% de aceite de pescado), mientras que el segundo grupo (grupo control) recibió una emulsión a base de triglicéridos de cadena larga en un 100%. Observó que los recién nacidos del primer grupo presentaron una hospitalización promedio de 10 días, mientras que los del grupo control permanecieron 15 días hospitalizados, siendo esta diferencia estadísticamente significativa (55). Asimismo, las guías europeas de nutrición parenteral en cuidado intensivo ESPEN señalan la discordancia de los distintos resultados de distintos estudios clínicos disponibles, incluyendo otros meta-análisis. No obstante, estas guías avalan el posible beneficio del aceite de pescado en disminuir los días de hospitalización del paciente crítico, siendo esta una recomendación basada en evidencia tipo B (56).

Se ha encontrado que las emulsiones a base de aceites de pescado pueden reducir uno de los efectos secundarios más frecuentes de las emulsiones lipídicas en el recién nacido: la colestasis. En un ensayo clínico de alta calidad se encontró que el uso de las emulsiones con omega-3 reducen de manera significativa la

presentación de la colestasis cuando se les compara con las emulsiones a base de aceite de soya (57). En otro ensayo clínico se encontró que el uso de emulsiones lipídicas ricas en AA y DHA están relacionadas con un mayor peso y un mayor perímetro cefálico que aquellos niños que no recibieron nutrición parenteral enriquecida con estos ácidos grasos, estos hallazgos sugieren la posibilidad de mejores desenlaces en el neurodesarrollo cuando se utilizan estas emulsiones enriquecidas (58). Por otra parte, en otro ensayo clínico en el cual se comparó el efecto de una emulsión a base de aceite de pescado y una a base de aceite de oliva se encontró que las dos son comparables en términos de seguridad, tolerancia y efectos sobre el estrés oxidativo de los neonatos (59).

4. OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GENERAL

Evaluar los cambios en la función hepática de los recién nacidos que recibieron nutrición parenteral prolongada con emulsiones lipídicas de ácidos grasos omega 3 hospitalizados en la Unidad de Cuidado Intensivo Neonatal de la Fundación Cardioinfantil durante los años 2014 y 2015.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Describir las características clínicas de los recién nacidos.
- Determinar el comportamiento de exámenes de evaluación de la función hepática.

5. MATERIALES Y METODOS

5.1 TIPO DE ESTUDIO

Se realizó un estudio observacional descriptivo longitudinal de naturaleza retrospectiva en el cual se valoraron todos los recién nacidos que recibieron nutrición parenteral prolongada con emulsión lipídica con omega 3 en la Fundación Cardioinfantil durante el 2014 y 2015.

5.1.1 Desenlaces

Valores de la AST

Valores de la ALT

Niveles de bilirrubina

5. 2 POBLACIÓN Y MUESTRA

5.2.1 Población de referencia

La población de referencia estuvo constituida por los recién nacidos que recibieron nutrición parenteral prolongada (mayor de 14 días) en la Unidad de Cuidados Intensivos de la Fundación Cardioinfantil en la ciudad de Bogotá, Colombia.

5.2.2 Diseño muestral

5.2.2.1 Marco muestral

Historias clínicas de recién nacidos que cumplan los criterios de inclusión tomadas de la Fundación cardioinfantil.

5.2.2.2 Tamaño de la muestra

Se incluyeron a todos los recién nacidos que estuvieron hospitalizados que recibieron nutrición parenteral prolongada con emulsiones lipídicas con omega 3 durante los años 2014 y 2015.

5.4 CRITERIOS DE SELECCIÓN

5.4.1 Criterios de inclusión

Se incluyeron los recién nacidos con bajo peso (menores de 2500 gr) que estuvieron hospitalizados en la Fundación Cardioinfantil y que recibieron nutrición parenteral prolongada.

5.4.2 Criterios de exclusión

Se excluyeron del estudio:

- Recién nacidos con enfermedad congénita que afecta la vía biliar o función hepática

5.3 RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN

Tabla 1. Variables del estudio

Variable	Definición Operativa	Escala o categoría	Escala de medición	Tipo de variable	Relación de variable	Fuente principal
Bilirrubina total	Valor reportado por laboratorio (valor en mg/dl)	1. Inicio de la nutrición parenteral 2. Cada 2 semanas 3. Al egreso	Continua	Numérica	Dependiente	Historia Clínica
Bilirrubina directa	Valor reportado por laboratorio (valor en mg/dl)	1. Inicio de la nutrición parenteral 2. Cada 2 semanas 3. Al egreso	Continua	Numérica	Dependiente	Historia Clínica
Edad	1. Días cumplidos del paciente en el momento del inicio de la nutrición parenteral	Días cumplidos	Discreta	Numérica	Independiente	Historia clínica
	2. Días cumplidos del paciente al momento de la hospitalización	Días cumplidos	Discreta	Numérica	Independiente	Historia clínica
Sexo	Clasificación según sexo biológico	1. Masculino 0. Femenino	Nominal-dicotómica	Cualitativa	Independiente	Historia clínica
Peso	1. Peso al nacer	En kilogramos	Continua	Numérica	Independiente	Historia clínica
	2. Peso al momento del inicio de la nutrición parenteral en kilogramos	En kilogramos	Continua	Numérica	Independiente	Historia clínica
Edad gestacional	Semanas de gestación	Semanas cumplidas al momento del nacimiento +/- días	Discreta	Numérica	Independiente	Historia clínica
Diagnostic	Enfermedad	1. Alteraciones	Nominal-	Cualitativa	Independiente	Historia

o principal	principal del paciente que motiva la hospitalización	anatómicas de la vía digestiva 2. Malabsorción intestinal 3. Alteraciones de la motilidad intestinal 4. Otras causas digestivas 5. Errores innatos del metabolismo 6. Displasia broncopulmonar 7. Enfermedades renales 8. Otros	policotómica		nte	clínica
Lípidos en nutrición parenteral recibida	Tipo de lípidos recibidos en nutrición parenteral	1. Lípidos de pescado 0. Otros	Nominal-dicotómica	Cualitativa	Independiente	Historia clínica
Tiempo nutrición parenteral	Días totales de nutrición parenteral	Número de días completos en los cuáles se recibió nutrición parenteral	Discreta	Numérica	Independiente	Historia clínica
Tiempo hospitalización para recibir nutrición parenteral	Días de hospitalización al momento del inicio de la nutrición parenteral	Número de días completos de hospitalización al inicio de la nutrición parenteral	Discreta	Numérica	Independiente	Historia clínica

La información fue recolectada de manera retrospectiva utilizando como fuente de información el registro en la historia clínica para lo cual se construyó un instrumento de recolección de la información con las variables. La información se almacenó en un archivo utilizando el programa Microsoft Excel 2010 para Windows. La depuración y procesamiento de la información se realizó en el paquete estadístico IBM statistics versión 24.0 para Windows.

5.4 ANALISIS DE LA INFORMACIÓN

Una vez tabulada la información en un archivo de Excel, la información fue procesada utilizando el paquete estadístico IBM statistics versión 24.0 para Windows.

Se realizó un análisis descriptivo y exploratorio de la información para determinar las frecuencias de presentación de cada una de las variables del estudio.

5.6 ANALISIS ESTADISTICO

Para describir la información en estudio se utilizaron en las variables cualitativas frecuencias y porcentajes y en las variables cuantitativas medidas de tendencia central (promedio y mediana) y medidas de dispersión (rango, Rango intercuartilico (RIQ) y desviacion estandar).

Se evaluó la normalidad de las variables numericas biirrubina directa, indirecta y TOTAL, ALT y AST con la prueba de normalidad de Shapiro Wilk. Las distribuciones de estas variables fueron diferentes a normal y para evaluar las diferencias entre la linea base y las dos semanas y linea base y última evaluacion se utilizo la prueba no-paramétrica exacta de Wilcoxon para medidas repetidas o muestras relacionadas. Las pruebas estadísticas se evaluaron a un nivel de significancia del 5% ($p < 0.05$).

5.7 CONSIDERACIONES ÉTICAS

Se trata de un estudio observacional con información recolectada de manera retrospectiva en el cual no se intervinieron variables psicológicas, sociales, físicas o fisiológicas de los sujetos de estudio ni de sus acudientes. Teniendo en cuenta la resolución 8430 de 1993 sobre la investigación en salud esta investigación se clasifica como de *riesgo inferior al mínimo*.

El investigador principal de esta investigación es el encargado de velar por la conservación integral de la información, garantizar el anonimato de los recién

nacidos y sus acudientes así como preservar la custodia de la información. La información recolectada será conservada en medio digital, bajo clave por la investigadora principal de este trabajo.

Se garantiza que la información recolectada en el desarrollo de este trabajo será únicamente utilizada con fines de investigación y no se le dará ningún uso diferente al cumplimiento de los objetivos de este trabajo de investigación.

5.8 CONTROL DE SEGOS

Por su diseño metodológico, este estudio es susceptible a la introducción de algunos sesgos:

Tabla 2. Métodos para el control de sesgos

Sesgo	Método de control
Selección	Se incluyeron todos los niños que recibieron nutrición parenteral durante el periodo definido para el estudio y que cumplieron con los criterios inclusión establecidos.
Clasificación	Se utilizó un instrumento para la recolección de datos los cuales fueron tomados directamente de la historia clínica y se verificó la información en la base de datos de laboratorio clínico. Se realizaron procesos de depuración de la información.

6. RESULTADOS

Durante el periodo de observación fueron valorados 24 casos. En esta sección se presenta la descripción de los resultados obtenidos.

6.1 CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS

De ellos 16 casos (66,7%) fueron mujeres y 8 hombres (33,3%). La edad al momento de la hospitalización y del inicio de la nutrición parenteral fueron iguales, con un promedio de 17,21 +/- 12,54 días y mediana de 15 (RIQ 7,5, 23,25) días. Se encontró que tanto la edad al momento del inicio de la hospitalización como de la nutrición parenteral fue más frecuente durante los 15 primeros días.

6.2 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

El diagnóstico más común fue el recién nacido pretérmino seguido por la sepsis bacteriana del recién nacido. La distribución después de la muestra se presenta en la siguiente tabla.

Tabla 3. Diagnósticos reportados en los recién nacidos que recibieron nutrición parenteral prolongada en la Fundación Cardioinfantil durante el 2015.

Diagnóstico	Frecuencia absoluta	%	% acumulado
Recién nacido pretérmino	9	37,5	37,5
Sepsis bacteriana del recién nacido	4	16,7	54,2
Atención de ileostomía	1	4,2	58,3
Cardiopatía congénita	1	4,2	62,5

Coartación de aorta	1	4,2	66,7
Defecto del tabique ventricular	1	4,2	70,8
Enfermedad tóxica del hígado con colestasis	1	4,2	75,0
Gastrostomía	1	4,2	79,2
Hernia diafragmática	1	4,2	83,3
Malformación congénita no específica	1	4,2	87,5
Malformaciones congénitas múltiples	1	4,2	91,7
Meningitis bacteriana	1	4,2	95,8
Tetralogía de Fallot	1	4,2	100,0

En estos resultados se encontró una mayor frecuencia en los recién nacidos preterminos y recién nacidos con septicemia. Las alteraciones cardiovasculares son también una causa relevante de la colestasis (4 casos).

En los recién nacidos incluidos en el estudio se encontró que como mínimo recibieron 14 días de nutrición parenteral y un máximo de 31 días (promedio 20,42 +/- 5,39 días, mediana 19,5 RIQ 15,25-24 días). El 50% de los casos mostraron una frecuencia de entre 14 y 20 días sobre el uso de la nutrición parenteral.

La frecuencia de los días de nutrición parenteral se presenta a continuación.

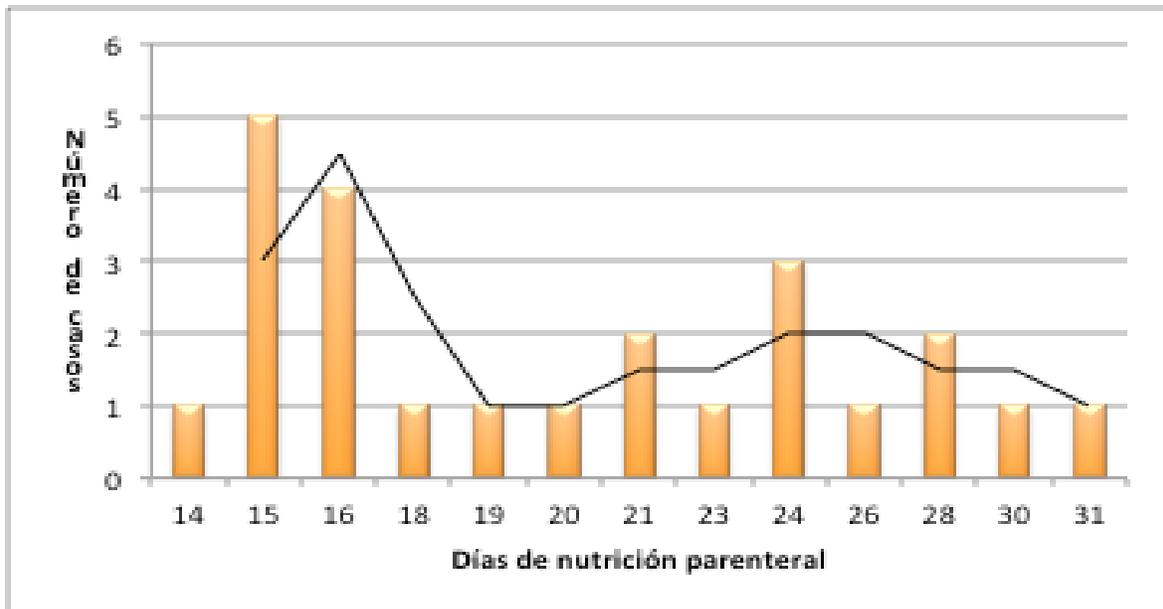


Figura 1. Días de nutrición parenteral prolongada con lipidos de omega 3 que recibieron los recién nacidos en la Fundación Cardioinfantil durante los años 2014 y 2015

6.3 CARACTERIZACIÓN DE LOS RESULTADOS DE LAS PRUEBAS DE FUNCIÓN HEPÁTICA

Se realizó la medición de parámetros de evaluación de la función hepática. La ALT al inicio de la nutrición parenteral fue en promedio de 20,87 +/- 25,25. Hasta la 4 semana se encontraron cifras similares pero durante la semana 6 los valores fueron elevados (77,33 +/- 67,48) para descender al finalizar la nutrición parenteral (30,50 +/- 22,15). No se encontraron diferencias significativas entre los valores de la ALT al inicio y a las dos semanas ($p=1.000$, Test de Wilcoxon).

El promedio de los niveles de la AST al inicio fue de 45,36 +/- 51,94. Durante la segunda y 4 semana se presentó un relativo descenso de sus valores (37,50 +/- 22,60); en la semana 6 se presentó un incremento de sus niveles (74 +/- 76,84) y en la medición final el promedio fue de 38,13 +/- 27,78.

Cabe mencionar que se encontró un recién nacido con AST elevada al ingreso y 3 de ellos finalizaron su hospitalización con resultado elevado en dicha prueba,

aunque dichos valores no son representativos de la presencia de colestasis. No se encontraron, sin embargo, diferencias significativas en los valores de la AST al inicio y a las dos semanas de inicio de la nutrición parenteral ($p=0.250$, Test de Wilcoxon) ni al comparar estos valores con los niveles antes del egreso ($p=1.000$, Test de Wilcoxon).

Se realizó también la evaluación de los niveles de la bilirrubina total, directa e indirecta. Al igual que ocurrió con los valores de la AST y ALT a la 6 semana se presentó un incremento en los niveles de bilirrubina total ($2,32 \pm 2,27$, mediana 1,7) la cual fue a expensas de la bilirrubina indirecta ($1,62 \pm 2,26$, mediana 0,6).

Los valores de bilirrubina total mostraron un descenso al egreso comparado con los valores al inicio de la nutrición parenteral ($p=0,021$) que se produjo a expensas de la bilirrubina indirecta ($p=0,014$, Test de Wilcoxon). No se encontraron diferencias significativas en los valores de la bilirrubina directa ($p=0,57$, Test de Wilcoxon) o indirecta ($p=0,27$, Test de Wilcoxon) al comparar sus valores al inicio y a las 2 semanas de inicio de la nutrición parenteral.

Al inicio de la nutrición parenteral el 33,3% presentaron niveles superiores a 3 mg/dl de bilirrubina total, a las 2 semanas se presentaron estos niveles en el 26,7%, a las 4 semanas el 12,5%, a las 6 semanas en el 25% (1 caso) y al egreso en el 23,1%. No se encontraron diferencias significativas en los niveles de bilirrubina luego de la administración de la nutrición parenteral.

7. DISCUSIÓN

La presencia de colestasis como consecuencia del uso de nutrición parenteral prolongada en los recién nacidos puede acarrear complicaciones a largo plazo que generan impacto global en su desarrollo, por lo que es determinante conocer si un tratamiento médico tan utilizado de forma prácticamente común en la clínica sea segura, pertinente y eficaz para justificar su uso. En este estudio no se encontró relación con la presencia de colestasis y el uso de la alimentación parenteral prolongada con omega-3, lo que es acorde a la bibliografía previamente registrada (65), aunque cabe mencionar que se encontraron 3 recién nacidos que presentaron valores aumentados de la AST previo al egreso sin ser esto representativo de la presencia de colestasis. La búsqueda de elementos que beneficien a los recién nacidos que sean sometidos al uso de nutrición parenteral en la prevención de colestasis hacen necesarias investigaciones como esta, dado que amplían el rango de acción para la toma de decisiones en la implementación de tratamientos seguros a largo plazo en los neonatos.

En este estudio se evaluó el comportamiento de la función hepática de recién nacidos que recibieron nutrición parenteral enriquecida con ácidos grasos omega 3. El desarrollo de la colestasis conduce a la aparición de ictericia (62) y es atendido con relativa urgencia por el neonatólogo teniendo en cuenta que su desarrollo está relacionado con desenlaces neonatales negativos como mayor mortalidad y alteraciones en el desarrollo neurológico del recién nacido (63). La inmadurez del funcionamiento hepático parece en parte explicar este fenómeno, sin embargo, en la actualidad los fenómenos fisiopatológicos que explican la relación entre el tiempo de la nutrición parenteral y el desarrollo de la colestasis no son comprendidos del todo. Se ha documentado además que la exposición del hígado inmaduro a la nutrición parenteral puede inducir toxicidad (65). Además la ausencia de alimentación enteral altera la regulación del eje hepato-intestinal y conduce al daño y modificación funcional del hígado (66). Estos dos eventos conducen a un mayor riesgo de desarrollar la colestasis por nutrición parenteral.

La administración de la nutrición parenteral total es un reconocido factor de riesgo para el desarrollo de la colestasis (OR 1,18 IC95% 1.10, 1.27) principalmente por su contenido de ácidos grasos que favorecen el desarrollo de esta complicación (61).

Varios factores de riesgo han sido descritos como relacionados a la colestasis. Uno de ellos es la duración de la nutrición parenteral ya que cuando su duración se da por más de 15 días se incrementa el riesgo de presentación de la colestasis (64). Es posible que el uso de emulsiones lipídicas ricas en ácidos grasos Omega 3 lleven a un menor riesgo de desarrollar esta complicación tal como se evidencia en estudios internacionales o que este se presente luego de un mayor tiempo de uso de la nutrición parenteral.

Se ha sugerido que las emulsiones lipídicas con contenido de ácidos omega 3 presentan una menor proporción de reacciones adversas y, particularmente, alteración en el funcionamiento hepático y desarrollo de la colestasis (67). Al menos dos eventos explican estos resultados. Los ácidos grasos esenciales son fundamentales para el desarrollo de recién nacido y el mantenimiento de las funciones biológicas. Por otra parte estos ácidos grasos omega 3 (poliinsaturados) poseen efectos anti inflamatorios que son de utilidad para la prevención de eventos fisiológicos en el recién nacido con complicaciones en su estado (68). En términos de eficacia se considera en la actualidad que los ácidos grasos poliinsaturados representan una buena alternativa de manejo en los recién nacidos que reciben nutrición parenteral (69). En este estudio se han documentado niveles relativamente bajos de bilirrubina total, directa e indirecta. Valores superiores a 3,3 mg/dl de la bilirrubina total han mostrado estar relacionados con alteraciones en el neurodesarrollo (70), los niveles reportados en este estudio, en la mayoría de los casos, son inferiores a estos niveles. Futuros estudios deberán comparar estos niveles contra las emulsiones lipídicas habitualmente empleadas. En este estudio se encontró una elevación transitoria en los valores de las bilirrubinas, AST y ALT pero posteriormente se presentaron descensos en los

mismos. Esta característica es importante ya que puede permitir preveer al clínico la aparición de alteraciones de relevancia clínica.

Este estudio tiene algunas limitaciones por tratarse de un estudio de naturaleza descriptiva y retrospectiva. Por una parte la fuente de la información retrospectiva puede conducir a problemas con la información recolectada, sin embargo, se utilizó como fuente de información la historia clínica para evitar sesgos de recordación. También la alta frecuencia de datos faltantes condujo a la obtención de una muestra de pequeño tamaño.

8. CONCLUSION

No se encontraron cambios significativos de la función hepática que indiquen colestasis en los recién nacidos que se implementó el uso de nutrición parenteral prolongada con lípidos de omega 3 a las 2 semanas de manejo y antes del egreso, aunque se encontraron 3 recién nacidos que presentaron valores aumentados de la AST previo al egreso sin ser esto representativo del diagnóstico de colestasis.

Este estudio tiene algunas limitaciones por tratarse de un estudio de naturaleza descriptiva y retrospectiva, ya que a pesar de se utilizó como fuente de información la historia clínica para evitar sesgos de recordación, la alta frecuencia de datos faltantes condujo a la obtención de una muestra de pequeño tamaño.

9. RECOMENDACIONES

Realizar estudios prospectivos que permitan evaluar las diferencias en desenlaces como colestasis entre el uso de la nutrición parenteral con ácidos grasos omega 3 y otros lípidos utilizados.

10. BIBLIOGRAFÍA

1. Huynh D, Chapman M, Nguyen N. Nutrition support in the critically ill. *Curr Opin Gastroenterol*. 2013; 29(2): p. 208-15.
2. Adolph M, Heller A, Koch T, Koletzko B, Kreymann K, Krohn K, et al. Lipid emulsions - Guidelines on Parenteral Nutrition, Chapter 6. *Ger Med Sci*. 2009; 18(7): p. Doc22.
3. Ben X. Nutritional management of newborn infants: practical guidelines. *World J Gastroenterol*. 2008; 14(40): p. 6133-9.
4. Gura K, Lee S, Valim C, Zhou J, Kim S, Modi B, et al. Safety and efficacy of a fish-oil-based fat emulsion in the treatment of parenteral nutrition-associated liver disease. *Pediatrics*. 2008; 121(3): p. e678-86.
5. Moreno Villares J. Parenteral nutrition-associated liver disease. *Nutr Hosp*. 2008; 23(suppl 2): p. 25-33.
6. Raimbault M, Thibault M, Lebel D, Bussi eres J. Automated compounding of parenteral nutrition for pediatric patients: characterization of workload and costs. *J Pediatr Pharmacol Ther*. 2012; 17(4): p. 389-94.
7. Hippalgaonkar K, Majumdar S, Kansara V. Injectable lipid emulsions-advancements, opportunities and challenges. *AAPS PharmSciTech*. 2010; 11(4): p. 1526-40.
8. Puerta Lara M. Efectividad y seguridad de las emulsiones de pescado en la colestasis asociada a nutrición parenteral en neonatos. Tesis para especialización. Bogotá: Universidad del Rosario, Especialización en pediatria; 2011.
9. Pradelli L, Mayer K, Muscaritoli M, Heller A. n-3 fatty acid-enriched parenteral nutrition regimens in elective surgical and ICU patients: a meta-analysis. *Crit Care*. 2012; 16(5): p. R184.
10. Riskin A, Hartman C, Shamir R. Parenteral Nutrition in Very Low Birth Weight Preterm Infants. *Isr Med Assoc J*. 2015; 17(5): p. 310-5.
12. Uthaya S, Modi N. *Early Hum Dev*. 2014; 90(11): p. 747-53.

11. Mazzi E. Nutrición parenteral del recién nacido. *Rev Soc Bol Ped.* 1992; 31(2): p. 52-57.
13. Hooper M, Marik P. Controversies and Misconceptions in Intensive Care Unit Nutrition. *Clin Chest Med.* 2015; 36(3): p. 409-418.
14. Adamkin D, Radmacher P. Current trends and future challenges in neonatal parenteral nutrition. *J Neonatal Perinatal Med.* 2014; 7(3): p. 157-164.
15. Ditzenberge G. Nutritional support for premature infants in the neonatal intensive care unit. *Crit Care Nurs Clin North Am.* 2014; 26(2): p. 181-198.
16. Johnson P. Review of micronutrients in parenteral nutrition for the NICU population. *Neonatal Netw.* 2014; 33(3): p. 155-161.
17. Senterre T. Practice of enteral nutrition in very low birth weight and extremely low birth weight infants. *World Rev Nutr Diet.* 2014; 110: p. 201-14.
18. Riskin A, Hartman C, Shamir R. Parenteral Nutrition in Very Low Birth Weight Preterm Infants. *Isr Med Assoc J.* 2015; 17(5): p. 310-315.
19. Uthaya S, Modi N. Practical preterm parenteral nutrition: systematic literature review and recommendations for practice. *Early Hum Dev.* 2014; 90(11): p. 747-753.
20. Salama G, Kaabneh M, Almasaeed M, Alquran M. Intravenous lipids for preterm infants: a review. *Clin Med Insights Pediatr.* 2015; 9: p. 25-36.
21. Wanten G, Calder P. Immune modulation by parenteral lipid emulsions. *Am J Clin Nutr.* 2007; 85(5): p. 1171-84.
22. Deshpande G, Simmer K. Lipids for parenteral nutrition in neonates. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2011; 14(2): p. 145-50.
23. Driscoll D. Lipid injectable emulsions: Pharmacopeial and safety issues. *Pharm Res.* 2006; 23(9): p. 1959-69.
24. Simmer K, Rao S. Early introduction of lipids to parenterally-fed preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005; 12(2): p. CD005256.
25. Brinkmann C, Thiel S, Otzen D. Protein-fatty acid complexes: biochemistry, biophysics and function. *FEBS J.* 2013; 280(8): p. 1733-49.
26. Innis S. Perinatal biochemistry and physiology of long-chain polyunsaturated fatty acids. *J Pediatr.* 2003; 143(Suppl 4): p. S1-8.

27. Liavonchanka A, Feussner I. Biochemistry of PUFA double bond isomerases producing conjugated linoleic acid. *Chembiochem*. 2008; 9(12): p. 1867-72.
28. Guesnet P, Alessandri J. Docosahexaenoic acid (DHA) and the developing central nervous system (CNS) - Implications for dietary recommendations. *Biochimie*. 2011; 93(1): p. 7-12.
29. Abedi E, Sahari M. Long-chain polyunsaturated fatty acid sources and evaluation of their nutritional and functional properties. *Food Sci Nutr*. 2014; 2(5): p. 443-63.
30. Spector A, Kim H. Discovery of essential fatty acids. *J Lipid Res*. 2015; 56(1): p. 11-21.
31. Kawahara K, Hohjoh H, Inazumi T, Tsuchiya S, Sugimoto Y. Prostaglandin E2-induced inflammation: Relevance of prostaglandin E receptors. *Biochim Biophys Acta*. 2015; 1851(4): p. 414-21.
32. Catalá A. Five decades with polyunsaturated Fatty acids: chemical synthesis, enzymatic formation, lipid peroxidation and its biological effects. *J Lipids*. 2013; 2013: p. 710290.
33. Siriwardhana N, Kalupahana N, Moustaid-Moussa N. Health benefits of n-3 polyunsaturated fatty acids: eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid. *Adv Food Nutr Res*. 2012; 65: p. 211-22.
34. Hull M. Omega-3 polyunsaturated fatty acids. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2011; 25(4-5): p. 547-54.
35. Korbecki J, Baranowska-Bosiacka I, Gutowska I, Chlubek D. Cyclooxygenase pathways. 2014; 61(4): p. 639-49.
36. Engler M. Effects of omega-3, omega-6 and omega-9 fatty acids on vascular smooth muscle tone. *Eur J Pharmacol*. 1992; 215(2-3): p. 325-8.
37. Melody S, Vincent R, Mori T, Mas E, Barden A, Waddell B, et al. Effects of omega-3 and omega-6 fatty acids on human placental cytokine production. *Placenta*. 2015; 36(1): p. 34-40.
38. Cortés E, Hidalgo M, Rizo-Baeza M, Aguilar M, Gil V. High ratio of omega 6/omega 3 ratio children with neuropathies; cause or effect. *Nutr Hosp*. 2013; 28(4): p. 1165-70.
39. Wallach D. The cybernetics of TNF: Old views and newer ones. *Semin Cell Dev Biol*. 2015; S1084-9521(15): p. 00211-6.

40. Machado J, Soave D, da Silva M, de Menezes L, Etchebehere R, Monteiro M, et al. Neonatal sepsis and inflammatory mediators. *Mediators Inflamm*. 2014; 2014: p. 269681.
41. Crawford M, Costeloe K, Ghebremeskel K, Phylactos A. The inadequacy of the essential fatty acid content of present preterm feeds. *Eur J Pediatr*. 1998; 157(suppl 1): p. S23-7.
42. Oh R. Practical applications of fish oil (Omega-3 fatty acids) in primary care. *J Am Board Fam Pract*. 2005; 18(1): p. 28-36.
43. Dyall S. Long-chain omega-3 fatty acids and the brain: a review of the independent and shared effects of EPA, DPA and DHA. *Front Aging Neurosci*. 2015; 7(52).
44. Calder P. Marine omega-3 fatty acids and inflammatory processes: Effects, mechanisms and clinical relevance. *Biochim Biophys Acta*. 2015; 1851(4): p. 469-84.
45. Calder P. n-3 fatty acids, inflammation and immunity: new mechanisms to explain old actions. *Proc Nutr Soc*. 2013; 72(3): p. 326-36.
46. Wanten G. Parenteral Lipid Tolerance and Adverse Effects: Fat Chance for Trouble? *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2015; 39(Suppl 1): p. 33S-8S.
47. Palmblad J, Wannemacher R, Salem NJ, Kuhns D, Wright D. Essential fatty acid deficiency and neutrophil function: studies of lipid-free total parenteral nutrition in monkeys. *J Lab Clin Med*. 1988; 111(6): p. 634-44.
48. Alonso Pérez L. Emulsiones lipídicas intravenosas en nutrición parenteral pediátrica. *Acta Pediatr Esp*. 2009; 67(8): p. 387-392.
49. Princ L, Turek S, Trísková J, Josková H. Our clinical and laboratory experiences with Intralipid administered by infusion. *Cas Lek Cesk*. 1972; 111(24): p. 559-61.
50. Balmer H. Effect of Intralipid on colour of blood. *Br Med J*. 1977; 1(6057): p. 382.
51. Mertes N, Grimm H, Fürst P, Stehle P. Safety and efficacy of a new parenteral lipid emulsion (SMOFlipid) in surgical patients: a randomized, double-blind, multicenter study. *Ann Nutr Metab*. 2006; 50(3): p. 253-9.
52. Ren T, Cong L, Wang Y, Tang Y, Tian B, Lin X, et al. Lipid emulsions in parenteral nutrition: current applications and future developments. *Expert Opin Drug Deliv*. 2013; 10(11): p. 1533-49.

53. Savini S, D'Ascenzo R, Biagetti C, Serpentine G, Pompilio A, Bartoli A, et al. The effect of 5 intravenous lipid emulsions on plasma phytosterols in preterm infants receiving parenteral nutrition: a randomized clinical trial. *Am J Clin Nutr*. 2013; 98(2): p. 312-8.
54. Heller A. Intravenous fish oil in adult intensive care unit patients. *World Rev Nutr Diet*. 2015; 112: p. 127-40.
55. Wichmann M, Thul P, Czarnetzki H, Morlion B, Kemen M, Jauch K. Evaluation of clinical safety and beneficial effects of a fish oil containing lipid emulsion (Lipoplus, MLF541): data from a prospective, randomized, multicenter trial. *Crit Care Med*. 2007; 35(3): p. 700-6.
56. Bozzetti F, Forbes A. The ESPEN clinical practice Guidelines on Parenteral Nutrition: present status and perspectives for future research. *Clin Nutr*. 2009; 28(4): p. 359-64.
57. Nehra D, Fallon E, Potemkin A, Voss S, Mitchell P, Valim C, et al. A comparison of 2 intravenous lipid emulsions: interim analysis of a randomized controlled trial. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2014; 38(6): p. 693-701.
58. Vlaardingerbroek H, Vermeulen M, Carnielli V, Vaz F, van den Akker C, van Goudoever J. Growth and fatty acid profiles of VLBW infants receiving a multicomponent lipid emulsion from birth. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2014; 58(4): p. 417-27.
59. Deshpande G, Simmer K, Deshmukh M, Mori T, Croft K, Kristensen J. Fish Oil (SMOFlipid) and olive oil lipid (Clinoleic) in very preterm neonates. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2014; 58(2): p. 177-82.
60. Perdomo-Hernandez M FA. Complicaciones de la nutrición parenteral total en el recién nacido. *REV MED POST UNAH*. 2002; 7(1): p. 68-73.
61. Alkharfy T, Ba-Abbad R, Hadi A, Sobaih B, AlFaleh K. Total parenteral nutrition-associated cholestasis and risk factors in preterm infants.. *Saudi J Gastroenterol*. 2014; 20(5): p. 293-6.
62. Moyer V, Freese D, Whittington P, Olson A, Brewer F, Colletti R, et al. North American Society for Pediatric Gastroenterology; Hepatology and Nutrition Guideline for the evaluation of cholestatic jaundice in infants: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2004; 39: p. 115-128.
63. Mancuso C. Bilirubin and brain: A pharmacological approach.. *Neuropharmacology*. 2017; 118: p. 113-123.

64. Jolin-Dahel K, Ferretti E, Montiveros C, Grenon R, Barrowman N, Jimenez-Rivera C. Parenteral nutrition-induced cholestasis in neonates: where does the problem lie?. *Gastroenterol Res Pract*. 2013; 2013: p. 163632.
65. Btaiche I, Khalidi N. Parenteral nutrition-associated liver complications in children. *Pharmacotherapy*. 2002; 22: p. 188-211.
66. Guglielmi F, Boggio-Bertinet D, Federico A, Forte G, Guglielmi A, Loguercio C, et al. Total parenteral nutrition-related gastroenterological complications.. *Dig Liver Dis*. 2006; 38: p. 623-42.
67. Zhao Y, Wu Y, Pei J, Chen Z, Wang Q, Xiang B. Safety and efficacy of parenteral fish oil-containing lipid emulsions in premature neonates. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2015; 60(6): p. 708-16.
68. Lapillonne A. Enteral and parenteral lipid requirements of preterm infants. *World Rev Nutr Diet*. 2014; 110: p. 82-98.
69. Burrin D, Ng K, Stoll B, Sáenz De Pipaón M. Impact of new-generation lipid emulsions on cellular mechanisms of parenteral nutrition-associated liver disease.. *Adv Nutr*. 2014; 5(1): p. 82-91.
70. Lunsing R, Pardoën W, Hadders-Algra M. Neurodevelopment after moderate hyperbilirubinemia at term.. *Pediatr Res*. 2013; 73(5): p. 655-60.

**ANEXO 1. FORMATO PARA LA RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN
EFECTOS DE LA EMULSION LIPIDICA CON OMEGA 3 EN NUTRICIÓN
PARENTERAL EN RECIEN NACIDOS. ESTUDIO OBSERVACIONAL DE
COHORTE RETROSPECTIVO. BOGOTA 2013-2015**

1. Demográficas

- a. Sexo: M____ F____ b. Edad al momento de la hospitalización: _____ días
c. Edad al inicio de la nutrición parenteral: _____ Días

2. Neonatales

- a. Peso al nacer: _____ gramos
b. Peso al inicio de la nutrición parenteral: _____ gramos
c. Peso al egreso: _____ gramos
d. Edad gestacional _____ semanas _____ días
e. Apgar 1 minuto _____ f. Apgar 5 minutos _____

3. Aspectos de la enfermedad

- a. Diagnóstico principal: _____
b. Diagnóstico 2: _____
c. Diagnóstico 3: _____
d. Otro diagnóstico: _____
e. Infección nosocomial Si ____ No ____ f. Cirugías Si ____ No ____
g. Diagnóstico principal egreso: _____
h. Diagnóstico 2 egreso: _____
i. Diagnóstico 3 egreso: _____

4. Hospitalización

a. Hospitalización previa Si___ No___ B. Dias de hospitalización: _____

5. Nutrición parenteral

a. Lipidos usados en nutrición parenteral: Pescado:_____ Otros:_____

b. Dias de nutrición parenteral:_____

c. Número de días de hospitalización al momento de la hospitalización:_____

6. Desenlaces

- Función hepática: Normal_____ Anormal_____
- ALT inicio nutrición parenteral: _____
- ALT al inicio disfunción hepática_____
- ALT inicio hospitalización _____
- AST al inicio hospitalización_____
- AST inicio disfunción hepática _____
- AST inicio nutrición parenteral:_____
- ALT final disfunción hepática_____
- AST final disfunción hepática_____
- Bilirrubina total inicio nutrición parenteral: _____
- Bilirrubina total al inicio disfunción hepática_____
- Bilirrubina total inicio hospitalización _____
- Bilirrubina total final disfunción hepática_____
- Bilirrubina directa inicio nutrición parenteral: _____
- Bilirrubina directa al inicio disfunción hepática_____
- Bilirrubina directa inicio hospitalización _____
- Bilirrubina directa final disfunción hepática_____
- Bilirrubina indirecta inicio nutrición parenteral: _____
- Bilirrubina indirecta al inicio disfunción hepática_____
- Bilirrubina indirecta inicio hospitalización _____
- Bilirrubina indirecta final disfunción hepática_____
- Dias de nutrición parenteral para el inicio de la disfunción hepática _____

