

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
SECRETARIA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA.

ENSAYO CLINICO CONTROLADO ALEATORIO, TRIPLE
CIEGO, ENTRE LA ADMINISTRACIÓN DE NUTRICIÓN
PARENTERAL TOTAL CONVENCIONAL VERSUS NUTRICIÓN
PARENTERAL TOTAL AGRESIVA EN NEONATOS DE BAJO
PESO AL NACER. (Reporte Preliminar)

INF
CENTRO DE INFORMACIÓN
DOCUMENTACIÓN

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN QUE PRESENTA EL
DR. ALEJANDRO GABRIEL GONZÁLEZ GARAY

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN
PEDIATRIA MEDICA

TUTOR DE TESIS : DR. ENRIQUE UDAETA MORA.
COAUTOR DE TESIS : LIC. NUT. SOPHIA MARTINEZ VAZQUEZ.
PROFESORES ASESORES : DRA. ROCIO A. CASTILLO CRUZ.
DR. ALBERTO OLAYA VARGAS. *

ENSAYO CLINICO CONTROLADO ALEATORIO, TRIPLE CIEGO, ENTRE LA ADMINISTRACIÓN DE NUTRICIÓN PARENTERAL TOTAL CONVENCIONAL VERSUS NUTRICIÓN PARENTERAL TOTAL AGRESIVA EN NEONATOS DE BAJO PESO AL NACER.

DR. PEDRO A. SÁNCHEZ MARQUEZ.
DIRECTOR DE ENSEÑANZA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO

Handwritten signature of Pedro A. Sánchez Marquez, written in black ink on a horizontal line.

DR. LUIS HESHIKI NAKANDAKARI.
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO

Handwritten signature of Luis Heshiki Nakandakari, written in black ink on a horizontal line.

DR. ENRIQUE UDAETA MORA.
TUTOR DE TRABAJO DE FIN DE CURSO

Handwritten signature of Enrique Udaeta Mora, written in black ink on a horizontal line.

DRA. ROCIO A. CASTILLO CRUZ.
ASESOR EN METODOLOGÍA.

DR. ALBERTO OLAYA VARGAS.
COMITÉ EXTERNO DE EVALUACIÓN ESTADÍSTICA

AGRADECIMIENTOS

A mis padres – Vic y Paty.

A pesar de las largas horas de sueño y espera
De indecisiones e inquietudes
Gracias por su apoyo incondicional
Gracias por hacer que este sueño se haga realidad

A mis amigos – Agueda.

Ya que fue un largo camino el cual recorrimos
Por fin llegamos al final de una parte de nuestro destino
Fue divertido sobrepasar todas las adversidades a tu lado
Y espero que nuestros caminos continúen encontrándose

A mis profesores – Dr. Olaya, Dra. Castillo.

Quienes gracias a ellos nos guiaron por este sendero
Nos impulsaron en nuestras ideas
Nos fomentaron nuestra evolución.

A mi maestro – Dr. Udaeta.

Gracias por permitirme ser parte de sus alumnos
Y de ayudarme en innumerables ocasiones en mi desarrollo académico
Y sobre todo a lograr que este sueño se haga tangible.

RESUMEN ENSAYO CLINICO CONTROLADO ALEATORIO, TRIPLE CIEGO, ENTRE LA ADMINISTRACIÓN DE NUTRICIÓN PARENTERAL TOTAL CONVENCIONAL VERSUS NUTRICIÓN PARENTERAL TOTAL AGRESIVA EN NEONATOS DE BAJO PESO AL NACER.

Dr. González Garay A., Lic. Nut. Martínez Vázquez S., Dr. Udaeta Mora E., Dra. Candelas Ramírez B., Dra. Ceballos Velá C., Dr. López Candiani C., Dra. Márquez Aguirre M., Dra. Castillo Cruz R., Dr. Olaya Vargas A., QFB Medina G., Departamento de Neonatología, Terapia Intensiva y Nutrición Parenteral, Investigación. Instituto Nacional de Pediatría. SSA, Laboratorio PISA

ANTECEDENTES. Una forma que se utiliza para apoyo nutricional a los neonatos es con la Alimentación Parenteral, la cual suministra los nutrientes necesarios para cubrir las demandas metabólicas necesarias para la supervivencia, reparación y crecimiento tisular. Existen 2 tipos de esquemas de Alimentación Parenteral reportados: el esquema de NPT Convencional, consta de requerimientos con aporte calórico a 6 mg/kg/min y protéico de 2 gm/kg/d; el cual se utiliza en el INP; mientras que el esquema de NPT Agresiva inician con aporte calórico de 12 mg/kg/min, aporte protéico de 3 gm/kg/d; y en caso de hiperglicemia se utiliza insulina a dosis de 0.05 – 0.1 u/kg/hr. Estudios previos han demostrado que la utilización de Nutrición Parenteral temprana en forma Agresiva incrementa el recambio protéico, mayor crecimiento en el periodo neonatal temprano, sin incrementar la morbilidad con respecto a su enfermedad de base y menor riesgo de sepsis, permitiendo así disminuir el tiempo de estancia hospitalaria.

OBJETIVO. Establecer una alternativa en el esquema de Nutrición Parenteral Convencional utilizado en el INP en neonatos de bajo peso al nacer, como medida para mejorar las condiciones anabólicas y en consecuencia disminuir el tiempo de estancias hospitalaria.

DISEÑO METODOLÓGICO. Ensayo Clínico controlado aleatorio triple ciego

DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO. El proyecto se llevará a cabo en el departamento de Neonatología del INP; se incluirán en el aquellos pacientes menores de 2000 gm al nacer, sin alimentación parenteral previa, y que la requieran debido a su patología de base, en el periodo 1 de enero del 2003 hasta el 31 de diciembre del 2003, completando un total de 60 pacientes.

Posterior a la explicación del protocolo a los familiares y firmar el consentimiento informado, se aleatorizarán a los 60 pacientes en 4 grupos (menores de 1199 gm y pacientes de 1200 a 2000 gm). 2 de estos grupos se les administrará Nutrición Parenteral Convencional del INP, y los otros 2 grupos se alimentarán con el esquema de Nutrición Parenteral Agresivo. Un esquema de alimentación corresponderá al grupo A y el otro al grupo B. Cada paciente recibirá el esquema de alimentación asignado, por 7 días como mínimo. Cada tercer día se realizarán determinaciones antropométricas (peso, talla, circunferencia media del brazo y perímetro cefálico) y bioquímicas (prealbúmina, albúmina, urea, creatinina, glucosa, destroxix, bilirubina directa, bilirubina total, triglicéridos, Biometría Hemática completa, gasometría); y dependiendo de esto se realizarán los ajustes dietéticos necesarios para adecuar el esquema de alimentación asignado a cada paciente según el grupo de estudio al que pertenezca. Los resultados serán captados en la hoja de recolección de datos y se entregarán al comité externo de investigación estadística para su análisis y vigilancia de complicaciones asociadas a la alimentación administrada.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO. Se realizará una comparación de las medias de los indicadores antropométricos y de los indicadores bioquímicos entre el grupo A y el grupo B; si la distribución de las variables es normal se compararán por medio de una prueba de "ANOVA" de múltiples vías, en caso de que la distribución de las variables no tienda hacia la normalidad se realizará la comparación mediante la prueba No Paramétrica de Kruskal-Wallis para establecer las diferencias entre ambos grupos.

El seguimiento de la sobrevida de los pacientes se analizará mediante la Prueba de Kaplan-Meier, y se realizará un ajuste con prueba de Cox para conocer que factores influyeron en la sobrevida del paciente, incluyendo el tipo de alimentación parenteral que recibieron, con la finalidad de determinar si el tipo de esquema de Nutrición Parenteral modificó su sobrevida. A la mitad de la muestra calculada (que se espera a los 6 meses de iniciado el estudio), se realizará un análisis "interin", para conocer si existen diferencias significativas entre los 2 grupos, y evaluar por el tercer observador o comité externo, si el estudio debe continuar o suspenderse. (El valor de $\alpha = 0.025$ debido a que la muestra es menor a la calculada.)

PALABRAS CLAVE. Nutrición Parenteral Convencional y Agresiva, parámetros antropométricos y bioquímicos, bajo peso al nacer.

ENSAYO CLINICO CONTROLADO ALEATORIO, TRIPLE CIEGO, ENTRE LA ADMINISTRACIÓN DE NUTRICIÓN PARENTERAL TOTAL CONVENCIONAL VERSUS NUTRICIÓN PARENTERAL TOTAL AGRESIVA EN NEONATOS DE BAJO PESO AL NACER.

Dr. González Garay A.*, Lic. Nut. Martínez Vázquez S., Dr. Udaeta Mora E., Dra. Castillo Cruz R., Dr. Olaya Vargas A., Dra. Candelas Ramírez B., Dra. Ceballos Vela C., Dr. López Candiani C., Dra. Márquez Aguirre M., QFB Medina G., Departamento de Neonatología, Terapia Intensiva y Nutrición Parenteral, Investigación y Comité externo de evaluación estadística. Instituto Nacional de Pediatría, SSA, Laboratorio PiSA

* ANTECEDENTES:

En los pacientes recién nacidos existen situaciones en que no puede utilizarse la vía enteral para proporcionar nutrimentos de manera satisfactoria, aunque el tracto gastrointestinal se considera anatómicamente completo a las 20 semanas de gestación, la madurez se logra hasta las 38 semanas, por lo que los niños que nacen antes de esta etapa pueden tener una variedad de alteraciones funcionales o digestivas que hacen imposible el uso de la vía enteral para nutrirlos adecuadamente.

El recién nacido tiene limitaciones en su capacidad gástrica, retardo en el vaciamiento gástrico, hipomotilidad intestinal, alteración en el mecanismo de succión o falta de coordinación en la deglución asociado o no a enfermedades tales como Síndrome de Dificultad Respiratoria, Enterocolitis Necrosante o Displasia Bronco pulmonar, entre otras, que le dificultan o imposibilitan el uso del tracto gastrointestinal para poder absorber los nutrientes de la dieta administrada.

La Alimentación Parenteral (AP) es un recurso que ha permitido proporcionar a estos pacientes los requerimientos necesarios, para mantener el crecimiento y el desarrollo. (1)

Se ha documentado anteriormente que la incidencia de desnutrición en las unidades de Cuidados Intensivos Neonatales es de alto porcentaje (20-50%) a pesar de que las terapias médicas, nutricionales y quirúrgicas han logrado resolver las patologías que hasta hace algunos años eran fatales, sin embargo uno de los problemas que ha prevalecido es la estancia hospitalaria prolongada y las complicaciones que esto conlleva.(2)

Por tal motivo es necesario brindar un adecuado e inmediato soporte nutricional, el cual debido a sus avances en las últimas dos décadas ha permitido que los pacientes sean nutridos en forma segura y efectiva a través de alimentación oral, enteral, parenteral o mixta con la finalidad de tratar la malnutrición cuando se presenta o evitar el desarrollo de esta como resultado de una insuficiente ingesta de energía y nutrientes en fase de incremento en las necesidades energéticas (3,4)

El objetivo del soporte nutricional es restablecer el equilibrio metabólico que cubra las demandas del organismo, prevenga deficiencias de nutrientes específicos, disminuya los efectos de la respuesta inflamatoria sistémica en la fase aguda de la enfermedad y recupere el anabolismo. En el neonato sano el 35% de la energía administrada se utiliza para crecimiento, sin embargo en el neonato pretérmino la

demanda metabólica es muy elevada y su reserva endógena es deficiente, donde se agotan sus reservas rápidamente y detiene su crecimiento; al resolverse esta situación catabólica se reanuda el anabolismo y por consiguiente el crecimiento. (5)

Una de las formas que se utilizan para brindar el apoyo nutricional es mediante la Alimentación Parenteral Total (APT), en la cual se administra los nutrientes por vía intravenosa. Para permitir la supervivencia, reparación y crecimiento tisular. (6)

La tecnología y el conocimiento más profundo de los padecimientos que afectan a los neonatos han permitido que sobrevivan niños prematuros de extremadamente bajo peso; uno de los avances más importantes ha sido la introducción de la Nutrición Parenteral en ellos, ya que ha evitado su desnutrición, ya que su patología de base obliga a menudo a mantenerlos en ayuno durante varios días o semanas.

El depósito de nutrimentos (grasa, glucógeno, calcio, fósforo, etc.) ocurre durante el último trimestre de la gestación, en consecuencia, el niño prematuro nace con menos reservas metabólicas. En recién nacidos prematuros que pesan 1000 gm, la grasa constituye solo el 1% del peso corporal total, a diferencia del cuerpo de un recién nacido de término que contiene casi 16% de grasa.

Con base al consumo de oxígeno fetal, se ha calculado el gasto energético del feto, que se aproxima a 1 litro de oxígeno - 5 Kcal., por tal motivo, proporcionar 50 - 60 kcal/kg/día puede ser suficiente en los primeros días para evitar el catabolismo, sin embargo para promover el crecimiento del infante prematuro se requieren entre 80 a 90 kcal/kg/día (7)

• MARCO TEORICO:

A) INDICACIONES DE ADMINISTRACIÓN DE NUTRICIÓN PARENTERAL :

Entre las indicaciones más comunes para el uso de la alimentación parenteral en el recién nacido podemos mencionar la, enterocolitis necrosante, broncodisplasia pulmonar, peso menor de 1.5 Kg, mala absorción intestinal, malformaciones congénitas del tubo digestivo (onfalocoele, gastrosquisis, fistulas traqueoesofágicas, malrotación intestinal con vólvulos, entre otras.), Incapacidad del tubo digestivo para absorber nutrientes como son (resección intestinal masiva, entidad patológica del intestino delgado, enteritis por radiación, vómitos intratables)desnutrición graves con tubo digestivo disfuncional, estados de catabolismo intenso con o sin desnutrición en pacientes que permanecerán en ayuno por mas de 72 horas.

Las situaciones clínicas en que la Alimentación Parenteral puede ser útil son : Cirugía abdominal mayor, enfermedades que evolucionan con estrés moderado como son traumatismos, quemaduras del 30% al 50% de superficie corporal, Distress Respiratorio, fistulas enterocutáneas, obstrucción intestinal por bridas.

Sin embargo las situaciones clínicas en las que no se recomienda la Nutrición Parenteral son : Tubo digestivo funcional y útil con absorción adecuada de nutrientes, ayuno menor de 72 hrs., casos en que no debe posponerse procedimientos quirúrgicos urgentes por la alimentación parenteral.(8)

Se observa que los componentes de la fórmula para su administración se establecen de acuerdo a los requerimientos de nutrientes en base a la edad gestacional, edad cronológica, peso, curvas de crecimiento intrauterino, estado de enfermedad específico y los resultados de las pruebas de laboratorio como son pruebas de función hepática, química sanguínea, electrolitos séricos, entre otros.

B) REQUERIMIENTOS:

1) Aporte Hídrico:

A diferencia de la restitución y conservación de líquidos que modifican el líquido extracelular, el aporte de líquidos y electrolitos durante la Alimentación Parenteral afecta de modo primario al líquido intracelular en función del anabolismo.

Si el recién nacido se encuentra hemodinámicamente estable y se considera de término, los líquidos se calculan al inicio a razón de 80 a 100 ml/kg/día y se van incrementando 10 ml/kg/día (asumiendo que no hay pérdidas o ganancias anormales de peso, ni necesidad de restringir volumen) El límite superior será 150 ml/kg/día.

Por lo que el peso del paciente debe vigilarse cada 24 horas y se medirá la densidad urinaria cada 8 horas, y es obligatorio llevar un balance hídrico estricto cada 24 horas. Se observa que las pérdidas insensibles están incrementadas en los neonatos de muy bajo peso, especialmente si se encuentran en incubadoras de calor radiante o bajo fototerapia; aquellos que presentan fiebre, estados hipermetabólicos, Insuficiencia Respiratoria; pueden llegar a requerir hasta 200-300 ml/kg/día durante la primera semana de vida.

Los recién nacidos prematuros muestran requerimientos hídricos especiales debido a su alto contenido de agua corporal total, factores térmicos del ambiente y a su estado clínico. El recién nacido con Displasia Broncopulmonar, Persistencia del Conducto Arterioso o aquellos con Insuficiencia Respiratoria tienen alto riesgo de padecer sobrecarga de volumen, por lo que debe cuidarse en extremo su balance hídrico diario.

2) Proteínas:

Las necesidades proteicas se correlacionan con el metabolismo basal y disminuyen con la edad. El aporte calórico por proteínas es aproximadamente 7 a 10% de las calorías totales recibidas por vía oral.

Los recién nacidos de pretérmino manifiestan, por inmadurez de algunos sistemas enzimáticos, un patrón de aminoácidos diferente, considerándose en ellos como aminoácidos esenciales cisteína, arginina, tirosina, taurina e histidina. En el Instituto Nacional de Pediatría desde hace aproximadamente ocho años se utilizan soluciones de aminoácidos al 6 o 10%, que se han diseñado para su uso en recién nacidos de término y prematuros, sus ventajas son tener una concentración de aminoácidos similar a la de la leche materna y estar enriquecidas con taurina (aminoácido importante para el desarrollo del sistema nervioso central, la retina y el músculo cardíaco), además de prevenir la formación de colestasis secundaria al uso de alimentación parenteral. El alimentar a un neonato con alimentación parenteral solo con cisteína, taurina y tirosina causaba un exceso de metionina, fenilalanina y glicina, lo cual era la principal causa de hiperamoniemias

Su requerimiento proteico en las primeras 24 a 48 hrs. de vida, es de 2 g/kg/d, y posteriormente se va incrementando el aporte, basado en la evaluación de toxicidad del sustrato, hasta alcanzar la ingesta máxima óptima al tercer o cuarto día postnatal, con un límite de 3.7 a 4 g/kg/d (en NPT Agresivo, ya que en el Convencional el límite va de 2 a 3 g/kg/d), con incrementos a base de 0.25 a 0.5 g/kg/d (a base de aminoácidos esenciales más la presencia de cisteína, taurina, histidina, arginina)

En niños enfermos, el cálculo de aporte proteico debe tomar en cuenta además de los requerimientos de acuerdo con la edad, la entidad patológica de base y el estrés metabólico al que está sometido, ya que esto puede incrementar la excreción de nitrógeno a partir de proteínas (catabolismo)

Es importante recordar que para lograr una utilización eficaz de proteínas se requiere del aporte, por cada gramo de nitrógeno, de 150 calorías no proteicas (a partir de carbohidratos y lípidos) (relación N2/calorías no proteicas de 1:150 a 200). En situaciones de estrés se inicia con una relación de 1:80 a 100 congruente con los cambios metabólicos y hormonales del paciente.(9)

Se han realizado estudios en niños prematuros de muy bajo peso y se ha demostrado que no ocurren efectos adversos con la administración temprana (dos días de vida Extrauterina) de aminoácidos, a razón de 0.5 a 1.0 g/kg/d, al contrario, este grupo de pacientes ha mostrado mayor retención de nitrógeno, en comparación con el grupo de inicio tardío (después de 5 días de vida) de administración de aminoácidos. Sin embargo se deben considerar la posibilidad de complicaciones con el uso de la Nutrición Parenteral, entre ellas, la sepsis, procesos tromboticos, alteraciones del ritmo cardiaco, entre otras (7)

Actualmente se utilizan soluciones de aminoácidos que contienen a.a. esenciales y cantidades pequeñas de glicina, metionina, y fenilalanina, donde se ha observado que hay una mejoría evidente en el recambio proteico que demanda el recién nacido, lo cual se refleja en aumento paulatino y constante de peso con el uso de estas soluciones. (10,11,12)

Así mismo otras investigaciones llevaron al descubrimiento de que en el recién nacido esta disminuida la actividad enzimática de cistationasa y fenilalanina hidroxilasa. La primera convierte a la cistationina proveniente de metionina en cisteina. De la cisteina se obtiene taurina por medio de la actividad de la sulfato decarboxilasa, la cual no se encuentra con actividad disminuida, sin embargo debido a que la cistationasa si lo esta, no se produce cisteina y por consecuencia taurina. La segunda enzima mencionada convierte la fenilalanina en tirosina pero como su actividad en estos niños es baja, no hay una buena cantidad de tirosina, se acumulan los productos intermedios de su metabolismo y por consecuencia producen hiperamonemias. (10,11,12)

Debido a los hallazgos anteriores se modificaron las soluciones de aminoácidos para el recién nacido agregándose cisteina, taurina y tirosina más histidina y arginina ya que se evidenciaron como aminoácidos semiesenciales en neonatos. Los beneficios clínicos de estas soluciones se postulan en una mejor ganancia de peso y retención significativa de nitrógeno, permitiendo con eso un estado anabólico para que el recién nacido continúe creciendo de forma similar al neonato alimentado al seno materno.(13)

3) Lípidos :

Las soluciones de lípidos para uso en Alimentación Parenteral son una fuente energética, así como de ácidos grasos esenciales. Donde la fuente de grasa es el aceite de soya emulsionado con fosfolípidos, ya que así quedan partículas similares a quilomicrones. Las emulsiones grasas para uso comercial están concentradas en energía, son isoosmolares y se emplean con la finalidad de evitar y tratar la deficiencia de ácidos grasos esenciales (linoleico y alfa-linolénico).

Las grasas para uso intravenoso tienen una alta densidad calórica (1.1 cal/ml al 10% y 2 cal/ml al 20%) con baja osmolaridad (280 a 300 mosm), constituyendo una opción para la aplicación por vía periférica. En el mercado existen 2 presentaciones sumamente reconocidas de emulsiones de lípidos

preparados con triglicéridos de cadena larga y fórmulas elaboradas a base de mezclas de triglicéridos de cadena larga y media, los cuales son mejor tolerados en pacientes hipermetabólicos y recién nacidos, ya que facilitan el proceso de oxidación de grasas al no requerir la participación de carnitina y menor riesgo de complicaciones como depósito de grasa a nivel reticuloendotelial y disfunción del intercambio gaseoso a nivel pulmonar. El neonato tiene un metabolismo de lípidos modificado que se caracteriza por disminución de la actividad de lipoproteínlipasa, así como en la actividad de carnitina. El niño con sepsis, además de los factores previamente mencionados participan mediadores humorales como agentes causales de las alteraciones en el metabolismo de lípidos. (8,9) Además se ha observado que los infantes que reciben grasa libre, particularmente neonatos de bajo peso al nacer, desarrollan deficiencias de ácidos grasos esenciales.

Los requerimientos de estos últimos puede satisfacerse con una infusión de lípidos intravenosos de 0.5 g/kg/d. La dosis máxima recomendada de grasa es de 3 g/kg/d o de 40 - 60% del total de kilocalorías. (En el esquema de NPT Agresivo, ya que en el Convencional la dosis máxima utilizada es de 2 g/kg/d) La infusión debe realizarse en 20 a 24 hrs. y no exceder de 0.15 g/kg/min.

Las grasas pueden administrarse a través de mezcla 3:1 o mediante sistema en "Y" (separados de aminoácidos y carbohidratos).

Desafortunadamente las grasas no son metabolizadas y aclaradas del suero con facilidad, sobre todo en recién nacidos de menos de 32 semanas de gestación, en niños pretérmino de menos de una semana de vida extrauterina y en los pequeños para su edad gestacional. Y como causas de esta pobre tolerancia se han mencionado escasa masa de tejido adiposo, inmadurez hepática, disminución en la actividad de la lipoproteína lipasa y deficiencia de carnitina. Esta disminución en la aclaración de las grasas se manifiesta con hiperlipidemia y turbidez del plasma. Dicho riesgo ha disminuido con el uso de mezclas de lípidos con triglicéridos de cadena larga y de cadena media, antes de iniciar la administración de lípidos deberá contarse con una determinación sérica de triglicéridos dentro de rangos normales (menos de 150 mg/dl), y de bilirubinas plasmáticas.

- Complicaciones en el empleo de lípidos en la Nutrición Parenteral:

Entre las complicaciones secundarias se encuentra el depósito de las grasas en el sistema retículo endotelial con potencial bloqueo de la infusión, alteración en la difusión del oxígeno, incremento en la agregación de eritrocitos y plaquetas y competencia de los ácidos grasos libres con bilirubinas por unirse a la albúmina.

Los niños que reciben grasa libre, particularmente los infantes con bajo peso al nacer y los que están depletadas todas sus reservas, desarrollan deficiencias de ácidos grasos esenciales. Probablemente todos los neonatos pueden tolerar pequeñas dosis de lípidos parenterales necesarios para prevenir la deficiencia de ácidos grasos, sin embargo la habilidad individual de los niños para tolerar grandes dosis es variable, dependiendo de la actividad de la lipoproteínlipasa, en general, los pacientes inmaduros, bajo estrés y/o mal nutridos tienen más dificultad en metabolizar estas preparaciones, que los más maduros, pero se ha visto que existen neonatos pretérmino que toleran infusiones de lípidos en mezclas de 3 en 1 a dosis de 0.5 a 3 g/kg/d. (14,15)

4.) Hidratos de Carbono:

La glucosa es la fuente de carbohidratos usada en la Nutrición Parenteral y proporciona 3.4 cal-g de glucosa monohidratada. Las calorías no proteicas son proporcionadas como glucosa y grasa, ya que el

ideal es formar una solución balanceada en la que se evita la infiltración grasa del hígado, retención de agua y el desarrollo de Dificultad Respiratoria, como complicaciones secundarias a su utilización.

Se sugiere que del total de calorías no proteicas el 60% se proporciona como hidratos de carbono y 40% como grasa. El carbohidrato utilizado por la vía intravenosa en niños es la dextrosa, la cual proporciona 3.4 kcal/g. La carga hepática de glucosa tolerada por el recién nacido de término es de 3-5 mg/kg/min y en el pretérmino es de 6 mg/kg/min, infusiones mayores de glucosa se relacionan con síntesis de grasa.

De acuerdo a los criterios de Nutrición Parenteral Agresivo en neonatos de menos de 1500 g se recomiendan incrementos diarios en el aporte de glucosa de 0.5% y mayores de este peso de 1%.

La Academia Americana de Pediatría recomienda un máximo de 15 g/kg/d; las soluciones administradas por vía periférica no deben exceder de una concentración del 12.5%, y por vía central del 25%.

De acuerdo a los estudios de Wilson D. y colaboradores, recomiendan una infusión inicial de glucosa de 6 mg/kg/min para proporcionar las necesidades metabólicas basales y ser aumentada en un periodo de varios días, donde si presenta hiperglucemia, se realiza una infusión de insulina exógena en rangos de 0.05 a 0.1 u/kg/h (1,9)

Mientras que en la Nutrición Parenteral Convencional para mantener la homeostasis de glucosa en recién nacidos de bajo peso y en neonato gravemente enfermos; se sugiere infundir de inicio una solución de glucosa de 2 a 4 mg/kg/min para evitar hiperglicemia, hasta incrementos según los tolere de hasta 12 mg/kg/min. Y para el control de la hiperglicemia, se realiza una reducción en el aporte calculado.

5) Electrolitos:

Se hallan establecidos para las diferentes edades pediátricas, aunque las necesidades individuales varían diariamente debido a factores como trastornos renales o cardiovasculares, estado de hidratación y empleo de medicamentos. En los neonatos de muy bajo peso al nacer, los requerimientos de sodio y potasio son mayores, se amplía el compartimiento intracelular utilizándose potasio, fosfato y magnesio; si no hay aporte adecuado de estos electrolitos, se propicia disminución plasmática de los mismos, lo cual debe evitarse antes que aparezcan manifestaciones clínicas.

A las 48 horas de vida se infunden por la vía intravenosa sodio, potasio y cloro, de acuerdo a los requerimientos por edad, siendo el objetivo mantener concentraciones sericas normales. El 80% del sodio se encuentra metabólicamente disponible en plasma, el resto se encuentra fijo al hueso.

En cuanto al potasio, la mayor parte de este es intracelular, es el principal catión (75% del potasio corporal se encuentra en la masa muscular), participa en la entrada de glucosa y formación de glucógeno, la hipocalemia puede favorecer la glucosuria, y para producir una síntesis optima de proteínas debe mantenerse una relación nitrógeno-potasio de 3.5:1, se requerirán balances positivos de potasio para lograr anabolismo.

Mientras que el calcio se encuentra normalmente fijo al hueso y alrededor del 50% se encuentra unido a proteínas, principalmente a la albúmina.

El requerimiento de sodio utilizado es de 2-4 mEq/kg/d mientras que de potasio es de 2-3 mEq/kg/d. En cuanto al cloro es un anión extracelular cuyo requerimiento en la etapa neonatal es de 2-6

mEq/kg/d. Mientras que de calcio deben administrarse dosis de 2mlkgd en recién nacidos de término y 4 ml/kg/d en prematuros en la presentación de gluconato de calcio (1 g gluconato de calcio = 94 mg = 4.7 mEq de calcio elemental)

6) Minerales:

Fósforo tiene funciones importantes como son el ser sustrato del hueso, coadyuvante en la transferencia de energía, transporte y liberación de oxígeno, fagocitos de leucocitos y resistencia microbiana, Magnesio el cual es depositado en el hueso en 60%, ya que el resto es intracelular, es un catión con funciones de componente de los sistemas enzimáticos intracelulares y participa en el metabolismo intermedio y la síntesis proteica, así como en la transmisión neuromuscular.

El anabolismo, malabsorción intestinal, uso de diuréticos y quimioterapia incrementan los requerimientos. Las necesidades de magnesio disminuyen ante el daño renal.

Los requerimientos (tanto en la NPT Agresiva y Convencional) de Fósforo que se utilizan son de 1 mEq/kg/d como fosfato de potasio, mientras que de Magnesio mg 0.5 mEq/kg/d como sulfato de magnesio, tanto en la Nutrición Parenteral Agresiva y Convencional.

7) Oligoelementos:

Otros oligoelementos son: Zinc cuya función es el servir como cofactor enzimático en más de 70 reacciones bioquímicas; Cobre el cual contribuye a la formación del hueso, y formación de transferrina y leucocitos; Cromo el cual funciona como mediador en reacciones donde participa la insulina; Selenio, el cual previene la formación de radicales libres.

Los requerimientos utilizados de Zinc son de 300 a 600 mcg/kg/d estos se incrementan cuando hay diarrea, Cobre 20 mcg/kg/d, Cromo 0.14 a 0.2 mcg/kg/d, Selenio 3 mc/kg/d. Ante la presencia de colestasis hepática, disminuyen las necesidades de oligoelementos.(9)

8) Vitaminas:

Las vitaminas deben ser suplementadas en la Alimentación Parenteral, agregándose a la infusión de glucosa, lípidos y aminoácidos, las recomendaciones para su uso se basan en los requerimientos por vía oral establecidos por la American Medical Association, Nutrition Advisory Group.

Dentro del concentrado multivitamínico agregado a la Nutrición Parenteral nos encontramos con agentes como son el retinol, colecalciferol, acetato de dialfatociferol, fitomenadiona, nicotinamida, 5 fosfato sodico de riboflavina, clorhidrato de piridoxina, Dexpanterol, Clorhidrato de tianima, Ácido ascórbico, biotina, cianocobalamina y ácido fólico.(1,16)

Los requerimientos utilizados independientemente del tipo de nutrición parenteral a utilizar :

Vitamina A	222-233 ui/kg,	vitamina D	44-66 ui/kg
Vitamina E	0.5-0.66 ui/kg	vitamina K	15-20 rrcg/dia
Ácido ascórbico	35 mg/d	tiamina	0.05 mg/kg
Riboflavina	0.07 mg/kg	niacina	0.8-0.9 mg/kg
Piridoxina	0.04-0.05 mg/kg	folatos	6-8 mcg/kg
B12	0.03-0.04 mcg/kg	acido pantoténico	2-3 mg/kg
Biotina	20 mcg/kg		

C) VIAS DE ADMINISTRACION :

La elección de la vía para proporcionar la fórmula parenteral dependerá del tipo de programa de alimentación que se quiera implementar, duración de la misma, concentración de la solución e indicación de la misma.

TIPOS :

1) VIA PERIFÉRICA –

Esta permite dar soluciones isotónicas con riesgo menor de complicaciones y requiere pocos recursos tecnológicos, cuyo objetivo es proporcionar calorías y nitrógeno por tiempos cortos para preservar las proteínas somáticas y viscerales en pacientes que no puedan ser alimentados por vía enteral.

Se utilizan en caso de un periodo menor a dos semanas en niños sin trastorno nutricional, cuando se emplearon fórmulas con concentraciones de carbohidratos menores del 12%, y como complemento de la alimentación enteral (mixta)

Están contraindicadas cuando se tiene limitación de volumen, alteraciones en el metabolismo de lípidos, dificultad para obtener accesos venosos periféricos

2) VIA CENTRAL –

Consiste en proporcionar nutrientes por vía intravenosa en cantidad suficiente para mantener o repletar masa celular, proporcionando una relación de nitrógeno y calorías no proteicas de 1:150 o mayor.

Se utiliza en Alimentación Parenteral total por tiempo prolongado, niños con desnutrición grave, restricciones en la administración de volumen, concentraciones de glucosa mayores de 12.5%, estados hipermetabólicos, y osmolaridad mayor de 600 mosm/litro.

D) COMPLICACIONES :

Sin embargo, debemos recordar que todo procedimiento trae complicaciones; entre ellas son: como debe aplicarse la Nutrición Parenteral a través de una vía venosa, lo mejor es colocar un catéter venoso central, lo cual corresponde su colocación a personal entrenado y utilizando estrictas medidas de asepsia, ya que sus complicaciones pueden ser la formación de neumotorax y hemotórax en los casos de colocación en la subclavia, o desgarros de la vena, lesiones del plexo braquial, mal posición del catéter en una vena cerebral.

Otra complicación es que los catéteres puedan retroceder en la vena, provocar perdidas o separarse del sistema y embolizar en el corazón o en la arteria pulmonar, producirse trombosis del catéter, sobre todo si se utiliza para extraer muestras de sangre, o infecciones del catéter que pueden diseminarse y ocasionar bacteriemias.

La infección es rara durante las primeras 72 horas y una fiebre precoz suele deberse a infecciones de otras localizaciones o a otras causas de hiperpirexia, es probable que se produzca una infección de la vía si el paciente mejora o cuando se disminuye la velocidad de administración de la Nutrición Parenteral.

Los cultivos positivos de una vía central apoyan la existencia de una sepsis originada en el catéter, sobre todo si no puede identificarse otro foco infeccioso o si se trata de microorganismo como *Staphylococcus* o *Candida*, aunque la extracción del catéter puede permitir que el paciente depure por si

mismo una fungemia, en casos de infecciones bacterianas es necesario, en general, instaurar un tratamiento antibiótico, es menos probable que se produzca una sepsis del catéter si la Nutrición Parenteral es una vena central y a través de un catéter con una sola luz. Los catéteres de tres luces, incluso aunque se sustituyan a menudo con ayuda de una guía, se asocian a una mayor incidencia de sepsis. La sepsis recidivante a partir del catéter puede evitarse dejando pequeñas cantidades de un antibiótico en la vía de acceso a la circulación junto a una esclusa con heparina.

Algunas de las complicaciones metabólicas tempranas pueden deberse a sobrecarga de líquidos ocasionando Insuficiencia Cardíaca Congestiva si no se controlan bien de acuerdo a los requerimientos del paciente, la sobrecarga de glucosa puede originar diuresis osmótica y al estimular la insulina, produce desviaciones masivas de fósforo y el potasio desde el medio extracelular al compartimento intracelular. Mientras que algunas de las complicaciones a largo plazo consisten en colestasis hepática con espesamiento de la bilis y formación de cálculos biliares, y esta puede asociarse a la ausencia de estímulos en el intestino y que es probable que aparezca si se mantiene cierta alimentación intestinal.(17)

Se ha visto que la Nutrición Parenteral produce hipercalciuria, que puede dar lugar a un balance negativo de calcio y osteopenia, la cual puede deberse a varios factores, como es el efecto calciúrico de la infusión de aminoácidos y la elevada carga de ácidos fijos del bisulfuro del conservante. En las primeras soluciones de hidrolizados de proteínas existía una contaminación por aluminio que bloqueaba la mineralización ósea, el aluminio todavía puede ser un contaminante de algunos aditivos utilizados en las soluciones parenterales. Una vez que los pacientes sometidos a Nutrición Parenteral a largo plazo pasan de la degradación catabólica a un anabolismo mantenido, pueden aparecer deficiencias de nutrientes del tipo de ácidos grasos esenciales, oligoelementos y vitaminas a menos que se encuentren en una cantidad adecuada en la solución de la Nutrición Parenteral.(18,19,20)

Se ha calculado que un neonato puede morir de inanición en el día 4 a 11 de vida extrauterina dependiendo de su peso al nacimiento (21), aquellos pacientes que no reciben o reciben muy poco aporte calórico durante los primeros días de vida, presentan lesiones cerebrales irreversibles y detención en el crecimiento, lo cual incide de forma importante en la evolución y pronóstico del paciente (22)

El recién nacido pretérmino presenta ciertas características especiales que requieren atención, para su planeación de tipo y forma de Alimentación Parenteral.

Se sabe que inicia su vida con un estado nutricional comprometido ya que los depósitos de energía fácilmente disponibles son limitados aproximadamente a 200 Kcal. de energía almacenada como glucógeno y cantidades pequeñas de grasa, la cual es suficiente para suplir la energía necesaria solo para 4 o 5 días, de manera que en ausencia de fuentes exógenas el recién nacido prematuro tiene que depender de las proteínas endógenas como posible fuente de energía y el desgaste aumentara entre mayor sea el grado de prematuridad y retraso de crecimiento intrauterino, como resultado de una mayor tasa metabólica y no poder proporcionar una ingesta nutricional adecuada durante los primeros días a causa de problemas médicos graves asociados a la prematuridad de los sistemas orgánicos, provoca el agotamiento de sus reservas energéticas y catabolismo de proteínas corporales totales. Este tipo de pacientes es particularmente vulnerable a la subnutrición que aumenta el riesgo de infecciones, prolonga enfermedades crónicas y afecta de manera adversa el crecimiento y desarrollo (23,24,25)

E) ¿POR QUÉ SE PRETENDE EL USO DE NUTRICIÓN PARENTERAL AGRESIVA, COMO NUEVA TÉCNICA DE ALIMENTACIÓN?

Durante los últimos años se ha formado una fuerte tendencia a utilizar alimentación temprana de forma agresiva en el recién nacido desnutrido y/o sometido a estrés, bajo el argumento de que la velocidad en el recambio proteico y las necesidades calóricas se encuentran elevadas, esta nueva practica se ha propuesto debido a que durante la enfermedad existen pérdidas excesivas de los almacenes limitados de nutrientes endógenos, fracaso para preservar los mecanismos de defensa del huésped disminuyendo así la habilidad para resistir la infección, así como también fracaso en la promoción de crecimiento normal y el desarrollo del sistema nervioso central, este último se desarrolla rápidamente durante el tercer trimestre de gestación y parece razonable asumir que el impacto de la inadecuada nutrición ya sea in útero e extrauterina durante algún lapso de este periodo sea perjudicial. El pobre desarrollo neurológico de los infantes frecuentemente es atribuido en parte a su pobre manejo nutricional temprano (siempre y cuando no se encuentra asociada una enfermedad neurológica de base ni haya tenido lesiones cerebrales significativas en el momento del parto), Wilson y col. realizaron un estudio aleatorio controlado con un régimen Nutricional Agresivo en infantes de bajo peso al nacer, en el que concluyeron que la ingesta nutricional temprana en infantes con muy bajo peso al nacer pueden mejorar su evolución sin incrementar el riesgo de secuelas clínicas o metabólicas adversas, y que la mejoría en la ingesta nutricional resulta en un mayor crecimiento en el periodo neonatal temprano y en el periodo de prehospitalización, pero no hay una disminución en la morbilidad por problemas respiratorios o en una estancia hospitalaria más corta.

En la alimentación temprana de manera agresiva se recomienda actualmente iniciar en las primeras horas de vida en cuanto se asegure estabilidad hemodinámica, con aporte calórico y proteico alto pero dentro de las recomendaciones para este grupo de pacientes, posteriormente valorar la tolerancia de la vía oral o enteral para hacer paulatinamente el cambio de vía de alimentación. Se recomienda el uso de insulina exógena en rangos de 0.05 a 0.1 u/kg/h, ya que esta mejora y sostiene la tolerancia a la glucosa, facilita la provisión de calorías y por consecuencia se observa ganancia de peso en un periodo de 14 días. (20,26,27)

Con relación a las proteínas, la mayoría de los neonatos bajo estrés pueden recibir 2 g/kg/d en los primeros días de vida, idealmente eso se debe lograr en las primeras 24 a 48 horas de vida, de ahí en adelante el aumento está basado sobre la evaluación de la toxicidad del sustrato, hasta alcanzar la ingesta máxima óptima al tercer o cuarto día postnatal, la ingesta de proteínas debe incrementarse hasta 3.7 a 4 g/kg/d.

Existen recomendaciones relativas a la relación de energía no proteica y el aporte de nitrógeno que se debe obtener para un mejor aprovechamiento de los nutrimentos proporcionados con una relación de 1:80-100 (Nitrógeno: nitrógeno proteico) se ha documentado que el recién nacido tiene una pérdida mínima de tejido magro y después de una semana de administración logra una ganancia exponencial de peso y longitud. (28,29,30,31,32)

F) ¿CÓMO PODEMOS MEDIR DE FORMA CUALITATIVA Y CUANTITATIVA LA GANANCIA NUTRICIONAL EN LOS NIÑOS SOMETIDOS A NUTRICION PARENTERAL?

La valoración nutricional es indispensable, ya que es una herramienta que nos permite evaluar la eficacia del soporte nutricional que se le está otorgando al paciente, donde hay medidas antropométricas y pruebas bioquímicas que nos ayudan a identificar y diagnosticar deficiencias subclínicas de nutrientes, confirmar estados catabólicos o proporcionar datos basales para vigilar la respuesta a la intervención nutricional.

Las proteínas se utilizan como los principales indicadores bioquímicos en la valoración nutricional ya que son muy sensibles a cambios debido a factores como el desarrollo, adaptación de la vida extrauterina con cambios hormonales, recambio proteico metabólico de proteínas estructurales, crecimiento y aumento de proteínas coexistentes con recambio proteico.

Las concentraciones de proteínas de fase aguda positiva están aumentadas en las infecciones u otras entidades catabólicas mientras que las proteínas de fase aguda negativa están disminuidas, aunado a esto el poder determinar la ganancia proteínica neta es un indicador mucho mejor del estado nutricional que el solo aumento ponderal del peso.

La ganancia proteica neta implica crecimiento genuino, mientras que los incrementos en la masa pueden ser consecuencia de retención de agua, en particular en prematuros en las primeras semanas de vida. Los indicadores bioquímicos que se han utilizado para cuantificar el metabolismo proteico in vivo son:

1) Albúmina que es la proteína serica más abundante, más fácil y barata de medir, por lo tanto es la que se usa más comúnmente como indicador en la valoración del estado proteico. Más de la mitad de la albúmina corporal se encuentra en el espacio extravascular, principalmente en la piel y músculos.

El mantenimiento de sus niveles sericos normales puede presentarse con movilización de estos depósitos a pesar de un aporte inadecuado durante tiempo prolongado de energía o proteínas, lo anterior combinado con su vida media larga de 20 días, hace de la albúmina serica un marcador relativamente insensible para evaluar el estado nutricional en periodos cortos de tiempo.

2) Prealbúmina llamada así por su proximidad a la albúmina, es una molécula de transporte de la tiroxina y de otras proteínas, que circulan en el plasma en un cociente de 1:1 con la proteína fijadora de retinol, su vida media corta de 2 días y su cociente alto de aminoácidos esenciales y no esenciales la hacen una buena medida del estado proteico visceral y más sensible que la albúmina como medida de recuperación nutricional, sus valores disminuyen rápidamente entre 3 a 4 días debido a una ingesta calórica y/o proteica por debajo de lo normal. Es claramente sensible en las fases tempranas de déficit nutricional, sin embargo, las concentraciones pueden retomar rápidamente a sus niveles con una terapia nutricional adecuada. Convirtiéndose así en un indicador confiable de la ganancia anabólica.

3) Balance Nitrogenado que es uno de los métodos más antiguos de valoración del estado nutricional, se ha usado clásicamente para definir los requerimientos de aminoácidos ya que el balance nitrogenado indicara rangos de síntesis proteica (anabolismo) o rangos de destrucción (catabolismo).

Un balance negativo de nitrógeno se presentará si se ingieren cantidades inadecuadas de aminoácidos, sin embargo el resultado de un balance positivo por si solo no muestra ninguna información acerca de la distribución de nitrógeno a través del cuerpo, ni acerca de la acumulación de masa corporal magra, pero sí de una ingesta adecuada de energía y/o proteínas.

La urea es el producto de la excreción principal del metabolismo del nitrógeno, aparece en la orina aproximadamente el 85% del nitrógeno corporal, otras fuentes de pérdida incluyen sudor, descamación de piel, heces fecales, vomito, saliva, sin embargo estas son difíciles de cuantificar. El balance nitrogenado negativo puede ser resultado de ingesta inadecuada de energía o de proteínas, estrés catabólico y desintegración de la masa corporal magra (33,34,35,36,37)

De acuerdo a esto, la Dra. Thureen realizó una revisión de la literatura existente, en donde se establecieron las ventajas y desventajas de la utilización de un esquema de Nutrición Parenteral Agresivo en los neonatos, en donde comenta que el administrar de forma temprana Nutrición Parenteral en el primer día de vida del neonato, mejora su nutrición, permite que sean alimentados por vía enteral de manera más temprana, estimula el sistema hormonal de homeostasis intestinal para realizar sus funciones específicas.

Y propone un nuevo esquema de alimentación, basado en los estudios de Nutrición Parenteral neonatal que se han realizado, donde observó que con la infusión de aminoácidos en los primeros días de

vida, disminuye el decremento proteico de los neonatos, sin embargo se comentaba que el uso de los aminoácidos, y sobre todo a dosis relativamente altas, pudieran causar intolerancia, manifestándose en hiperamonemia, azoemia y acidosis metabólica, sin embargo, ninguno de los estudios que se realizaron para confirmar esta teoría, logro demostrar evidencia de dicha intolerancia, o de toxicidad proteica, pero se vio que los aminoácidos pueden servir como fuente significativa de energía, por lo que una elevación de la concentración de urea puede reflejar una producción aceptable de productos de metabolismo proteico, pero esto solo podrá ser demostrado con estudios en donde existan marcadores muy sensibles que reflejen el incremento proteico seguro del individuo, lo que da lugar a la utilización de prealbumina.

Con respecto a la glucosa, se observó que una de las complicaciones que se llegaron a presentar en los diferentes esquemas de Nutrición Parenteral que utilizaron, fue la hiperglicemia, causando con esto intolerancia a la insulina, e intercambio de glucosa por ácidos grasos, los cuales causaron elevación de triglicéridos sericos. Y la forma en que controlaron este problema fue de varias maneras :

- 1) con disminución del aporte de glucosa en las soluciones,
- 2) administración de insulina exógena en forma de infusión, sin embargo si no se tiene un adecuado control de esta, puede causar el efecto contrario.

Se observó, que la administración máxima de glucosa capaz de administrarse en los neonatos donde no se excedía la capacidad de oxidación de la glucosa fueron 18 g/kg/d, sin embargo con este aporte se retiene CO₂, por lo cual determinaron que el infundir 15 g/kg/d como máximo de glucosa, es un valor ideal para no retener dióxido de carbono, y no incrementar el nivel sérico de triglicéridos.

Observaron que la administración de lípidos, contribuye adecuadamente al reservorio de ácidos grasos esenciales, necesarios en etapas tempranas de la vida para el desarrollo del SNC y como otra fuente de aporte calórico, sin embargo las infusiones de estos requieren vigilancia, ya que dentro de las toxicidades que se encontraron fue intolerancia a los lípidos, incremento de la concentración de bilirrubina libre, disfunción pulmonar, incremento del riesgo de presentar enfermedad pulmonar crónica, incremento de la resistencia vascular pulmonar, decremento de la oxigenación, interferencia con el sistema inmune, y de la función plaquetaria.

Ante todo esto concluyeron que los beneficios potenciales de administrar una Nutrición Agresiva de forma temprana, fueron : Desarrollo y crecimiento cerebral en el periodo crítico de los humanos, ya que con estados de malnutrición se observo disminución de la función cerebral, pérdida de peso cerebral, y en las autopsias de roedores de experimentación, pérdida de neuronas. Siendo así a la larga necesario terapias de rehabilitación y estimulación para obtener un adecuado desarrollo mental.

Además, comentan que con el uso de dicha terapia nutricional, disminuye el tiempo de hospitalización, acelera los tiempos de inicio de alimentación enteral, y disminuye el riesgo de presentar infecciones nosocomiales. No se pudieron establecer las desventajas a largo plazo, mientras que a corto plazo se observo toxicidad proteica, hiperglicemia, elevación de triglicéridos sericos, entre otros ya comentados anteriormente. (28)

En el INP, se utiliza el esquema de Nutrición Parenteral Convencional, el cual ha servido de apoyo durante varios años a múltiples neonatos de bajo peso para lograr un crecimiento adecuado, sin embargo, si se implementara un nuevo esquema de nutrición, donde lográramos procesos anabólicos mas rápidamente, lograríamos una recuperación con respecto a su enfermedad de base en menor tiempo, lo cual se reflejaría en los gastos hospitalarios, menor cantidad de complicaciones, de infecciones nosocomiales, causando así un impacto sumamente importante en la economía hospitalaria, sin olvidar que lograríamos mejorar las condiciones de nuestros neonatos, y proporcionales mejor calidad de vida, ya

que una vez que se resuelve la fase hipercatabólica, inicia una fase de anabolismo acelerado, reanudando así el crecimiento y recuperación del paciente.

Sin embargo para documentar lo anterior, de que el esquema de Alimentación Parenteral contribuye al incremento de peso acelerado, junto con sus correspondientes procesos anabólicos, se hizo un estudio preliminar a este protocolo, con la finalidad de documentar con significancia estadística estos hallazgos y así sustentar la necesidad de realizar este protocolo de investigación.

Dicho estudio consistió en comparar el esquema de Alimentación Parenteral propuesto por Wilson contra el esquema de NPT del INP, en donde se analizaron a 25 pacientes que ingresaron a la UCIN del INP, (con peso menor de 2050 gm al nacer), en el periodo comprendido enero - diciembre 2002 y que recibieron dicho esquema de alimentación durante 15 días como mínimo.

Con respecto a la población del INP: únicamente se registró el peso como variables antropométrica al día cero, séptimo y decimoquinto, con respecto al inicio del esquema de Nutrición Parenteral, ya que se carecía del resto de los parámetros antropométricos. Mientras que para las variables bioquímicas, se analizaron los resultados de los niveles séricos de albúmina y creatinina de los días 0 y 15 con respecto al inicio del esquema de Alimentación Parenteral. Tabla 1, 2 y 3.

Tabla 1 : Registro de peso en gramos del Esquema de NPT Convencional administrado en el INP y percentil.

Registro	Peso día 0	Peso día 7	Peso día 15
1	1240 gm (10%)	1200 gm (-10%)	1320 gm (25%)
2	1160 gm (-10%)	1080 gm (-10%)	1220 gm (15%)
3	1240 gm (10%)	1250 gm (10%)	1260 gm (15%)
4	780 gm (-3%)	760 gm (-3%)	700 gm (-3%)
5	1200 gm (-10%)	1120 gm (-10%)	1160 gm (-10%)
6	720 gm (-3%)	760 gm (-3%)	920 gm (-3%)
7	1260 gm (10%)	1280 gm (15%)	1300 gm (25%)
8	1580 gm (50%)	1640 gm (60%)	1620 gm (60%)
9	1840 gm (85%)	1950 gm (90%)	2040 gm (85%)
10	1120 gm (-10%)	1140 gm (10%)	1220 gm (15%)
11	1172 gm (-10%)	1730 gm (75%)	1880 gm (75%)
12	1280 gm (10%)	1180 gm (10%)	1270 gm (15%)
13	1140 gm (-10%)	1160 gm (10%)	1380 gm (25%)
14	2000 gm (90%)	2100 gm (90%)	2100 gm (85%)
15	1680 gm (70%)	1700 gm (70%)	1700 gm (70%)
16	2000 gm (90%)	2280 gm (90%)	3000 gm (95%)
17	1300 gm (20%)	1380 gm (25%)	1420 gm (30%)
18	1860 gm (85%)	1980 gm (85%)	1980 gm (75%)
19	1350 gm (15%)	1360 gm (25%)	1380 gm (25%)
20	1740 gm (70%)	1700 gm (70%)	1800 gm (70%)
21	1460 gm (25%)	1440 gm (30%)	1620 gm (70%)
22	1310 gm (10%)	1460 gm (30%)	1620 gm (70%)
23	960 gm (-3%)	960 gm (-3%)	960 gm (-10%)
24	900 gm (-3%)	880 gm (-3%)	920 gm (-3%)
25	2020 gm (95%)	2140 gm (95%)	2180 gm (85%)

Tabla 2 : Registro de niveles séricos de albúmina (mg/dl) del Esquema de NPT Convencional del INP.

Registro	Albúmina día 0	Albúmina día 15
1	5.0 mg/dl	5.2 mg/dl
2	4.5 mg/dl	4.7 mg/dl
3	1.11 mg/dl	1.16 mg/dl
4	2.0 mg/dl	2.7 mg/dl
5	2.3 mg/dl	2.8 mg/dl
6	4.4 mg/dl	4.3 mg/dl
7	3.2 mg/dl	3.5 mg/dl
8	2.3 mg/dl	2.5 mg/dl
9	4.0 mg/dl	4.3 mg/dl
10	4.6 mg/dl	6.6 mg/dl
11	4.2 mg/dl	4.2 mg/dl
12	4.1 mg/dl	4.6 mg/dl
13	2.5 mg/dl	2.5 mg/dl
14	2.0 mg/dl	1.7 mg/dl
15	1.49 mg/dl	1.36 mg/dl
16	1.6 mg/dl	1.8 mg/dl
17	2.2 mg/dl	2.1 mg/dl
18	1.6 mg/dl	1.8 mg/dl
19	1.1 mg/dl	1.1 mg/dl
20	2.5 mg/dl	2.7 mg/dl
21	2.5 mg/dl	2.0 mg/dl
22	1.2 mg/dl	1.0 mg/dl
23	1.8 mg/dl	2.9 mg/dl
24	1.4 mg/dl	2.3 mg/dl
25	4.0 mg/dl	4.2 mg/dl

Tabla 3 : Registro de niveles séricos de creatinina (mg/dl) del Esquema de NPT Convencional del INP.

Registro	creatinina día 0	creatinina día 15
1	1.2 mg/dl	0.9 mg/dl
2	1.0 mg/dl	1.2 mg/dl
3	1.11 mg/dl	1.16 mg/dl
4	1.5 mg/dl	2.7 mg/dl
5	2.5 mg/dl	2.8 mg/dl
6	0.8 mg/dl	0.7 mg/dl
7	0.3 mg/dl	0.5 mg/dl
8	1.0 mg/dl	0.8 mg/dl
9	0.8 mg/dl	0.62 mg/dl
10	1.78 mg/dl	1.29 mg/dl
11	0.82 mg/dl	0.56 mg/dl
12	0.85 mg/dl	0.59 mg/dl
13	0.32 mg/dl	0.35 mg/dl
14	1.0 mg/dl	0.7 mg/dl
15	1.45 mg/dl	0.38 mg/dl
16	0.62 mg/dl	0.47 mg/dl
17	0.9 mg/dl	0.7 mg/dl
18	1.6 mg/dl	1.0 mg/dl
19	0.2 mg/dl	0.2 mg/dl
20	0.8 mg/dl	0.6 mg/dl
21	0.4 mg/dl	0.32 mg/dl
22	1.0 mg/dl	1.4 mg/dl
23	1.3 mg/dl	0.56 mg/dl
24	0.8 mg/dl	0.8 mg/dl
25	1.56 mg/dl	1.75 mg/dl

Estos pacientes recibieron los ajustes diarios necesarios en su soporte nutricional (gracias al apoyo del servicio de Nutrición Parenteral del INP), de acuerdo a los niveles séricos de triglicéridos, bilirrubinas, electrolitos, balance nitrogenado, creatinina, nitrógeno unido a urea, glucosa, bicarbonato, transaminasas, cuenta leucocitaria, linfocitaria y plaquetaria, y estado ácido – base del paciente.

Cuando los pacientes presentaban hiperglicemia por arriba de 120 mg/dl, reducían el aporte de carbohidratos; inicialmente empezaban el aporte con 4 gm/kg/min, y dependiendo de la respuesta del paciente se incrementaba gradualmente hasta llegar a valores de 8 gm/kg/min.

Criterios de suspensión de administración de Nutrición Parenteral :

- Niveles séricos de triglicéridos mayores a 150 mg/dl.
- plaquetopenia por debajo de 100 mil plaquetas.
- Acidosis metabólica persistente al tratamiento por mas de 24 horas.
- Elevación de niveles séricos de colesterol por arriba de 150 mg/dl.
- Incremento de creatinina sérica por arriba del 10% con respecto a su determinación previa en menos de 48 horas.
- Ausencia de disminución de los niveles séricos de creatinina por mas de 24 horas con respecto a la determinación previa.

Y se reanudaba la administración de la Nutrición Parenteral una vez corregidas dichas alteraciones a las 48 horas

Aquellos pacientes que presentaran niveles séricos de creatinina entre 1.2 y 1.49 se administraba el esquema de Nutrición Parenteral con incrementos lentos de proteínas y vigilancia continua de sus determinaciones séricas. Y en los casos de presentar niveles séricos de creatinina mayores a 1.5 mg/dl, se eliminaban del programa de Nutrición Parenteral, debido al riesgo de desarrollar insuficiencia renal.

Cuando los pacientes mostraban incremento de los niveles de bilirrubinas o del nitrógeno unido a urea, disminuían el aporte de proteínas; inicialmente administrado a 1.5 gm/kg con incrementos graduales hasta 2 gm/kg/día.

Posterior a esto, se procedió a su análisis estadístico y se comparó con los reportes de Wilson encontrando lo siguiente :

Existieron 8 defunciones de 33 pacientes que ingresaron al estudio (24%).

En la primera semana de vida se presentaron 5 defunciones de 33 pacientes que cumplieron con los criterios de ingreso al estudio; correspondiendo una mortalidad del 15%; mientras que para la 2ª. semana de vida, solo se reportó 3 defunciones (10%). Las principales causas por las que fallecieron fueron :

- sepsis.
- disfunción del tallo cerebral secundario a hemorragia Intraventricular.
- Coagulación Intravascular Diseminada.
- Dificultad respiratoria persistente.

Tabla 4.

Mientras que los sobrevivientes ; 25 pacientes de 33 (75%); egresaron a su domicilio sin complicaciones, después de la terapia adecuada para su patología (expuesta en la Tabla 5) y de 15 días como mínimo de administración de NPT.

Tabla 4 : Registro de las defunciones a la primera y segunda semana de la administración de la Nutrición Parenteral Convencional del INP.

Diagnóstico de ingreso a UCIN	Causa defunción	1ª. Semana de vida. 15% (5/33)
Enterocolitis Necrosante	sepsis	2 días de vida.
Prematurez (32 SDG)	CID	3 días de vida.
Prematurez (33.2 SDG)	disfunción de tallo	4 días de vida.
Gastroquisis	sepsis	5 días de vida.
Hernia Diafragmática	dificultad respiratoria	6 días de vida.
		2ª. Semana de vida. 10% (3/28)
Prematurez (33.2 SDG)	sepsis	9 días de vida
Gastroquisis	choque séptico	13 días de vida
Prematurez (34.1 SDG)	hemorragia IV	14 días de vida

Tabla 5 : Diagnósticos de egreso a su domicilio después de recibir NPT Convencional del INP.

Diagnóstico	Número de pacientes sobrevivientes 75% (25/33)
Prematurez	5
Atresia esofágica tipo 3	5
Malformación anorectal	4
Enterocolitis Necrosante	3
Atresia intestinal	3
Gastroquisis	2
Membrana hialina	2
Hernia diafragmática	1

Wilson dividió en 2 grupos a sus 125 pacientes: el grupo A, constituido por 64 pacientes, a quienes se les administró el esquema de Nutrición Parenteral Agresivo; mientras que el grupo B formado por 61 pacientes se les administró el esquema de Nutrición Parenteral Convencional.

Durante el desarrollo del protocolo, registraron: peso al nacimiento, género, edad gestacional con la que ingresaron, días que tardaron en recuperar el peso con el que nacieron, pacientes con distress respiratorio, pacientes con ventilación mecánica y pacientes con desarrollo de sepsis. durante los primeros 15 días de vida durante la administración del esquema de Nutrición Parenteral correspondiente en donde, demostraron lo siguiente: Tabla 6

Tabla 6 : Comparación del estado clínico de los pacientes a los 15 días de vida de los sujetos que se les administró Nutrición Parenteral Agresiva vs. esquema de Nutrición Parenteral Convencional en el estudio realizado por Wilson y cols.

Característica	Clínica	NPT Agresiva n = 64	NPT Convencional n = 61
número de pacientes del género masculino		34 (53%)	32 (52%)
peso promedio al nacer gm.		925 gm	933 gm
edad gestacional promedio a su ingreso		27 SDG	27.4 SDG
pacientes con peso al nacer menor a la percentil 10%		19 (30%)	19 (31%)
pacientes con peso al nacer menor a la percentil 3%		14 (22%)	11 (18%)
** tiempo en días que tardaron en recuperar su peso al nacer		9 (6 - 11)	12 (9 - 17)
peso promedio a los 15 días		2111 gm	2080 gm
* peso perdido gm (%)		5.1 (3.3 - 8.2)	8.4 (5.5 - 11.5)
* pacientes con peso menor a la percentil 10%		38 (59%)	50 (82%)
pacientes con peso menor a la percentil 3%		24 (38%)	34 (56%)
pacientes que requirieron ventilación mecánica		54 (84%)	47 (77%)
pacientes que evolucionaron con distress respiratorio		39 (61%)	34 (56%)
pacientes que desarrollaron sepsis		32 (50%)	40 (66%)

* p < 0.05

** p < 0.001

En este estudio, no se realizaron pruebas bioquímicas para poder analizar la tasa metabólica.

Ante esto se compararon dichos resultados obtenidos de la utilización de los 2 esquemas de Nutrición Parenteral de Wilson vs. el esquema de Nutrición Parenteral Convencional utilizado en el INP, observando lo siguiente: Tabla 7

Tabla 7 a: Comparación del estado clínico de los sujetos a su ingreso, que se les administró Nutrición Parenteral Agresiva vs. esquema de Nutrición Parenteral Convencional vs. esquema de Nutrición Parenteral utilizada en el INP.

Característica Clínica	NPT Agresiva n = 64	NPT Convencional n = 61	NPT INP n = 25
número de pacientes del genero masculino	34 (53%)	32 (52%)	11 (44%)
peso promedio al nacer gm.	925 gm	933 gm	1372 gm
edad gestacional promedio a su ingreso	27 SDG	27.4 SDG	32.3 SDG
pacientes con peso al nacer menor a la percentil 10%	19 (30%)	19 (31%)	9 (36%)
pacientes con peso al nacer menor a la percentil 3%	14 (22%)	11 (18%)	4 (16%)

Tabla 7 b. Comparación del estado clínico de los sujetos a los 15 días de vida, que se les administró Nutrición Parenteral Agresiva vs. esquema de Nutrición Parenteral Convencional vs. esquema de Nutrición Parenteral utilizada en el INP.

Característica Clínica	NPT Agresiva n = 64	NPT Convencional n = 61	NPT INP n = 25
** tiempo en días que tardaron en recuperar su peso al nacer	9 (6 - 11)	12 (9 - 17)	8 (2 - 13)
ganancia ponderal de peso promedio desde el nacimiento	2111 gm	2080 gm	1518 gm
diferencia de peso gm	1186 gm	1147 gm	146 gm
* pacientes con peso menor a la percentil 10%	38 (59%)	50 (82%)	5 (20%)
pacientes con peso menor a la percentil 3%	24 (38%)	34 (56%)	3 (12%)

* p < 0.05

** p < 0.001

Tabla 7 c. Comparación de la evolución de los sujetos a los 15 días de vida, que se les administró Nutrición Parenteral Agresiva vs. esquema de Nutrición Parenteral Convencional vs. esquema de Nutrición Parenteral utilizada en el INP.

Característica Clínica	NPT Agresiva n = 64	NPT Convencional n = 61	NPT INP n = 25
pacientes que requirieron ventilación mecánica	54 (84%)	47 (77%)	17 (68%)
pacientes que evolucionaron con distress respiratorio	39 (61%)	34 (56%)	9 (36%)
pacientes que desarrollaron sepsis	32 (50%)	40 (66%)	8 (32%)

No se pudo realizar el análisis con los valores bioquímicos (albúmina y creatinina séricas), debido a que en la literatura no se reportaron dichos valores, únicamente registraron valores séricos de bilirrubinas, colesterol y triglicéridos.

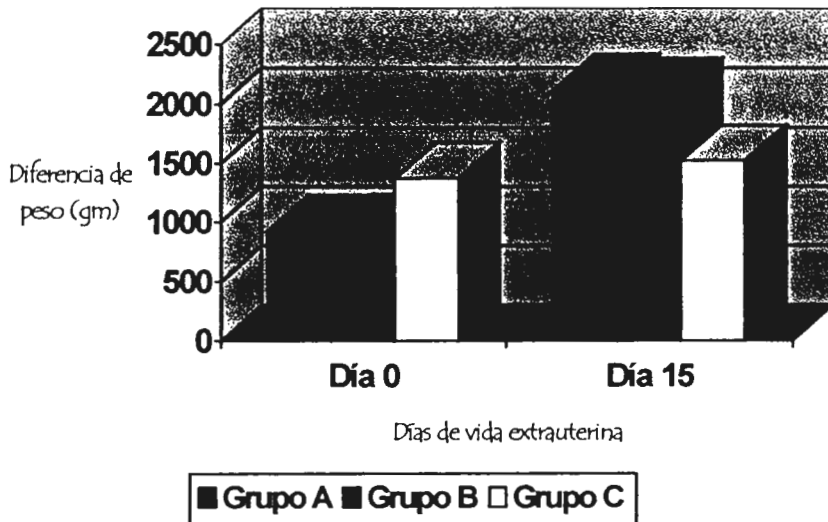
Al analizar estos resultados se observó que al nacer, los dos grupos de pacientes (NPT Agresiva y NPT Convencional del trabajo de Wilson) presentaban características similares en cuanto a:

- peso promedio al nacer. (930 gm)
- edad gestacional promedio al nacer. (27 SDG)
- cantidad de pacientes con peso por debajo de la percentil 10% y 3%

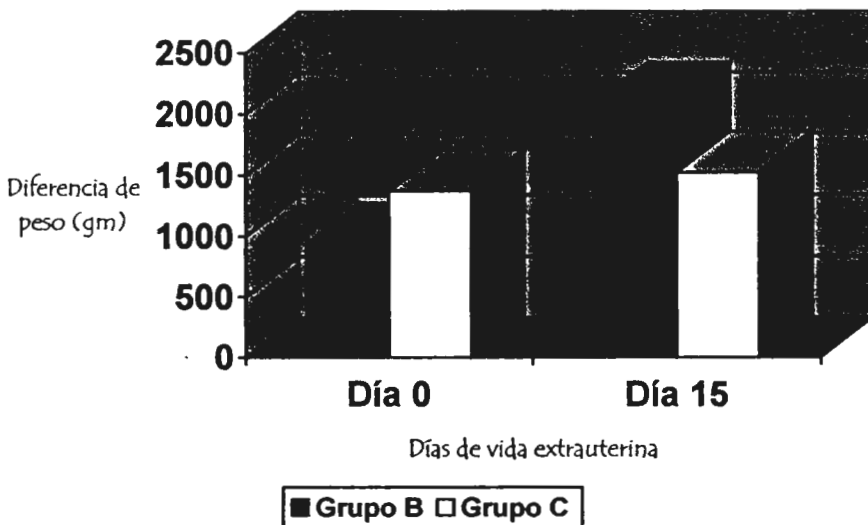
A diferencia del grupo de NPT del INP, quienes ingresaron con edad gestacional promedio mucho mayor (32.3 SDG), y por lo consiguiente un peso promedio al nacer mayor (1372 gm), con menor cantidad de pacientes por debajo de la percentil 10% y 3% de peso, con respecto a los grupos de la literatura, siendo así que se encontraban con cierta ventaja sobre los grupos de Wilson.

Sin embargo, después de 15 días de Nutrición Parenteral se observó un incremento notorio de peso en el grupo de NPT Agresivo sobre los otros dos grupos, contra el grupo del INP; ya que existió una diferencia de 593 gm promedio mas a los 15 días a favor del esquema Agresivo, mientras que con respecto al grupo Convencional de Wilson, solo hubo 31 gm promedio mas a favor del grupo de alimentación Agresiva. Grafica 1

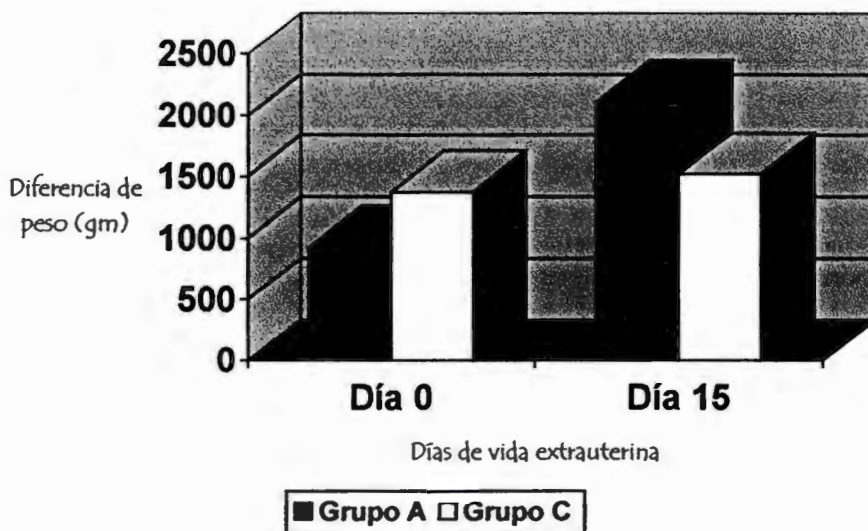
Gráfica 1 : Diferencia de peso a los 15 días de vida entre la administración de *NPT Agresiva* (grupo A) vs. *NPT Convencional* reportadas en la literatura (grupo B) vs. y *NPT INP.* (grupo C)



Gráfica 1 b: Diferencia de peso a los 15 días de vida entre la administración de *NPT Convencional* reportada en la literatura (grupo B) vs. y *NPT INP.* (grupo C)



Gráfica 1 c : Diferencia de peso a los 15 días de vida entre la administración de *NPT Agresiva* (grupo A) vs. *NPT INP*. (grupo C)



Sin embargo al analizar los grupos de acuerdo a las percentil de peso que presentaron al día cero y con el que terminaron al día 15 de Alimentación Parenteral, observamos lo siguiente :

De acuerdo a un análisis de razón de momios el encontrarse al nacer con un peso por debajo de la percentil 3% tuvieron un riesgo de continuar en esa misma percentil de 1.27 veces mas (1.29-1.24) al terminar el esquema de Alimentación Parenteral deseado para los 3 grupos.

Mientras que el encontrarse por debajo de la percentil 10% para el peso al nacer, tuvieron un riesgo de continuar en la misma percentil de peso de 1.04 veces mas (1.09-1.06) al terminar el esquema de Alimentación Parenteral deseado para los 3 grupos.

Sin embargo si elegían alimentar con Nutrición Parenteral Convencional 15 días a los neonatos con peso al nacer por debajo del percentil 3%, tenían un riesgo de continuar en esa misma percentil de 2 veces más (2.04-1.9) sobre el esquema de Alimentación Agresivo infiriendo así que incrementaban su desnutrición.

Mientras que el encontrarse por debajo de la percentil 10% para el peso al nacer y recibir 15 días de Alimentación Parenteral Convencional, tenían un riesgo de continuar en la misma percentil de peso de 3 veces mayor (3.2-2.96) sobre el esquema de Alimentación Agresivo, infiriendo que gran parte de nuestros pacientes incrementaron poco su peso, sin poder rebasar el percentil 10% para el peso con lo que aumentaba la prevalencia de complicaciones.

Pero si elegían alimentar con Nutrición Parenteral Convencional 15 días a los neonatos con peso al nacer por debajo del percentil 3%, presentaban un riesgo de continuar en esa misma percentil de 30.2 veces (32.3-28.2) sobre el esquema de Alimentación del INP; mientras que cuando se encontraban por debajo de la percentil 10% para el peso al nacer y recibían 15 días de Alimentación Parenteral

Convencional, tenían un riesgo de continuar en la misma percentil de peso de 23 veces (24.4–20.9) contra la NPT del INP, infiriendo que el riesgo de permanecer desnutrido con NPT convencional de Wilson cuando nacen por debajo de la percentil 3% para el peso, es sumamente alto, siendo así con alta probabilidad de presentar complicaciones, mientras que el nacer con percentil de peso menor al 10% presentan menor riesgo de permanecer desnutrido con este esquema de Alimentación Parenteral, ya que una parte de estos niños evolucionaban a percentil de peso mayores a 10% con la consiguiente recuperación progresiva de su enfermedad sin tantas complicaciones posteriores.

Pero si ahora comparamos el riesgo que presentaban los neonatos de continuar en la percentil menor al 3% de peso después de 15 días de Alimentación Parenteral del INP observamos que tenían un riesgo de 0.1 veces (1.0–1.07) de permanecer en esa percentil versus NPT Convencional; mientras que para aquellos neonatos con peso al nacer por debajo de la percentil 10% presentaban un riesgo de 0.05 veces (0.04–0.05) de mantenerse en ese percentil después de 15 días de Alimentación Parenteral; lo cual nos hace pensar que es un factor protector el dar el esquema del INP a comparación del esquema de NPT Convencional de Wilson.

Lo mismo sucede cuando comparamos los riesgos entre el esquema del INP y la NPT Agresiva, sin embargo esto puede ser debido a que la muestra del INP es muy pequeña a comparación del tamaño de la muestra de los grupos de Wilson (25 pacientes vs. 65 respectivamente), y que además estos niños ingresan con + 4.9 SDG de diferencia; con un peso promedio mayor de 447 gm versus neonatos de la literatura, siendo así un sesgo sumamente importante para observar su comportamiento como factor pronóstico. Sin embargo, al observar la ganancia ponderal de peso promedio en gramos, existió un despegue ascendente de los pacientes de Wilson, quienes incrementaron hasta 1186 gm en promedio a diferencia de los 146 gm en promedio que ganaron nuestros pacientes del Instituto.

Esto hace pensar que los neonatos alimentados con NPT Agresivo logran incrementar su peso ; con respecto al registrado al nacimiento; de una manera tan importante, que rebasan la percentil 10% para el peso, llevándolos a otros estados anabólicos, mientras que el ser alimentado con NPT Convencional o con el esquema del INP, no son suficientes para lograr despegar sus pesos y llevarlos mas allá de la percentil 10%, manteniéndolos en límites de peso bajo y desnutrición; sin poder alcanzar a cubrir las demandas metabólicas que requieren estos pacientes para su crecimiento.

Por otra parte se analizaron las causas de mortalidad de aquellos pacientes que recibieron esquema de Nutrición Parenteral del INP, donde se observó que presentaron un riesgo de fallecer de 1.58 (1.63–1.52) veces más durante su primera semana de vida con respecto a su segunda semana de vida, cuyos principales agravantes son la prematuridad , pobre incremento de peso, incapaces de sobrepasar la percentil – 3% y –10% de peso. Se observó que nuestro grupo de estudio presentó una tasa de mortalidad del 24% durante los primeros 15 días de vida bajo el tratamiento para su padecimiento de base y con apoyo de Nutrición Parenteral, sin embargo existieron 2 puntos relevantes a comentar:

Del total de nuestros pacientes fallecidos, el 50% ingresaron a la UCIN con el diagnóstico de prematuridad con una edad gestacional promedio de 33.1 SDG, y de estos pacientes, el 50% se complicó con un proceso séptico, condicionando así la causa de su muerte, lo cual no hace observar que los pacientes prematuros , con una edad gestacional inferior a 33 SDG, se encuentran mas susceptibles a desarrollar procesos sépticos, probablemente debido a defectos en la inmunidad celular y humoral, los cuales no se encuentran maduros en su totalidad, y a la manipulación del catéter por el cual se administra la Alimentación Parenteral; siendo así una puerta de entrada para bacterias al torrente sanguíneo; (esto es de acuerdo a lo que observamos durante este estudio y en el comportamiento de los pacientes del estudio de Wilson) lo cual hace llamar la atención para que el Comité de Infecciones Nosocomiales se mantenga en

alerta con pacientes de esta edad bajo estas condiciones, con la finalidad de reducir los factores de riesgo durante su estancia hospitalaria.

Este mismo comportamiento se repitió en los grupos de estudio de Wilson, ya que observamos que aquellos pacientes con NPT Agresivo tuvieron un riesgo de 0.52 veces (0.50–0.53) más para desarrollar sepsis, con respecto al esquema de NPT Convencional de la literatura. Sin embargo la NPT Agresiva presentó un riesgo de hasta 2.12 veces (2.18–2.04) más de sepsis, en comparación de los pacientes a los que se les administró NPT del INP.

Como estos datos nos llamaron la atención, se analizó la NPT Convencional vs. NPT INP; en donde se reportó que existe un riesgo de 4.04 veces (4.15–3.87) más de presentar sepsis con el primer esquema de alimentación que con el usado en el INP, por lo que podemos establecer: que no solamente por ser prematuros son más susceptibles de evolucionar con procesos sépticos; ya que también entre más tiempo tardan en incrementar su peso, mayor riesgo tendrán de evolucionar a un proceso séptico y posteriormente fallecer.

Como se observó previamente en el análisis de peso de los grupos de Wilson, donde el grupo que recibió NPT Agresivo incrementó mejor su peso (1186 gm en promedio), desplazándose de percentil -3% y -10% de peso a percentil mayores de 10%, a diferencia del grupo de recibió NPT Convencional, donde 19 (31%) de sus pacientes mantuvo el percentil -10% de peso al final de los 15 días.

A pesar de que nuestro servicio de UCIN presentó una tasa de mortalidad del 24% de aquellos niños que ingresaron para este estudio, 50% de estos fallecimientos se asociaron a sepsis. Y se observó que presentaron un riesgo de 7 veces más de fallecer por sepsis con el esquema de NPT del INP.

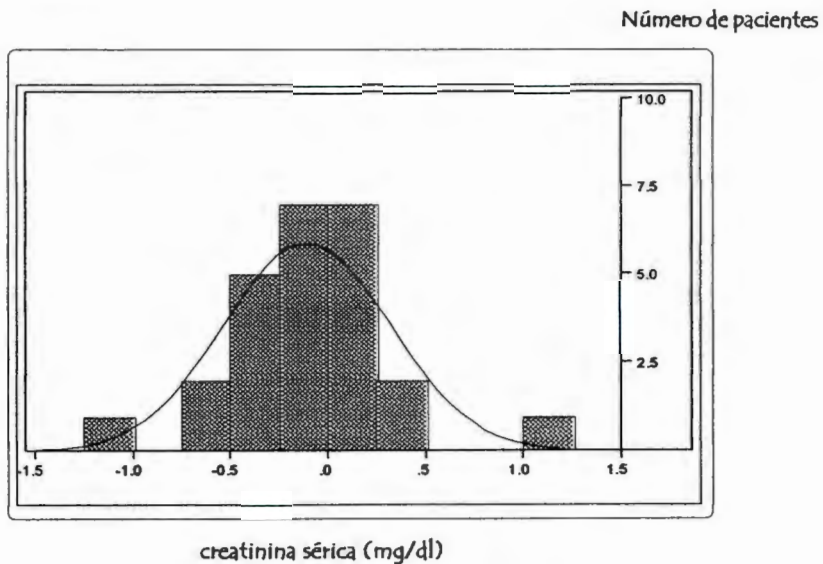
Si comparamos dichos resultados con los grupos de Wilson, nuestros niños tenían menos riesgo de infección sistémica, con lo que confirma nuestra sospecha anterior, de la relación existente entre prematuridad y poco incremento de peso con el desarrollo de sepsis; ya que nuestros neonatos ingresaron al estudio con mayor edad gestacional y mayor peso al nacer.

Por otra parte se observó que el incremento en los niveles séricos de albúmina que se midieron en el grupo de la NPT del INP no muestran resultados estadísticamente significativos con respecto al incremento de peso, ni con el desarrollo de procesos sépticos, sin embargo la disminución de los niveles séricos de creatinina a los 15 días de vida sí mostraron una asociación estadísticamente significativa ($p = 0.03$) con respecto al incremento de peso, donde se reportó que existe una distribución normal entre estas 2 variables, ya que al incrementar de peso, también disminuye los niveles séricos de creatinina, con su consiguiente disminución mayor al 10% de su concentración sérica inicial en las primeras 72 hrs. de vida, y en promedio disminuye 0.15 mg/dl. Grafica 2

Observando que aquellos pacientes que no presentaban dicho patrón, persistían con niveles séricos elevados de creatinina, pobre incremento de peso y evolución a insuficiencia renal.

Se analizó que el umbral máximo permitido para la disminución de creatinina sérica fue de 1.2 mg/dl al inicio del esquema de Alimentación Parenteral, ya que aquellos pacientes con concentraciones séricas de creatinina mayores a dicho umbral al inicio de la alimentación, no presentaron ganancia de peso, ni desplazamiento de la percentil de su peso, y sobre todo, no disminuyó de manera importante los niveles séricos de creatinina en los siguientes días de vida, evolucionando con mayor probabilidad a insuficiencia renal, lo cual nos hace una buena pregunta para nuestro estudio y así determinar si la creatinina sirve como factor pronóstico para aquellos pacientes que iniciaran con Alimentación Parenteral.

Grafica 2. Distribución Normal de la diferencia de valores séricos de creatinina entre el día 0 y día 15 de la administración de NPT del INP



Con estos resultados, se decidió la realización de este ensayo clínico controlado, para así estandarizar la mayor cantidad de variables y poner a prueba los 2 tipos de Alimentación Parenteral, con la finalidad de obtener resultados fidedignos y de esta manera aplicar el mejor esquema de Nutrición Parenteral en el Instituto Nacional de Pediatría.

• JUSTIFICACIÓN :

En el manejo dinámico de la Nutrición Parenteral para los neonatos, actualmente se han propuesto alternativas que mejoran su sobrevivida, así como la calidad de la misma y puede impactar en la disminución del tiempo de estancia hospitalaria, por lo tanto, debemos practicar medicina basada en evidencias que permita evaluar el esquema de nutrición parenteral convencional que se administra en el Instituto Nacional de Pediatría, para este tipo de pacientes y demostrar, si es necesario, que se requiere modificar dicho esquema de nutrición, para mejorar las condiciones de vida de nuestros pacientes.

A) PROBLEMA:

1. ¿Es el esquema de Nutrición Parenteral convencional que se administra como soporte nutricional en los recién nacidos de bajo peso al nacer en el Instituto Nacional de Pediatría un apoyo adecuado para mantener el crecimiento en comparación con el esquema de Nutrición Parenteral Agresivo, basado en indicadores antropométricos (peso, talla, perímetro cefálico, circunferencia media del brazo)?

2. ¿Es el esquema de Nutrición Parenteral convencional que se administra como soporte nutricional en los recién nacidos de bajo peso al nacer en el Instituto Nacional de Pediatría suficiente para mantener un balance anabólico positivo en comparación con el esquema de Nutrición Parenteral Agresivo, basado en indicadores bioquímicos (balance nitrogenado, albúmina, prealbúmina y creatinina)?

B) OBJETIVOS:

1. Establecer la utilidad de la utilización de la Nutrición Parenteral convencional en los neonatos de bajo peso al nacer en el INP para promover el crecimiento y mejoría del estado nutricional en comparación con la alimentación Parenteral Agresiva, basado en indicadores antropométricos (peso, talla, perímetro cefálico, circunferencia media del brazo).

2. Determinar la utilidad de la utilización de la Nutrición Parenteral convencional en los neonatos de bajo peso al nacer en el INP para promover el balance anabólico positivo, en comparación del esquema de Nutrición Parenteral Agresiva, basado en indicadores bioquímicos (balance nitrogenado, albúmina, prealbumina y creatinina).

C) HIPÓTESIS:

1. El esquema de nutrición parenteral convencional que se administra como apoyo nutricional en los recién nacidos de bajo peso al nacer en el Instituto Nacional de Pediatría, no mantiene un crecimiento acelerado en comparación con el esquema de nutrición parenteral agresivo, basado en indicadores antropométricos (peso, talla, perímetro cefálico y circunferencia media del brazo)

2. El esquema de nutrición parenteral convencional que se administra como apoyo nutricional en los recién nacidos de bajo peso al nacer en el Instituto Nacional de Pediatría, no mantiene un anabolismo acelerado en comparación con el esquema de nutrición parenteral agresivo, basado en indicadores bioquímicos (indicado por balance nitrogenado, albúmina, prealbumina y creatinina)

* CLASIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN :

Experimental: Ensayo Clínico controlado aleatorizado triple ciego

* MATERIAL Y METODOS:

- POBLACIÓN OBJETIVO:

- Neonatos menores de 2001 gms. Con apoyo inicial de Nutrición Parenteral total exclusiva por mínimo 7 días.

- POBLACIÓN ELEGIBLE:

- Neonatos internados en el servicio de la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Instituto Nacional de Pediatría entre el periodo comprendido del 03 enero del 2003 y 30 diciembre 2003.

- CRITERIOS DE INCLUSIÓN :

- Pacientes con un peso menor a 2000 gm al nacer.
- Pacientes que requieran nutrición parenteral total mínimo 7 días consecutivos

- Pacientes que tengan una edad menor a los 28 días de Vida extrauterina.
- Pacientes que se encuentren hospitalizados en la Unidad de Cuidados intensivos Neonatales del INP.
- Pacientes que no hayan recibido Nutrición Parenteral total previa al inicio del estudio.
- Pacientes que no hayan recibido Nutrición enteral previa al estudio, (excepto en estimulación enteral)

- CRITERIOS DE EXCLUSIÓN :

- Pacientes en quienes no se tenga la autorización por parte de los padres o familiares para utilizar nutrición parenteral.
- Pacientes en los que se esté realizando esquema de alimentación mixta (nutrición parenteral y enteral) excepto en estimulación enteral.
- Pacientes que padezcan como enfermedad de base error innato del metabolismo en cualquiera de sus variantes.
- Pacientes en los que padezcan de enfermedad que por sí misma influya negativamente sobre el crecimiento del recién nacido como son: cardiopatías, congénitas cianógenas, insuficiencia renal.
- Pacientes que presenten desequilibrio hidroelectrolítico o metabólico previo a la utilización de la nutrición parenteral.

- CRITERIOS DE ELIMINACIÓN:

- Pacientes que fallezcan antes de cumplir 7 días con esquema de nutrición parenteral
- Pacientes en que presenten complicaciones secundarias a la utilización del catéter como son bacteremias secundarias a infección en el sitio de colocación del catéter o colonización del mismo, necesidad de retirar catéter por presencia de sepsis, ruptura de catéter, entre otros
- Suspensión no programada de nutrición parenteral, por causas ajenas al estudio.
- Complicaciones metabólicas secundarias a la utilización de nutrición parenteral en el que corra peligro la vida del paciente.
- Pacientes en los que se inicie alimentación mixta antes de los 7 días como mínimo de esquema con nutrición parenteral.
- Pacientes que sean egresados del servicio de neonatología antes de cumplir los 7 días como mínimo de tratamiento con nutrición parenteral.

Cabe señalar que los pacientes que sean eliminados antes de cumplir 7 días de Nutrición parenteral se incluirán sus datos, con el objeto de valorar si existen diferencias significativas entre el análisis de los sobrevivientes que terminaron el estudio y este grupo de pacientes, para así poder determinar el impacto de estos últimos ("intention to treat")

* DESCRIPCIÓN DEL MÉTODO Y VARIABLES DE INTERÉS EN EL ESTUDIO:

Se comentará a los familiares sobre la necesidad de la utilización de nutrición parenteral en el paciente, debido a las características de su estado clínico, y se les notificará acerca del estudio, donde se les hará conocer sobre los beneficios y las complicaciones que puede contraer, por lo que se les otorgará una carta de consentimiento informado. En caso de que los familiares prefieran que su paciente sea manejado de forma convencional, se accederá a dicha petición y dicho paciente será excluido del estudio. Sin embargo se atenderá al neonato con las mejores condiciones posibles lograr su mejor tratamiento, y se utilizará el esquema de nutrición convencional que se utiliza en el INP.

Se colocará catéter central, cuya vía de acceso dependerá de las características del paciente y de la idiosincrasia del mismo, el cual se colocará por Cirujanos Pediatras o Neonatólogos residentes del INP, con previa carta de consentimiento por los padres, donde se les dará a conocer los riesgos que incluye la colocación de un catéter central.

Se tomará control radiográfico al terminar el procedimiento para asegurar que el catéter queda en la posición correcta (en la entrada a la aurícula derecha)

De acuerdo a los criterios de inclusión y exclusión serán escogidos los neonatos y de acuerdo a tabla aleatoria, dividida por bloques balanceados, (anexa a este protocolo), se seleccionará el esquema de nutrición parenteral al que se someterá como mínimo 7 días.

Dicha elección se realizará dependiendo del peso al nacer, donde aquellos neonatos menores de 1199 gm se obtendrá un número indicado en un pedazo de papel obtenido de la urna A (dicha urna contendrá asignaciones que van del número 1 al 30), mientras que si se trata de un neonato de 1200 gm y menor de 2000 gm de peso al nacer se obtendrá un número de la urna B (dicha urna contendrá valores que van del número 31 al 60). Dicho número se hará su correlación con la tabla aleatoria, y se le asignará el tipo de esquema de Nutrición Parenteral al que estará sometido. La finalidad de agrupar en bloques balanceados es para evitar que por azar la población al inicio del estudio, se acumule la mayor cantidad de casos en algún grupo específico, impidiendo con esto su observación estadística.

Se tomará su antropometría por un observador ciego estandarizado; a su nacimiento (ya sea referido por los padres o por su resumen clínico hospitalario del que sea referido); al día de su ingreso al servicio de Neonatología del INP, al día 0 o inicio del esquema de Nutrición parenteral asignado de forma aleatoria, y consecutivamente continuara realizando la antropometría el día 3, 5 y 7 como mínimo de administración de la nutrición parenteral. Si continúa con la administración de Nutrición Parenteral debido a su patología de base, se realizará la antropometría cada tercer día hasta el último día de administración de los nutrimentos por esta vía.

Con respecto a las pruebas bioquímicas, serán obtenidas por un observador ciego las siguientes muestras: niveles de albúmina, prealbumina (los cuales serán procesados en el laboratorio de Inmunología del INP), urea urinaria de 3 horas, BUN, cretinina, glucosa, destroxtix, bilirrubina directa, bilirrubina total, triglicéridos, Biometría hemática completa, gasometría.

Dichas muestras serán obtenidas el día del inicio de la nutrición parenteral, al día 3, 5, 7 como mínimo y si continuara con aporte de Nutrición Parenteral se tomaran dichas determinaciones cada tercer día hasta el último día de administración de Nutrición Parenteral. Las muestras serán tomadas en receptáculos denominados "microtainers", los cuales se utilizan para colocar la muestra de sangre en micro dosis y que así puedan ser procesadas en el laboratorio (dichas muestras constan de un tubo que

contenga anticoagulante para la realización de Biometría Hemática , y 2 tubos sin gel ni anticoagulante para la realización de la medición de la prealbumina, Química clínica, Electrolitos sericos y Pruebas de funcionamiento hepático)

Los laboratorios serán procesados ese mismo día, los resultados tanto del laboratorio como de la antropometría serán vaciados a una hoja de recolección de datos (anexa a este protocolo) por un observador ciego y serán entregadas al tercer observador para su posterior análisis. Nota: cabe aclarar que el procedimiento de recolección de muestras se realiza de acuerdo a la cantidad convencional de toma sanguínea, a través de microtécnica, sin embargo, si se observa que presenta disminución de los niveles sericos de hemoglobina de forma rápida, relacionada con la toma de productos, se transfundirá al paciente para corregir su hematocrito y llevarlo a parámetros normales para su edad.

En caso de que los pacientes lleguen a presentar hiperglicemia, se iniciará infusión de solución denominada como "A" (insulina) calculada a 0.05 ui/kg, con controles de glicemia central cada 4 horas, y esta se modificará de acuerdo a los niveles sericos de glucosa que se obtengan de cada paciente.

Esto con la finalidad de evitar la administración en bolos de insulina, para así lograr niveles sericos de glucosa constantes y evitar variaciones.

El inicio de los esquemas de Nutrición Parenteral, se realizarán con el requerimiento mas bajo determinado por cada tipo de alimentación, y diariamente se realizaran incrementos respectivos en sus aportes, dependiendo de la evolución clínica , metabólica del paciente y al esquema de NPT que se este llevando a cabo.

En caso de que los resultados bioquímicos muestren alteraciones, se ajustará el aporte nutricional adecuado para dichos eventos, esto será realizado por el personal de Nutrición Parenteral del INP. En caso de que la alteración metabólica sea excesiva, y no pueda compensarse con las modificaciones rutinarias diarias de la alimentación, se suspenderá el aporte de Nutrición Parenteral y se realizarán las medidas pertinentes para compensar al paciente, y con esto el paciente se excluirá del estudio, pero se le realizará un análisis "intention to treat".

En caso de requerir continuar con nutrición parenteral al término de los 7 días, se continuara su vigilancia, con las mismas determinaciones hasta terminar la utilización de NPT.

Los nutrientes especiales, en donde se superponen los 2 esquemas, tal es el caso del aporte de carbohidratos y lípidos; se realizará lo siguiente: en el Esquema de Nutrición Parenteral Convencional, el aporte de carbohidratos se modificará de acuerdo a los niveles sericos de glucosa, sin rebasar el limite de 12 mg/kgd, y en caso de presentar hiperglicemia, se ajustará el aporte sin la utilización de insulina

En el caso del esquema de Nutrición Parenteral Agresivo, el aporte de carbohidratos también se realizará de acuerdo a los niveles sericos de glucosa, cuyo limite superior será 15 mg/kgd, y en caso de presentar hiperglicemia, se iniciará su control con aporte de infusión de insulina. Esto de acuerdo al manejo que se realiza en cada tipo de esquema de alimentación.

En el caso de los lípidos, debido a las complicaciones que se presentan; ya comentadas en las complicaciones que se han registrado ante su uso; se iniciarán los esquemas en su limite inferior ya determinado, y se realizarán los incrementos pertinentes, sin rebasar los 150 mg/dl de triglicéridos sericos, pero su limite superior será de 2 g/kg/d para NPT Convencional y 3 g/kg/d para NPT Agresivo

Durante la evolución del estudio, se llevara a cabo un "análisis interin" ajustando el valor de p, realizado por el tercer observador quien realizará el análisis estadístico del estudio y servirá de medida de

seguridad, en donde si detecta que los pacientes sometidos al esquema de Nutrición Parenteral Agresiva, presentan mayor incidencia de complicaciones metabólicas, las cuales evolucionan a su fallecimiento, se suspenderá el estudio y se notificará a las autoridades; sin embargo si el tercer observador determina que existe diferencia estadísticamente significativa con la utilización del esquema de Nutrición Parenteral Agresivo, se reportará a las autoridades, sirviendo de esta manera como una medida de eficacia.

* CÁLCULO DE LA MUESTRA:

El tamaño de la muestra fue calculado en base a la diferencia de peso entre el inicio y a los 7 días de utilizado el esquema de Nutrición Parenteral, y el incremento de los niveles séricos de albúmina en una muestra de la población de 25 neonatos menores de 2000 gm, del INP en los que se ha utilizado NPT entre el periodo comprendido de enero a noviembre del 2002; para determinar así la muestra del esquema de Nutrición parenteral Convencional. Mientras que para determinar el tamaño de la muestra del esquema de Nutrición Parenteral Agresivo, se revisó la literatura, donde se contó con la diferencia del peso de los neonatos menores de 2000 gm entre el primer y séptimo día de administración del esquema de Nutrición Parenteral Agresiva, en donde se observó lo siguiente :

Con la utilización del esquema de Nutrición Parenteral Convencional, existió una diferencia de peso de 124 gm en promedio, con una desviación estándar de 200 gm/dl, y a nivel sérico una ganancia de albúmina de 0.57 mg en promedio con una desviación estándar de 0.69 mg/dl.

Mientras que en la literatura se reportó para el esquema de Nutrición Parenteral Agresivo una diferencia de peso de 274 gm en promedio, con una desviación estándar de 9.2 gm, sin contar con parámetros bioquímicos.

Sin embargo se observó, que los neonatos menores a 1200 gm de peso al nacer, presentan un crecimiento proporcional a su tamaño, pero menor en comparación a los mayores de 1200 gm, por lo que sus resultados los analizaron en 2 estratos, menores de 1199 gm y mayores de 1200 a 2000 gm, concluyendo que obtienen la misma ganancia ponderal de peso (44)

Con respecto a los demás parámetros antropométricos, se observó que no existe una diferencia significativa a los 7 días de tratamiento con el Esquema de Nutrición Parenteral, tal es el caso de las variables de talla, circunferencia cefálica y circunferencia media del brazo, por lo cual el tamaño de la muestra se calculó en base al indicador con mayor significado.

De acuerdo a lo comentado previamente, se calculó la muestra donde teniendo un poder de 80 y un intervalo de confianza del 95% para la diferencia de peso entre los 2 tipos de esquema de nutrición parenteral, y para el nivel sérico de incremento de albúmina con un intervalo de confianza del 95% y un margen de error de 0.25 mg, se observó que el tamaño de la muestra corresponde a 30 pacientes por cada grupo. 15 pacientes para el estrato ≤ 1199 gm y 15 pacientes ≥ 1200 gm - 2000 gm por cada tipo de Nutrición Parenteral.

Con respecto a los parámetros bioquímicos, se mantuvo como uno de los principales indicadores, el nivel sérico de albúmina, debido a que esta variable es la que aporta mayor significancia estadística (según lo reportado en la literatura), y el otro indicador de suma importancia son los niveles de creatinina debido a lo obtenido en el análisis que realizamos de nuestros pacientes en el 2002.

En cuanto al indicador de prealbúmina, no se cuenta por el momento con estudios previos, donde se pueda establecer claramente la ganancia de dicho elemento a nivel sérico, mientras que con el

balance nitrogenado, no se cuenta tampoco con registros tanto en la UCIN del INP como en la literatura revisada, valores que nos determinen su ganancia a los 7 días de administrada la Nutrición Parenteral.

* UBICACIÓN DEL ESTUDIO :

Unidad de cuidados intensivos neonatales en el Instituto Nacional de Pediatría de la Ciudad de México.

* VARIABLES DE ESTUDIO:

Independiente:

Nutrición Parenteral Total Agresiva – administración de nutrientes al organismo por ruta distinta del tracto gastrointestinal, donde se utiliza un catéter que se introduce en el sistema circulatorio, cuyas características del contenido de la alimentación se mencionan en el cuadro 1.

Nutrición Parenteral Total Convencional- administración de nutrientes al organismo, por ruta distinta del tracto gastrointestinal, donde se utiliza un catéter que se introduce en el sistema circulatorio, cuyas características del contenido de la alimentación se mencionan en el cuadro 1.

Dependientes:

Crecimiento – proceso complejo producto de la continua interacción de la herencia y el ambiente desde la concepción a la edad adulta por aumento de la masa corporal debido a la multiplicación celular, la cual se puede evaluar con la medición de los siguientes parámetros :

A) + Antropometría: es la medida de las dimensiones físicas del cuerpo humano en diferentes edades y estadios fisiológicos a través de

- peso (medido a través de una balanza electrónica. Expresado en gramos)

- talla (medida a través de cinta métrica metálica desde el vertex hasta el talón, expresado en centímetros)

- perímetro cefálico (medida a través de cinta métrica metálica rodeando la circunferencia cefálica pasando sobre la saliente mayor del occipital, pasando sobre los pabellones auriculares y terminando en la región glabella, expresado en centímetros)

- circunferencia media del brazo (medida a través de cinta métrica metálica, la cual rodea el tercio medio del brazo sin apretar, ni dejar espacio de separación entre la piel y la cinta métrica, expresada en centímetros)

B) + Pruebas bioquímicas de anabolismo proteico: proceso endergónico, donde existen síntesis y reducción de moléculas combustibles para formar sustancias nuevas. Se mide a través de niveles séricos de

- albúmina (proteína sérica que se usa comúnmente como indicador en la valoración del estado proteico, donde demuestra la movilización de depósitos de proteína y energía, expresada en gramos/dl)

- prealbúmina (molécula de transporte de la tirosina y otras proteínas, circula en el plasma, tiene vida media muy corta y su cociente alto de aminoácidos esenciales y no esenciales la hacen una buena medida del estado proteico visceral y de recuperación nutricional. expresada en gramos/dl)

- balance nitrogenado (método de valoración de edo. nutricional donde indica rangos de síntesis proteica o de destrucción) El cual se calcula con la fórmula $BaN = \text{ingesta proteica} / 6.25 - (\text{nitrógeno ureico}) + \text{perdidas insensibles en heces}$.

- creatinina (producto de eliminación de proteínas de la masa muscular, expresada en gm/dl)

* *Tiempo de estudio*: Prospectivo desde enero del 2003 hasta enero del 2004.

* EVALUACIÓN DE LA EFICACIA Y VARIABLES DE SEGURIDAD:

Para mantener la seguridad de nuestra población en estudio se realizarán las siguientes medidas como mecanismos de seguridad para interrumpir el estudio en caso necesario y evitar complicaciones :

Se determinará como:

ÉXITO: aquellos pacientes que presenten una ganancia de peso de 140 gm (con respecto al peso registrado al inicio del tratamiento) a los 7 días de iniciado el tratamiento con el esquema de *Nutrición Parenteral Convencional* y un incremento de 1 mg/dl en los niveles sericos de albúmina (con respecto al nivel sérico registrado al inicio del tratamiento).

Mientras que para el esquema de *Nutrición Parenteral Agresivo* se considera éxito pacientes con un incremento de peso de 200 gm (con respecto al peso registrado al inicio del tratamiento) a los 7 días de tratamiento, y un incremento de 1.5 mg/dl en los niveles sericos de albúmina (con respecto al nivel sérico registrado al inicio del tratamiento).

MEJORÍA: aquellos pacientes que presenten una ganancia de peso entre 1 gm y 139 gm (con respecto al peso registrado al inicio del tratamiento) a los 7 días de iniciado el tratamiento con el esquema de *Nutrición Parenteral Convencional* y un incremento entre 0.1 a 0.9mg/dl en los niveles sericos de albúmina (con respecto al nivel sérico registrado al inicio del tratamiento).

Mientras que para el esquema de *Nutrición Parenteral Agresivo* se considera mejoría en aquellos pacientes con un incremento de peso entre 141 gm a 199 gm (con respecto al peso registrado al inicio del tratamiento) a los 7 días de tratamiento, y un incremento entre 1.1 a 1.4 mg/dl en los niveles sericos de albúmina (con respecto al nivel sérico registrado al inicio del tratamiento).

FRACASO : aquellos pacientes que no presenten ganancia de peso o en su defecto, pérdida de peso (con respecto al peso registrado al inicio del tratamiento) a los 7 días de iniciado el tratamiento con el esquema de *Nutrición Parenteral Convencional* y no presenten incremento en los niveles sericos de albúmina , o en su defecto, pérdida de dicha proteína serica (con respecto al nivel sérico registrado al inicio del tratamiento).

Mientras que para el esquema de *Nutrición Parenteral Agresivo* se considera fracaso aquellos pacientes sin incremento de peso (con respecto al peso registrado al inicio del tratamiento) a los 7 días de tratamiento, o en su defecto pérdida de peso; y sin incremento en los niveles sericos de albúmina (con respecto al nivel sérico registrado al inicio del tratamiento), o en su defecto pérdida de dicha proteína.

De acuerdo a esto, se calculó nuevamente el tamaño de la muestra, con la finalidad de establecer si la muestra calculada con las variables biológicas tiene correlación con las variables de eficacia.

Se observo que en la muestra de la población de 25 neonatos menores de 2000 gm, del INP en los que se ha utilizado NPT entre el periodo comprendido de enero a noviembre del 2002, con respecto al éxito en el peso a 7 días de tratamiento, solo el 30% de la población logro dicho parámetro, mientras que en la literatura se reporta que para la misma variable a 7 días, un éxito del 90%; ante lo cual se calculo que con un poder del 80%, un índice de confiabilidad del 95%, una diferencia del 60%, obtenemos un tamaño de muestra de 26 pacientes por cada grupo, lo cual corresponde con los 30 pacientes calculados con las variables biológicas, por lo cual se corrobora con esto el tamaño de la muestra como suficiente para mostrar valores estadísticamente significativos.

Se considerará falla al tratamiento, cuando aquellos pacientes manejados con el Esquema de Nutrición Parenteral elegido presenten elevación de los niveles séricos de creatinina de 0.5 mg/dl, niveles séricos de transaminasas mayores a 100 ui/l, niveles séricos de triglicéridos mayores a 150 mg/dl, y plaquetopenia inferior a 100 mil plaquetas, y que persistan dichas condiciones a pesar de 24 horas de manejo con cambios necesarios en el aporte del Esquema de Nutrición Parenteral deseado, y por lo tanto, como se considera un riesgo elevado para la salud del paciente, se suspenderá, temporalmente el aporte de Nutrición Parenteral, y se vigilará dichos niveles bioquímicos en los siguientes días, ya que una vez normalizados sus parámetros (creatinina sérica, transaminasas, triglicéridos y plaquetas) se reiniciará la Nutrición Parenteral elegida, siendo registrado la cantidad de suspensiones del esquema para su posterior análisis.

Se calculará el grado de severidad de la enfermedad de base, con la finalidad de agruparlos en 3 categorías (riesgo leve, moderado, severo), para dividir la población en subgrupos; en base a la escala de Score for Neonatal Acute Physiology (SNAP) para así realizar su estudio de forma comparativa según el grado de enfermedad que presentan, para observar sus determinantes se agrega a dicho protocolo la tabla de puntaje. (anexo 3)

* DEFINICIÓN OPERACIONAL DE LAS VARIABLES:

1. NEONATO: entidad biológica de raza humana, cuya edad cronológica es menor a 28 días de vida extrauterina.
2. BAJO PESO AL NACER: se caracteriza a todos aquellos neonatos, cuyo peso al nacer es menor de los 2500 gm (38)
3. NUTRICIÓN PARENTERAL: administración intravenosa de líquidos y nutrientes (carbohidratos, lípidos, proteínas, oligoelementos, vitaminas) que proporcionan energía para llevar a cabo las funciones metabólicas basales del organismo. (39)
4. NUTRICIÓN PARENTERAL TOTAL AGRESIVA: administración intravenosa de líquidos y nutrientes (carbohidratos, lípidos, proteínas, oligoelementos, vitaminas) que proporcionan energía para llevar a cabo las funciones metabólicas basales del organismo, en la que utiliza requerimientos mas elevados de Carbohidratos, lípidos, proteínas e insulina de acuerdo a los niveles sericos de glucosa.
5. NUTRICIÓN PARENTERAL TOTAL CONVENCIONAL: administración intravenosa de líquidos y nutrientes (carbohidratos, lípidos, proteínas, oligoelementos, vitaminas) que proporcionan energía para llevar a cabo las funciones metabólicas basales del organismo, en la que utiliza requerimientos convencionales utilizados en el esquema de Nutrición Parenteral del INP (requerimientos más bajos de carbohidratos, lípidos y proteínas), donde no se utiliza insulina.(9)

6. **ENTEROCOLITIS NECROSANTE:** enfermedad intestinal que afecta suele afectar neonatos pretérmino y que se caracteriza por isquemia, reperfusión, infección y posible necrosis. (40)

7. **SÍNDROME DE DIFICULTAD RESPIRATORIA:** O también conocido como Atelectasia pulmonar difusa o Enfermedad de Membranas hialinas, el cual es aquel proceso patológico en que existe incapacidad para llevar a cabo una adecuada oxigenación a los tejidos, secundario a riego sanguíneo pulmonar disminuido consecutivo a hipoxia y acidosis, y atelectasia alveolar originada por ausencia o disminución del agentes tensoactivo alveolar. (41)

8. **GASTROSQUISIS:** Es un defecto en la pared abdominal que requiere de rápida intervención, ocurre casi de manera exclusiva en recién nacidos de madres menores de 25 años de edad, donde se encuentra dentro del defecto peritoneo y hernia a base de intestino delgado, con implantación adecuada del cordón umbilical. (42)

9. **BRONCODISPLASIA PULMONAR:** Neumopatía crónica caracterizada por cambio de epitelio pseudoestratificado cilíndrico ciliado de la vía aérea baja por epitelio plano estratificado, siendo de esta manera imposible eliminar secreciones producidas por el árbol bronquial, condicionando factor de riesgo para infecciones de repetición. Asociada con recién nacidos prematuros tratados con ventilación mecánica.

10. **SÍNDROME DE INTESTINO CORTO:** aquella entidad clínica caracterizada por desequilibrio hidroelectrolítico y Sx. De mala absorción intestinal secundario a resección intestinal extensa debido a alguna patología de base que condiciona necrosis intestinal, quedando viable solo 15 cm de intestino delgado. (43)

11. **HIPERGLICEMIA:** Se define así a los niveles sericos de glucosa por arriba de 120 mg/dl en un neonato menor a los 1500 gm, mientras que en un menor de 2000 gm, será una determinación de glucosa sanguínea por arriba de 150 mg/dl

* RECURSOS MATERIALES Y HUMANOS:

MATERIALES:

+ **TOMA DE MUESTRAS :** se tomarán muestras sanguíneas de niveles de albúmina, prealbumina, urea urinaria de 3 horas, BUN, cretinina, glucosa, destroxix, bilirubina directa, bilirubina total, triglicéridos, Biometría hemática completa, gasometría, al inicio del estudio para determinar los niveles basales del paciente, y posteriormente al día 3, 5, 7 como mínimo y si continuara con aporte de Nutrición Parenteral se tomaran dichas determinaciones cada tercer día hasta el ultimo día de administración de Nutrición Parenteral, o de acuerdo al criterio del investigador.

El procedimiento de recolección de muestras se realiza de acuerdo a la cantidad convencional de toma sanguínea, a través de microtécnica, sin embargo, si se observa que presenta disminución de los niveles sericos de hemoglobina de forma rápida, relacionada con la toma de productos, se transfundirá al paciente para corregir su hematocrito y llevarlo a parámetros normales para su edad.

En caso de que los resultados bioquímicos muestren alteraciones, se ajustará el aporte nutricio adecuado para dichos eventos, esto será realizado por el personal de Nutrición Parenteral del INP. En caso de que la alteración metabólica sea excesiva, y no pueda compensarse con las modificaciones

rutinarias diarias de la alimentación, se suspenderá el aporte de Nutrición Parenteral y se realizarán las medidas pertinentes para compensar al paciente, y con esto el paciente se excluirá del estudio, pero se le realizará un análisis "intention to treat".

Para el análisis de prealbumina, se tomará una muestra con "microtécnica" y se procesará en el laboratorio de Inmunología, debido a que las características de su procesamiento, requieren técnicas especiales las cuales se realizan en dicho laboratorio.

+ **HIPERGLICEMIA:** Debido a que cada turno, tomará una determinación semicuantitativa de glicemia, se reportará continuamente el estado glicémico del paciente, en caso de que los pacientes lleguen a presentar hiperglicemia, se iniciará infusión de solución denominada como "A" (insulina) calculada a 0.05 ui/kg, con controles de glicemia central cada 4 horas, y esta se modificará de acuerdo a los niveles sericos de glucosa que se obtengan de cada paciente.

Esto con la finalidad de evitar la administración en bolos de insulina, para así lograr niveles sericos de glucosa constantes y evitar variaciones. Esto se realizará en el Esquema de Nutrición Parenteral Agresivo. Mientras que en el Esquema de Nutrición Parenteral Convencional se reducirá el aporte de carbohidratos gradualmente (dosis - respuesta) y se mantendrá en vigilancia con los mismos parámetros bioquímicos; en caso de no lograr compensación de dicho fenómeno, se iniciará infusión de Insulina a las mismas concentraciones, y se reportará la modificación en la hoja de recolección de datos.

+ **AJUSTES DIETETICOS DIARIOS:** al inicio de los esquemas de Nutrición Parenteral, se realizarán con el requerimiento mas bajo determinado por cada tipo de alimentación, y diariamente se realizaran incrementos respectivos en sus aportes, dependiendo de la evolución clínica, metabólica del paciente y al esquema de NPT que se este llevando a cabo.

+ **ESQUEMA DE NUTRICIÓN PARENTERAL:** el cual será preparado y calculado por el personal de Terapia Intensiva y Nutrición Parenteral de acuerdo a los ajustes y requerimientos necesarios para la adecuada homeostasis del paciente, y de acuerdo al tipo de esquema que se le este administrando al neonato

HUMANOS:

Se estandarizará a un primer observador ciego, para la toma de las mediciones de peso, talla, perímetro cefálico y perímetro braquial, quien las realizara en todos los pacientes bajo estudio y vaciará los resultados a la hoja de recolección de datos.

Los análisis de laboratorio serán tomados por personal entrenado ciego, con microtécnica y enviaran dichas muestras a los laboratorios respectivos para su posterior análisis.

Los resultados de laboratorio se presentarán al personal de Terapia Intensiva y Nutrición Parenteral para que realicen los ajustes necesarios a la alimentación parenteral. Todos los resultados (tanto de los parámetros bioquímicos como los antropométricos) se recolectarán por un segundo observador, y las presentará al tercer observador quien registrará como medida de seguridad, realizando el análisis estadístico para determinar la continuación del proyecto.

+ **ANÁLISIS INTERIM Y VIGILANCIA POR TERCER OBSERVADOR :** Durante la evolución del estudio, se llevara a cabo un "análisis interim" ajustando el valor de p, realizado por el tercer observador quien realizará el análisis estadístico del estudio y servirá de medida de seguridad, en donde si detecta que los pacientes sometidos al esquema de Nutrición Parenteral Agresiva, presentan mayor incidencia de complicaciones metabólicas, las cuales evolucionan a su fallecimiento, se suspenderá el estudio y se notificará a las autoridades; sin embargo si el tercer observador determina que existe diferencia

estadísticamente significativa con la utilización del esquema de Nutrición Parenteral Agresivo, se reportará a las autoridades, sirviendo de esta manera como una medida de eficacia.

+ FINANCIAMIENTO :

Dicho estudio se realizará en las instalaciones del Instituto Nacional de Pediatría con la colaboración de los servicios de la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales, Unidad de Terapia Intensiva en la subdivisión de Nutrición Parenteral, el laboratorio de Autoanализador del hospital, el laboratorio de Inmunología para el procesamiento de la muestra de Prealbumina, y con la colaboración por parte del Laboratorio Pisa quien aportará el reactivo necesario para la medición de Prealbumina.

* ANÁLISIS ESTADÍSTICO :

Se realizará un análisis univariado por medio de pruebas de tendencia central para conocer las características de la muestra estudiada, y para establecer el tipo de distribución de cada variable; tratándose de variables numéricas continuas se realizará medición de media y desviación estándar.

En el caso de que variables a medir no tengan una distribución con tendencia a la normalidad se estimará el valor mínimo y el valor máximo, y se calculará la mediana.

Se realizará una comparación de las medias de los indicadores antropométricos como son el peso, talla, perímetro cefálico, circunferencia media del brazo, y de los indicadores bioquímicos como son los niveles séricos de albúmina, prealbumina, creatinina y el valor del balance nitrogenado entre el grupo A y el grupo B; si la distribución de las variables es normal se compararán por medio de una prueba de "ANOVA" de múltiples vías, en caso de que la distribución de las variables no tienda hacia la normalidad se realizará la comparación mediante la prueba No Paramétrica de Kruskal-Wallis para establecer las diferencias entre ambos grupos.

El seguimiento de la sobrevida de los pacientes se analizará mediante la Prueba de Kaplan-Maller, y se realizará un ajuste con prueba de Cox para conocer que factores influyeron en la sobrevida del paciente, incluyendo el tipo de alimentación parenteral que recibieron, con la finalidad de determinar si el tipo de esquema de Nutrición Parenteral modificó su sobrevida.

A la mitad de la muestra calculada (que se espera a los 6 meses de iniciado el estudio), se realizará un análisis "interin", para conocer si existen diferencias significativas entre los 2 grupos, y evaluar si el estudio debe continuar o no. El valor de $\alpha = 0.25$ debido a que la muestra es menor a la calculada.

ADD : El comité externo o tercer observador será fungido por el Dr. Alberto Olaya con la función de "observar y evaluar" la eficacia de los tratamientos en estudio periódicamente, que cumple con el aspecto ético en el caso de tratamientos innovadores, de garantizar la seguridad e integridad de los participantes (neonatos) en el estudio y ante la eventualidad de encontrar una clara diferencia en la eficacia entre los tratamientos, interrumpir anticipadamente el estudio y publicar los hallazgos. (45)

La Dra. Rocío Castillo, se encuentra como colaboradora de dicho proyecto, debido a que ella está colaborando con la formación del diseño del estudio, pero debido a que conoce la finalidad del estudio, y la metodología, se vuelve un candidato no ciego, lo cual resta validez al estudio y sesgaría los resultados

* RESULTADOS PRELIMINARES :

Se comenzó a recolectar información sobre los pacientes y obtención de muestras desde el mes de marzo del presente año, en donde hasta el momento se han incluido al estudio únicamente 9 pacientes que han reunido los criterios necesarios para ingreso al estudio.

Hasta el momento existen 5 pacientes a los que se les administró el esquema de Nutrición Parenteral Número 1 y 4 pacientes que se alimentaron con el esquema de Nutrición Parenteral Numero 2.. Se han registrado 3 pacientes menores de 1199 gm al nacer, y 6 pacientes con peso por arriba de 1200 gm pero menores de 2000 gm al nacer. Todos con su respectiva hoja de consentimiento informado.

Con respecto al grupo al que se le administró el esquema de Alimentación Parenteral número 1 :

- 3 pacientes se ingresaron a la UCIN del INP con el diagnóstico de Enfermedad de Membrana Hialina.
- 1 paciente se ingreso a la UCIN del INP con dx. De Atresia Duodenal.
- 1 pacientes se ingreso a la UCIN del INP con Dificultad respiratoria que evoluciono a Bronconeumonía.

A su ingreso se reportaron con un riesgo de acuerdo a la escala del SNAP: 4 pacientes con riesgo severo, y un paciente con riesgo moderado; y todos al final del tratamiento se egresaron con un riesgo leve de acuerdo a la escala del SNAP.

De estos pacientes, uno se complicó con desarrollo de sepsis neonatal, quien evolucionó satisfactoriamente en el servicio de infectología con tratamiento antibiótico.

No se han reportado fallecimientos en dicho grupo; un paciente evolucionó a la Insuficiencia Renal, con 2 fallas al tratamiento con el esquema de Nutrición Parenteral, quien recibió manejo y se mantiene en vigilancia por la consulta externa.

Con respecto al grupo al que se le administró el esquema de Alimentación Parenteral número 2 :

- 2 pacientes se ingresaron a la UCIN del INP con dx. de Atresia Esofágica tipo 3, de los cuales, uno de ellos tenía otras malformaciones asociadas (Sx. De Vacter).
- 1 paciente se ingresó a la UCIN del INP por dificultad respiratoria e hiperleucocitosis.
- 1 paciente se ingresó por retraso en el crecimiento intrauterino.

A su ingreso se reportaron con un riesgo de acuerdo a la escala del SNAP: 3 pacientes con riesgo moderado, y un paciente con riesgo leve; y al final del tratamiento se egresaron con un riesgo leve de acuerdo a la escala del SNAP.

De estos pacientes, uno se complicó con desarrollo de Insuficiencia Renal, asociado a un Sx. de Barter Neonatal, a quien se le dio manejo para su padecimiento de base., y otro paciente que evolucionó a sepsis neonatal, el cual presento mejoría con tratamiento antibiótico y una estancia hospitalaria de 43 días.

Se reportó un fallecimiento en dicho grupo; de un paciente evolucionó a la Insuficiencia respiratoria, requiriendo de ventilación mecánica, choque séptico, y presentando el deceso a los 15 días de vida. Un paciente de este grupo, presentó hiperglicemia, con valores por arriba de 189 mg/dl, el cual corrigió espontáneamente.

Actualmente 2 pacientes se encuentran en la UCIN, en el área destinada para crecimiento y desarrollo sin ninguna complicación, en espera de lograr un peso adecuado y control de temperatura para que puedan ser egresados a su domicilio.

Por el momento ya contamos con 42 muestras congeladas para medición de prealbúmina sérica en el laboratorio de Inmunología en espera de ser procesadas una vez que se obtengan los reactivos necesarios para su proceso en el mismo laboratorio por la Química Gloria Medina.

Debido a que hasta el momento, solo contamos con 9 pacientes :

- 2 pacientes de menos de 1199 gm al nacer con NPT numero 1.
- 1 paciente de menos de 1199 gm al nacer con NPT numero 2.
- 3 pacientes con peso menor a 1200 gm al nacer con NPT numero 1.
- 3 pacientes con peso mayor a 1200 gm al nacer con NPT numero 2.

Con esto no se puede desarrollar un análisis estadístico significativo, debido a que todavía no se cuenta con la cantidad mínima de pacientes de la muestra calculada para poder realizar sus procesamientos matemáticos, ya que las poblaciones todavía son muy heterogéneas, motivo por el cual, se muestra este avance como reporte preliminar (sugerido por el Comité Académico) para así poder presentar dicho protocolo como trabajo de tesis.

El tercer observador se encuentra enterado hasta el momento de lo sucedido, ya posee los resultados obtenidos de los 9 pacientes en una base de datos, quien lleva vigilancia de su estado clínico y comportamiento de la población.

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA-SERVICIO DE NEONATOLOGÍA

CARTA DE CONSENTIMIENTO BAJO INFORMACIÓN.

Por este medio y con apoyo en lo previsto en la Ley General de Salud, en el reglamento de la ley General de Salud en Materia de prestación de Servicios de Atención Médica, y de acuerdo a la declaración de Helsinki, Adoptada por la 18ª deg; Asamblea Médica Mundial (Helsinki, 1964), revisada por la 29ª deg; Asamblea Médica Mundial (Tokio, 1975) y enmendada por la 35ª deg; Asamblea Médica Mundial (Venecia, 1983) y la 41ª deg; Asamblea Médica Mundial (Hong Kong, 1989) en este acto otorgo el consentimiento como padre, madre o tutor, directamente responsable del cuidado y atención del paciente, a la inclusión de un estudio, realizado en la UCIN del INP, llamado "ENSAYO CLINICO CONTROLADO ALEATORIZADO TRIPLE CIEGO, ENTRE LA ADMINISTRACIÓN DE NUTRICION PARENTERAL CONVENCIONAL VERSUS NUTRICION PARENTERAL AGRESIVA EN NEONATOS DE BAJO PESO AL NACER"

Dicho estudio consiste en la utilización de un Esquema de Nutrición Parenteral, el cual se ha documentado que puede ayudar a los neonatos de bajo peso al nacer a mejorar su estado nutricional más rápido, y a disminuir su estancia hospitalaria en comparación de los esquemas de Nutrición Parenteral con los que se cuenta actualmente.

En donde los doctores a través de un tubo colocado en el interior de una vena (catéter), con el cual se administrará los nutrientes necesarios y en vigilancia continua al cuidado del paciente, ya que pueden existir complicaciones propias del procedimiento como son las infecciones del catéter, elevación del azúcar en la sangre, aumento de la acidez de la sangre, entre otros, los cuales ante su presencia serán atendidos de la manera pertinente para así mantener en las mejores condiciones al paciente.

Estoy enterado y acepto que tal procedimiento forma parte del manejo que mi paciente requiere y de los beneficios que con ellos se pretende lograr, del mismo modo estoy consciente y se me ha explicado el procedimiento a realizar.

Al firmar esta carta hago constar que he sido informado de los riesgos que corre el paciente en virtud de estado clínico actual, la naturaleza de su enfermedad y el procedimiento al que será sometido, y que en caso de complicaciones derivadas de factores propios de la enfermedad del paciente, como factores externos que pueden modificar el estado de salud de mi paciente, así como situaciones de urgencia que pueden presentarse en cualquier momento durante y posterior al manejo del paciente y que no son previsibles; ante lo cual autorizo al personal de la Institución para que actúe con libertad prescriptiva bajo los principios científicos y éticos que orientan la práctica médica.

En caso de no aceptar que se realice dicho estudio, esto no modificará en forma alguna el tratamiento que se realice al paciente, ya que se llevan a cabo todas las medidas necesarias para lograr la recuperación de mi paciente en las mejores condiciones posibles.

Se otorga el presente Consentimiento Bajo Información en la Ciudad de México, Distrito Federal a los _____ días del mes de _____ del año _____

Nombre completo: _____

Dirección: _____

Parentesco: _____

Firma _____

Nombre y firma de testigo: _____

Nombre y firma de testigo: _____

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS.

Nombre : _____ número asignado : _____

Número de registro: _____ género: _____ edad gestacional: _____ DVEU: _____

Fecha de ingreso : _____ fecha de inicio de protocolo : _____

Diagnóstico: _____

VALORES ANTROPOMÉTRICOS :

INDICADOR	NACIMIENTO	DIA 0	DIA 3	DIA 5	DIA 7	DS	FIN AP
PESO (gm)							
LONGITUD (cm)							
PERÍMETRO CEFÁLICO (cm)							
C. MEDIA BRAZO (cm)							

VALORES BIOQUÍMICOS :

INDICADOR	DIA 0	DIA 3	DIA 5	DIA 7	DS	FIN AP
ALBÚMINA (mg/dl)		*	*	*		
PREALBUMINA			*			
BALANCE N	*		*			
BUN		*	*			
CREATININA						
GLUCOSA						
BILIS TOTALES						
BILIS DIRECTA	*	*	*			
BILIS INDIRECTA	*	*	*			
TRIGLICÉRIDOS	*					
LEUCOCITOS	*	*	*	*		
LINFOCITOS		*	*	*		
PLAQUETAS	*	*	*	*		
HEMATOCRITO	*					
PH		*		*		
HCO ₃		*		*		

* no es necesaria su determinación en ese momento

SNAP (Score for Neonatal Acute Physiology):

puntos _____ grado : _____

APORTE DE NUTRICION PARENTERAL : duración : _____

Día	Proteínas (g/kg)	COH (mg/kg/min)	Lípidos (g/kg)	kcal/kg	MVI (ml/d)	OE (ml/d)	INSULINA (u/kg)
0							
1							
2							
3							
4							
5							
6							
7							
8							
9							
10							
DS							

Observaciones:

CAUSA DE FALLECIMIENTO. _____

DÍAS DE VIDA AL FALLECIMIENTO. _____

NÚMERO DE FALLAS DEL ESQUEMA DE NPT. _____

CAUSA DE LA(S) FALLA(S) : _____

* CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES :

+ El estudio se pretende iniciar en enero del 2003, y terminar el estudio en enero del 2004.

Enero 2003	<p>Publicación del protocolo de investigación a los integrantes del servicio de neonatología, los parámetros a seguir con respeto a la toma de muestras y días respectivos en que deben seguirse para cumplir con el protocolo.</p> <p>Se otorgan las hojas de consentimiento informado al personal de neonatología</p> <p>Se publicara la forma en la que se administrará insulina (en caso de ser necesaria) para corregir la hiperglicemia y los tiempos en que debe tomarse los controles glucémicos de los pacientes.</p> <p>Se iniciará el estudio admitiendo a los pacientes que cumplan con los criterios de inclusión al estudio</p>
Junio 2003	<p>Se realizara el primer corte estadístico, donde se le proporcionaran al tercer observador los resultados recopilados hasta el momento</p> <p>Se continuara anexando pacientes al estudio</p> <p>Se analizan los resultados del análisis estadístico del tercer observador</p> <p>Se publicará a las autoridades sobre el avance del estudio y los resultados obtenidos hasta el momento</p>
Diciembre 2003	<p>Se realizara el segundo corte estadístico, donde se le proporcionaran al tercer observador los resultados recopilados hasta el momento</p> <p>Se continuara anexando pacientes al estudio</p> <p>Se analizan los resultados del análisis estadístico del tercer observador</p> <p>Se publicará a las autoridades sobre el avance del estudio y los resultados obtenidos hasta el momento</p>
Enero 2004	<p>Se suspenderá el estudio para informar a las autoridades sobre el avance obtenido</p> <p>Se escribe estudio como trabajo de publicación científica.</p> <p>Se presenta trabajo terminado como trabajo de tesis de fin de curso de residencia de Pediatría Médica</p>
Febrero 2004	<p>Se presenta trabajo a las autoridades respectivas y se presenta en editorial para su respectiva publicación</p>
Marzo 2004	<p>Publicación de artículo de investigación.</p>

Anexo 1. Cuadro de aportes entre NPA y NPC :

NP. Convencional (grupo 1) _____ NP. Agresiva (grupo 2)

-APORTE HÍDRICO

	80 hasta 150 ml/kg/d	80 hasta 150 ml/kg/d
con incrementos	10 ml/kg/d	10 ml/kg/d

Nota : requerimientos según edad.

- PROTEÍNAS

	iniciar con 2 g/kg/d	iniciar con 3 g/kg/d
	hasta 3 g/kg/d	hasta 4 g/kg/d
con incrementos	0.5 g/kg/d	0.5 g/kg/d

Nota : debe estar regulado sus incrementos de acuerdo a los niveles basales de BUN, creatinina sérica, prealbúmina, y posteriormente sus incrementos c/24 hrs.

- LÍPIDOS

	iniciar 0.5 g/kg/d	iniciar 1 g/kg/d
	hasta 3 g/kg/d	hasta 3 g/kg/d
con incrementos	0.25 - 0.5 g/kg/d	0.25 - 0.5 g/kg/d

de acuerdo a tolerancia

- CARBOHIDRATOS

Iniciar con el mismo aporte de mg/kg/min en que se mantengan niveles sanguíneos normales (55 mg/dl como mínimo hasta 120 mg/dl)

2 hasta 12 mg/kg/min	6 hasta 15 mg/kg/min
sin uso de insulina	insulina 0.05-0.1 u/kg/hr

Nota: Mantener una relación N2- calorías no proteicas de 1:60

Anexo 1. Requerimientos Basales

NP. Convencional (grupo 1)

NP. Agresiva (grupo 2)

- ELECTROLITOS

Na	2- 5 mEq/kg/d	2 - 4 mEq/kg/d
K	2- 3 mEq/kg/d	2 - 3 mEq/kg/d
Cl	0.5 - 3 mEq/kg/d	2 - 6 mEq/kg/d
Ca	2 ml/kg/d	2 ml/kg/d

- MINERALES

P	1 mEq/kg/d	1 mEq/kg/d
Mg.	0.25 - 0.5 mEq/kg/d	0.5 mEq/kg/d

- OLIGOELEMENTOS

Zinc	300 - 600 mcg/kg/d	300 - 600 mcg/kg/d
Cobre	20 mcg/kg/d	20 mcg/kg/d
Cromo	0.14 mcg/kg/d	0.14 mcg/kg/d
Selenio	3 mcg/kg/d	3 mcg/kg/d

- VITAMINAS

Vitamina A	222-233 ui/kg	222-233 ui/kg
Vitamina E	0.5- 0.66 ui/kg	0.5-0.66 ui/kg
Vitamina D	44 - 66 ui/kg	66 ui/kg
Vitamina K	15 - 20 ui/kg	15 - 20 ui/kg
Ac. Ascórbico	35 mg/d	35 mg/d
Tiamina	0.05 mg/kg	0.05 mg/kg
Riboflavina	0.07 mg/kg	0.07 mg/kg
Niacina	0.8 - 0.9 mg/kg	0.8 - 0.9 mg/kg
Piridoxina	0.04 - 0.05 mg/kg	0.04 - 0.05 mg/kg
Folatos	6 - 8 mcg/kg	6 - 8 mcg/kg
Vitamina B12	0.03 - 0.04 mcg/kg	0-03 - 0.04 mcg/kg
Ac. Pantoténico	2 - 3 mg/kg	2 - 3 mg/kg
Biotina	20 mcg/kg	20 mcg/kg.

Anexo 2. TABLA ALEATORIA DE ASIGNACIÓN DE PACIENTES:

Grupo 1 (NP Convencional) Grupo 2 (NP Agresiva)
 PACIENTES MENORES DE 1199 gm AL NACER

2	1
3	5
4	6
10	7
<u>12</u>	<u>8 bloque 1</u>
15	9
16	11
17	13
20	14
<u>22</u>	<u>18 bloque 2</u>
23	19
27	22
29	24
30	25
<u>28</u>	<u>26 bloque 3</u>

PACIENTES MAYORES DE 1200 gm AL NACER

33	31
38	32
39	34
41	35
<u>42</u>	<u>36 bloque 4</u>
44	37
45	40
46	43
50	47
<u>51</u>	<u>48 bloque 5</u>
53	49
54	52
56	55
59	57
<u>60</u>	<u>58 bloque 6</u>

Anexo 3. Score for Neonatal Acute Physiology (SNAP) :

	1 punto	3 puntos	5 puntos
Presión arterial máxima (mm Hg.)	66-80	81-100	> 100
Presión arterial mínima (mm Hg.)	30-35	20-29	< 20
Frecuencia cardíaca máxima minuto	180-200	201-250	> 250
Frecuencia cardíaca mínima minuto	80-90	40-79	< 40
Frecuencia respiratoria minuto	60-100	> 100	
temperatura (°F)	95-96	92-94.9	< 92
PaO ₂ (mm Hg)	50-65	30-50	< 30
Índice de Kirby	2.5-3.5	0.3-2.49	< 0.3
PaCO ₂ (mm Hg)	50-65	66-90	> 90
FiO ₂	0.07-0.20	0.21-0.40	> 0.40
Hematocrito máximo (%)	66-70	> 70	
Hematocrito mínimo (%)	30-35	20-29	< 20
Leucocitos (μL)	2 0 - 5 0	< 2 0	
Relación bandas: neutrófilos	> 0.21		
Cuenta de neutrófilos absolutos (porcentaje neutrófilos * leucos)	500-999	< 500	
plaquetas (μL)	30 0 - 100 0	< 30 0	
BUN (mg/dL)	40-80	> 80	
Creatinina (mg/dL)	1.2-2.4	2.5-4.0	> 4.0
Excreción urinaria (ml/kg/h)	0.5-0.9	0.1-0.49	< 0.1
Bilirrubina indirecta (mg/dl) si tiene peso al nacer > 2 Kg.	15-20	> 20	
Bilirrubina indirecta (mg/dL/kg) si tiene peso al nacer ≤ 2 Kg.	5-10	> 10	
Bilirrubina directa (mg/dL)	≥ 2.0		
Sodio sérico máximo (mEq/L)	150-160	161-180	> 180

Sodio sérico mínimo (mEq/L)	120-130	< 120	
Potasio sérico máximo (mEq/L)	6.6-7.5	7.6-9.0	> 9.0
Potasio sérico mínimo (mEq/L)	2.0-2.9	< 2.0	
Calcio total máximo (mg/dL)	≥ 12		
Calcio total mínimo (mg/dL)	5.0-6.9	< 5.0	
Calcio ionizado máximo (mg/dL)	≥ 1.4		
Calcio ionizado mínimo (mg/dL)	0.8-1.0	< 0.8	
Glucosa sérica máxima (mg/dL)	150-250	≥ 250	
Glucosa sérica mínima (mg/dL)	30-40	< 30	
Bicarbonato sérico máximo (mEq/L)	≥ 33		
Bicarbonato sérico mínimo (mEq/L)	11-15	≤ 10	
pH sérico	7.20-7.30	7.10-7.19	< 7.10
convulsiones	única	múltiples	
Apnea	Responde a estímulos	Sin respuesta a la estimulación	completa
stool guiac	Positivo		

INTERPRETACION :

- (0 a 29 ptos.) riesgo severo
- (30 a 33 ptos.) riesgo moderado
- (34 a 103 ptos.) riesgo leve.

* Referencias Bibliográficas:

1. Márquez, M; Fonseca, E; Aguilar, V. "Nutrición parenteral en el recién nacido", *Nutr Clin* 1999; 2(3):158-66.
2. Robles GJ, "Desnutrición en el paciente críticamente enfermo en nutrición en el paciente críticamente enfermo"; MC Graw Hill Interamericana, 1996, México:294-322.
3. Mora R; "Soporte Nutricional especial", Medica Internacional, 2ed. Bogotá 1999.; 129-135.
4. A.S.P.E.N.; "Guidelines for the use of parenteral and enteral nutrition in adult and pediatric patients"; *JPEN* 2002,26(1):110-115.
5. Whaling, T; et al; "The effects of illness on neonatal metabolism and nutritional management", *Clin. Per* 1995;22(1):77-97.
6. Casanueva E, et al;"Nutriología Medica", Ed. Panamericana, México 1995:324-325.
7. De la Vega, C; Candelas, B; Piña, N;"Nutrición parenteral en el niño prematuro de extremadamente bajo peso (<1000g)"; *Acta Pediatr Mex* 1999;20(1):50-4
8. Heller, R, et al;"Nutrición"; *Temas de Pediatría, Asociación Mexicana de Pediatría, ED. Interamericana, México 1996, pp. 218-219.*
9. Heller, R, et al;"Nutrición"; *Temas de Pediatría, Asociación Mexicana de Pediatría, ED. Interamericana, México 1996, pp. 219-227*
10. Wesley JR, "Efficacy and safety of total parenteral nutrition in pediatric patient", *Mayo Clin Proc* 1992;5(6):675.
11. William CH, Gomez M; "Total Parental nutrition in necrotizing enterocolitis"; *Clin Perinat* 1994,21(2):389-409.
12. Becker R, Gatango J, et. Al; "Reduced serum amino acid concentration in infants with necrotizing enterocolitis" *J. in Ped* 2001;137:785-793.
13. Heird WC.; "The importance of early nutritional management of low-birthweight infants." *Ped Rev* 1999, sep 20(9):43-44.
14. Kerner JA, et al; "Monitoring intravenous fat emulsions in neonates with the fatty acid/serum albumin molar ratio", *JPEN* 1981;5(6):517-518.
15. Wretling A; "Development of fat emulsions", *JPEN* 1981;5(83):230-235.
16. Wilson D, et al; "Randomizes controlled trial of an aggressive nutritional regimen in sick very low birthweight infant" , *Arch Dis Child* 1997,77:4-11.
17. Collins J, et al, "A controlled trial insulin infusion and parenteral nutrition in extremely low birth wight infants with glucose intolerance", *J of Ped* 1991,118(6)921-927.
18. Anderson GF, Steinberg, Et al, "'DRGs and specialized nutritional support: The need for reform" *J parenter Enter Nutr* 10:3,1996.
19. Hill A "Body composition research: Implications for the practice of clinical nutrition" *J Parenter Enter Nutr* 16:197,1992
20. Howard L, et al "Medical effectiveness of home parenteral nutrition support as judged by four years of North American Registry data" *J Parenter Enter Nutr* 15:384,1991
21. Kennedy, C, Caldwell C; "Developmental considerations in neonatal TPN in clinical Nutrition" Saunders Company, Phil, EU. 1986;2
22. Wilmore DW, Dudrick SJ.; "Growth and development of an infant receiving all nutrients exclusively by vein", *JAMA* 1998, March 203(3):135-137.
23. Thureen PJ; "Early aggressive nutrition in the neonate" *Ped Rev* 1999;20(9):45-55.
24. Sepúlveda M; "Soporte nutricional en el niño con estrés metabólico" , *IATREIA* 1999 ;12(4):56-65
25. Barton RG.; "Nutrition support in critical illness", *NCP* 1994;9:127-139.
26. Wilson D, et al; "Randomizes controlled trial of an aggressive nutritional regimen in sick very low birthweight infant" , *Arch Dis Child* 1997,77:4-11.

27. Binder N, et al; "Insulin infusion with parenteral nutrition in extremely low birth weight infant with hyperglycemia", *J of Ped* 1989;114(2)273-280.
28. Heird W; "The importance of early nutritional management of low-birthweight infants" *Ped in Rev*, 1999;20(9):43-44.
29. Parkman WC; "Pediatric parenteral nutrition support in Pediatric Manual of clinical Dietetics", American Dietetic Association, EU 1998, 146-156.
30. Ernst Ham, et al; "Metabolic balance studies in premature infants", *Clin in Per*, 1995;22(1):177-193.
31. McIntosh N, et al; "A new aminoacid preparation for low birthweight infants", *Intensive Therapy and Clin Monitoring*, sep 1990;5:175-184.
32. McIntosh N, et al; "A clinical trial of two parenteral nutrition solution in neonates", *Arch of Disease in Childhood* 1990;65:692-699.
33. Hendricks K, et al; "Manual de Nutrición Pediátrica" 3 ed. Masson 2000:113-151.
34. Kaalhan S, Iben S, "Metabolismo de proteínas en lactante con peso extremadamente bajo al nacer" *Clin Per* 2000,1999;20(2)113-115.
35. Thureen P, Hay W; "Nutrición intravenosa y crecimiento postnatal del lactante con peso extremadamente bajo al nacer" *Clin Per* 2000,1999;23(1)97-109.
36. Benjamin D; "Laboratory test and nutritional assessment" *Ped Clin of N. America* 1989;36(1)139-161.
37. Spiekerman A; "Proteins used in nutritional assessment", *Clinics in Laboratory Medicine* 1999; 13(2)353-369
38. Cloherty, J, et al; "Manual de cuidados intensivos neonatales", Ed Masson, Barcelona, España 1999, pp 45.
39. Cloherty, J, et al; "Manual de cuidados intensivos neonatales", Ed Masson, Barcelona, España 1999, pp 141.
40. Wyllie, R, et al; "Gastroenterología Pediátrica"; Ed. Mc. Graw Hill, México 1995, pp 159.
41. Jasso ,L; et al; "Neonatología Práctica"; Ed. Manual Moderno, México 1998, pp 315
42. Jasso ,L; et al; "Neonatología Práctica"; Ed. Manual Moderno, México 1998, pp 383
43. Cloherty, J, et al; "Manual de cuidados intensivos neonatales", Ed Masson, Barcelona, España 1999, pp 153
44. Wilson, D; et al; "Randomized controlled trial of an aggressive nutritional regimen in sick very low birthweight infants", *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 1997;77(4-11)
45. Calva, J; et al; "Estudios clínicos experimentales"; *Salud Publica de México* 2000;42;4(349-358).
46. Gray JE Richardson DK et al. "Score for Neonatal Acute Physiology (SNAP)". *Ped Research*. 1992; 31: 249A.