



FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
SECCIÓN DE POSGRADO

NUTRICIÓN PARENTERAL ASOCIADA A ENFERMEDAD
HEPÁTICA EN RECIÉN NACIDOS
INSTITUTO NACIONAL DEL NIÑO 2015-2019

PRESENTADO POR
DIANA MILAGROS PACHECO MONTESINOS

ASESORA
DORIS MEDINA ESCOBAR

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN PARA OPTAR EL TÍTULO DE
SEGUNDA ESPECIALIDAD EN PEDIATRÍA

LIMA- PERÚ
2019



**Reconocimiento - No comercial - Compartir igual
CC BY-NC-SA**

El autor permite entremezclar, ajustar y construir a partir de esta obra con fines no comerciales, siempre y cuando se reconozca la autoría y las nuevas creaciones estén bajo una licencia con los mismos términos.

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>



**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
SECCIÓN DE POSGRADO**

**NUTRICIÓN PARENTERAL ASOCIADA A ENFERMEDAD
HEPÁTICA EN RECIÉN NACIDOS
INSTITUTO NACIONAL DEL NIÑO 2015-2019**

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

**PARA OPTAR
EL TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD EN PEDIATRÍA**

**PRESENTADO POR
DIANA MILAGROS PACHECO MONTESINOS**

**ASESORA
MGTR. DORIS MEDINA ESCOBAR**

**LIMA, PERÚ
2019**

ÍNDICE

	Págs.
Portada	i
Índice	ii
CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	1
1.1 Descripción del problema	1
1.2 Formulación del problema	4
1.3 Objetivos	4
1.4 Justificación	4
1.5 Viabilidad y factibilidad	5
CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO	
2.1 Antecedentes	6
2.2 Bases teóricas	9
2.3 Definiciones de términos básicos	13
CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES	
3.1 Formulación de la hipótesis	14
3.2 Variables y su operacionalización	14
CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA	
4.1 Tipos y diseño	15
4.2 Diseño muestral	15
4.3 Técnicas y procedimiento de recolección de datos	16
4.4 Procesamiento y análisis de datos	16
4.5 Aspectos éticos	17
CRONOGRAMA	18
PRESUPUESTO	19
FUENTES DE INFORMACIÓN	20
ANEXOS	
1. Matriz de consistencia	
2. Instrumento de recolección de datos	
3. Consentimiento informado	

CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

1.1 Descripción del problema

La prematuridad es un problema de salud pública muy grave debido a la gran morbilidad y mortalidad que genera. Según la OMS, cada año nacen, en el mundo, unos 15 millones de bebés pretérminos, su tasa oscila entre el 5–18%. Estos pacientes tienen sus órganos inmaduros por lo que requieren de tratamientos especiales que pueden llevar a complicaciones a futuro (1).

La nutrición parenteral (NPT) es una de los tratamientos actuales que ayudan a mejorar su supervivencia. A fines de la década de los sesenta, se tomó como opción de nutrición para los recién nacidos que no eran capaces de alimentarse vía enteral, el primer caso fue reportado en 1971. La NPT proporciona las necesidades nutricionales vía endovenosa y ayuda en el caso de paciente en el que no es posible alimentarse por vía enteral, suministra la energía, nutrientes y líquidos adecuados para el desarrollo y crecimiento de los prematuros. Debido a esto la NPT se ha convertido en una parte esencial en el manejo de los neonatos críticos, sus objetivos son mantener una buena hidratación y equilibrio de electrolitos y promover el crecimiento y desarrollo neurológico (2).

Estudios han demostrado que el uso de NPT, a largo plazo, se puede asociar a varias complicaciones como infección de catéter, complicaciones metabólicas y enfermedad hepática. La enfermedad hepática asociada a nutrición parenteral puede evolucionar de diferente manera, desde ser reversible hasta causar cirrosis con hipertensión portal que lleva al neonato a enfermedad hepática terminal (3).

La afectación hepática relacionada con la NPT es un problema importante especialmente en pacientes que la reciben de manera prolongada. La incidencia es muy variable, puede ser de 30-40% y elevar hasta 50% en los recién nacidos < 1000g de peso, se da por lo general a partir de la segunda semana de inicio de la NPT (2).

La NPT se encuentra aún en estudio, la manera en la que esta causa daño hepático sigue siendo un misterio. Sin embargo, se han propuesto diferentes hipótesis, algunos refieren que la NPT causa una alteración en las vellosidades gástricas de tal manera que estas pierden ADN de sus mucosas, contenido proteico y su actividad enzimática lo que lleva a una pérdida de la barrera del epitelio intestinal, de tal modo que se incrementa el pasaje de los microorganismos entéricos a la circulación hepática liberando endotoxinas y citosinas inflamatorias (2).

Se han realizado diversos estudios; sin embargo su etiología sigue sin estar del todo clara. Se requiere realizar estudios para observar el grado de asociación entre el NPT y la enfermedad hepática, así como también establecer cuáles son los factores que hacen que el recién nacido sea más susceptible a desarrollar enfermedad hepática tras recibir NPT. En el Perú, hay pocos estudios relacionados a este tema, por lo que la incidencia de colestasis en pacientes que reciben NPT es incierta. Cedamano et al. realizó un estudio en neonatos atendidos del servicio de Neonatología del Hospital Víctor Lazarte Echegaray durante el período enero 2015 – diciembre 2015 donde reporta que el 71% de prematuros hacen colestasis, teniendo como conclusión que la NPT es un factor asociado a esta enfermedad en prematuros (4).

En el servicio de neonatología del INSN, la mayoría de pacientes que requiere NPT es debido a prematuridad o pacientes postoperados, de los cuales muchos presentan complicaciones asociadas al NPT como infecciones de catéter o enfermedad hepática; durante la rotación de la investigadora se ha observado que algunos durante el curso del NPT presentan alteraciones en sus transaminasas y elevación de bilirrubinas, además de síndrome colestásico. No existen estudios en el INSN sobre NPT por lo que se requiere realizarlos y de esta forma tomar medidas de prevención y/o corrección (5).

1.2 Formulación del problema

¿Cuál es la asociación entre nutrición parenteral y enfermedad hepática en recién nacidos del Instituto Nacional del Niño 2015-2019?

1.3 Objetivos

Objetivo general

Determinar la asociación entre nutrición parenteral y enfermedad hepática en recién nacidos del Instituto Nacional del Niño 2015-2019.

Objetivos específicos

Precisar el tipo de nutrición parenteral asociada a enfermedad hepática en recién nacidos.

Caracterizar la enfermedad hepática secundaria a nutrición parenteral, según edad y peso al nacer en neonatos.

Analizar según tipo de nutrición parenteral la asociación con enfermedad hepática en recién nacidos.

1 4 Justificación

La presente investigación es un estudio relevante, pues la afectación hepática es un problema importante en pacientes que reciben NPT prolongada. En el INSN no se ha presentado ningún estudio parecido, son pocas las investigaciones sobre este tema realizados en Perú. Se debería tener estudios para encontrar su incidencia y factores de riesgos relacionados. Con este trabajo, los pacientes son los que se beneficiarán de los resultados, debido a que se tomarán en cuenta los factores de riesgo y su incidencia antes de iniciar NPT en recién nacidos.

En cuanto a la importancia teórica, sabemos que la colestasis es una condición que se presenta con mayor frecuencia durante la etapa neonatal en pacientes

prematuros, la causa es multifactorial; sin embargo se presenta en muchos casos en pacientes que reciben NPT, esta investigación podría ayudar a la búsqueda de estos factores para que de esta manera se pueda realizar una intervención temprana y prevención. Es conveniente valorar la naturaleza de esta asociación en nuestro país, realizando este estudio, considerando que no existen muchos estudios similares en el país, y no existe ninguno en el Instituto Nacional de Salud del Niño (INSN).

1.5 Viabilidad y factibilidad

La autora dispone del tiempo y recursos suficientes para ejecutar la investigación y realizar el análisis de los resultados, dentro del plazo establecido en su cronograma de actividades.

El presente estudio es viable, pues la institución donde se tomará la muestra es el INSN, donde se fomenta a realizar estudios de investigación, no se tendrá problemas en conseguir autorización para la ejecución del presente proyecto.

CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

2.1 Antecedentes

En el año 2012, Photchanaphorn et al., realizaron en Tailandia una investigación, cuyo objetivo consistió en hallar la incidencia así como los factores de riesgo en enfermedad hepática asociada a nutrición parenteral, utilizó diseño de cohorte prospectivo que incluyó 24 recién nacidos de PN<1000gr hospitalizados en Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital de Chian Mai, que recibieron NPT por más de 7 días. La investigación determinó que la incidencia de enfermedad hepática en pacientes que recibieron NPT, fue de 33% y concluyó que los únicos factores significativos fueron la cirugía gastrointestinal, duración de ayuno, duración de la NPT, energía total ingerida (3).

Shawn J, en el 2011, realizó en Italia un estudio que tuvo como objetivo revisar los datos basados en la evidencia que abordan cuestiones clínicas claves relacionadas con las colestasis asociadas a la NPT y la enfermedad hepática asociada a la NPT, este estudio fue una revisión sistémica. Entre los hallazgos, se determinó que existe un desacuerdo en la literatura disponible sobre el verdadero papel de la prematuridad como un factor de riesgo independiente en enfermedad hepática por nutrición parenteral, concluyó que la enterocolitis necrotizante es un factor de riesgo significativo para su desarrollo, que la mayoría de los datos disponibles apoyan el concepto de que la duración de la NPT es un factor predictivo significativo para su desarrollo, que la sepsis juega un papel importante (4).

En el 2013 Lauriti M et al. desarrollaron un estudio de revisión sistemática en la cual tuvieron como objetivo determinar la incidencia de enfermedad hepática asociada a NPT y revisar la eficacia de las medidas preventivas. Se utilizaron 23 estudios en los que incluían niños con más de 14 días con NPT, menores de 18 meses. Determinó que la incidencia varió desde 15.7% A 60%. Por otro lado, el estudio concluyó que la eritromicina y la Nutrición parenteral sin aminoácidos con

proteínas de suero enteral previenen el desarrollo de enfermedad hepática en neonatos prematuros (5).

Kheira J, en el 2013, realizó un estudio tipo casos y control retrospectivo en Canadá, cuyo objetivo fue describir la prevalencia y factores de riesgo para el desarrollo de colestasis relacionada a la NPT, se realizó en Canadá en la Unidad de Cuidados intensivos del Hospital de Niños del Este de Ontario. Incluyeron 87 recién nacidos, determinó que el 20.7% desarrollaron síndrome colestasico por NPT. Concluyó que la duración y la dosis de carbohidratos fueron factores de riesgo para el desarrollo de colestasis en pacientes que recibieron NPT (6).

En el 2014 Turki M, en Arabia Saudi realizó un estudio retrospectivo tipo casos y control en la unidad de Cuidados intensivos de Hospital King Khalid de Arabia Saudita. Sus objetivos fueron de este estudio fueron determinar la incidencia del total de colestasis asociada a la nutrición parenteral y desarrollar un posible modelo predictivo para su aparición. Encontró que la incidencia fue de 24.1%. Concluyó que un menor peso al nacer y una mayor duración de la nutrición parenteral total fueron fuertes factores de riesgo predictivos para el desarrollo de colestasis en recién nacidos prematuros (14).

Garzo L en el 2009, desarrollo en Valencia España, estudio retrospectivo de 2 años de duración en el que revisaron historias del Hospital Universitario La Fe de pacientes que fueron diagnosticados como Síndrome colestasico asociado a Nutrición Parenteral. La investigación determinó que los pacientes que recibieron Ácidos Ursodexocolicos experimentaron un descenso de los marcadores bioquímicos de colestasis en la enfermedad hepatobiliar asociado, sin embargo concluyó que su estudio tiene muchas limitaciones (8).

En el 2014, Carsi, realizó un estudio retrospectivo descriptivo en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales de un Hospital de México, con el objetivo de conocer la prevalencia de colestasis neonatal secundaria a NPT. Se encontró que la prevalencia es de 6.9 casos por cada 100. Concluyó que los días de ayuno, la

sepsis neonatal, prematuros extremos y el retraso en alcanzar una cantidad aceptable de nutrición oral son las principales causas de esta enfermedad (9).

Patrick J en el 2011 realizó un estudio tipo revisión retrospectiva de casos en el Hospital de niños de Seattle, de 30 neonatos menores de 30 días que se les realizó cirugía abdominal y recibieron NPT. El objetivo de este estudio fue hallar la incidencia de colestasis por NP y los factores de riesgo para su desarrollo en esta población. Determinó que la incidencia de colestasis fue de 24%. Concluyó que el desarrollo de enfermedad hepática asociada a NP ocurrió temprano en el curso de la exposición a NP (11).

En el 2009 Tufano M et al. realizaron un estudio tipo caso y control en Italia, con los objetivos de se evaluaron la prevalencia, la etiología, el tratamiento y el resultado de la colestasis en los recién nacidos ingresados en la unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN). Determinó que 27 de 1289 recién nacidos inscritos desarrollaron colestasis, 25 lactantes colestasis tenía una base multifactorial, mientras que en dos no se encontró etiología. UDCA no afectó significativamente el curso clínico y bioquímico de la colestasis. Concluyó que los bebés ingresados en la UCIN tienen una tasa de colestasis más alta que la reportada en la población general de nacimientos vivos y que existe asociación entre NPT y la aparición de síndrome colestásico neonatal (12).

Hyon H realizó un estudio retrospectivo observacional, con los objetivos de determinar la incidencia y los factores de riesgo de colestasis asociada a nutrición parenteral en los recién nacidos con peso extremadamente bajo al nacer. Determinó que de 114 pacientes, 41% presentaron colestasis asociada a NPT. Concluyó que peso extremadamente bajo al nacer se encuentra más asociado a colestasis por NPT (16).

Weihui Y et al. realizaron un estudio retrospectivo con el objetivo de determinar la incidencia de colestasis asociada a nutrición parenteral en pacientes prematuros. Determinó que de 1074 neonatos prematuros, 53 (4.9%) pacientes presentaron colestasis asociado a nutrición parenteral. Concluyó que la NPT

prolongada, sexo masculino y sepsis son factores de riesgo independientes para desarrollar colestasis asociada a NPT (17).

2.2 Bases teóricas

El servicio de neonatología es el área donde se hospitalizan pacientes de menos de 30 días de nacidos que requieren un cuidado especializado. Brinda atención integral al recién nacido (preventivo, promocional y recuperativas) haciendo participe a los padres de esta manera lograr la pronta recuperación en un ambiente saludable, contribuyendo al desarrollo y mejorar la salud.

Por otro lado el periodo neonatal crítico comprende las primeras 4 semanas de vida de un recién nacido, se caracteriza por cambios rápidos en los que alguna alteración puede llevar a complicaciones a futuro.

Los recién nacidos nacen con un peso, el cual es tomado inmediatamente luego de nacer, este es llamado Peso al nacer. Según el peso los recién nacidos son clasificados en tres categorías. Cuando el peso al nacer se encuentra entre los percentil 10 y 90 o dentro de las 2DS respecto a la media para edad gestacional se denomina adecuado para edad gestacional. Por otro lado si el peso al nacer se encuentra por debajo del percentil 10 o se encuentra por debajo de 2 DS para edad gestacional se le llama pequeño para edad gestacional. Un recién nacido grande para edad gestacional tiene un peso al nacer por encima del percentil 90 o este se encuentra 2 DS por arriba de la media para edad gestacional. Según las semanas de gestación al nacer los recién nacidos son prematuros extremos si naces con menos de 32 semanas, prematuro moderado si nacen a las 32 a 34 semanas, pretermino si nacen a las 35 a 36 semanas, nacido a término si tiene 37 a 41sem y post termino con más de 42 semanas (13).

La nutrición parenteral consiste en la administración venosa de nutrientes, puede ser utilizada en todo niño desnutrido o con riesgo de desnutrición, para dar cobertura a sus necesidades nutricionales con el objetivo de mantener su salud y/o

crecimiento. La NPT puede ser prolongada si esta está indicada en un paciente por más de 2 meses y no prologado si es utilizada por menos de 2 meses (15).

Los componentes de la NPT son importantes ya que juntos ayudan a la nutrición adecuada del paciente. Dentro de los componentes más importantes se encuentran los lípidos los cuales son grasa, sustancia orgánica insoluble en agua que se encuentra en el tejido adiposo y en otras partes del cuerpo de los animales, así como en los vegetales, especialmente en las semillas de ciertas plantas; está constituida por una mezcla de ácidos grasos y ésteres de glicerina y sirve como reserva de energía. Los Aminoácidos son otro componente importante, es una molécula orgánica que se combina para formar proteínas cuentan con un grupo amino (-NH₂) y un grupo carboxilo (-COOH). Las proteínas, las cuales se forman al unir los aminoácidos son moléculas que están unidos por un tipo de enlaces conocidos como enlaces peptídicos. Los oligoelementos son otro componente esencial en la NPT, bioelementos presentes en pequeñas cantidades en los seres vivos y tanto su ausencia como su exceso puede ser perjudicial para el organismo, llegando a ser hepatotóxicos. Las Vitaminas son micronutrientes necesarios para el organismo, sobre todo para los niños, dado que durante esta etapa los recién nacidos están creciendo y desarrollándose a gran velocidad, tanto física como cognitivamente (15).

Las calorías que estos pacientes requieren son sumamente importantes para calcular el volumen que estos requieren. Las calorías con una unidad de energía térmica, de símbolo *cal*, que equivale a la cantidad de calor necesaria para elevar 1 grado centígrado la temperatura de 1 gramo de agua.

El gasto energético se denomina a la energía que el organismo consume; está constituido por la suma de: la tasa metabólica basal, la termogénesis endógena (TE) y la actividad física (AF). El metabolismo basal se refiere a la energía que necesita tu cuerpo para sobrevivir realizando las funciones básicas, como respirar, bombear el corazón, filtrar la sangre, sintetizar hormonas o parpadear. La termogénesis es la capacidad de generar calor en el organismo debido a las reacciones metabólicas. Se denomina actividad física a cualquier movimiento corporal producido por los músculos esqueléticos que exija gasto de energía

Es importante valorar la osmolaridad, que es la concentración de las partículas osmóticamente activas contenidas en una disolución, expresada en osmoles o en miliosmoles por litro de disolvente, debido a que de la osmolaridad depende la vía que se utilizara para la NPT.

Se puede administrar mediante catéter venoso central, el cual es un dispositivo que se usa para extraer sangre y administrar tratamientos, como líquidos intravenosos, medicamentos o transfusiones de sangre, también se puede usar el catéter venoso periférico el cual es aquél cuya canalización se realiza a través de una vena periférica (dorsales metacarpianas, radial, cubital, basilica, cefálica, yugular externa, epicraneales –neonatos- o excepcionalmente de las EEII por inaccesibilidad de otros accesos venosos).

Cuando un paciente tiene la necesidad de mantenerse con NPT por más de 60 días debido a enfermedad intestinal, resección intestinal o disfunción se le llama Falla intestinal.

Existen diversas indicaciones para el uso de la NPT dentro de estas se encuentra el Síndrome de intestino corto el cual se define como la necesidad de NPT por más de 60 días después de la resección intestinal o una longitud intestinal inferior al 25% de lo esperado. La Enterocolitis necrotizante la cual es una enfermedad caracterizada por la necrosis isquémica de la mucosa intestinal, que se asocia a inflamación y presencia de gas en la pared intestinal y en el sistema venoso portal. La Gastrosquisis el cual es un defecto congénito de todas las capas de la pared abdominal anterior, localizado a un lado del cordón umbilical normal (en general del lado derecho), a través del cual se hernia el contenido abdominal, desprovisto de cualquier tipo de envoltura

El síndrome colestasico se debe a la alteración de la secreción de bilirrubina conjugada, desde el hepatocito al canalículo biliar, por enfermedad hepatocelular, y/o a una alteración del flujo biliar, por afectación del propio canalículo biliar o de la vía biliar extrahepática. Se diagnostica cuando se observa una bilirrubina directa por encima de 2 mg/dl o su incremento por encima del 20% de la cifra total de bilirrubina en sangre (8).

La bilirrubina es el pigmento amarillento que se encuentra en la bilis, un líquido producido por el hígado. Existen dos tipos, la Bilirrubina directa que es la que se encuentra unida con ácido glucurónico, para luego ser acumulada en la vesícula biliar y constituir parte de la bilis, para su posterior eliminación, y la bilirrubina indirecta que se encuentra unida a albúmina, no conjugada por el hígado, e insoluble en solventes acuosos.

Otros componentes que son importantes de evaluar son la gamaglutamiltranspeptidasa la cual es una enzima que está presente en todo el organismo, pero especialmente en el hígado. Las transaminasas son un conjunto de enzimas del grupo de las transferasas, pues transfieren grupos amino desde un metabolito a otro, generalmente aminoácidos. Existen dos tipos de transaminasas la TGO normalmente es encontrado en una diversidad de tejidos inclusive el hígado, corazón, músculos, riñones, y cerebro, es liberado en la sangre cuando cualquiera de estos tejidos se encuentra con algún problema, no es un indicador altamente específico de daño en el hígado, el TGP es encontrado en su mayor parte en el hígado, este no es producido exclusivamente por el hígado, pero es donde se encuentra más concentrado, es liberado en la circulación sanguínea como resultado de daño hepático, sirve como un indicador bastante específico del estado del hígado.

La colestasis asociada a nutrición parenteral se diagnostica en pacientes que luego de recibir nutrición parenteral por dos semanas presentan un aumento de bilirrubinas directa superior a 2mg/dl, del 15% del valor total de bilirrubina, enzimas biliares o de aminotransferasas sin detectar otras causas de colestasis (16).

2.3 Definición de términos básicos

Neonatos: Recién nacido que tiene menos de 28 días desde su nacimiento ya sea su parto eutócico o distócico. El período del neonato es definido y es importante porque representa un período corto de la vida cuando los cambios son muy rápidos y cuando se pueden presentar muchos hechos críticos (15).

Prematuro: Aquel que nace antes de completar la semana 37 de gestación (12). El recién nacido prematuro es aquel que nace antes de la semana 37 de gestación, tras el nacimiento se interrumpe bruscamente el flujo continuo intrauterino de nutrición parenteral que llega a través de la placenta. El crecimiento prenatal y el desarrollo dependen de ese aporte de nutrientes que, durante el período posnatal, deberá iniciarse precozmente para asegurar la homeostasis hidroelectrolítica y las necesidades nutricionales (15).

Enfermedad hepática: Se caracteriza por un deterioro grave de la función hepática. Varias enfermedades pueden impedir que el hígado funcione de manera adecuada, dentro de ellas se encuentra el síndrome colestásico.

Nutrición parenteral: Consiste en administrar mediante vía endovenosa una infusión de nutrientes al paciente con la finalidad de cubrir los requerimientos metabólicos necesarios para su crecimiento. Se utiliza en neonatos pretérmino ya que estos no están en condiciones, al ser inmaduros, de recibir nutrición por vía oral. Puede ser parcial o total (2).

Colestasis Neonatal: Secreción anormal de la bilis, que lleve a la producción excesiva de ácidos biliares y bilirrubina indirecta. Entre los síntomas se encuentra la ictericia, coluria, acolia y hepatomegalia. Laboratorialmente se puede observar una Bilirrubina directa superior a 2mg/dl, del 15% del valor total de bilirrubina (3).

Período neonatal: Etapa en el que el paciente tiene de 0 a 27 días de vida en el que existen cambios clínicos debido a la adaptación fisiológica (13).

CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES

3.1 Formulación de hipótesis

Hipótesis general

Existe asociación positiva entre nutrición parenteral y enfermedad hepática en recién nacidos del Instituto Nacional de Salud del Niño entre el 2015 y el 2019.

Hipótesis específicas

Los neonatos expuestos a nutrición parenteral prolongada tienen el triple de riesgo para desarrollar enfermedad hepática comparados con los que tuvieron nutrición parenteral no prolongada.

El neonato de muy bajo peso tiene más chance de hacer enfermedad hepática secundaria a NPT comparado con los de bajo peso.

3.2 Variables y su operacionalización

Variable	Definición	Tipo por su naturaleza	Indicador	Escala de medición	Categorías y sus valores	Medio de verificación
Nutrición parenteral	Suministro de nutrientes que aportan al paciente por vía intravenosa.	Cualitativa	Días de uso	Ordinal	No prolongada	Historia clínica
					Prolongada	
Enfermedad hepática	Alteración en producción de enzimas	Cualitativa	TGO/TGP/Bilirrubinas totales y	Ordinal	No Alterado Bilirrubina D < 2 O < 20% Bilirrubina T	Exámenes de

	hepáticas.		fraccionadas		GGT normal	laboratorio. Diagnostico en Historia Clínica
					Alterado Bilirrubina Directa >2 o >20% Bilirrubina total GGT elevado	
Peso al nacer	Termino que se usa para cuantificar el peso con el que nace un recién nacido, es tomado inmediatamente luego de nacer.	Cuantitativa	Kilo	Ordinal	AEG PEG GEG	Historia clínica
Edad Gestacional	Edad de un embrión, un feto o un recién nacido desde el primer día de la última menstruación.	Cualitativa	Semanas	Ordinal	Prematuro extremo <32sem Prematuro moderado 32-34 sem Pretermino 35 – 36 sem A termino 37 – 41sem Post termino >42 sem	Historia clínica

CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA

4.1 Tipos y diseño

Según la intervención del investigador: Observacional.

Según el alcance: Analítico y de caso control.

Según el número de mediciones de la o las variables de estudio: Longitudinal.

Según el momento de la recolección de datos: Retrospectivo.

Se seleccionará a los casos conforme se encuentre el diagnóstico confirmatorio en la historia clínica neonatal, es decir, la población de casos quedará compuesta por los casos que se diagnosticaron con enfermedad hepática durante el tratamiento con NPT. Es longitudinal por que se coleccionará la data desde el inicio de la terapia con NPT, hasta encontrar en días o semanas enfermedad hepática, y es retrospectivo porque fueron casos diagnosticados entre los años 2015-2019.

4.2 Diseño muestral

Población universo

Neonatos hospitalizados en el servicio de Neonatología del INSN.

Población de estudio

Neonatos hospitalizados en el servicio de Neonatología del INSN con nutrición parenteral que presentaron o no tuvieron enfermedad hepática durante el año 2015 al 2019.

Tamaño de la muestra

A partir de la fórmula de Fleiss para el cálculo del tamaño de muestra para diseño de casos y controles no pareado, para un nivel de seguridad de 95%, un poder estadístico de 80%, con una razón de controles y casos de 2, porcentaje de controles expuestos de 40% y odds ratio de 2.

$$p_1 = \frac{wp_2}{(1-p_2) + wp_2}$$

$$p_1 = 2 \times 0.4 / (1 - 0.4) + 2 \times 0.4 = 0.8 / 0.6 + 0.8 = 0.57$$

$$n = \frac{\left[z_{1-\alpha/2} \sqrt{(c+1)p(1-p)} + z_{1-\beta} \sqrt{cp_1(1-p_1) + p_2(1-p_2)} \right]^2}{c(p_2 - p_1)^2}$$

$$n = 108$$

El tamaño de la muestra es 108 casos y 216 controles como mínimo para que el estudio tenga un nivel de confianza al 95% a dos colas.

Muestreo o selección de la muestra

Se acudirán a los registros de los pacientes hospitalizados en el servicio de neonatología durante el 2015 al 2019 y se revisarán las historias clínicas. El muestreo será de tipo probabilístico, es decir muestreo aleatorio simple sin reposición.

Criterios de selección

Criterios de inclusión de los casos

- Neonatos que presentaron enfermedad hepática hospitalizados en el Servicio de Neonatología y que recibieron nutrición parenteral,
- Todos los neonatos hospitalizados en el Servicio de Neonatología,
- Atendidos en el INSN en el periodo que corresponde el estudio,
- Con datos completos en su historia clínica.

Criterios de inclusión de los controles

- Neonatos con NPT que no hicieron enfermedad hepática durante la hospitalización.
- Hospitalizados en el servicio de neonatología durante 2015-2019.

- Controles con registros completos para las variables de estudios.

Criterios de exclusión de los casos y controles

Pacientes:

- Con enfermedades congénitas.
- Que tengan otra causa confirmada de colestasis.
- Neonatos referidos de otros establecimientos.

4.3 Técnicas y procedimiento de recolección de datos

- Se revisarán historias de neonatos hospitalizados desde el 2015 al 2019 que hayan tenido diagnóstico de enfermedad hepática.
- Se tomarán los datos de historia clínica, si estos recibieron NPT o no recibieron.
- Se buscará en la historia clínica, el peso, edad gestacional, duración de NPT e ingredientes de NPT.
- Todos estos datos se recolectarán en la ficha de recolección de datos, la cual se identificará con un número para proteger la identidad del paciente.
- Finalmente se procederá a la transcripción de la información recolectada en una base de datos en *Statistical Package for the Social Sciences*, en la cual cada variable tendrá un código para facilitar su manejo.

Instrumentos de recolección y medición de variables

Se llenará la ficha de recolección de datos que cuente con algunas covariables como la edad gestacional, peso al nacer, duración de NPT y componentes de la NPT. Esta ficha será sometida a consejo de expertos, será evaluada por 3 médicos neonatólogos del INSN. (Anexo2)

4.4 Procesamiento y análisis de datos

Los datos se almacenarán y se procesarán con los programas Excel 2013 y SPSS 24.0. El grado de asociación de los factores de riesgo se medirá con chi cuadrado y nivel de significancia del 5%.

Se realizará análisis bivariado, enfrentando las variables edad gestacional, peso al nacer, duración de NPT y componentes de la NPT (no prolongada y prolongada) versus enfermedad hepática. Se aplicará la prueba de Chi cuadrado para establecer diferencias significativas entre las variables de interés con un nivel de significancia del 5%. Y la fuerza de esta asociación se medirá con el indicador odds ratio, se tomará como factores de riesgo a aquellos que tienen OR mayor a uno, que a su vez será ratificado o verificado por el intervalo de confianza, que lo incluya y que no contenga la unidad.

Los resultados de del análisis bivariado pueden tener sesgos por semanas de edad en los neonatos, para ello se ha propuesto establecer el análisis de Mantel y Haenszel. Se presentará las tablas de doble entrada en resumen que incluyan el p-valor y su intervalo de confianza. Además, como este tipo de análisis no controla confusores o la influencia por interacción de variables o la posibilidad de variables intervinientes que pueden potenciar el resultado del análisis del factor de riesgo o disminuirlo, o neutralizarlo, se realizará análisis por el modelo de regresión logística para controlarlo.

Se presentará un modelo de regresión logística que facilite la comprensión de los factores asociados a NPT como factor relacionado de enfermedad hepática.

4.5 Aspectos éticos

La información que se obtenga solo se utilizara en el ámbito académico. Se solicitara la aprobación de comité de ética del Instituto nacional de salud del niño. Este estudio no generara ningún conflicto ético ni de responsabilidad. Se mantendrá en anonimato los datos que se tomen de las historias clínicas. No se tomaran como dato la identidad de la paciente.

CRONOGRAMA

Pasos	2019/2020										
	Octubre	Noviembre	Diciembre	Enero	Febrero	Marzo	Abril	Mayo	Junio	Julio	Agosto
Redacción final del plan de tesis	X										
Aprobación del plan de tesis		X									
Recolección de datos			X	X							
Procesamiento y análisis de datos					X						
Elaboración del informe						X	X				
Revisión y aprobación de la tesis								X	X		
Sustentación										X	
Publicación del artículo científico											X

PRESUPUESTO

Para la realización del presente trabajo de investigación, será necesaria la implementación de los siguientes recursos:

Concepto	Monto estimado (soles)
Material de escritorio	500.00
Adquisición de software	900.00
Empastado de tesis	400.00
Impresiones	500.00
Logística	200.00
Traslados	900.00
TOTAL	3400.00

FUENTES DE INFORMACIÓN

1. Organización mundial de la Salud. Organización mundial de la Salud. Acceso [Internet]. Who.int. 2020 [cited 20 February 2020]. Available from: <https://www.who.int/es>.
2. Giuseppe Mandato O. Pediatric Parenteral Nutrition-Associated Liver Disease and Cholestasis: novel advances in pathomechanisms-based prevention and treatment. *Digestive and Liver Disease*. 2015. p. <http://dx.doi.org/doi:10.1016/j.dld.2015.11.003>.
3. Koseesirikul P, Chotinaruemol S, Ukarapol N. Incidence and risk factors of parenteral nutrition-associated liver disease in newborn infants. *Pediatrics International*. 2012;54(3):434-436.
4. Rangel S, Calkins C, Cowles R, Barnhart D, Huang E, Abdullah F et al. Parenteral nutrition-associated cholestasis: an American Pediatric Surgical Association Outcomes and Clinical Trials Committee systematic review. *Journal of Pediatric Surgery*. 2012;47(1):225-240.
5. Lauriti G, Zani A, Aufieri R, Cananzi M, Chiesa P, Eaton S et al. Incidence, Prevention, and Treatment of Parenteral Nutrition-Associated Cholestasis and Intestinal Failure-Associated Liver Disease in Infants and Children. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*. 2013;38(1):70-85.
6. 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?. 2020.
7. Cedamanos Alva D. Nutrición parenteral total como factor asociado a colestasis en prematuros menores de 32 semanas atendidos en el Hospital Víctor Lazarte Echegaray [Medico cirujano]. UNIVERSIDAD PRIVADA ANTENOR ORREGO; 2016.
8. Garzón L, Ledo A, Cubells E, Sáenz P, Vento M. Colestasis asociada a la nutrición parenteral prolongada en el período neonatal: posible eficacia del ácido ursodesoxicólico. *Anales de Pediatría*. 2009;70(6):547-552.
9. Carsi-Bocanegra E. 2014. Colestasis secundaria a nutrición parenteral en recién nacidos con peso menor a 2 kg. Prevalencia en una Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales. *Rev Esp Méd Quir* 2014;19:261-266. Ciudad de Mexico: *Rev Esp Méd Quir* 2014;19:261-266.; 2020.
10. Lee S, Namgung R, Park M, Eun H, Kim N, Park K et al. Parenteral Nutrition Associated Cholestasis Is Earlier, More Prolonged and Severe in Small for Gestational Age Compared with Appropriate for Gestational Age Very Low Birth Weight Infants. 2020.

11. Javid P, Malone F, Dick A, Hsu E, Sunseri M, Healey P et al. A contemporary analysis of parenteral nutrition–associated liver disease in surgical infants. *Journal of Pediatric Surgery*. 2011;46(10):1913-1917.
12. Maria Tufano, Cholestasis in neonatal intensive care unit: incidence, aetiology and management. *Acta Pædiatrica* ISSN 0803–5253.
13. S. Rellán Rodríguez. El recién nacido prematuro. *Protocolos Diagnóstico Terapéuticos de la AEP: Neonatología*. 2008. [Extraído el 10 Enero 2019]. www.aeped.es/protocolos/
14. Turki M. Alkharfy. Total parenteral nutrition-associated cholestasis and risk factors in preterm infants. Volume 20, Number 5 Dhul Qadah 1435H September 2014
15. Rosa A. Lama More. *Nutricion parenteral en pediatria*. Grupo Espanol de trabajo en nutricion infantil. Editorial Glosa, S.L. 2018. [Extraído el 10 Enero 2019]. <https://www.seinap.es/wp-content/uploads/2017/02/nutricion-parenteral-en-pediatria.pdf>
16. Hyon Hui Lee, Risk factor analysis of parenteral nutrition-associated cholestasis in extremely low birth weight infants. *Acta Pediatrica* ISSN 0803-5253
17. Weihui Yan. Retrospective Dual-Center Study of Parenteral Nutrition–Associated Cholestasis in Premature Neonates: 15 Years’ Experience. *Nutrition in Clinical Practice* Volume XX Number X Month 201X 1–7 © 2017 American Society for Parenteral and Enteral Nutrition.

ANEXOS

1. Matriz de consistencia

Título	Pregunta de Investigación	Objetivos	Hipótesis	Tipo y diseño de estudio	Población de estudio y procesamiento de datos	Instrumento de recolección
<p>NUTRICIÓN PARENTERAL ASOCIADA A ENFERMEDAD HEPÁTICA EN RECIÉN NACIDOS INSTITUTO NACIONAL DEL NIÑO 2015-2019</p>	<p>¿Cuál es la asociación entre nutrición parenteral y enfermedad hepática en recién nacidos del Instituto Nacional del Niño 2015-2019?</p>	<p>Objetivo general</p> <p>Determinar la asociación entre nutrición parenteral y enfermedad hepática en recién nacidos del Instituto Nacional del Niño 2015-2019.</p>	<p>Hipótesis general</p> <p>Existe asociación positiva entre nutrición parenteral y enfermedad hepática en recién nacidos del Instituto Nacional de Salud del Niño entre el 2015 y el 2019.</p>	<p>Es observacional, analítico de casos y controles, longitudinal y retrospectivo.</p>	<p>Población universo Neonatos hospitalizados en el servicio de Neonatología del INSN.</p> <p>Población de estudio Neonatos hospitalizados en el servicio de Neonatología del INSN que presenten enfermedad hepática durante 2015 al 2019.</p> <p>Muestra 108 casos y 216 controles.</p> <p>Procesamiento de datos Los datos se almacenarán y se procesarán con los programas Excel 2013 y SPSS 24.0. El grado de asociación de los factores de riesgo se medirá con chi cuadrado y nivel de significancia del 5%. La fuerza de esta asociación se medirá con odds ratio, se tomará como factores de riesgo a aquellos que tienen OR mayor a uno y se usará regresión logística.</p>	<p>Ficha de recolección de datos</p>
		<p>Objetivos específicos Precisar el tipo de nutrición parenteral asociada a enfermedad hepática en recién nacidos. Caracterizar la enfermedad hepática secundaria a nutrición parenteral, según edad y peso al nacer en neonatos. Analizar según tipo de nutrición parenteral la asociación con enfermedad hepática en recién nacidos.</p>	<p>Hipótesis específicas Los neonatos expuestos a nutrición parenteral prolongada tienen el triple de riesgo para desarrollar enfermedad hepática comparados con los que tuvieron nutrición parenteral corta. El neonato de muy bajo peso tiene más chance de hacer enfermedad hepática secundaria a NPT comparado con los de bajo peso.</p>			

Anexo 2

Ficha de recolección de datos

Ficha N° _ _ _ _ _ _		
Datos del Neonato		
# Historia	Edad:	Sexo:
Peso al nacer:	Edad Gestacional:	
Diagnóstico:		
NPT		
Recibió NPT:	Duración NPT(días):	
Motivo por el cual recibió NPT:		
Componentes del NPT:		