

# Factores asociados a complicaciones del uso de nutrición parenteral en recién nacidos prematuros

Carlos Antonio Tapia-Rombo,\* Martha Isabel Guerrero-Vara,\* Ana María Guillermina Aguilar-Solano,\*  
Rosa María Mendoza-Zanella,\* Lilia Selenia Gómez-de-los-Santos\*\*

\*Servicio de Neonatología, \*\*Servicio de Nutrición Parenteral, Unidad Médica de Alta Especialidad,  
Hospital General Dr. Gaudencio González Garza, Centro Médico Nacional La Raza, IMSS.

**Associated factors with complications of the use of parenteral nutrition in premature infants**

## ABSTRACT

**Introduction.** Associated factors with complications of the parenteral nutrition (PN) in the preterm infant have not been well studied and there are some controversies in the literature. **Objective.** To identify associated factors with complications of the use of PN in preterm patients Neonatology Service. **Material and methods.** We performed a longitudinal, observational, retrospective, comparative study (case-control) from January 2008 to December 2010, of the infants who received PN support covering the inclusion criteria (newborns 28 to 36 weeks gestational age from 0 to 28 days after birth, who received PN for at least 6 days). We excluded patients with cholestasis by anatomic obstruction hepatobiliary tract, metabolic disease or congenital metabolic syndrome (inborn errors of metabolism). Statistical analysis was done using descriptive statistics and inferential. The associated factors were investigated through the OR (odds ratio) and multivariate analysis. Significance levels were set at  $p < 0.05$ . **Results.** The total number of patients studied was 67, which is divided into two groups: group A ( $n = 35$ ) preterm infants with complications secondary to treatment with PN and group B ( $n = 32$ ), preterm no complications from the procedure. Of all patients in group A, cases, 13 (37%) had mechanical complications; 14 (40%) patients, infectious related with PN or venous catheter (administration via) and 32 (91.4%) patients with metabolic complications as disorders of glucose homeostasis and hyperglycemia predominated (20 patients in group A which corresponds to 57%). In multivariate analysis revealed as protective factors in the use of average protein  $< 3$  g/kg/day in the first week, osmolality of the mixture average  $< 1,200$  mOsm/L and relationship non-nitrogenous calories: protein nitrogen  $> 140:1$ . **Conclusions.** While there are already installed factors that can not be modified, such as prematurity and low birth weight start nutritional therapy,

## RESUMEN

**Introducción.** Los factores asociados a complicaciones de la nutrición parenteral (NP) en el neonato prematuro no han sido bien estudiados y existen algunas controversias en la literatura mundial. **Objetivo.** Identificar los factores asociados a complicaciones del uso de NP en los pacientes prematuros del Servicio de Neonatología. **Material y métodos.** Se realizó un estudio longitudinal, observacional, retrospectivo, comparativo (casos y controles), de enero 2008 a diciembre 2010 de los neonatos que recibieron apoyo con NP y que cubrían los criterios de inclusión (recién nacidos de 28 a 36 semanas de edad gestacional, de cero a 28 días de vida extrauterina, que recibieron NP por lo menos seis días). Se excluyeron los pacientes portadores de colestasis por obstrucción anatómica del tracto hepatobiliar, enfermedad metabólica o síndrome metabólico congénito (errores innatos del metabolismo). El análisis estadístico se hizo a través de la estadística descriptiva y la inferencial. Los factores asociados se investigaron a través del OR (razón de momios) y por el análisis multivariado. Se consideró zona de significancia con  $p < 0.05$ . **Resultados.** El total de pacientes estudiados fue de 67. Se conformaron dos grupos: el grupo A ( $n = 35$ ) de prematuros con complicaciones secundarias al manejo con NP, y el B ( $n = 32$ ) de prematuros sin complicaciones por el procedimiento. Del total de pacientes del grupo A, 13 pacientes (37%) tuvieron complicaciones mecánicas; 14 pacientes (40%) infecciosas relacionadas con la NP o el catéter venoso (vía de administración) y 32 pacientes (91.4%) presentaron complicaciones metabólicas; las más frecuentes fueron trastornos en la homeostasis de la glucosa y de éstos predominó la hiperglucemia (20 pacientes del grupo A, 57%). El análisis multivariado reveló como factores protectores el uso de proteínas promedio  $< 3$  g/kg/día en la primera semana, osmolalidad de la mezcla promedio  $< 1,200$  mOsm/L y relación calorías no nitrogenadas:nitrógeno proteico  $> 140:1$ . **Conclusiones.** Si bien hay factores en los que no se puede incidir ya instalados, como la prematurez y el bajo peso al iniciar la terapia nutricional, una adecuada

*an adequate proportion of nutrients and osmolality of the mixture can reduce the presence of complications associated with PN.*

**Key words.** Parenteral nutrition. Preterm newborn. Complications. Associated factors.

proporción de nutrientes y osmolaridad de la mezcla puede disminuir las complicaciones asociadas a la NP.

**Palabras clave.** Nutrición parenteral. Recién nacido pretérmino. Complicaciones. Factores asociados.

## INTRODUCCIÓN

Se entiende por nutrición parenteral (NP) a la aplicación intravenosa de sustancias nutritivas (macronutrientes: carbohidratos, lípidos y proteínas, y micronutrientes: vitaminas y oligoelementos), líquidos y electrolitos, para el soporte nutricional y metabólico, en pacientes críticamente enfermos de todas las edades a quienes no se les puede alimentar por vía enteral o que por esa vía no cubren totalmente sus requerimientos calórico-proteicos.<sup>1,2</sup> En el recién nacido (RN), especialmente en el prematuro y en el paciente quirúrgico, la NP tiene un papel fundamental; sin embargo, no es inocua.<sup>1</sup>

Las complicaciones de la NP se dividen en tres grandes grupos:<sup>3,4</sup>

- **Mecánicas.** Relacionadas con la inserción y cuidados del catéter venoso central (CVC), vía de administración de la NP.
- **Infecciosas.** Septicemia asociada al catéter.
- **Metabólicas.** Aumento o disminución sérica de algunas sustancias presentes en la NP, acidosis, enfermedad hepática y enfermedad ósea metabólica (EOM).

A su vez, las complicaciones mecánicas se dividen en tempranas y tardías. Dentro de las complicaciones mecánicas tempranas se incluyen todas las asociadas a la colocación del CVC, como la ruptura de la vena, punción arterial, lesión a estructuras vitales aledañas por falsas vías o malposición de la punta del catéter, resultando en neumotórax, hemoneumotórax, quilotórax, embolia gaseosa, trombosis venosa y arritmias.<sup>4</sup> En una revisión realizada por Ruesch, *et al.*,<sup>5</sup> la lesión arterial se presentó con mayor frecuencia en el acceso yugular comparado con el subclavio, 5 vs. 3% respectivamente, riesgo relativo (RR) de 4.7, intervalo de confianza (IC) a 95% de 2.05-10.77; sin embargo, la adecuada posición del catéter es más frecuente en el acceso yugular. No encontraron diferencias en la incidencia de hemotórax o neumotórax; con 1.3% para el acceso yugular y 1.5% para el subclavio.

Como complicaciones mecánicas tardías se mencionan:

- Disfunción del catéter.
- Oclusión del catéter y trombosis del mismo, cuya incidencia es desconocida y muchas veces asintomática.

Los factores de riesgo incluyen la enfermedad subyacente, tipo y localización del catéter.<sup>3,4</sup> En un estudio de 50,470 pacientes, la frecuencia de disfunción del CVC por trombosis fue de 0.23 casos/1,000 días-catéter. Los catéteres centrales insertados periféricamente se asociaban a menor frecuencia de trombosis ( $p < 0.01$ ). La profilaxis de trombosis con heparina adicionada a la NP disminuía la incidencia de trombosis del CVC, pero no significativamente. Otras causas encontradas de trombosis del CVC incluían la infusión de lípidos, minerales y algunos medicamentos como la difenilhidantoína.<sup>6</sup>

En cuanto a las complicaciones infecciosas se incluyen las infecciones cutáneas pericatóter, las flebitis, la colonización o infección del catéter como tal y la septicemia relacionada con el catéter.<sup>4,7,8</sup> La septicemia relacionada con CVC tiene una incidencia en el neonato de 3.8 a 17.8/1,000 días-catéter; siendo ésta mayor en el neonato diminuto (menor de 1,000 g).<sup>9</sup> El microorganismo que con mayor frecuencia se ha aislado es el estafilococo *coagulasa* negativo, seguido del *Staphylococcus aureus* y *Klebsiella pneumoniae*.<sup>7,9</sup>

Entre las complicaciones metabólicas asociadas al uso de carbohidratos en exceso o en forma deficiente se encuentran la hiperglucemia, cuya causa más común es el exceso en la infusión de dextrosa. Entre los factores que incrementan el riesgo de intolerancia a la glucosa se encuentran la inmadurez orgánica, el estrés que implica un estado crítico, la sepsis y el uso de corticoesteroides.<sup>4</sup> Habitualmente se asocia a glucosuria osmótica, lo cual conlleva el riesgo de deshidratación hiperosmolar.<sup>4,10,11</sup> La hipoglucemia es resultado de la interrupción súbita de la NP o del exceso de insulina en la NP cuando se utiliza en la mezcla o incluso un bajo aporte de glucosa/kg/min.

Los requerimientos mínimos de lípidos se basan en cantidades que evitan deficiencia de ácidos grasos esenciales, esto se logra con 0.5-1 g/kg/día, dosis que no se asocia a complicaciones inherentes al uso de lípidos en la NP.<sup>4,12,13</sup> El aporte máximo de lípidos a administrar es controvertido, pero probablemente no se justifica usar cantidades > 3-3.5 g/kg/día.<sup>10,14</sup>

Las complicaciones metabólicas asociadas a la administración de lípidos en NP incluyen hiperlipidemia,<sup>13,14</sup> habitualmente los trastornos en el perfil lipídico asociados a la NP son secundarios al exceso de lípidos o dextrosa en la NP o a falla en la aclaramiento lipídica, hecho que se asocia a obesidad, sepsis y enfermedad hepática. Camila, *et al.* sugirieron mantener los triglicéridos en neonatos prematuros con NP por debajo de 150 mg/dL, es decir, mantenerlos lo más cercano a lo fisiológico posible dado que se desconoce el límite en el cual los lípidos sean tóxicos; consideraron como hipertrigliceridemia cifras  $\geq 150$  mg/dL de triglicéridos. Estos mismos autores analizaron 197 neonatos que recibieron NP, encontrando que 62% (122 pacientes) tenía hipertrigliceridemia, encontrando como factores de riesgo el bajo peso ( $1.09 \pm 0.32$  vs.  $1.23 \pm 0.45$  kg) y talla al nacer ( $36.4 \pm 3.5$  vs.  $37.9 \pm 3.5$  cm) para desarrollar colestasis con una  $p = 0.004$ .<sup>13</sup> La infusión de lípidos no debe exceder 0.12 g/kg/hora en pacientes críticamente enfermos o en aquéllos con falla en la aclaramiento de lípidos para evitar intolerancia lipídica: la infusión continua de lípidos las 24 h del día vs. la infusión cíclica, se asocia con mejoría en la oxidación lipídica y en el perfil lipídico usando el primero.<sup>4,11</sup> La disfunción hepática se presenta en prácticamente la totalidad de los pacientes con NP por más de seis semanas y/o más de 12 semanas de ayuno,<sup>4</sup> otros factores son sepsis, enterocolitis necrosante, deficiencia de carnitina, etc.<sup>14-16</sup> También se mencionan efectos adversos en el intercambio gaseoso pulmonar, especialmente evidente en prematuros con enfermedad pulmonar aguda.<sup>12</sup>

El manejo de aminoácidos en la NP pueden iniciarse desde el primer día de vida extrauterina;<sup>17</sup> se estima que se requieren 2.5 g/kg/día de proteínas como mínimo para el crecimiento del RN prematuro.<sup>18</sup> El panel de expertos *The Life Sciences Research Office* recomienda iniciarse con 1 g/kg/día con incrementos de 0.5-1 g/kg/día hasta 3.8-4.4 g/kg/día con una relación proteínas/calorías entre 3 y 3.3 g/100 kcal en neonatos prematuros entre 26 y 30 semanas de edad postconcepcional. En tanto que la *American Society for Nutritional Sciences* sugiere manejar proteínas tope entre 3.4-4.3 g/kg/día y una relación proteico-calórica entre 2.5 y 3.6 g/100 kcal para RN

prematuros entre 26 y 30 semanas. En tanto que para el RN prematuro eutrófico entre 30 y 36 semanas de edad postconcepcional, se requieren aportes entre 3.4-3.6 g/kg/día con una relación proteínas/calorías de 2.8 y para el hipotrófico se requieren 3.6-4 g/kg/día de proteínas con una relación proteínas/calorías de 3 g/100 kcal.<sup>18-20</sup> Entre las complicaciones metabólicas de la NP asociadas al manejo proteico se encuentran la acidosis metabólica,<sup>4,19</sup> otro problema es la restricción del crecimiento: por bajo aporte calórico-proteico o por alteración en la relación calorías no nitrogenadas:nitrógeno proteico (ideal 200:1) condicionada por altos aportes proteicos.<sup>4,17</sup> Otras complicaciones secundarias a distintos compuestos, además de los mencionados, están las anormalidades electrolíticas, las más frecuentes son la hipocalcemia, la hiperkalemia y la hiponatremia.<sup>4,11</sup> También en los pacientes prematuros bajo NP se presenta la EOM.<sup>8</sup>

Aproximadamente hace 15 años en el Servicio de Neonatología del Hospital General del Centro Médico Nacional La Raza (CMNR), se efectuó un estudio retrospectivo en 146 neonatos con NP, con soluciones no específicas para la etapa neonatal, incluyendo RN de término y pretérmino, encontrando complicaciones en 38 pacientes (26%), las más frecuentes: acidosis metabólica en 26% de los complicados, hiperglucemia en 25.3%, hiperkalemia en 19.1%, colestasis en 13% y septicemia en 9.5%, muchos con dos o más de las alteraciones mencionadas. Las complicaciones se asociaron a uso de la NP por más de siete días y para colestasis la administración de proteínas  $\geq 2.5$  g/kg/día.<sup>21</sup>

El motivo de este estudio de investigación en el RN de pretérmino radica en que de 400 ingresos por año en el Servicio de Neonatología de la Unidad Médica de Alta Especialidad (UMAE), Hospital General Dr. Gaudencio González Garza del CMNR, aproximadamente 70% son prematuros y de éstos prácticamente la totalidad reciben terapia nutricional parenteral; las complicaciones son frecuentes. En la literatura, los factores asociados a complicaciones de la NP en el RN prematuro no han sido bien estudiados y los resultados aportados de este trabajo podrán servir de pauta para otras investigaciones más y/o para implementar estrategias tendientes a disminuir la presencia de complicaciones asociadas al manejo parenteral nutricional.

## OBJETIVO

El objetivo de este estudio fue identificar los factores asociados a complicaciones del uso de NP en los pacientes RN prematuros atendidos en el Servicio de Neonatología de la UMAE del CMNR.

La hipótesis de trabajo implicó como factores asociados a complicaciones del uso de NP en los RN prematuros, al peso  $\leq 1,000$  g, hipotrofia, edad gestacional  $\leq$  de 30 semanas, cuatro o más semanas de ayuno, carbohidratos y proteínas de mantenimiento  $\geq 15$  g/kg/día y  $\geq 3.5$  g/kg/día, respectivamente, y una relación calorías no nitrogenadas:nitrógeno protéico inadecuada.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio longitudinal, observacional, retrospectivo, comparativo (casos y controles), clínico y analítico, de enero 2008 a diciembre 2010. Se incluyeron todos los pacientes RN de pretérmino que cumplieran con los criterios de selección.

### Criterios de selección

- **Criterios de inclusión.** RN de pretérmino de cero a 28 días de vida extrauterina con NP por un tiempo mínimo de seis días.
- **Criterios de exclusión.** Pacientes prematuros portadores de obstrucción anatómica del tracto hepatobiliar, portadores de enfermedad metabólica o síndrome metabólico congénito (errores innatos del metabolismo) y a los pacientes con expedientes incompletos o ilegibles.

De acuerdo con la presencia de complicaciones durante el uso de la NP se formó el grupo A de casos (con complicaciones asociadas al uso de NP) y el grupo B de controles (sin complicaciones secundarias al uso de NP). Los grupos no fueron pareados.

Se consideraron las siguientes definiciones:

- **Nutrición parenteral (NP).** Administración intravenosa de sustancias nutritivas (macronutrientes: carbohidratos, lípidos y proteínas; micronutrientes: vitaminas y oligoelementos), líquidos y electrolitos, para el soporte nutricional y metabólico, de pacientes críticamente enfermos a quienes no se les puede alimentar por vía enteral o que por vía enteral no cubren totalmente sus requerimientos calórico-proteicos.
- **Complicaciones de NP.** Aquellas patologías secundarias a la terapia nutricional parenteral, asociadas al catéter, vía de administración de la NP o a la composición de la mezcla *per se*. Se dividieron a su vez en: mecánicas, infecciosas y metabólicas.

- **Complicaciones mecánicas.** Aquellas complicaciones asociadas al catéter, vía de administración de la NP, que se dividen a la vez en:
  - a) Tempranas. Todas las asociadas a la colocación del CVC, entre las que se encuentran la ruptura o erosión vascular por daño endotelial, punción arterial, lesión a estructuras vitales aledañas por falsas vías o malposición de la punta del catéter, resultando en neumotórax, hemoneumotórax, quilotórax, embolia gaseosa y tromboembolismo venoso, entre otras.
  - b) Tardías. Complicaciones relacionadas con el CVC, vía de administración de la NP, posterior a 48 h de instalado, incluyen la disfunción, oclusión o trombosis del CVC.
- **Complicaciones infecciosas asociadas a la NP.** Proceso morboso asociado a inflamación e infiltración de tejidos blandos (flebitis e infecciones cutáneas pericatóter), colonización de catéter venoso, vía de administración de la NP, septicemia asociada con el catéter venoso o sospecha de la misma; presente durante la terapia nutricional parenteral.
- **Complicaciones metabólicas.** Patologías presentadas durante el manejo de la NP secundarias a los macronutrientes, oligoelementos y, como tal, a la composición de la mezcla.
  - a) Complicaciones asociadas al manejo de carbohidratos: trastornos en la homeostasis de la glucosa como hiperglucemia (glucosa plasmática  $> 145$  mg/dL o  $> 8.1$  mmol/L) o hipoglucemia (glucosa plasmática  $< 40$  mg/dL o  $< 2.2$  mmol/L), acidosis respiratoria e hipercapnia a la disminución del pH por debajo de 7.35 (forma descompensada) o únicamente incremento de la pCO<sub>2</sub> ( $> 35$  mmHg) y del bicarbonato (forma compensada); a síndrome de sobrealimentación (rápida recuperación nutricional en individuos severamente desnutridos, con alteraciones hidroelectrolíticas como hipernatremia, hipofosfatemia, hipokalemia e hipermagnesemia).
  - b) Complicaciones asociadas al manejo de lípidos: las alteraciones en el perfil de lípidos (hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia con niveles séricos  $> 150$  mg/dL). Esteatosis: evidencia de hígado graso vía sonográfica, por biopsia o autopsia. Colestasis: elevación de la bilirrubina directa  $\geq 2$  mg/dL o

$\geq 20\%$  de la bilirrubina total, acompañada de incremento en la  $\gamma$  glutamil transpeptidasa ( $> 233$  UI), fosfatasa alcalina ( $> 400$  UI) y transaminasas séricas ( $> 60$  AST y  $> 45$  ALT). Esteatohepatitis: evidencia sonográfica o por autopsia de hígado graso y con datos de inflamación activa, incluso hasta la insuficiencia hepática terminal que se definió como la alteración de los marcadores de función hepática tardíos, como hipoalbuminemia, prolongación de tiempos de coagulación, además de datos en relación con hipertensión portal, encefalopatía hepática y coagulopatía. Síndrome de sobrecarga de lípidos: pacientes con aporte de lípidos  $\geq 4$  g/kg/día en NP, que cursaban con hipertrigliceridemia, alteración funcional de macrófagos, neutrófilos y plaquetas, además de precipitación de iones de calcio con formación de microembolias capilares, alteraciones en el intercambio gaseoso, hipoxemia y embolia grasa.

- c) Complicaciones asociadas al manejo de aminoácidos: acidosis metabólica como la disminución del pH sanguíneo por debajo de 7.35 (forma descompensada) o únicamente disminución de la reserva alcalina (forma compensada) con bicarbonato  $< 18$  mEq/L y déficit de base  $> 5$ , habitualmente asociado a hipocapnia compensadora ( $pCO_2 < 30$  mmHg), por exceso de ácidos orgánicos o inorgánicos fijos o a una pérdida excesiva de álcalis). Uremia: retención de nitrógeno proteico en sangre (BUN)  $> 40$  mg/dL. Malnutrición o restricción del crecimiento: sobrealimentación o desnutrición durante la terapia nutricional parenteral; peso y talla por debajo de percentil 10 o por arriba del percentil 90.
- d) Alteraciones electrolíticas: hiponatremia (sodio sérico  $< 130$  mmol/L), hipernatremia (sodio sérico  $> 145$  mmol/L), hipokalemia (potasio sérico  $< 3.7$  mEq/L), hiperkalemia (potasio sérico  $> 5.9$  mEq/L), hipocalcemia (niveles séricos de calcio corregido  $< 7$  mg/dL o  $< 1.75$  mmol/L o niveles de calcio iónico  $< 3$  mg/dL o  $< 0.9$  mmol/L), hipercalcemia (niveles séricos de calcio  $> 10.2$  mg/dL o  $> 5.44$  mmol/L), hipofosfatemia (concentración sérica de fósforo  $< 3.7$  mg/dL), hipomagnesemia (niveles séricos  $< 1.6$  mg/dL) e hipermagnesemia (niveles séricos  $> 2.8$  mg/dL).

- e) Enfermedad ósea metabólica: hipomineralización y osteopenia esquelética (evidente mediante radiografía convencional o absorciómetro dual), con riesgo de fracturas, en el neonato prematuro críticamente enfermo, especialmente el menor de 1,500 g y  $< 32$  semanas de edad gestacional bajo sostén nutricional parenteral.

## Metodología

El médico de base y el residente de Neonatología de VI año revisaron todos los expedientes y las hojas de NP de los pacientes que egresaron del Servicio de Neonatología en el tiempo de estudio; se tomaron los siguientes datos: edad gestacional, peso al inicio de apoyo nutricional parenteral y al final del mismo, sexo, diagnóstico de ingreso y motivo de inicio de NP, tiempo de administración de la NP, tipo de catéter empleado y número de accesos venosos requeridos durante la terapia nutricional, complicaciones asociadas a su manejo y paraclínicos de interés (glucemias, cifras de colesterol, triglicéridos, fosfatasa alcalina, electrolitos séricos, creatinina sérica, BUN, etc.). De las solicitudes de NP se obtuvieron los aportes (ponderados en gramos por kilogramo de peso corporal) de los diversos nutrientes manejados en la mezcla (carbohidratos, proteínas y grasas), la relación calorías no nitrogenadas/nitrógeno proteico, la relación calcio/fósforo y la osmolaridad de la mezcla. Los datos obtenidos se vaciaron en la hoja de recolección de datos diseñada.

El análisis estadístico se efectuó por medio de estadística descriptiva, se obtuvieron media y desviación estándar de cada grupo (A: casos y B: controles). La estadística inferencial se realizó por medio de la *t* de Student para muestras independientes o *U* de Mann-Whitney en caso de que la variable estudiada no tuviera una distribución normal y para las variables cuantitativas discretas; para las variables categóricas nominales chi cuadrada para muestras independientes o probabilidad exacta de Fisher en su defecto, y para los factores de riesgo para la presencia de complicaciones de NP el OR (razón de momios) y el análisis multivariado por medio de la regresión logística múltiple. Se consideró zona de significancia a un valor de  $p < 0.05$ .

Se utilizó el programa SPSS versión 16 (Chicago, IL, USA) para realizar la base de datos y el análisis de los resultados.

## RESULTADOS

La población estudiada estuvo conformada por 67 pacientes, 35 del grupo A (casos) y 32 del grupo B

(controles). La relación casos:controles fue 1:1 prácticamente. En el grupo A la relación hombre:mujer fue de 1.05 (18 hombres y 17 mujeres), en tanto que en el grupo B la relación fue de 0.88 (15 hombres y 17 mujeres), sin diferencia significativa entre ellos,  $p$  de dos colas de 0.89. Entre ambos grupos hubo diferencias significativas en cuanto a la edad gestacional, edad al inicio de la terapia nutricional y peso al nacer a favor de los controles, pero en el apgar fue a favor de los casos (Cuadro 1). Cuando se compararon una serie de variables estudiadas hubo diferencias significativas entre ambos grupos (Cuadro 2).

En el grupo de casos hubo 23 prematuros tempranos (menos de 34 semanas de edad gestacional) que equivale a 65.7% del grupo A *vs.* 7 pacientes (22%) del grupo control, encontrando diferencia estadísticamente significativa  $\chi^2 = 11.2$  con  $p$  de dos colas  $< 0.001$  a favor del grupo A (casos).

En relación con los diagnósticos de ingreso y el motivo de inicio de la NP, tanto en el grupo A como en el B, predominaron el síndrome de dificultad respiratoria (SDR), patología quirúrgica, enterocolitis necrosante, cardiopatías, prematuridad y asfixia perinatal, sin diferencia significativa entre ellos en ambas circunstancias ( $p > 0.05$ ). En 94% del grupo de casos (33 pacientes) se consideró completa la NP, en promedio en  $4.36 \pm 1.2$  días *vs.* 56% (18 pacientes) del grupo control, que en promedio la completó en  $4.78 \pm 2.2$  días con  $t$  de 0.73 y  $p = 0.46$  no significativo (NS). La ventilación mecánica se requirió en 33 pacientes (94%) del grupo A, de casos, con un mínimo de cuatro días de ventilación asistida y máximo de 113 días y 30% de los pacientes la requirieron por más de 28 días *vs.* 17 pacientes (53%) del grupo control con un mínimo de un día y máximo de 10 días, encontrándose diferencia estadísticamente significativa a favor de los casos (Cuadro 2).

Del total de pacientes que integraron el grupo A de casos, 13 pacientes (37%) tuvieron complica-

ciones mecánicas y en 32 pacientes (91.4%) se presentaron complicaciones metabólicas (Cuadros 3 y 4), 14 pacientes (40%) de tipo infeccioso relacionada con la NP o el catéter venoso, vía de su administración.

Del total de pacientes que presentaron complicaciones mecánicas ( $n = 13$ ), dos pacientes (15.4%) las presentaron tempranamente (uno con daño endotelial y otro con desarrollo de quilotórax identificado a las 72 h de instalado el catéter venoso y aproximadamente a las 60 h de iniciada la NP) y 12 pacientes (92%) las desarrollaron en forma tardía; de los cuales ocho (66.6%) presentaron obstrucción de catéter venoso, dos (16.6%) trombosis y otros dos (16.6%) ambas situaciones al mismo tiempo. La media de presentación de complicaciones tardías fue de 10.9 días (Cuadro 3). Cuando se comparó dentro del mismo grupo A, a los pacientes que tuvieron complicaciones mecánicas tardías contra los que no presentaron, se encontró osmolaridad promedio de la nutrición parenteral más alta en los complicados en este rubro, con tendencia a ser significativo, pero sin alcanzarse (pacientes del grupo A con complicaciones mecánicas tardías  $n = 12$ , con un promedio de osmolaridad de  $1,692.75 \pm 197.75$  *vs.* pacientes del grupo A sin complicaciones mecánicas tardías  $n = 23$  con una osmolaridad de  $1,535.91$  mOsm/L  $\pm 229.87$ ) con una  $p = 0.05$  en el límite para significancia.

Sólo dos pacientes (5.7%) del grupo A no recibieron antibióticos y no se consideraron infectados durante toda la terapia nutricional; de los que recibieron terapia antimicrobiana en 19 pacientes (54.3%) no hubo evidencia de que el proceso infeccioso estuviera relacionado con el manejo de NP o su vía de administración; en contraste, en 14 pacientes (40%) hubo datos a favor de: infección cutánea pericatóter en dos (14%), flebitis en tres (22%), colonización de catéter venoso central en uno (7%), sep-

Cuadro 1. Características de la población estudiada.

| Características estudiadas                     | Grupo A (n = 35) | Grupo B (n = 32) | p         |
|--|------------------|------------------|-----------|
| Edad gestacional (semanas), promedio $\pm$ DE. | $31.6 \pm 2.8$   | $33.8 \pm 1.6$   | $< 0.001$ |
| Mínimo, máximo.                                | 28-35            | 28-36            |           |
| Peso al nacer (g), promedio $\pm$ DE.          | $1,630 \pm 600$  | $1,976 \pm 382$  | $< 0.01$  |
| Mínimo, máximo.                                | 700-2,600        | 1,230-2,510      |           |
| Apgar a los 5 min.                             |                  |                  |           |
| Mediana.                                       | 8                | 6                | 0.01*     |
| Mínimo, máximo.                                | 4-9              | 4-9              |           |
| Moda.  | 8                | 6                |           |

DE: desviación estándar. \*U de Mann-Whitney.

ticemia relacionada con el catéter venoso central en cinco (36%) y sospecha de sepsis relacionada con catéter venoso central en tres (21%). De los pacientes del grupo control (B), 18 pacientes (56%) recibieron antimicrobianos, se englobaron bajo el concepto de sepsis sin relación a catéter venoso central, en ninguno de ellos hubo evidencia de infección cutánea pericatóter, flebitis, colonización de catéter venoso o sepsis relacionada con catéter venoso central. De los 14 pacientes con complicaciones infecciosas asocia-

das a la NP, en seis de ellos (43%) se aisló estafilococo coagulasa negativo en el cultivo de punta de catéter, en uno *Staphylococcus aureus* (7.1%), Gram negativos en uno (7.1%), hongos en uno (7.1%) y en cinco de ellos no se aisló germen (35.7%). Los hemocultivos reportaron positividad en cuatro pacientes (28.5%) para estafilococo coagulasa negativo, uno para *Staphylococcus aureus* (7.1%), Gram negativos en uno (7.1%), en dos (14.3%) hongos y en seis (43%) no se identificó microorganismo.

Cuadro 2. Análisis de las variables significativas entre ambos grupos.

| Variable  | Grupo A (n = 35)    | Grupo B (n = 32)    | P       |
|---|---------------------|---------------------|---------|
| Edad posnatal al iniciar la NP (días)                                       |                     |                     |         |
| Promedio $\pm$ DE   | 4.7 $\pm$ 3.7       | 6.2 $\pm$ 5.6       | < 0.001 |
| Peso al iniciar la NP (g)   |                     |                     |         |
| Promedio $\pm$ DE   | 1,560 $\pm$ 614     | 1,937 $\pm$ 394     | 0.004   |
| Peso a los siete días de iniciada la NP (g)                                 |                     | (n = 31)            |         |
| Promedio $\pm$ DE   | 1,546 $\pm$ 602     | 1,996 $\pm$ 376     | 0.001   |
| Asistencia mecánica ventilatoria (días)                                     |                     |                     |         |
| Promedio $\pm$ DE   | 24.4 $\pm$ 23       | 2 $\pm$ 2.9         | < 0.001 |
| Aporte promedio de carbohidratos a los siete días de iniciada la NP (g)*    |                     |                     |         |
| Promedio $\pm$ DE   | 12.1 $\pm$ 1.7      | 10 $\pm$ 1.7        | < 0.001 |
| Aporte promedio de carbohidratos a la segunda semana de iniciada la NP (g)* |                     | (n = 12)            |         |
| Promedio $\pm$ DE   | 12.4 $\pm$ 1.8      | 10 $\pm$ 2          | < 0.001 |
| Aporte promedio de proteínas a los siete días de iniciada la NP (g)*        |                     | (n = 31)            |         |
| Promedio $\pm$ DE   | 3.4 $\pm$ 0.6       | 2.5 $\pm$ 0.7       | < 0.001 |
| Aporte promedio de proteínas en la segunda semana de NP (g)*                |                     | (n = 16)            |         |
| Promedio $\pm$ DE   | 3.6 $\pm$ 0.6       | 2.4 $\pm$ 0.8       | < 0.001 |
| Aporte promedio de lípidos a los siete días de iniciada la NP (g)*          |                     | (n = 31)            |         |
| Promedio $\pm$ DE   | 3.3 $\pm$ 0.7       | 2.6 $\pm$ 0.63      | < 0.001 |
| Aporte promedio de lípidos a las dos semanas de NP (g)*                     |                     | (n = 16)            |         |
| Promedio $\pm$ DE   | 3.4 $\pm$ 0.64      | 2.6 $\pm$ 0.7       | < 0.001 |
| BUN a las dos semanas de iniciada la NP (mg/dL)                             | (n = 19)            | (n = 10)            |         |
| Promedio $\pm$ DE   | 40.5 $\pm$ 28       | 19 $\pm$ 8          | 0.005   |
| Creatinina sérica a la semana de iniciada la NP (mg/dL)                     | (n = 15)            | (n = 23)            |         |
| Promedio $\pm$ DE   | 0.79 $\pm$ 0.27     | 0.59 $\pm$ 0.18     | 0.02    |
| Proteínas séricas al inicio de la NP (g/dL)                                 | (n = 28)            | (n = 29)            |         |
| Promedio $\pm$ DE   | 4.4 $\pm$ 0.77      | 5 $\pm$ 0.69        | 0.001   |
| Tiempo total con NP (días)  |                     |                     |         |
| Promedio $\pm$ DE   | 29.6 $\pm$ 21       | 9.5 $\pm$ 3.7       | < 0.001 |
| Tiempo total de ayuno (días)  |                     |                     |         |
| Promedio $\pm$ DE   | 24.7 $\pm$ 19.9     | 6.3 $\pm$ 3.9       | < 0.001 |
| Relación calorías no nitrogenadas:nitrógeno protéico                        |                     |                     |         |
| Promedio  | 142.1:1             | 160.3:1             | < 0.001 |
| Osmolaridad promedio de la NP (mOsm/L)                                      |                     |                     |         |
| Promedio $\pm$ DE   | 1,589.6 $\pm$ 229.2 | 1,164.1 $\pm$ 270.8 | < 0.001 |

NP: nutrición parenteral. DE: desviación estándar. BUN: nitrógeno ureico en sangre. \* (g/kg/día).

**Cuadro 3.** Complicaciones mecánicas de la nutrición parenteral grupo de casos (sólo en 13 de 35 pacientes del grupo A).

| Tempranas          |           | Tardías*                |          |
|--------------------|-----------|-------------------------|----------|
| Quilotórax         | 1         | Obstrucción             | 8        |
| Lesión vascular    | 1         | Trombosis               | 2        |
| Neumotórax         | 0         | Obstrucción y Trombosis | 2        |
| Hemotórax          | 0         |                         |          |
| Total (Porcentaje) | 2 (15.4%) | Total (Porcentaje)      | 12 (92%) |

\* En un paciente hubo dos complicaciones mecánicas tardías.

**Cuadro 4.** Complicaciones metabólicas asociadas a la nutrición parenteral (sólo en 32 de 35 pacientes del grupo A).

|   |               |
|---|---------------|
| Asociadas exclusivamente a carbohidratos.                           | 5 (15.6%)     |
| Asociadas exclusivamente a lípidos.                                 | 4 (12.5%)     |
| Asociadas exclusivamente a aminoácidos.                             | 1 (3.1%)      |
| Trastornos electrolíticos exclusivamente.                           | 3 (9.4%)      |
| Asociadas a dos o más macronutrientes sin alteración electrolítica. | 2 (6.25%)     |
| Asociadas a dos o más macronutrientes con alteración electrolítica. | 17 (53.1%)    |
| Total.  | n = 32 (100%) |

**Cuadro 5.** Complicaciones asociadas a los diversos macronutrientes (grupo A, n = 35).

|  |        |        |
|--|--------|--------|
| • Complicaciones por carbohidratos:                                      |        |        |
| Hiperglucemia.   | 12     | 54.5%  |
| Hipoglucemia.  | 2      | 9.1%   |
| Hiperglucemia y acidosis respiratoria.                                   | 8      | 36.4%  |
|  | n = 22 | 100%   |
| • Complicaciones por lípidos:  |        |        |
| Hiperlipidemia.  | 5      | 20.8 % |
| Colestasis.  | 17     | 71%    |
| Sobrecarga de lípidos.   | 1      | 4.1%   |
| Insuficiencia hepática terminal.   | 1      | 4.1%   |
|  | n = 24 | 100%   |
| • Complicaciones por aminoácidos.  |        |        |
| Acidosis metabólica.   | 1      | 4.76%  |
| Uremia.  | 1      | 4.76%  |
| Restricción del crecimiento o malnutrición.                              | 7      | 33.3%  |
| Uremia y restricción del crecimiento.                                    | 1      | 4.76%  |
| Acidosis metabólica + uremia.  | 2      | 9.52%  |
| Acidosis metabólica + uremia+ restricción del crecimiento.               | 4      | 19.05% |
| Acidosis metabólica + uremia + restricción del crecimiento + colestasis. | 4      | 19.05% |
| Acidosis metabólica + restricción del crecimiento.                       | 1      | 4.76%  |
|  | n = 21 | 100%   |
| • Desnutrición (segunda semana de nutrición parenteral).                 |        |        |
|  | 19     | 54.3%  |
|  | n = 35 | 100%   |
| • Enfermedad ósea metabólica.  |        |        |
|  | 13     | 37.1%  |
|  | n = 35 | 100%   |



En tres pacientes del grupo control se encontró positividad en hemocultivo para estafilococo coagulasa negativo; no se encontraron otros microorganismos. En nueve (64.3%) de los 14 pacientes con complicación infecciosa asociada a NP se tomaron otros cultivos, dentro de ellos urocultivo en ocho pacientes, de los cuales dos fueron positivos a bacterias Gram negativas, tres a hongos y en tres no hubo desarrollo bacteriano. Se tomó, además, un cultivo de líquido peritoneal sin aislarse germen en el mismo.

Treinta y dos de los 35 pacientes (91.4%) del grupo A presentaron complicaciones metabólicas, la mayor parte de ellas asociadas a más de dos macronutrientes con o sin alteraciones electrolíticas (Cuadro 4). Los trastornos en la homeostasis de la glucosa fueron las complicaciones metabólicas más frecuentemente encontradas, documentándose en 62.8% del grupo de casos que equivale a 22 pacientes, en 20 pacientes en la modalidad de hiperglucemia, ocho de ellos en asociación a hipercapnia; en promedio esta complicación se presentó a los 3.6 días; ocho de estos pacientes al momento de presentar dicha complicación recibían medicamentos que pudieron influir en el control glucémico, como esteroide sistémico (seis pacientes) y metilxantinas (cuatro pacientes). En dos pacientes se presentaron hipoglucemias durante el retiro paulatino de la NP a los 14 y 15 días de la terapia nutricional parenteral. La colestasis se presentó en 17 pacientes (48.6%) del grupo A y en tercer lugar la acidosis metabólica en 12 pacientes (34%), sola o asociada (Cuadro 5).

En 13 (37%) de los 35 pacientes del grupo A hubo evidencia imagenológica y por laboratorio de EOM, en un paciente se presentaron fracturas espontáneas de las cuatro extremidades, en ningún paciente se determinaron niveles séricos de PTH y de 1,25 (OH) vitamina D3.

Al momento de iniciar la terapia nutricional parenteral en el grupo de casos hubo 25 pacientes eutróficos (eutrófico definido como peso para edad gestacional entre el percentil 10 y 90) que correspondió a 71.4% del grupo de casos, el restante 28.6% (10 pacientes) eran hipotróficos (peso para la edad gestacional por debajo del percentil 10); el seguimiento de estos pacientes reveló que en la segunda semana de manejo nutricional parenteral todavía los 35 pacientes recibían apoyo nutricional parenteral y de ellos 46% eran eutróficos (16 pacientes) y 54% hipotróficos (19 pacientes), por lo que al menos 25.4% del grupo de casos (nueve pacientes) se desnutrieron durante esta modalidad de terapia nutricional; el análisis estadístico mostró una  $\chi^2 = 3.76$  con p de dos colas = 0.05 en el límite de la significancia, lo

cual implicó una tendencia a desnutrirse en este grupo. En el grupo control 27 pacientes (84.4%) eran eutróficos al momento de iniciar la NP y cinco (15.6%) eran hipotróficos, el seguimiento de estos pacientes mostró que en la segunda semana de manejo nutricional parenteral aún 12 pacientes del grupo control recibían NP y de éstos, ocho (66.7%) eran eutróficos y cuatro (33.3%) hipotróficos, sin encontrar diferencia significativa (p de dos colas = 0.22). Al comparar la curva de crecimiento de ambos grupos (casos *vs.* controles) durante el manejo nutricional, al iniciarla y en la segunda semana de manejo con NP, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas (p de dos colas = 0.1 y de 0.84, respectivamente).

No hubo diferencia significativa entre el tipo de lípidos infundidos durante la terapia nutricional parenteral, predominando la administración de Lipofundin N en ambos grupos (21 pacientes de 35 del grupo de casos y 23 pacientes de 32 del grupo control) con  $\chi^2 = 0.58$ , p de dos colas = 0.44. Con respecto a la velocidad de infusión de los lípidos, éstos se emplearon en forma continua (infusión en 24 h) en 13 (37%) de 35 pacientes del grupo de casos y los restantes 22 pacientes (63%) los recibieron en forma cíclica alternando con continua. La velocidad promedio de infusión de lípidos fue de  $19.5 \pm 5.6$  h, con un mínimo de 7 h, máximo 24 h de infusión; en tanto que en el grupo control 26 (81.3%) de los 32 pacientes recibieron los lípidos con una velocidad de infusión continua y seis (18.7%) pacientes en forma cíclica o alternando la velocidad de infusión continua con la cíclica; la velocidad de infusión promedio fue de  $22.4 \pm 3.2$  h, con un mínimo de 12 h, máximo de 24 h de infusión, comparativamente mayor que en el grupo de casos, encontrando diferencia estadísticamente significativa a favor de los controles  $\chi^2 = 11.6$  con una p de dos colas < 0.001, OR 0.13, IC 95% 0.03-0.47, es decir, se comportó como factor protector en ambos grupos, ningún paciente rebasó la velocidad de 0.12 g/kg/h en la infusión de lípidos.

En cuanto al tipo de aminoácidos empleados, en nueve (25.7%) de 35 pacientes del grupo de casos se empleó Trophamine al 10% y en 26 pacientes (74.3%), otras preparaciones de aminoácidos no específicas para el paciente pediátrico, tales como: aminoácidos de cadena ramificada en dos pacientes (5.7%), en forma indiferente (más de dos diferentes tipos de aminoácidos durante la terapia nutricional) en 24 (68.6%). En contraste, en el grupo control predominó el uso de aminoácidos pediátricos tipo Trophamine al 10%, empleándose en 22 (68.8%) de 32 pacientes, los restantes diez

Cuadro 6. Factores asociados a complicaciones de la nutrición parenteral en recién nacidos prematuros. Análisis bivariado.

| Factor estudiado  | Grupo A<br>(n = 35) | Grupo B<br>(n = 32) | OR   | IC 95%     | p          |
|---|---------------------|---------------------|------|------------|------------|
| Edad gestacional $\leq$ 30 semanas.   | 13                  | 2                   | 5.9  | 1.4-24.3   | 0.003      |
| Peso al nacimiento $\leq$ 1,000 g.  | 8                   | 0                   | NC   | NC         | 0.005*     |
| Peso al iniciar la NP $\leq$ 1,100 g.   | 9                   | 0                   | NC   | NC         | 0.002*     |
| Carbohidratos promedio administrados en la NP en la primera semana $>$ 12 g/kg/día. | 19                  | 5                   | 3.4  | 1.46 - 8.2 | 0.02       |
| Carbohidratos promedio administrados en la NP en la segunda semana $>$ 12 g/kg/día. | 25                  | (n = 14) 2          | 5.7  | 1.5-21.2   | $<$ 0.001  |
| Proteínas administradas en la NP en la primera semana $>$ 2.5 g/kg/día.             | 33                  | 14                  | 2.1  | 1.4 - 3.2  | 0.001      |
| Proteínas administradas en la NP en la segunda semana $>$ 2.5 g/kg/día.             | 30                  | (n = 13) 3          | 4.5  | 1.6-12.7   | 0.001      |
| Proteínas administradas en la NP en la primera semana $>$ 3 g/kg/día.               | 29                  | 11                  | 2.4  | 1.45-3.9   | $<$ 0.001  |
| Proteínas administradas en la NP en la segunda semana $>$ 3 g/kg/día.               | 28                  | (n = 16) 3          | 4.2  | 1.5 - 11.9 | $<$ 0.001  |
| Lípidos administrados por la NP en la primera semana $>$ 3 g/kg/día.                | 27                  | (n = 16) 12         | 2.05 | 1.27-3.33  | 0.001      |
| Asistencia mecánica ventilatoria $>$ 7 días.  | 28                  | (n = 29) 3          | 8.5  | 2.8-25.3   | $<$ 0.001  |
| NP $>$ 14 días.   | 28                  | 5                   | 5.1  | 2.25-11.6  | $<$ 0.001* |
| Ayuno $\geq$ 20 días.   | 15                  | 0                   | NC   | NC         | $<$ 0.001* |
| Relación calorías no nitrogenadas:nitrógeno proteico $<$ 150:1.                     | 27                  | 8                   | 3.08 | 1.64-5.7   | $<$ 0.001  |
| Relación calorías no nitrogenadas:nitrógeno proteico $<$ 140:1.                     | 20                  | 1                   | 18.2 | 2.6-128.5  | $<$ 0.001  |
| Osmolaridad de la NP $>$ 1,100 mOsm/L.  | 34                  | 17                  | 1.8  | 1.31-2.54  | $<$ 0.001  |
| Osmolaridad de la NP $>$ 1,200 mOsm/L.  | 33                  | 11                  | 2.74 | 1.6 - 4.4  | $<$ 0.001  |

NP: nutrición parenteral. OR: razón de momios. IC: intervalo de confianza. NC: no calculable. \*Probabilidad exacta de Fisher.

pacientes (31.2%) se manejaron con aminoácidos no específicos para el paciente pediátrico: en dos (6.2%) pacientes se usaron aminoácidos de cadena ramificada, en uno (3%) de la población control Levamine al 10%, y en 22%, equivalente a siete pacientes, más de dos diferentes tipos de preparaciones de aminoácidos. Se identificó el uso de Trophamine como factor protector *vs.* el resto de preparaciones de aminoácidos ( $\chi^2 = 10.7$  con p de dos colas de  $< 0.001$ , OR 0.14, IC 95% 0.044-0.51 a favor de los controles). Con respecto a la relación proteínas/calorías se encontró que en el grupo de casos el promedio fue de 2.3 g/100 kcal y en el de controles de 1.6 g/100 kcal.

En cuanto a la relación calcio/fósforo, en todos los pacientes del grupo de casos, se utilizó aporte de fosfato potásico; en 45.7% (16 pacientes) dicha relación estuvo alterada y fue mayor o menor de 1-1.3 mEq calcio/1mmol de fosfato o relación fósforo (mmol) x calcio (mEq)  $<$  200; con respecto al grupo control sólo 12 pacientes (37.5%) recibieron aporte de fosfato potásico y en dos de ellos (16.6%) la relación calcio/fósforo estuvo alterada; sin encontrarse diferencia estadísticamente significativa entre el grupo de casos y controles con  $\chi^2$  de 2 con p de dos colas = 0.14.

Con respecto a la osmolaridad promedio de la mezcla, en el grupo de casos la osmolaridad mínima manejada fue de 1,006 y máxima de 1,936, promedio de  $1,589.6 \pm 229.2$  mOsm/L; mientras que en el grupo control osciló entre 769 y una máxima de 1,833 mOsm/L, promedio  $1,164.1 \pm 270.8$  mOsm/L; se encontró diferencia estadísticamente significativa a favor del grupo de casos (p  $<$  0.001).

No fue factible la comparación de ambos grupos (casos *vs.* controles) después de iniciada la tercera semana de uso de nutrición parenteral, por ser muy pocos controles con NP en ese momento.

También en el análisis entre las variables cuantitativas hubo algunas diferencias significativas (p  $<$  0.05) entre ambos grupos, como edad gestacional, peso al nacer (Cuadro 1), edad y peso al iniciar la NP y a los siete días de su uso, niveles séricos de proteínas al iniciar la NP, a favor del grupo B. En contraste, a favor del grupo A, se encontró mayor número de días con apoyo mecánico ventilatorio, mayor aporte promedio de carbohidratos, proteínas y lípidos (ponderados en g/kg de peso/día), niveles séricos de colesterol sólo en la segunda semana ( $186.5 \pm 47.3$  *vs.*  $119.42 \pm 24.3$  mg/dL), azoados (nitrógeno ureico en sangre, con urea desde el inicio hasta las tres primeras semanas de iniciarse la NP y la creatinina), número de accesos venosos requeridos durante la terapia nutricional ( $2 \pm 1.1$

**Cuadro 7.** Factores asociados a complicaciones de la nutrición parenteral en recién nacidos prematuros. Análisis multivariado (método de Wald).\*

| Factor estudiado**  | OR    | IC al 95%  | p        |
|---|-------|------------|----------|
| Proteínas administradas en la NP en la primera semana < 3 g/kg/día. | 0.14  | 0.028-0.74 | 0.02***  |
| Relación calorías no nitrogenadas:nitrógeno proteico > 140:1.       | 0.018 | 0.001-0.33 | 0.007*** |
| Osmolaridad de la NP < 1,200 mOsm/L.                                | 0.033 | 0.004-0.31 | 0.003*** |

\*Regresión logística múltiple. NP: nutrición parenteral. OR: razón de momios. IC: intervalo de confianza. \*\*Los demás factores no alcanzaron significancia estadística. \*\*\*Factor protector.

vs.  $1.03 \pm 0.177$ ), número de días con apoyo nutricional parenteral y la osmolaridad promedio de la NP (Cuadro 2). Además, en el análisis bivariado se identificaron como factores de riesgo para el desarrollo de complicaciones durante el uso de NP una serie de factores que se pueden apreciar en el cuadro 6.

Al comparar los dos grupos, el análisis multivariado reveló como factores protectores vs. complicaciones asociadas al manejo NP en RN prematuros lo anotado en el cuadro 7. Otros factores estudiados en este análisis multivariado, entre ellos el Trophamine, no alcanzaron significancia estadística.

Con respecto a la comorbilidad asociada, se encontró diferencia estadísticamente significativa en el desarrollo de displasia broncopulmonar, en el grupo de casos, 12 pacientes evolucionaron a esta patología vs. dos pacientes del grupo control,  $\chi^2 = 6.34$  p de dos colas 0.01, OR = 7.8, IC 95% 1.42-33.06.

En cuanto al desenlace de los pacientes en el grupo de casos, hubo nueve pacientes finados (25.7%), sólo a uno de ellos se le realizó necropsia, encontrando como hallazgos: zonas de consolidación pulmonar de focos múltiples, líquido pleural cetrino 5 mL, erosión traumática de tercio distal de esófago, gastritis erosiva con ulceración en cuerpo gástrico, perforación intestinal a nivel de íleon, líquido de ascitis aproximadamente 25 mL, hipoplasia renal izquierda, datos en relación con cirrosis, fracturas en las cuatro extremidades. Con respecto al grupo control, tres pacientes (6.25%) fallecieron por causas ajenas al manejo nutricional, dos por problemas cardiológicos (choque cardiogénico y extrasístoles ventriculares) y uno de ellos por sepsis neonatal por microorganismo Gram negativo, a ninguno se le hizo necropsia; no se encontró diferencia estadísticamente significativa en cuanto a la mortalidad,  $\chi^2$  de 2.02, p de dos colas de 0.15.

## DISCUSIÓN

Existen pocos estudios controlados con selección aleatoria que avalen un esquema ideal de nutrición

parenteral en los prematuros, especialmente en los menores de 1,000 g; sin embargo, dentro de los objetivos que se deben considerar en la nutrición del prematuro están: aumentar la acreción proteica y evitar los depósitos de grasa; promover un adecuado crecimiento, al menos en rango intrauterino y así optimizar los aportes al prevenir su toxicidad y con ello evitar complicaciones a corto, mediano e incluso a largo plazo, tales como enfermedades cardiovasculares y la resistencia a la insulina.<sup>22</sup>

En el presente estudio se encontró que del total de pacientes con complicaciones asociadas al manejo de la NP, 37% tuvo complicaciones mecánicas; de éstos, 15.4% tempranas y 92% tardías, las primeras por técnica de colocación de acceso vascular, reportándose desgarro del endotelio vascular en un paciente y formación de quilotórax en el otro paciente. De acuerdo con la literatura, en una revisión realizada por Ukleja, *et al.*, las complicaciones asociadas a la instalación del acceso vascular ocurren en 7% de los procedimientos.<sup>4</sup> En el Hospital General Dr. Gaudencio González Garza estos procedimientos los realizan médicos en adiestramiento, asesorados por lo médicos de base; sin embargo, la casuística, considerando que el porcentaje obtenido es únicamente del grupo de pacientes complicados, no dista de lo reportado en la literatura.

En dos pacientes con complicaciones mecánicas tardías se disecó la vena yugular interna derecha, en la población del presente estudio no se colocó catéter subclavio por punción; pese a lo que la literatura menciona, no se encontró reporte de catéteres percutáneos centrales con vía de acceso periférico mal puestos, de acuerdo con Ruesh, *et al.*, 7% vs. 4% para el catéter subclavio por punción vs. 1% para el yugular.<sup>5</sup>

También hubo una alta incidencia de obstrucción y trombosis, comparado con lo reportado por Breschan, *et al.*, en un estudio retrospectivo en el que se analizaron las complicaciones de los catéteres venosos en neonatos con patología quirúrgica, incluyendo 129 pacientes con acceso yugular interno y 107 pacientes con acceso subclavio, reportando trombosis

en 0.7 y 1.8% para el acceso yugular interno y el subclavio, y obstrucción del catéter en 6.2 vs. 0.9%, respectivamente;<sup>8</sup> nuestra mayor incidencia de complicaciones tardías puede deberse al desequilibrio molar entre los aportes de calcio/fósforo que inducen precipitación de la mezcla de NP a pesar de que fueron similares tanto en los casos (grupo A) como en los controles (grupo B), pero con algunas diferencias entre ellos, como tener mayor cantidad de aminoácidos y glucosa, que alcanzaron relevancia a favor de los casos, lo que finalmente afectó también la relación calorías no nitrogenadas:nitrógeno protéico; el uso de medicamentos incompatibles con la NP en la misma vía de acceso, el manejo de la NP con contenedores o bolsas de plástico que favorecen la inestabilidad de la mezcla, aunado a que en sólo cinco pacientes del grupo de casos (14.3%) se adicionó heparina a la preparación de la NP, entre otros factores.<sup>1,6,13,23</sup>

Es importante comentar que de acuerdo con distintos autores, tanto en los casos como en los controles, no se sobrepasó la cifra promedio sugerida por la literatura en el uso de carbohidratos en la NP (en los casos fue de 12 g/kg/día y en los controles con promedio de 10 g/kg/día) con NP ya completas.<sup>24-26</sup> En ninguno de los pacientes con complicación mecánica del tipo trombosis se presentó síndrome de vena cava superior; si bien la causa más probable del quilotórax que se reporta fue lesión al conducto torácico, la literatura también reporta como causas de esta complicación a la presión retrógrada de un coágulo en el conducto torácico.<sup>6,19</sup>

En el grupo de casos, en 40% (14 pacientes) se encontraron complicaciones infecciosas relacionadas con la NP o su vía de administración, se encontraron datos de infección o infiltración de tejidos blandos pericatóter en aproximadamente un tercio de ese subgrupo de casos, 36% (cinco pacientes) y colonización del catéter 7% (un paciente), sepsis relacionada con el catéter 36% (cinco pacientes) y sospecha de sepsis relacionada con el catéter en tres pacientes (21%). Estos resultados contrastan con lo reportado en la literatura, en la presente casuística se encontró una mayor incidencia de procesos infecciosos sistémicos relacionados con la terapia nutricional *per se*.

En el estudio de Breschan, *et al.*, previamente referido,<sup>8</sup> se encontró que de 129 pacientes con catéter venoso central instalado en yugular interna, en 37 (28.7%) se tuvo que retirar el catéter por complicaciones, en cinco (4.7%) por sepsis relacionada al catéter, en cuatro (3.7%) por sospecha de sepsis relacionada con el catéter venoso, en 72 (55.8%) se encontró colonización del catéter, en 69 (96%) de

ellos el germen implicado fue estafilococo coagulasa negativo. Cabe mencionar que en ese estudio se incluyeron tanto pacientes prematuros como de término, lo cual puede influir en su menor incidencia de complicaciones infecciosas.

Por su parte, Torres, *et al.*<sup>27</sup> efectuaron un estudio retrolectivo en 44 neonatos (73% prematuros) atendidos en Terapia Intensiva Neonatal del Hospital General Ignacio Zaragoza del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado (ISSSTE). El objetivo fue identificar las complicaciones del manejo por NP; sólo identificaron dos infecciones sistémicas originadas en el sitio del catéter (4.54% de la población), aislando en ambos pacientes *Staphylococcus aureus*. Se considera que la incidencia de complicaciones fue subestimada, dado el especial énfasis que los autores hicieron con respecto a lo difícil de relacionar las complicaciones infecciosas presentadas en su población de estudio directamente con la NP; acorde con la literatura mundial, el microorganismo implicado con mayor frecuencia en la colonización del catéter venoso central y septicemia asociada a catéter venoso o sospecha de la misma en los pacientes, fue el estafilococo coagulasa negativo, *Staphylococcus aureus* y Gram negativos.<sup>7-9</sup>

Es importante mencionar que en el RN prematuro, especialmente en el críticamente enfermo, el sistema inmunológico está deprimido (humoral y celular), por lo que el riesgo de infección es particularmente alto;<sup>9,27</sup> aunado a los servicios de Terapia Intensiva que tienen el mayor riesgo de infección de los catéteres venosos centrales por el tipo de pacientes que se manejan.<sup>4</sup> No se encontraron estudios realizados sobre este tópico en dicho grupo de neonatos en particular. En el publicado por Filippi se encontró una incidencia de septicemia relacionada a CVC en el neonato (prematuro y de término) de 3.8 a 17.8/1,000 días-catéter; se refiere que esta incidencia es mayor en el neonato diminuto (< 1,000 g).<sup>9</sup> En nuestros pacientes, el grupo de casos, en relación con sus pesos al nacimiento, fue significativamente menor con respecto al de controles.

Al igual que en otros estudios realizados, las complicaciones metabólicas en el presente estudio fueron las más frecuentes, se hallaron en 91.4% (32 de 35 pacientes), y como lo marcaron Torres, *et al.*<sup>27</sup> y el estudio de Tapia, *et al.*,<sup>21</sup> se presentaron por el desequilibrio en el aporte de macronutrientes; sin embargo, cada mineral u oligoelemento puede ocasionar complicaciones, así como la interacción entre varios de los componentes de la NP que estuvieron implicados en este tipo de problemas.

Las complicaciones metabólicas en nuestra población de estudio se asociaron predominantemente a dos o más macronutrientes con alteración electrolítica. La modalidad de complicación reportada con mayor frecuencia fueron alteraciones en la homeostasis de la glucosa que, como se reporta en la literatura, tuvieron una presentación temprana y probablemente reflejo de la etapa de transición, la inmadurez orgánica, el estrés que implica un estado crítico, y los procesos infecciosos frecuentes en el prematuro;<sup>4,11,19,21,27</sup> seguido de desnutrición, colestasis, EOM y acidosis metabólica, en las cuales diversos autores implican como factores causales un bajo aporte calorías no nitrogenadas:nitrógeno protéico (ideal 150 a 200:1) o alteración en la relación calórico-protéica condicionada por altos aportes protéicos.<sup>4,17</sup> En la presente serie de datos, efectivamente se encontraron relaciones de calorías no nitrogenadas:nitrógeno protéico bajas con mayor frecuencia en el grupo de casos. Aportes protéicos y relación de calorías no nitrogenadas:nitrógeno protéico inadecuados, repercuten en la evolución del paciente condicionando pobre curación de heridas y de patología base, deterioro inmunológico, mayor riesgo de neumonía postoperatoria, pérdida de masa magra o músculo esquelético, pérdida de músculo miocárdico con riesgo de falla cardíaca y prolongación del tiempo de estancia en Unidad de Cuidados Intensivos;<sup>17,18-20</sup> sin embargo, la relación proteínas/calorías en ambos grupos estaba por debajo de lo que sugiere la literatura para este tipo de pacientes;<sup>18-20</sup> esto aparentemente no repercutió en los controles (grupo B) al no haber complicaciones y al no presentarse mayor estado de desnutrición significativo durante el manejo de la NP, pero sí en el grupo de casos (grupo A) al haber complicaciones aún con una relación más cercana a lo que sugiere la literatura;<sup>18-20</sup> no se tiene una explicación clara a este respecto.

El promedio del BUN en los pacientes del grupo A, de casos, estaba por arriba de lo normal (máximo hasta 40 mg/dL en el prematuro) secundario seguramente al manejo de aminoácidos más elevados en ese grupo, ya que las pruebas de función renal en ellos estaban normales. También el ayuno probablemente tuvo un papel importante en las complicaciones, significativamente mayores en el grupo A, de casos, y en promedio de seis o más semanas como se comenta en la literatura,<sup>4</sup> que se ha asociado con colestasis, lo anterior sólo en el análisis bivariado.

El análisis multivariado en este trabajo de investigación reveló como factores protectores de las

complicaciones asociadas al manejo nutricional parenteral en prematuros el uso de proteínas promedio < 3 g/kg/día en la primera semana. En la literatura se menciona que la desaminización protéica produce liberación de cetoácidos, hiperamonemia, aumento de la acidez titulable y acidosis metabólica; en el caso particular del paciente prematuro existe limitación por parte del riñón prematuro de excretar la acidez titulable, siendo particularmente vulnerable a presentar acidosis metabólica, hiperamonemia, uremia y restricción del crecimiento; a la larga, aportes altos de aminoácidos se han implicado en la génesis de la colestasis y la EOM,<sup>4,19,28</sup> como en los casos que se presentaron en 19.05 y 37.1%, respectivamente. Así también, se encontró que una osmolaridad de la mezcla promedio < 1,200 mOsm/L también como factor protector de complicaciones de la NP; no se encontraron estudios en pacientes pediátricos y menos aún en neonatos sobre el papel de la osmolaridad de la NP y la incidencia de complicaciones asociadas a la terapia nutricional parenteral y finalmente como un tercer factor, la relación calorías no nitrogenadas:nitrógeno protéico > 140:1 también como protector, que prácticamente va de la mano con lo expresado al principio en relación con el análisis multivariado y añadiendo que la inadecuada distribución del aporte calórico total y del balance de macronutrientes condiciona pobre curación de heridas, de la patología base y otros problemas ya mencionados previamente.<sup>17,18-20</sup> La nutrición en el prematuro debe garantizar un crecimiento posnatal aproximado al del feto *in útero*; aportes insuficientes, así como excesivos, pueden producir severos trastornos que se traducen en morbilidad.

Nuestra hipótesis se apoyó parcialmente.

## CONCLUSIÓN

Las proteínas en la NP durante la primera semana de tratamiento deben de ser < 3 g/kg/día, la relación calorías nitrogenadas:nitrógeno protéico debe de estar > 140:1 y la osmolaridad de la NP debe de ser < 1,200 mOsm/L, entre otras medidas conocidas, para garantizar con ello un crecimiento posnatal aproximado al del feto *in útero*; evitando así severos trastornos que se traducen en morbilidad, mejorando con ello el pronóstico.

## REFERENCIAS

1. Dudrick SJ. A three and one-half decade nutritional and metabolic liad. *J Am Coll Surg* 2007; 205: S59-S64.

2. Márquez AMP, Aguilar ZJV. Nutrición artificial en el niño. Nutrición enteral y parenteral en México. Mc Graw Hill; 1983, p. 171.
3. Heird WC, Kashyap S. Parenteral nutrition therapy. En: Yeh TF (ed.). Neonatal Therapeutics. St Louis, MO: Mosby-Year Book Inc.; 1991, p. 334-51.
4. Ukleja A, Romano MM. Complications of parenteral nutrition. *Gastroenterol Clin North Am* 2007; 36: 23-40.
5. Ruesch S, Walder B, Tramer MR. Complications of central venous catheters: Internal jugular versus subclavian access-a systematic review. *Crit Care Med* 2002; 30: 454-60.
6. Moureau N, Poole S, Murdock MA, Gray SM, Semba CP. Central venous catheters in home infusion care: outcomes analysis in 50,470 patients. *J Vasc Interv Radiol* 2002; 13: 1009-16.
7. Hansen TW. Avoiding catheter-related bloodstream infections-Killing the bugs or improving the procedures? *Pediatric Crit Care Med* 2007; 8:589-91.
8. Breschan C, Platzer M, Jost R, Schaumberger F, Stettner H, Likar R. Comparison of catheter-related infection and tip colonization between internal jugular and subclavian central venous catheters in surgical neonates. *Anesthesiology* 2007; 107: 946-53.
9. Filippi L, Pezzati M, Di Amario S, Poggi C, Pecile P. Fusidic acid and heparin lock solution for the prevention of catheter-related bloodstream infections in critically ill neonates: a retrospective study and a prospective, randomized trial. *Pediatric Crit Care Med* 2007; 8: 556-62.
10. Van den Berghe G, Wouters PJ, Bouillon R, Weekers F, Verwaest C, Schetz M, et al. Outcome benefit of intensive insulin therapy in the critically ill: insulin dose versus glycemic control. *Crit Care Med* 2003; 31: 359-66.
11. Knobel E. Terapia Intensiva. Nutrición. 1a ed. Brasil: Ed. Distribuna Atheneu; 2007, p. 116.
12. Adamkin DH. Feeding problems in the late preterm infant. *Clin Perinatol* 2006; 53: 831-7.
13. Camila MR, Dumas Gregory J, Shoaie Claire, et al. Incidence of hypertriglyceridemia in critically ill neonates receiving lipid injectable emulsions in glass versus plastic containers: A retrospective analysis. *J Pediatr* 2008; 152: 232-6.
14. Robinson DT, Ehrenkranz RA. Parenteral nutrition-associated cholestasis in small for gestational age infants. *J Pediatr* 2008; 152: 59-62.
15. Kelly DA. Liver complications of pediatric parenteral nutrition: epidemiology. *Nutrition* 1998; 14: 153-7.
16. Guglielmi FW, Regano N, Mazzuoli S, Fregnan S, Leogrande G, Gluglielmi A, et al. Cholestasis induced by total parenteral nutrition. *Clin Liver Dis* 2008; 12: 97-110, viii.
17. Hay WW Jr., Thureen PJ. Early postnatal administration of intravenous amino acids to preterm, extremely low birth weight infants. *J Pediatr* 2006; 48: 291-4.
18. Rigo J, Senterre J. Nutritional needs of premature infants: Current issues. *J Pediatr* 2006; 149: S80-S88.
19. Avery BG, Fletcher MA, Mac Donald MG. Neonatología. Fisiopatología y manejo del recién nacido. 5a. Ed. Argentina: Ed. Panamericana; 2001; 361-88.
20. Li J, Zhang G, Herridge J, Holtbi H, Humpl T, Redington AN, et al. Energy expenditure and caloric and protein intake in infants following the Norwood procedure. *Pediatr Crit Care Med* 2008; 9: 55-61.
21. Tapia-Rombo CA, Rodríguez-Méndez J, Álvarez-Vázquez E, Salazar-Acuña AH. Complicaciones de la nutrición parenteral en el recién nacido. *Bol Med Infant Mex* 1997; 54: 323-30.
22. Villalón U, Hernan y Miranda PJP. Nutrición del prematuro. *Rev Med Clin Condes* 2008; 19(3): 261-9.
23. Bristian B, McCowen K, Deaconess B. Death by total parenteral nutrition: Part deaux. *Crit Care Med* 2006; 34: 3062-3.
24. Thureen PJ, Hay WW Jr. Intravenous nutrition and postnatal growth of the micropremie. *Clin Perinatol* 2000; 27: 197-219.
25. Driscoll DF. Clinical issues regarding the use of total nutrient admixtures. *DICP* 1990; 24: 296-303.
26. Uauy DR, Mena NP. Alimentación parenteral del recién nacido. En: Sola A, Regido M (eds.). Cuidados especiales del feto y del recién nacido. Buenos Aires: Científica Interamericana; 2001, p. 359-70.
27. Torres LS, Nerf MMC, Retana UR. Complicaciones de la nutrición parenteral total en neonatos. *Rev Mex Pediatr* 2000; 67, p. 107-10.
28. Michel F, Dejode JM, Vialet R, Nicaise C, Thomachot L, Di Marco JN, et al. Tunneled central venous catheter for neonates: A simple technique for prolonged indwelling central catheters in intensive care. *Pediatric Crit Care Med* 2007; 8: 37-9.

#### Reimpresos:

**Dr. Carlos Antonio Tapia-Rombo**  
 Servicio de Neonatología, 8o. piso  
 UMAE HG Dr. Gaudencio González Garza  
 Centro Médico Nacional La Raza  
 Vallejo y Jacarandas, s/n  
 Col. La Raza  
 02990, México, D.F.  
 Tel.: 5782-1088, Ext. 23505, 23506 y 23507  
 Fax: 5352-1178  
 Correo electrónico: tapiachar@yahoo.com.mx

Recibido el 25 de noviembre 2011.

Aceptado el 29 de octubre 2012.