

11249



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO**  
**INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGIA**

12

**INCIDENCIA DE COLESTASIS NEONATAL**  
**ASOCIADA A NUTRICION PARENTERAL**  
**EN UN HOSPITAL DE**  
**TERCER NIVEL**

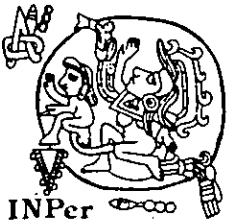
123A

**T E S I S**  
PARA OBTENER EL TITULO DE  
**ESPECIALISTA EN:**  
**NEONATOLOGIA**  
**P R E S E N T A :**  
**DR. ALBERTO HERNANDEZ VALLE**



300107

**TUTOR: DRA. SILVIA ROMERO MALDONADO**



**MEXICO, D.F.**

**200**

**INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGIA**





Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

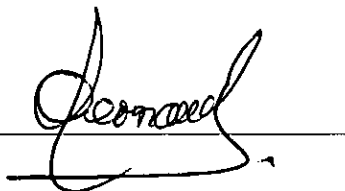
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

---

JEFE DEL CURSO DE ESPECIALIZACION  
DE NEONATOLOGIA.

DR. LUIS ALBERTO FERNÁNDEZ CARROCERA




ASESOR DE TESIS:

DRA. SILVIA ROMERO MALDONADO



m



SUBDIVISION DE ESPECIALIZACION  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
FACULTAD DE MEDICINA  
U. N. A. M.

---

---

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO**

---

---

**INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGIA**

**INCIDENCIA DE COLESTASIS NEONATAL ASOCIADA A  
NUTRICION PARENTERAL EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL.**

**TESIS**

**PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA EN:**

**NEONATOLOGÍA**

**PRESENTA**

**DR. ALBERTO HERNÁNDEZ VALLE.**

**TUTOR:**

**DRA. SILVIA ROMERO MALDONADO**

---

## **AGRADECIMIENTOS**

A mi esposa ISAURA que en todo momento me ha brindado su amor, comprensión, apoyo y entrega incondicional para que fuera posible la realización de este trabajo, y mi formación como Neonatólogo. Mil gracias por todo lo que eres y significas para mí.

A mis hijos ALBERTO y AURA SOFIA que con sus risas y sus muestras de cariño me dieron la felicidad y fuerza suficiente para salir adelante y de convertir aquellos ratos de preocupación en momentos de gran felicidad.

A mis padres ERASMO e HILDA que siempre me han brindado su apoyo y cariño.

A toda mi familia que me rodea y que me ha brindado su amistad.

A la Dra. SILVIA ROMERO por su profesionalismo, asesoramiento, dedicación y apoyo para la elaboración de este trabajo.

A mi gran amigo el Dr. MANUEL VELASCO PASILLAS por su apoyo y confianza , siendo una parte importante en mi formación como Neonatólogo.

A mis compañeros por entregarme su amistad y apoyo.

A todos los niños que son el motivo de nuestra superación, entrega y que son nuestra razón de ser.

## RESUMEN

Mediante un estudio retrospectivo, longitudinal, observacional, descriptivo, se analizaron a 33 recién nacidos aquellos pacientes recién nacidos que ingresaron a la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales y a la Unidad de Cuidados intermedios del recién nacido por alguna patología específica y en el periodo comprendido del 1° de Enero del 2000 al 31° de Octubre del 2001 y que recibieron nutrición parenteral y que durante su estancia hospitalaria y que en su monitorización clínica y por estudios de laboratorio desarrollaron colestasis, tomándose como colestasis el aumento de bilirrubina directa de más del 20% se determinó la incidencia de colestasis en el Instituto Nacional de Perinatología y se analizó la incidencia de colestasis relacionada a Nutrición Parenteral, se analizaron las variables que hallan tenido más relación con el desarrollo de colestasis, posteriormente con los resultados obtenidos se analizaron las causas directas relacionadas con colestasis, se concluyó las medidas preventivas para evitar colestasis relacionada a nutrición parenteral.

En el estudio se concluyó que lo reportado en este estudio es similar a lo reportado en la literatura, y se demostró que las variables que tuvieron mayor relación con colestasis fue los días de ayuno, los días de nutrición parenteral y la sepsis, tanto con germen aislado y sin germen aislado, en cuanto a la administración de proteínas, lípidos y carbohidratos administrados, el promedio es similar a los reportado en la literatura, además se pudo concluir que se pueden tomar nuevas formas de monitorización de los pacientes que reciben nutrición parenteral y el uso de la nutrición parenteral adecuado para evitar al máximo complicaciones.

## INDICE

INTRODUCCIÓN.....	1
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	17
JUSTIFICACIÓN.....	18
OBJETIVOS.....	19
MATERIAL Y METODO.....	20
CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y DE EXCLUSIÓN.....	21
ASPECTOS ETICOS.....	22
RESULTADOS.....	23-26
DISCUSIÓN.....	27
CONCLUSIONES.....	28
BIBLIOGRAFÍA.....	29-31
ANEXOS.....	32-42

---

## INTRODUCCIÓN

### MARCO TEORICO.

#### NUTRICION PARENTERAL

Desde la primera descripción en 1944 de la aplicación con éxito de la nutrición parenteral total (NPT) en un lactante<sup>1</sup>, se han realizado grandes progresos en la tecnología de las fuentes energéticas y los nutrientes utilizados en la NPT. Notables avances se aportaron a estas soluciones a mediados de la década de los 60's, tras las experiencias preliminares de Dudrick y cols, que solventaron el problema de aportar nutrientes en cantidad adecuada sin provocar una sobrecarga hidroelectrolítica, primero en cachorros de perro y después en un lactante<sup>2</sup>.

La NPT ha puesto una revolución en el tratamiento de cierto número de estados patológicos asociados a diversas necesidades metabólicas, ligadas a una incapacidad de ingestión de los nutrientes en cantidad suficiente o a una tolerancia extremadamente limitada de la nutrición enteral<sup>3</sup>. Esto ha sido posible gracias a los progresos realizados en los análisis de las necesidades nutricionales y a la puesta a punto de regímenes adaptados a situaciones específicas<sup>4</sup>. Las técnicas de la NPT han sido mejoradas a continuación con el fin de aportar nutrientes necesarios para proporcionar al enfermo la sensación de saciedad, garantizar un aporte nutricional normal en el adulto y permitir una recuperación pondo-estatural en los niños que necesitan una NPT prolongada<sup>5</sup>.

El fácil acceso a la NPT es una herramienta poderosa para promover un crecimiento y un desarrollo normales y conduce a la tentación de utilizarla universalmente. Sin embargo, debe reservarse a aquellos pacientes en los que las funciones del tubo digestivo sean limitadas o imposibles, ya que su uso no es inocuo por que existen complicaciones y son de varios tipos: 1) técnicas, las más frecuentes con relación a la inserción del catéter; 2) infecciosas; 3) metabólicas; 4) óseas; 5) nutricionales; y 6) hepatobiliares<sup>6</sup>.

#### NUTRICION PARENTERAL Y DISFUNCION HEPATOBILIAR.

La nutrición parenteral total se ha convertido en un instrumento vital en el arsenal de la neonatología moderna. Los neonatos más pequeños críticamente enfermos que sobreviven y requieren apoyo nutricional prolongado. Esta terapéutica es indudablemente salvadora de vidas en muchos casos; presenta complicaciones como, metabólicas y mecánicas. En gran parte, éstas han sido motivo de mejoras en técnicas y tecnología. **La colestasis relacionada con la nutrición parenteral**



total, continua siendo una de las complicaciones más comunes y, de hecho, constituye un factor limitante en el uso de este recurso. Sólo las complicaciones relacionadas con el catéter exceden a la colestasis relacionada con la nutrición parenteral como razón para la suspensión del tratamiento<sup>6</sup>.

En 1971, Peden<sup>7</sup> describió a un prematuro que había recibido nutrición parenteral hasta su muerte a la edad de 71 días. En la autopsia, se notaron cirrosis así como una proliferación prominente de los conductos biliares con colestasis. Subsecuentemente, comunicaciones de diversas instituciones confirmaron la concurrencia de nutrición parenteral y la colestasis<sup>8,9,10</sup>. Touloukin y Seashore (1975) describieron la ocurrencia de colestasis en ocho de 19 neonatos que habían recibido nutrición parenteral; 7 de los 8 fueron prematuros<sup>10</sup>. En 62 neonatos estudiados por Beale y colaboradores, la frecuencia de colestasis fue de 50% en los neonatos con peso al nacer menor de 1000g y 18% en aquellos con peso entre 1000 y 1500 g. Sólo 7 % de los casos con peso entre 1500 y 2000 g desarrolló colestasis<sup>9</sup>. Pereira y colaboradores mostraron una relación inversa entre la edad gestacional y el nivel máximo de bilirrubina indirecta; la frecuencia también se correlacionó con la duración de la nutrición parenteral<sup>8</sup>. Beale y colaboradores también notaron un aumento en la frecuencia de colestasis con el incremento en la duración del goteo venoso. La frecuencia fue baja en neonatos que recibieron NPT por menos de 2 semanas; el 80% de los lactantes que recibió nutrición parenteral total por más de 60 días desarrolló colestasis<sup>9</sup>.

El papel que desempeñan otros factores, como la vía de administración y la cantidad o composición de los aminoácidos, aún no se define. Vileisis demostró que los neonatos que reciben aminoácidos cristalinos a un índice elevado de ingestión proteínica (3.6 g/kg/día) desarrollaron colestasis en fecha más temprana y tuvieron un nivel máximo de bilirrubina indirecta más elevado que un grupo comparable de lactantes con ingestión baja de proteínas (2.3g/kg/día), aunque la frecuencia de colestasis fue semejante en ambos grupos<sup>10</sup>. Este estudio también sugirió que el incremento en la ingestión de dextrosa, y, por tanto de calorías, estuvo relacionado con una mayor frecuencia de ictericia colestática. Este hallazgo contrasta con la experiencia obtenida en niños y adultos, en quienes la ingestión excesiva de energía produce hepatomegalia y esteatosis, no colestasis<sup>11,12,13,14,15</sup>.

#### **CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:**

La colestasis relacionada con la nutrición parenteral total se desarrolla con más frecuencia en los neonatos pretermino, los casos graves requieren una gama completa de soporte neonatal. La colestasis usualmente tiene una iniciación insidiosa y asintomática<sup>7,9,10</sup>. Si el neonato tiene ictericia progresiva, puede desarrollarse hepatomegalia. Los signos y síntomas de la enfermedad primaria predominan; la hiperbilirrubinemia, particularmente en neonatos de peso muy bajo al nacer, a menudo se superpone a la fase de hiperbilirrubinemia no conjugada fisiológica<sup>16,17</sup>. Esto puede retrasar el reconocimiento de la hiperbilirrubinemia conjugada relacionada con la nutrición parenteral, a menos que se practique vigilancia de la bilirrubina total y conjugada como parte del protocolo regular de nutrición parenteral. La iniciación de la hiperbilirrubinemia ocurre usualmente de tres a cuatro semanas después de la iniciación de la nutrición parenteral<sup>8,9,19</sup>. La

disfunción hepática muchas veces se detecta por primera vez durante la vigilancia regular, durante la cual se encuentra una elevación lenta en diversos índices de disfunción hepática.

Las concentraciones de fosfatasa alcalina no son muy útiles en el período neonatal debido a los niveles normalmente altos y a la elevada frecuencia de enfermedades óseas.

La gamma peptidiltransferasa es un indicador muy sensible de disfunción hepática, pero no es específico para la colestasis relacionada con NPT. También la 5-nucleotidasa ha sido un indicador útil.

### **FISIOPATOLOGIA:**

La patogenia de la colestasis relacionada con la nutrición parenteral total es desconocida, pero probablemente es multifactorial<sup>20</sup>. Algunos autores, sugieren que la inmadurez del sistema hepatobiliar desempeña un papel importante. Sin embargo la colestasis relacionada con nutrición parenteral ocurre en condiciones clínicas de lesiones múltiples que pueden dañar el hígado. Los neonatos afectados están sujetos a falta de nutrición entérica por períodos prolongados y, a menudo, tienen enfermedades gastrointestinales asociadas<sup>21,22</sup>.

La frecuencia de infección es elevada en estos neonatos inmunodeficientes<sup>23</sup>. Ocurren exposiciones múltiples a productos sanguíneos y se usan diversos fármacos, algunos de los cuales son potencialmente hepatotóxicos. La disfunción cardiopulmonar, hipoxia y choque ocurren frecuentemente y pueden causar lesión hepática<sup>24</sup>. Además, el material administrado en la venoclisis puede ser tóxico o deficiente en algún micronutriente específico. Todo esto incrementa el riesgo de desarrollar colestasis.

**Inmadurez de la circulación enterohepática.** Estudios en humanos y en animales recientemente ha definido claramente la inmadurez de la circulación enterohepática en el neonato<sup>5</sup>. La fuerza principal que impulsa al flujo biliar es la secreción de ácidos biliares; para que pueda producirse secreción de estos ácidos debe haber una captación eficaz de ellos por parte del hepatocito, así como una transformación ordenada a través de esta célula y luego su excreción a los canaliculos. Algunos estudios han demostrado ácidos biliares elevados en el suero del neonato humano y de ratas inmaduras<sup>6,10,25</sup>. Los hepatocitos aislados de rata y las vesículas de la membrana basolateral del hígado de recién nacidas han mostrado disminución de la captación de ácidos biliares<sup>26,27</sup>.

El glucagón además del papel que desempeña en la motilidad gastrointestinal, es importante en la estimulación del flujo biliar a través de la estimulación de la captación hepática de ácidos biliares. También se ha estudiado que al agregar taurina en un estudio de modelo de animales previno la colestasis inducida por ácido fólico.

La colestasis relacionada con la nutrición parenteral es un diagnóstico de exclusión.

**Papel de los nutrientes.** En los adultos y en animales de experimentación se ha descrito la sobrecarga de calorías de carbohidratos como una causa potencial de disfunción hepática durante la NPT<sup>11,14</sup>. La lesión patológica es esteatosis, no colestasis. Se piensa que en estas circunstancias la esteatosis se debe a la síntesis hepática excesiva de triglicéridos en presencia de una liberación limitada de

lipoproteínas de muy baja densidad. La esteatosis es rara en neonatos con colestasis relacionada con nutrición parenteral<sup>13</sup>.

**PROTEINAS.** Estudios sobre casuística realizados en animales intactos y hepatocitos aislados, han demostrado que los aminoácidos tienen un potencial colestásico. Vilesis y colaboradores no pudieron demostrar un incremento en la frecuencia de colestasis en neonatos que recibieron goteo endovenoso con concentración elevada de proteínas. Graham ha sugerido que los aminoácidos administrados disminuirán el flujo biliar en un modelo de hígado de rata aislado perfundido<sup>28</sup>.

Debe tenerse en mente que la colestasis puede ser causada por una deficiencia. Las soluciones actuales de aminoácidos no contienen taurina, que es un aminoácido esencial en los neonatos debido a su capacidad limitada de sintetizarla<sup>29,30</sup>. La taurina, que es un sustrato importante para la conjugación de los ácidos biliares, puede ser un factor limitante del índice de flujo biliar; de ahí que su deficiencia pueda contribuir a la colestasis relacionada con la nutrición parenteral. La suplementación de taurina a un cobayo previno la colestasis inducida por ácido litocólico<sup>31</sup>.

## **PATOLOGIA.**

La lesión inicial y característica constante es la estasis biliar, tanto canalicular como hepatocelular<sup>12,15,27,30,32</sup>. La colestasis es especialmente prominente en la región centrolobular. Como los hepatocitos están distendidos y hay hiperplasia de las células de Kupffer, se produce un desarreglo lobular. Las células de Kupffer están llenas de lipofucsina; los hepatocitos frecuentemente muestran tinción positiva para la hemosiderina<sup>13</sup>. En cerca de 50% de los neonatos se encuentran focos diseminados de necrosis de hepatocitos, con transformación de células gigantes a un grado que sugiere hepatitis neonatal idiopática.

La inflamación portal constituye un carácter constante en todas las series que han sido comunicadas, varía de grado leve a intenso<sup>12,15,27,30,32</sup>.

Cohen y Olson realizaron autopsias de 31 neonatos que habían recibido nutrición parenteral por períodos hasta de 217 días<sup>27</sup>. Estos autores pudieron demostrar una progresión de la lesión patológica que se relacionó con la duración del tratamiento. Se presentó colestasis canalicular en 84% de los pacientes después de un período breve de venoclisis tan breve como de 10 días.

## **SECUELAS:**

Se conoce poco acerca de las secuelas de la NPT a largo plazo relacionada con la colestasis. En la mayoría de los pacientes, la ictericia de ordinario desaparece varias semanas después de iniciarse la alimentación entérica.

Por fortuna, solo una minoría de los pacientes progresa hasta la cirrosis, hipertensión portal e insuficiencia hepática<sup>20,29,30</sup>.

## **TRATAMIENTO.**

La primera prioridad consiste en buscar cualquier otra causa tratable de colestasis. En si no hay criterios clínicos, bioquímicos e histológicos específicos para realizar un diagnóstico preciso.

La colestasis relacionada con la nutrición parenteral es un diagnóstico de exclusión.

No se sabe cuál es el mejor tratamiento cuando hay colestasis y se requiere soporte nutricional; algunos clínicos recomiendan la suspensión inmediata de la nutrición parenteral. Sin embargo, si el lactante no puede tolerar la alimentación entérica esto causará una malnutrición adicional y empeoramiento ulterior del estado del neonato. Entre las pautas para la continuación del uso de nutrición parenteral en lactantes con colestasis se incluyen: 1) la cantidad de proteínas administrada debe disminuirse a la mínima cantidad requerida; usualmente a 2 g/kg/día. 2) No hay indicaciones para suspender o limitar el uso de emulsiones de grasa intravenosas, pero su sugiere administrarse por vía separada o en menor tiempo 3) La proporción caloría a nitrógeno debe examinarse cuidadosamente y evitarse una relación excesiva (mayor de 200-250 calorías por gramo de nitrógeno administrado). 4) Se ha usado la administración cíclica de nutrición parenteral (8-12 horas/día) en adultos y parece disminuir la frecuencia de enfermedad hepática; no obstante, la efectividad de la NPT cíclica a los neonatos es de valor dudoso, ya que se ha encontrado enfermedad hepática crónica en neonatos y adultos que reciben nutrición parenteral total prolongada es de forma cíclica en sus hogares<sup>20,29</sup>.

### **COLESTASIS NEONATAL**

La colestasis neonatal es un síndrome relativamente frecuente que ocurre en aproximadamente 1 de cada 2500 recién nacidos vivos. A diferencia de la hiperbilirrubinemia indirecta, la hiperbilirrubinemia conjugada (directa) nunca es un fenómeno normal.

Debido a que la conjugación de la bilirrubina ocurre en el hepatocito, y a que la bilirrubina conjugada es excretada hacia los conductos biliares, la presencia de hiperbilirrubinemia conjugada sugiere fuertemente la presencia de enfermedad hepatobiliar. La identificación de la causa de la hiperbilirrubinemia directa en un neonato debe ser determinada ya que puede ser secundario a causas que pueda recibir en forma temprana un manejo como ejemplo: atresia de vías biliares, un padecimiento que es una causa muy frecuente de colestasis, y que debe ser tratado quirúrgicamente antes de las 8 semanas de vida. Una evaluación clínica cuidadosa y un número limitado de pruebas simples, típicamente establecerán el diagnóstico en pocos días. El pronóstico depende de la etiología, pero establecer un diagnóstico específico e iniciar un plan de tratamiento mejora la condición del paciente. El neonatólogo y el gastroenterólogo deben asumir que la colestasis neonatal representa atresia de vías biliares hasta que no se pruebe lo contrario<sup>15,20,29</sup>.

### **CAUSAS FRECUENTES DE COLESTASIS NEONATAL:**

#### **A) CAUSAS ANATOMICAS: HEPÁTICA EXTRAHEPÁTICA E INTRAHEPÁTICA**

##### **OBSTRUCCION HEPÁTICA:**

Colelitiasis

Perforación espontánea del ducto biliar

(Quiste de coledoco)

(Estenosis congénita del conducto biliar común)

---

(Angioma del ducto biliar común)

**OBSTRUCCION EXTRA E INTRAHEPATICA:**

Atresia de vías biliares  
(Colangitis esclerosante neonatal)

**B) COLESTASIS INTRAHEPATICA:**

Infecciones  
Fetopatías (como citomegalovirus)  
Infección bacteriana

**C) ENFERMEDADES GENETICAS:**

Síndrome de Alagille  
Deficiencias de alfa –antitripsina  
Colestásis intrahepática familiar progresiva  
(Enfermedad de Byler)

**ERRORES INNATOS EN LA SINTESIS DE ACIDOS BILIARES**

(Fibrosis quística)  
(Enfermedad de Niemann-Pick tipo C)  
(Enfermedad de los peroxisomas)  
(Enfermedades mitocondriales)

**TOXINAS:**

Nutrición parenteral  
Deficiencia de cortisol  
Coolestásis intrahepática transitoria= hepatitis neonatal.

**DIAGNOSTICO:**

Presentación clínica.

La colestásis se sospecha en cualquier neonato si la ictericia no ha desaparecido durante la segunda semana de edad. La diferencia entre colestásis ictericia (principalmente hiperbilirrubinemia conjugada) y la ictericia secundaria a la hemólisis o a la alimentación al seno materno (exclusivamente hiperbilirrubinemia no conjugada) puede en algunas ocasiones hacerse clínicamente. Las evacuaciones son más probablemente acólicas (de un color amarillo pálido a un color blanco grisáceo) en los neonatos con colestasis. El color de las evacuaciones es también importante para la sospecha clínica de atresia de vías biliares, que cualquier medicina que interfiera con él debe ser suspendida inmediatamente por ejemplo él (hierro), y todas las evacuaciones deben ser colectadas para ser examinadas.

La orina es oscura (debido a que contiene bilirubina que no está excretada a través del hígado). Una orina neonatal que mancha los pañales es típicamente

colestásica. Generalmente, una bilirrubina conjugada (directa) mayor a 0.5 mg/dl (8.5 micromoles) implica colestasis neonatal<sup>7,8,9,10</sup>.

El examen físico debe enfocarse hacia la apariencia general del paciente, su peso su estatura. Los pacientes que tienen la enfermedad metabólica o síndrome de Alagille por lo general son pequeños, mientras que los neonatos con atresia de vías biliares tienen un tamaño normal. El examen de la cabeza puede identificar microcefalia ( en las infecciones congénitas) o una facies poco usual (como en el síndrome de Alagille). El examen oftalmológico puede identificar cataratas (en galactosemia), un embriotoxón posterior (en el síndrome de Alagille), o corioretinitis (en el citomegalovirus o en infecciones por toxoplasma). Una auscultación cardiaca cuidadosa debe buscar estenosis periférica pulmonar u otras lesiones cardíacas. El hígado puede estar aumentado de tamaño y consistencia debe ser catalogada como normal, firme o dura. En algunos casos se encuentra esplenomegalia. Si el neonato parece estar enfermo debe ser examinado para ver si tiene vesículas o lesiones purpúricas, lo que sugiere la presencia de infecciones por herpes o rubéola.<sup>4,5,6</sup>

Rara vez el diagnóstico de la colestasis se realiza por que ocurren evacuaciones acólicas intermitentes, o porque existe sangrado secundario a la deficiencia de vitamina K. Esto ocurre frecuentemente en neonatos con piel oscura en los que el diagnóstico por lo general se realiza tardíamente<sup>6,7,10</sup>.

#### **CARACTERISTICAS BIOLÓGICAS.**

La hiperbilirrubinemia principalmente conjugada, por lo general está presente cuando hay colestasis en el recién nacido. Únicamente en los niños mayores la colestasis pueden presentarse sin ictericia. Por ejemplo, algunos niños mayores con colangitis esclerosante primaria pueden presentarse con prurito o aumento en los ácidos biliares. El nivel de la bilirubina total no se correlaciona con la etiología. La bilirrubina sérica puede ser menor a 6 mg/dl (100 micromoles) en infantes con atresias de vías biliares. Generalmente, la aminotransferasa aspártica, y la aminotransferasa de la alanina, la fosfatasa alcalina y la gamma-glutamyl-transpeptidasa (GCT), también están elevadas. Sin embargo la GCT puede estar baja en algunas enfermedades genéticas (por ejemplo en la deficiencia de la deshidrogenasa 3- $\beta$  hidroxil-C27-esteroide y la colestasis intrahepática familiar progresiva).

En la colestasis neonatal pura, no hay insuficiencia hepática. Cuando la ictericia se asocia a insuficiencia hepática y una alteración en la función sintética del hígado, algunos diagnósticos específicos deben ser considerados (la enfermedad neonatal por almacenamiento de hierro, la tirosinemia, galactosemia, fructosemia, enfermedades de la mitocondria, ciertas hepatitis virales). El tiempo de protrombina puede estar anormal en la colestasis debido a la malabsorción de la vitamina K: los niveles de los factores II, VII y X están bajos mientras que el factor V es normal. El recién nacido debe recibir vitamina K parenteral (una dosis de 1 mg intramuscular en niños menores a un año de edad) lo más pronto posible para prevenir el sangrado<sup>22,25,30</sup>.

## **CARACTERISTICAS RADIOLOGICAS.**

La ultrasonografía abdominal debe ser realizada en todo infante colestásico, pero puede causar más problemas que dar pistas diagnósticas. Es esencial un examen cuidadoso por un radiólogo pediatra experimentado. La dilatación del conducto hepático se ve fácilmente pero es rara. La causa de la dilatación puede ser evidente: cálculos biliares, o un quiste de colédoco. Una dilatación de los conductos intrahepáticos no es una característica de la atresia de las vías biliares debido a que el proceso esclerótico afecta todo el árbol intra y extrahepático. Una ausencia de vesícula biliar es por lo general una indicación de atresia de vías biliares, pero el 20% de las veces no es afectado el conducto cístico, por lo que la presencia de una vesícula biliar no excluye a la atresia de vías biliares. La ausencia de la vesícula biliar puede ser encontrada en algunos casos de colestasis intrahepática severa. La ultrasonografía puede identificar elementos del síndrome de Polisplenia (situs inversus, polisplenia, ausencia de la vena cava inferior, una vena porta preduodena) que se asocia en 10% de los casos de atresia de las vías biliares.<sup>19,20</sup>

## **ETIOLOGIA.**

### **OBSTRUCCION EXTRAHEPATICA.**

Estas enfermedades son poco frecuentes (5% de los casos) pero son diagnosticadas fácilmente con ultrasonografía y requieren tratamiento. La colestasis puede ser completa (evacuaciones totalmente acólicas) o incompleta.

### **COLELITIASIS.**

La formación de cálculos biliares puede resultar por hiperhemólisis, o por un defecto relativo de la conjugación de la bilirrubina, llevando a una aglutinación fácil y luego formación de cálculos. En neonatos crónicamente enfermos, los cálculos biliares se asocian a la nutrición parenteral. La presentación clínica puede ser con una pérdida intermitente del color de las evacuaciones, una colestasis leve, un engrandecimiento mínimo del hígado, o una dilatación del conducto biliar en el ultrasonido. Alternativamente, el recién nacido puede estar icterico o inclusive presentarse con colangitis.

### **CAUSAS POCO COMUNES.**

Los quistes de colédoco son una causa rara de la colestasis neonatal y por lo general son diagnosticados en niños mayores donde pueden presentarse con ictericia, pancreatitis, o una masa abdominal. El tratamiento por lo general es quirúrgico.<sup>35</sup>

### **OBSTRUCCIÓN EXTRA E INTRAHEPATICA.**

Este grupo explica aproximadamente del 50% de los casos de la colestasis neonatal, con la causa más común aún siendo la atresia de vías biliares. La colestasis por lo general es completa y las evacuaciones por lo general son típicamente acólicas.

### **ATRESIA DE VIAS BILIARES.**

La atresia de vías biliares ocurre en 1 de cada 10 000 a 15000 neonatos, y es la causa más importante de trasplante hepático en la niñez. Es una enfermedad neonatal no hereditaria, pero progresiva, del epitelio biliar que lleva a la esclerosis y obliteración de los conductos biliares.

---

La cirugía está encaminada al restablecimiento del flujo biliar por medio de la formación de un conducto biliar nuevo utilizando una asa intestinal (procedimiento de Kasai).

El pronóstico está directamente dependiente de la edad en la que se hizo la intervención. Por lo tanto todos los esfuerzos médicos deben estar encaminados a diagnosticar la atresia de vías biliares lo antes posible.

#### **COLESTASIS INTRAHEPÁTICA.**

La mitad de los casos de la colestasis neonatal está en este grupo heterogéneo en el que la etiología es infecciosa, tóxica o genética.

#### **INFECCIONES.**

Fetopatías. La rubéola congénita, la toxoplasmosis, el citomegalovirus o la sífilis rara vez se manifiestan únicamente como colestasis neonatal. El peso del nacimiento puede estar bajo y por lo general hay síntomas neurológicos o hepatológicos. Puede haber corioretinitis con la toxoplasmosis y enfermedad de los huesos con la sífilis.

#### **INFECCIÓN BACTERIANA.**

Las endotoxinas inhiben el transporte canalicular de los ácidos biliares. Por lo tanto las infecciones bacterianas pueden causar colestasis más frecuentemente en el neonato que en el niño mayor. La infección más frecuente es la infección de las vías urinarias con *E. coli*.

#### **ENFERMEDADES GENÉTICAS.**

Síndrome de Alagille (disminución en el número de los conductos biliares intrahepáticos, displasia arteriohepática). El síndrome de Alagille es un síndrome autosómico dominante con penetrancia variable, expresividad variable, y con casos esporádicos por nuevas mutaciones.

Deficiencia de  $\alpha$ 1-antitripsina. La deficiencia de  $\alpha$ 1-antitripsina es una enfermedad autosómica recesiva relativamente común que afecta aproximadamente una de cada 1600 a 2000 recién nacidos vivos. La proteína anormal no se exporta del hígado y se polimeriza en el retículo endoplásmico en donde se acumula. Esta acumulación es probablemente responsable directamente del daño hepático.

Otras enfermedades genéticas con afectación hepática. Las 4 enfermedades que se presentan más comúnmente con insuficiencia hepática neonatal y no con colestasis aislada.

La **galactosemia** más comúnmente resulta de una deficiencia en la enzima galactosa 1 fosfato uridil transferasa que está afectada en la conversión de galactosa a glucosa. Estos recién nacidos están sanos al ser recién nacidos pero se presentan en los primeros días de vida después de haber recibido leche materna o una fórmula que contenga lactosa.

La **intolerancia hereditaria a la fructosa** típicamente no se presenta en el período neonatal debido a que la mayoría de los neonatos no reciben alimentos con fructosa.

La **tirosinemia** hereditaria tipo 1 es causada por una deficiencia de la hidrolasa fumaril acetato que es importante en la ruptura de los aminoácidos fenilalanina y tirosina. Una ausencia de esta enzima resulta en la acumulación de múltiples intermediarios tóxicos incluyendo a la tirosina, el ácido fumaril aceto acético y al ácido maleil aceto acético.



## **TOXINAS.**

La hepatotoxina más frecuentemente en el período neonatal es la alimentación parenteral total (NPT). La fisiopatología de la colestasis por NPT aún está definida pobremente. Las hipótesis incluyen un efecto tóxico directo de los nutrientes infundidos sobre los transportadores hepáticos inmaduros, la ausencia de una circulación enterohepática de ácidos biliares, infecciones bacterianas recurrentes, estasis intestinal y el sobrecrecimiento bacteriano. Ciertos aminoácidos, incluyendo el triptofano, la metionina, la alanina y la fenilalanina, pueden causar daño hepatocelular o afectar la secreción biliar. Además, soluciones actuales de NPT pueden tener una deficiencia de ciertos componentes beneficiosos como la carnitina y la colina que son importantes para el metabolismo de las grasas. La biopsia hepática de recién nacidos con colestasis por NPT demuestra una variedad de hallazgos incluyendo la esteatosis, la inflamación periportal leve y de una inflamación de los hepatocitos.

Los pacientes que tienen riesgo para una colestasis por NPT severa incluyen los prematuros, aquéllos con enterocolitis necrosante, síndrome de intestino corto y sobrecrecimiento bacteriano. El factor de riesgo más importante es la ausencia de la nutrición enteral. Aún cantidades limitadas de alimentación enteral parecen ser protectoras contra la colestasis. El pronóstico es bueno y existe una resolución completa cuando es posible realizar una realimentación temprana. Sin embargo, el daño hepático que lleva a la cirrosis ocurre en neonatos cuando existe una falla intestinal como en el síndrome de intestino corto.<sup>3,4,5,6,34,35,36</sup>

## **NUTRICION PARENTERAL Y COLESTASIS.**

Posterior a la introducción de la NPT en los años de 1960 la disfunción hepatobiliar fue reconocida como una de las principales efectos de la terapia con NPT. Aunque la incidencia y la severidad de la disfunción hepática asociada a NPT ha disminuido por que se han modificado el manejo clínico, las complicaciones de la NPT han sido causa de causa de morbilidad y mortalidad en estos pacientes.<sup>1,2,3,4</sup>

La mayoría de los pacientes que requirieron NPT tuvieron una alteración gastrointestinal primaria o algunas otras alteraciones medicas serias. Las anomalías hepatobiliares pueden ser causadas no solamente por la NPT pero pueden estar reflejadas por otras patologías ó por efectos de agentes farmacológicos.

## **TEORIAS DE LA PATOGÉNESIS DE COLESTASIS Y LESION HEPÁTICA INDUCIDOS POR NPT.**

Colestasis es la complicación hepática más común de NPT en lactantes; este es menos común en adultos que recibieron NPT<sup>9,19</sup>. El origen de la colestasis inducida por NPT no está bien definida y es probablemente multifactorial.

A pesar de los grandes avances en la comprensión de los mecanismos moleculares que regulan el flujo biliar<sup>35</sup> NO HAY ESTUDIOS DE LOS EFECTOS DE LA NPT en los transportadores secretores biliares, canales ó vías a nivel molecular.

Las teorías de la patogénesis de pacientes con colestasis relacionada con NPT se relacionan con 3 conceptos:

Toxicidad directa de la NPT en el hígado.

Deficiencias nutricionales hepáticas resultantes de una inadecuada nutrición de la NPT.

Complicaciones relacionadas a una falta de la ingesta enteral y a una inadecuada estimulación de la circulación entero-hepática y función intestinal<sup>36</sup>.

### **TOXICIDAD DE LA NPT.**

La inmadurez del sistema secretor biliar aparece como un principal factor en el desarrollo de colestasis en RN prematuros, y en los eventos que rodean la fisiología de la colestasis puede ser más pronunciados por la introducción de la NPT<sup>31</sup>.

La disminución del tamaño de la reserva de los ácidos biliares y una disminución en el desarrollo de la función hepática mitocondrial puede hacer a los neonatos prematuros más susceptibles a desarrollar colestasis<sup>15,16,24,37</sup>.

Estudios recientes del colesterol 7-alfa-hidroxilasa en ratones indican que en ratas la vía del 27-hidroxilasa colesterol de la síntesis de ácidos biliares<sup>23,38</sup>, es expresada en el período neonatal y puede generar potencialmente ácidos biliares monohidroxidos colestáticos (3-beta-hidroxi-5-colenoato, 3-alfa-hidroxi-5-colanoato y litocolato<sup>7,39</sup>. La regulación anormal ó deterioro de las enzimas relacionadas a NPT.

Vileisis y colaboradores compararon los efectos de dos soluciones de NPT, que difirieron solamente en el contenido de proteínas, y que desarrollaron colestasis en 82 RN<sup>40</sup>, los lactantes que recibieron aminoácidos con niveles altos de proteínas (3.6gr/kgdía) desarrollaron colestasis más tempranamente y tuvieron un pico más alto de niveles de bilirubina que el grupo que recibieron niveles más bajos de proteína (2.3gr/kg/día). Los dos grupos tuvieron una incidencia similar de colestasis. Los investigadores concluyeron que la severidad de colestasis es directamente relacionada al volumen de infusión de los aminoácidos y a la duración de la terapia con NPT. La duración prolongada de NPT es un factor de riesgo para desarrollar colestasis tanto en pacientes adultos como en pacientes pediátricos.

Los aminoácidos de manera individual implican una lesión hepática y colestasis incluyendo: triptofano, alanina y arginina.

El triptofano por sí solo o después de ser expuesto a la luz o en bisulfato de sodio, ha demostrado ser promotor de colestasis y de anomalías histológicas en el hígado en ratas<sup>7,13,16</sup>.

Algunos clínicos han propuesto que las soluciones de aminoácidos no deben ser administrados a los pacientes neonatales para intentar una disminución en el riesgo de colestasis<sup>16</sup>.

Una característica patológica consistente en la colestasis inducida por NPT es la presencia de pigmento de lipofuscina en las células de Kupffer. La lipofuscina resulta de la peroxidación de los componentes de la membrana subcelular y es visto en pacientes con deficiencia de antioxidante<sup>30</sup>.

La exposición a las soluciones de nutrición parenteral en la presencia de oxígeno genera lípidos y otros peróxidos.

El origen potencial de los peróxidos en la NPT son las vitaminas y los ácidos grasos poliinsaturados y las emulsiones de lípidos.

---

Los neonatos ó los adultos depletados nutricionalmente pueden tener un sistema antioxidante inadecuado, incremento del potencial tóxico de las moléculas peróxido en estos pacientes.

El uso de vitamina E como suplemento en la NPT como antioxidante puede ser benéfico<sup>41</sup>.

La toxicidad con aluminio también ha sido implicada en el desarrollo de colestasis. Si bien la toxicidad por aluminio ha sido implicada en el desarrollo de colestasis. Si bien la toxicidad por aluminio ha sido considerada como un problema potencial en el pasado, esto fue disminuyendo por la terapia con NPT moderada.

De tal manera estudios recientes de muestran contaminación de las soluciones de NPT por aluminio han inducido colestasis.

#### **DEFICIENCIAS NUTRICIONALES INDUCIDAS POR NPT.**

En contraste con las teorías de toxicidad por aminoácidos, algunos investigadores sugieren que la deficiencia de aminoácidos, en particular la taurina puede causar colestasis. La inmadurez hepática en el RN pretermino contribuye a una disminución en la actividad de la cistoquinasa hepática y en la cisteína sulfínica y el ácido descarboxilasa; que son enzimas que están limitadas para la biosíntesis de la taurina.

Como resultado, la taurina es un aminoácido no esencial en el adulto y en el lactante maduro, es un aminoácido esencial en los RN prematuros<sup>42</sup>. En el neonato, la taurina es el principal aminoácido utilizado por los hepatocitos para la conjugación de ácidos biliares. La suplementación de taurina promueve el flujo biliar y protege contra la toxicidad del litocolato<sup>11,38</sup>.

Las soluciones modificadas de aminoácidos contienen taurina han desarrollado para el uso en neonatos, pero no hay una clara evidencia que su uso ha resultado en un decline en la colestasis asociada a NPT<sup>43</sup>. La disminución de las reacciones de metilación hepática relacionada a deficiencias en las moléculas donadoras de metil, han sido implicadas en la NPT relacionada a colestasis.

La suplementación en la NPT de aminoácidos metildornador como la serina o metionina mejora el flujo biliar en ratas comparadas con la NPT con deficiencia de serina<sup>11</sup>.

La deficiencia de glutamina comúnmente ocurre en pacientes con NPT por que no está presente comercialmente en las soluciones de aminoácidos. La adición de glutamina puede proteger contra la disfunción hepática relacionada con la NPT por atenuación de la NPT asociada a una hipoplasia intestinal.

#### **INADECUADA ESTIMULACIÓN DE LA CIRCULACION ENTERO-HEPATICA Y FUNCION INTESTINAL.**

La ausencia de estimulación enteral ha tenido muchas implicaciones potenciales para el desarrollo de colestasis en niños y en adultos<sup>10</sup>. La colecistoquinina una hormona gastrointestinal liberada en respuesta a la ingesta oral de grasas y proteínas, causada por la contracción de la vesícula biliar y la estimulación del flujo biliar.

La ausencia de estímulo enteral y la subsecuente ausencia de liberación e colecistoquinina contribuye a la producción de todo biliar por disminución del

vaciamiento de la vesícula biliar, produciendo estasis de la bilis en la vesícula<sup>15,20,44</sup>.

El sobrecimiento bacteriano a nivel intestinal puede resultar de estasis intestinal causada por la ausencia de estímulo enteral. Este sobrecimiento puede desarrollar colestasis por la promoción de la formación de ácidos biliares secundaria, litocolato de los ácidos biliares primarios quenodeoxilato.

La hipoplasia intestinal puede incrementar la absorción del ácido litocolítico con lo que promueve la producción de litocolato produciendo lesión hepática y colestasis.

Concomitantemente el sobrecimiento bacteriano, la hipoplasia intestinal y la disminución de la inmunidad intestinal promueven la traslocación bacteriana a través del intestino, con el incremento potencial de la concentración de endotoxinas en la sangre portal<sup>26,51</sup>.

El componente lipopolisacárido de las endotoxinas puede unirse al receptor CD14 de los macrófagos y el estímulo para la liberación de citoquinas que dañan el hígado<sup>46,47</sup>.

Los lipopolisacáridos estimulan a los macrófagos a la liberación de interferón-gamma, factor de necrosis tumoral, y la transformación del factor beta de crecimiento (6FT-beta).

La transformación del factor Beta de crecimiento es conocido que estimula la fibrosis hepática y puede contribuir a la lesión de colestasis y a una fibrosis relacionada con la NPT.

Un mecanismo similar es implicado en el desarrollo de colestasis causado por sepsis<sup>43</sup>.

#### **COLEDOCOLITIASIS EN NEONATOS PREMATUROS.**

La coledocolitiasis es un hallazgo raro en neonatos y lactantes, esta puede desarrollar cálculos en el conducto biliar común en neonatos con factores de riesgo para colestasis como prematuridad, sepsis, hemólisis, nutrición parenteral total, deshidratación y resección quirúrgica del ileon<sup>4,5,6</sup>.

#### **COLESTASIS TRANSITORIA.**

Clínicamente la colestasis neonatal transitoria es caracterizada por:

Instalación temprana de colestasis, más a menudo por el final de la 1ª semana de vida y algunas veces preceden a esta o están asociadas con niveles bajos de factores de coagulación compatibles con signos de falla celular hepática o de coagulación intravascular diseminada<sup>19</sup>.

La ausencia de causas conocidas de colestasis neonatal después de haber llevado un cuidadoso escrutinio diagnóstico<sup>2</sup>.

Normalización espontánea clínica y de parámetros bioquímicos de la función hepática de la colestasis neonatal durante su seguimiento y:

Presencia de algunos eventos predisponentes y responsables para alteraciones de tipo agudo ó crónico.

Algunos estudios han reportado que los factores como la asfixia perinatal, prematuridad y falla cardiocirculatoria son implicados en la patogénesis de la colestasis. Como la colestasis puede ser explicada por isquemia-hipoxia hepática, causada por alteraciones perinatales y favorecido por la distribución electiva del flujo sanguíneo umbilical a través del ducto venoso y el paso a través del hígado bajo estas circunstancias<sup>20,21</sup>.

El proceso de la secreción de bilis, que está subdesarrollado en neonatos puede ser ocasionado por isquemia hipoxia-hepática<sup>17,18</sup>.

La colestasis es un estado patológico que disminuye la formación de bilis y el flujo biliar y compromete cualquier formación manifestada por la retención de sustancias normalmente excretadas en la bilis. Algunas alteraciones de laboratorio pueden sugerir colestasis como la elevación de la bilirrubina directa en un 20% de las bilis totales, este es el método más fácil y directo. Histopatológicamente, la colestasis es definida como la apariencia de bilis dentro de los elementos hepáticos, usualmente está asociado con un daño celular secundario<sup>23</sup>.

Durante el período neonatal el diagnóstico diferencial de causas de colestasis incluye causas infecciosas, tóxicas, metabólicas, genéticas, extrahepáticas y otras causas<sup>5</sup>.

El diagnóstico inicial de colestasis se debe hacer diferenciando la causa entre colestasis hepatocelular y causas obstructivas, por que las causas requieren tratamiento quirúrgico inmediato. La diferenciación entre colestasis aguda y colestasis crónica, y colestasis secundaria (por ejemplo la inducida por drogas ó NPT) de causas primarias (por ejemplo, la causada por atresia de vías biliares ó hepatitis neonatal).

Otros estudios usados para evaluar colestasis incluyen enzimas hepatocelulares y canaliculares, estudios de imagen hepatobiliar, biopsia hepática, y colangiografía. Las anomalías enzimáticas incluyen elevaciones en la gamma-glutamil transpeptidasa

(TPGG) y fosfatasa alcalina (PA). Medidas de la fracción hepática específica 5 nucleotidasa puede distinguir hepática de curso de PA del esqueleto. Gamma-glutamil transpeptidasa es una membrana integral proteína de los canaliculos y reticulo endoplásmico. Esta enzima es incrementada en condiciones colestasicas y puede inducir una proliferación del retículo endoplasmico como con el fenobarbital y el etanol.

Los niveles de enzimas hepáticas y bilirrubina marcan una variabilidad y una fluctuación en sobre tiempo, limitándose su uso tanto en especificidad como en sensibilidad para marcadores de disfunción hepática relacionada a NPT. Los niveles pico de enzimas hepáticas han sido observados dentro de la 1 a 4 semanas posterior a la terapia con NPT.<sup>15,36,48</sup> Elevaciones predominantemente de las transaminasas está relacionada a esteatosis; elevaciones en la gamma-glutamilttransferasa (TGG) ó la fosfatasa alcalina sugieren colestasis.

La hiperbilirrubinemia conjugada es común en lactantes con colestasis inducida por NPT pero es menos común en adultos, y esta presencia puede sugerir otros diagnósticos, como una sepsis, medicamentos, hepatitis viral, y obstrucción extrahepática.<sup>21,33,36,49</sup> Algunos estudios han tenido correlación histológica, función hepática y anomalías en las pruebas hepáticas. Los cambios en estas pruebas pueden resultar de la inducción enzimática o pueden indicar daño hepático.

## **DISFUNCION HEPATICA EN LACTANTES RELACIONADA CON NUTRICION PARENTERAL TOTAL.**

La NPT es administrada a lactantes que tienen una pérdida de la función intestinal significativa de anomalías congénitas o enterocolitis necrozante, las complicaciones

que aparecen de la NPT en este grupo son confinadas al prematuro y a los recién nacidos con bajo peso al nacer.<sup>9,21</sup> La disfunción hepática manifiesta comunmente es colestasis,<sup>8,9,12,22,24,28,45,30</sup> Estas anomalías son primeramente evidentes dentro de las 2 semanas posterior a la terapia con NPT y se resuelven alrededor de las 4 semanas siguientes a la discontinuación de la NPT.<sup>21,30</sup> La continuación de la NPT promueve la persistencia de colestasis.<sup>9,30,45</sup> La aparición de alteraciones histológicas en estos pacientes puede causar la incidencia de colestasis que ha sido subestimada.

La continuación de la NPT en la fase de progresión de la colestasis eventualmente se desarrolla a cirrosis. Estos pacientes pueden ser candidatos para cualquier trasplante intestinal antes de que se desarrolle a cirrosis o para la combinación de hígado más trasplante de intestino corto si la cirrosis es establecida.

### **PREVENCIÓN DE LA ENFERMEDAD HEPATICA RELACIONADA A NPT.**

La incidencia de alteración hepática relacionada a NPT ha disminuido con los cambios realizados en la NPT, esto ha sido recomendado en la disminución del exceso de aminoácidos en la NPT, adicionando lípidos como fuente de energía, y utilizando un periodo cíclico de la NPT pueden reducir el riesgo. En lo posible se debe iniciar lo más pronto posible el estímulo y la vía enteral a preferencia de la terapia con NPT. La adición de glutamina, ácido amino gluconeogénico, la NPT puede estimular la secreción de glucagon y disminuir el radio molar de insulina a glucagon.<sup>17,23</sup> Este cambio hormonal puede incrementar la grasa hepática y mantener la mucosa y la función

inmune. El suplemento de NPT con colina y lecitina ha demostrado un incremento en los niveles de colina y una disminución en la filtración hepática por la grasa.<sup>17,18</sup> La suplementación de carnitina para los pacientes con deficiencia de carnitina en la NPT, A tenido falla para producir cualquier cambio significativo en la esteatosis<sup>15</sup>.

### **TRATAMIENTO DE LA DISFUNCION HEPATICA RELACIONADA CON LA NPT.**

Las intervenciones similares usadas para la prevención de la enfermedad hepática relacionada con NPT puede ser instituida posterior a las anomalías en las pruebas funcionales hepáticas que se desarrollen, las necesidades caloricas, constituidas por carbohidratos, proteínas, y lípidos, y la relación de carbohidratos con lípidos y la calorías con las necesidades de nitrógeno necesariamente deben ser cuidadosas y reajustadas.

La NPT cíclica para reducir las alteraciones en las pruebas funcionales hepáticas y reducir también la hepatomegalia.

Los pacientes con NPT y que tienen la incapacidad de tener alimentación enteral experimentan un sobrecrecimiento bacteriano con predominio de las bacterias gram-negativas. Se altera la mucosa intestinal que sirve de mecanismo de defensa<sup>6</sup>, y hay un incremento de la traslocación bacteriana<sup>26,51</sup> resultando en la acumulación de sustancias hepatotóxicas, lipolisacaridos de las paredes celulares bacterianas, la activación del factor plaquetario, o el factor de necrosis tumoral. La "descontaminación" intestinal de estos pacientes por tratamiento con metronidazol o la posibilidad del uso de otros antibióticos puede disminuir la acumulación lipídica hepática.<sup>19,31,46</sup>

---

La suplementación de ácido ursodeoxicólico enriquece la reserva de ácidos biliares y reduce la toxicidad del ácido litocólico, favoreciendo la disminución de colestasis. El ácido ursodeoxicólico también mejora la fluidez de la bilis y es utilizado de gran ayuda en alteraciones colestásicas, como la cirrosis biliar primaria<sup>52</sup>. En la disfunción hepática relacionada con la NPT, el ácido ursodeoxicólico disminuye las enzimas hepáticas, pero es de gran ayuda en revertir la colestasis. Una prueba terapéutica puede ser indicada cuando otras opciones han fallado para mejorar una disfunción hepática.

La colestocinina promueve la contracción de la vesícula y mejora su flujo. En pacientes con NPT, la estasis de la bilis dentro de la vesícula resulta en la formación de lodo con eventual desarrollo de cálculos. Estudios clínicos han demostrado que la colestocinina reduce los niveles de bilirrubina y reduce la severidad de colestasis en lactantes con NPT. La colestocinina puede ser administrada exógenamente<sup>20,28</sup> o puede ser promovida para su producción endógena con pequeñas cantidades de nutrición enteral con contenido de grasa ó proteína<sup>21</sup>.

---

**PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.**

**¿ CUAL ES LA INCIDENCIA DE COLESTASIS ASOCIADA A LA NUTRICION PARENTERAL TOTAL EN RECIEN NACIDOS EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGIA?**



---

## JUSTIFICACION

Durante los últimos años con el desarrollo de la tecnología las nuevas medidas de tratamiento, la creación de la nutrición parenteral en recién nacidos que anteriormente se mantenían con períodos prolongados de ayuno, con la creación de los nuevos modos de ventilación han logrado que los recién nacidos que anteriormente tenían una mortalidad considerable actualmente ha disminuido de manera importante. En el Instituto Nacional de Perinatología la sobrevivencia de los recién nacidos de alto riesgo ha incrementado de manera importante así como las condiciones de vida que estos presentan, se mantienen recién nacidos por tiempos prolongados para su tratamiento en las unidades de cuidados intensivos y de cuidados intermedios a los cuales se les administra nutrición parenteral como medida de apoyo para evitar desnutrición en estos recién nacidos y así lograr una disminución en el tiempo de estancia hospitalaria, se ha encontrado que algunos recién nacidos los cuales recibieron nutrición parenteral presentaban colestasis, la cual se hace el diagnóstico por exclusión, no se tiene registrada la incidencia de colestasis relacionada con la nutrición parenteral y no se tiene un protocolo de seguimiento en cuanto a los incrementos de lípidos, proteínas e hidratos de carbono y que relacionan tienen cada uno de ellos con el incremento de la bilirrubina directa, con el presente estudio se analizará la incidencia de colestasis relacionada con Nutrición Parenteral Total para tomar medidas en cuanto a la administración de ésta, la monitorización y las recomendaciones que se pueden realizar para evitar complicaciones con su administración como la colestasis, debido a que no se conoce actualmente la incidencia de colestasis relacionada con la Nutrición Parenteral en el Instituto Nacional de Perinatología por eso de la realización de este estudio.

---

## **OBJETIVOS**

### **OBJETIVO GENERAL:**

**CONOCER LA INCIDENCIA DE COLESTASIS RELACIONADA CON LA NUTRICION PARENTERAL EN RECIEN NACIDOS, EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL DURANTE EL PERIODO COMPRENDIDO DEL 1 DE ENERO AL 1° DE SEPTIEMBRE DEL 20001.**

### **OBJETIVOS PARTICULARES:**

**ESTABLECER LA ASOCIACIÓN DE COLESTASIS RELACIONADA CON LA NUTRICION PARENTERAL CON LAS DIFERENTES PROPORCIONES DE LÍPIDOS, PROTEINAS E HIDRATOS DE CARBONO, PRESCRITAS POR EL NEONATÓLOGO.**

**IDENTIFICAR QUE FACTORES DE RIESGO SE ASOCIAN CON MAYOR FRECUENCIA CON COLESTASIS.**

## MATERIAL Y METODO.

El presente estudio se realizó en el Instituto Nacional de Perinatología en el Departamento de Neonatología, se estudiaron a todos los recién nacidos que ingresaron a la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN) y en la Unidad de Cuidados Intermedios al recién nacido (UCIREN), independientemente de sexo, peso, edad gestacional y diagnóstico de base, que durante su estancia hospitalaria tuvieron diagnóstico de Síndrome Colestático tomando como colestasis cuando hubo una elevación de la bilirrubina directa del 20% o más de las bilirrubinas totales y que recibieron Nutrición Parenteral Total (NPT) por alguna indicación específica y condiciones clínicas del recién nacido; en el período del mes de Enero del 2000 al 1° de Septiembre del 2001, el estudio fué de tipo descriptivo, retrospectivo, analítico y longitudinal, se analizaron a todos los recién nacidos que tuvieron como criterios de inclusión el de tener diagnóstico de colestasis y que recibieron NPT y como criterios de exclusión aquellos recién nacidos que no tuvieron diagnóstico de colestasis y que no recibieron NPT, una vez que ingresaron a los diferentes servicios y que tuvieron el diagnóstico de colestasis se hizo el estudio de esta patología para determinar la etiología, con ayuda de estudios de laboratorio y gabinete se descartaron otras causas más comunes de colestasis en el recién nacido y el diagnóstico de colestasis relacionada con NPT se realizó por exclusión, se valoraron las determinaciones séricas de los niveles de bilirrubina para determinar la gravedad de colestasis, el tiempo de instalación y la remisión; con la hoja de recolección de datos se analizaron otras variables que puedan tener relación con la colestasis, se analizó el tiempo de la nutrición parenteral recibida así como las concentraciones de hidratos de carbono, lípidos y proteínas analizándose la relación que tiene cada una de ellas con la colestasis, se valoraron los días de nutrición parenteral recibida, los días de ayuno, medicamentos asociados, así como los diagnósticos agregados se monitorizaron hasta su remisión, o una vez dado de alta al paciente o en algunos casos en el que se presentó defunción de algunos de las pacientes en estudio, una vez recolectados los datos de los pacientes en estudio estos se analizaron estadísticamente utilizando la chi cuadrada y la  $t$  de student para establecer conclusiones de acuerdo a los resultados estadísticos, posterior al análisis de los resultados se hicieron las recomendaciones en cuanto a la NPT relacionada con colestasis para tener una monitorización más estrecha del tipo de NPT y en caso de encontrar alguna relación con lípidos, proteínas o hidratos de carbono tomar las medidas necesarias para evitar complicaciones de este tipo.

---

## CRITERIOS DE INCLUSION Y EXCLUSION.

### CRITERIOS DE INCLUSION:

RECIEN NACIDOS EN EL PERIODO OCTUBRE – OCTUBRE DEL 2001  
QUE PRESENTAN DIAGNOSTICO DE COLESTASIS  
Y QUE HALLAN RECIBIDO NUTRICION PARENTERAL  
QUE SEAN INGRESADOS A LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS  
NEONATALES.  
QUE SEAN INTERNADOS EN LA UNIDAD DE CUIDADOS INTERMEDIOS DEL  
RECIEN NACIDOS.

### CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

PRESENTAR DIAGNOSTICO DE COLESTASIS  
Y NO HABER RECIBIDO NUTRICION PARENTERAL.  
VARIABLES EN ESTUDIO.

- FECHA DE NACIMIENTO
- SEXO
- SERVICIO
- DIAS DE VIDA
- DIAS DE NUTRICION PARENTERAL
- PESO
- TALLA
- PERÍMETRO CEFALICO
- INDICE PONDERAL
- TAMIZ METABOLICO
- INICIO DE LA VIA ENTERAL
- PREMATUREZ
- HIPOXIA
- ASFIXIA
- SEPSIS SIN GERMEN AISLADO.
- SEPSIS CON GERMEN AISLADO
- TRASNFSIONES(NUMERO)
- CONCENTRADOS ERITROCITARIOS
- PLASMA
- PLAQUETAS
- FERRITINA SERICA
- INTERVENCIONES QUIRURGICAS
- DESORDENES METABOLICOS.
- INFECCIONES
- MEDICAMENTOS
- DIAS DE NUTRICION PARENTERAL

---

## ASPECTOS ETICOS.

- I. Investigación sin riesgo.
- II. Investigación con riesgo mínimo.
- III. Investigación con riesgo mayor al mínimo.

## RESULTADOS

Durante el período comprendido entre el 1° de enero del 2000 al 1° de Septiembre del 2001 se identificó un total de 33 recién nacidos con colestasis asociada a la nutrición parenteral, en el Instituto Nacional de Perinatología.

De los 33 recién nacidos en estudio, la mayoría correspondían al sexo masculino, con 21 casos, representando el 64 %, en tanto que el sexo femenino con 12 casos representó el 36 %, con estos datos al aplicar la técnica estadística de comparación de proporciones se observó una diferencia estadísticamente significativa ( $Z = 2.029$ ;  $p = 0.043$ ), como se muestra en el Cuadro No. 1

En relación con la edad gestacional, se encontró un promedio de 31 semanas, con una desviación estándar de 3.03, asimismo se observó una edad mínima de 26, y la edad máxima de 39.1 semanas, por otro lado, en cuanto a la distribución por intervalos, se encontró un rango en las de 30 a 34 semanas, con 21 casos (64 %), en segundo lugar las de 35 a 39 semanas, con 8 casos (24 %), y en tercer lugar con sólo 4 casos (12 %), las de 25 a 29 semanas de edad gestacional, como se observa en el Cuadro No. 2

En lo concerniente al peso de los recién nacidos, se registró un promedio de 1511.36 ( $\pm 662.02$ ) gramos, en donde el peso menor registrado fue de 620, y el peso mayor fue de 3630 gramos.

Al reagruparlos se observó que la mayoría, se encontraron entre 1000 a 1500 gramos, con 16 casos, mismos que representaron el 48 %, en segundo lugar se registraron 5 casos con pesos entre los 500 y 999 gramos, con un 15 %. En tercer lugar se encontraron empatados con 4 casos cada uno, los que presentaron pesos entre 1500 a 1999 y de 2000 a 2499, con un 12 % cada uno, vea Cuadro No. 3

La talla de los 33 recién nacidos con colestasis asociada a la nutrición parenteral, presentó un promedio de 39.47 ( $\pm 4.41$ ) cm.

La talla mínima fue de 31, y la más alta fue de 47 cm.

Al reagruparlos por intervalos, cerca de la mitad (49%) presentaron tallas entre los 35 a 39 cm, en segundo lugar con 13 casos (39 %) se encontraron los recién nacidos con más de 40 cm. Los niños con menos de 34 cm sólo se encontraron 4 casos, mismos que representaron el 12 %. Como se muestra en el Cuadro No. 4

El perímetro cefálico de los 33 recién nacidos, presentó un promedio de 28.79 centímetros, con una desviación estándar de 3.40

El perímetro más corto fue de 22 y el más largo de 35.5 centímetros, dando un rango de 13.5

---

Al distribuirlos por intervalos se observó una mayor frecuencia, en aquellos niños con perímetro entre los 25 y 29 centímetros, en segundo lugar los niños con perímetros entre 30 a 34 centímetros, como se puede apreciar en el Cuadro No. 5

Con respecto al número de días de ayuno al que fueron sometidos los recién nacidos, se registró un promedio de 15.09 ( $\pm$  10.81), con cifras que van desde 2 hasta 53 días de ayuno.

La mayoría se encontró en el intervalo de 1 a 9 días de ayuno, y con una frecuencia un poco menor los que presentaron ayuno entre los 10 y 19 días, ver Cuadro No. 6.

Los recién nacidos en estudio en su totalidad recibieron nutrición parenteral en un promedio de duración de 20.76 días con una ( $\pm$  18.87), tal dispersión es muy grande debido a que en un paciente la nutrición parenteral duró sólo 5 días mientras que en otro paciente la nutrición parenteral alcanzó una duración de 110 días.

Al concentrarlos por intervalos se pudo observar que en 13 casos la nutrición parenteral se prolongó de 10 a 19 días mismos que representaron el 39%, en segundo lugar en 8 casos la duración fue de 20 a 29 días (24%). En 7 casos (21%) la duración se registró de 1 a 9 días como se muestra en el cuadro No. 7.

En relación con el No. de días en que aumento la bilirrubina en forma global se presentó un promedio de 10.79 días ( $\pm$  10.12).

Una vez presentado los datos en forma agrupada se registró un predominio del No. de recién nacidos (20), en los que el aumento de la bilirrubina se presentó entre 1 y 9 días, representando estos el 61%. Así mismo en 7 recién nacidos el aumento se presentó entre los 10 y 19 días, mismos que representan el 21%. Los que aumentaron la bilirrubina entre 20 y 29 días fueron 5 casos con un 15%. En un solo caso se presentó en que la bilirrubina se incrementó a partir del día 46; este caso representó solo el 3%, como se presenta en el cuadro No. 8.

Como se muestra en el cuadro No. 9 los recién nacidos con colestasis la mayoría (24) disminuyó su bilirrubina entre 1 y 49 días, representando el 23%. Se registraron además 4 casos en que la disminución se presentó entre los 50 y 99 días, situación semejante a la presentada en los casos en que la bilirrubina disminuyó de los 100 a los 149 días, también con 4 casos representando el 12%. En forma global se presentó un programa de disminución de bilirrubina de 48.39 días en donde el valor mínimo observado fue de 2 y el valor máximo de 200, permitiendo calcular con ello una amplitud de 108 días de diferencia. Como se muestra en el cuadro No. 8.

En cuanto al No. de paquetes globulares administrados en los recién nacidos en estudio se encontró que en 24 casos este número de paquetes fue menor o igual de 4, representando el 73%. Los que requirieron de la administración entre 5 y 9 paquetes fueron 8 casos con un 24%. Y en un solo caso se requirió de la administración de la aplicación de 14 paquetes globulares. Con estos valores se calculó en 3.27 paquetes globulares en promedio. Como se muestra en el cuadro No. 10.

Del total de recién nacidos con colestasis sin germen aislado en 27 casos se presentó sepsis representando el 82% mientras que en solo 6 casos no se presentó sepsis.

---

En cuanto al total de recién nacidos con colestasis con germen aislado en la mayoría (70%) mientras que el restante 30% sí desarrollo sepsis con germen aislado. Como se muestra en el cuadro No. 11.

En el período de estudio en los recién nacidos con colestasis se observó que en un poco más de la mitad (55%) se les realizó ultrasonido hepático, mientras que en el restante 45% en ningún momento se realizó ultrasonido. Como se muestra en el cuadro No. 12.

En relación con el estudio de TORCH se pudo corroborar que casi en las dos terceras partes (64%) sí se les realizó mientras que en la 3ª parte restante (36%) hasta el momento de estudio no se les había realizado. Es importante hacer notar que en los 21 casos en que se realizó este estudio en su totalidad arrojaron un resultado negativo. Como se muestra en el cuadro No. 13.

En el total de recién nacidos con colestasis se encontró como antecedente que en 3 de ellos (9%) presentaron asfixia al nacimiento. Como se muestra en el cuadro No. 14.

Del total de recién nacidos que se encontró la evidencia de contar con más del 20% de la bilirrubina directa en relación con la bilirrubina total se pudo establecer que en solo 13 casos se proporcionó tratamiento específico de colestasis representando el 39%, mientras que en 20 casos no se proporcionó dicho tratamiento representando estos el 61%. Como se muestra en el cuadro No. 15.

De los recién nacidos que presentaron diagnóstico de sepsis, 29 pacientes recibieron tratamiento con antibióticos el cual representa el 88%, el resto de los pacientes no presentó sepsis, por lo que no recibió tratamiento con antibióticos. Como se muestra en el cuadro No. 16.

En cuanto a la administración de diuréticos se pudo apreciar que en 23 casos les fueron administrados representando el 70% y en el 30% restante al momento de estudio no se les había administrado. Como se muestra en el cuadro No. 17.

Referente a la aplicación del tamiz neonatal en los recién nacidos con colestasis en el 97% de ellos se les había realizado dando en todos ellos un resultado negativo. Así mismo se detectó que en un solo caso (3%) por diversos motivos al momento del estudio no se había realizado. Como se muestra en el cuadro No. 18.

En cuanto al uso de fenobarbital se observó que en 15 recién nacidos fue utilizado (45%), en tanto que en 18 casos pese de tener evidencia de colestasis este medicamento no fue administrado (55%). Como se muestra en el cuadro 19.

Del total de niños con colestasis en sólo 9 casos se les suplemento su dieta con pregestimil representando el 27%, en tanto que en el 73% este suplemento no fue indicado. (cuadro No. 20).

Del total de recién nacidos en solo 7 casos (21%) fue posible la determinación de concentraciones de ferritina, encontrando en estos un promedio de 906.9 mg/DL. Mientras que en la mayoría (79%) no se realizó dicha determinación. (Cuadro No. 21).

En 26 casos (79%) del total se presentaron diversas alteraciones metabólicas como hiponatremia, hipermagnesemia e hipocalcemia, entre otras, mientras que en 7 casos (21%) este tipo de alteraciones no se hicieron presentes. (Cuadro 22).

En el 12% de los casos de colestasis asociada a la nutrición parenteral en solo 4 casos fue requerida la intervención quirúrgica, mientras que la gran mayoría el 88% la cirugía no se requirió. (Cuadro No. 23).



---

En cuanto a la determinaciones de bilirrubina directa, indirecta y total se observó que en promedio los recién nacidos en estudio arrojaron un promedio de 3.28 mg/DL de bilirrubina directa, con una desviación estándar de 5.39, mientras que el valor promedio encontrado de la bilirrubina indirecta fue de 6.40 mg/DL con una desviación estándar de 3.14. En base a lo anterior se estimó un valor promedio de bilirrubina total de 9.68 mg/DL.

Con el comportamiento de los valores en forma global se estimó que la bilirrubina directa equivale a un 33.80% de la bilirrubina total lo que establece que el total de pacientes estudiados por este simple hecho se pudo sospechar de colestasis ya que rebasa el 20% estipulado en la literatura.

En cuanto al consumo de nutrimentos durante toda su estancia hospitalaria se estableció un promedio de 6.26 ( $\pm$  1.52) de Glucosa/kilo/minuto.

El consumo de proteínas en promedio se registró en 1.99 gr/kg/día ( $\pm$  0.38).

En cuanto al suministro parenteral de lípidos en los 33 pacientes se presentó un promedio de 2.03 gr/kg/día ( $\pm$  0.43).

---

## DISCUSIÓN.

La nutrición parenteral total se ha convertido en un instrumento vital en el arsenal de la neonatología moderna. Los neonatos más pequeños y críticamente enfermos que sobreviven y requieren apoyo nutricional prolongado. Esta terapéutica es indudablemente salvadora de vidas en muchos casos y puede presentar complicaciones de varios tipos principalmente: infecciosas, metabólicas, nutricionales y hepatobiliares.

La colestasis asociada a nutrición parenteral total continua siendo una de las complicaciones más comunes y, de hecho constituye un factor limitante en el uso de este recurso.

En varios estudios han mostrado una relación inversa entre la edad gestacional y el nivel máximo de bilirrubina directa, la frecuencia también se relacionó con los días de ayuno y los días de la administración de nutrición parenteral.

El papel que desempeñan otros factores, como la vía de administración y la cantidad o composición de algunos nutrientes aún no se define.

La colestasis relacionada con la nutrición parenteral total se desarrolla con más frecuencia en los neonatos pretermino, esta habitualmente tiene una iniciación insidiosa y asintomática, por lo que muchas veces el hallazgo de esta patología se realiza cuando se efectúan estudios de laboratorio de control, la aparición de esta patología en promedio se presenta a las 4 semanas, en nuestro estudio se presentó en un promedio a los 9 días de vida con una remisión en promedio a los 50 días.

También se ha demostrado que para realizar diagnóstico de colestasis asociada a nutrición parenteral este se hace solamente por exclusión, ya que primero se tiene que hacer un escrutinio diagnóstico y descartar otras patologías que también producen colestasis en la etapa neonatal.

Por último en este estudio que se realizó también se encontró una fuerte asociación de sepsis y presentación de colestasis ya que de los 33 de los recién nacidos estudiados se presentó en 29 casos sepsis.

Así mismo se sugiere la monitorización estrecha de los pacientes que reciben nutrición parenteral para la realización oportuna del diagnóstico de colestasis.

---

## CONCLUSIONES

1. La colestasis se presentó en una proporción significativamente mayor en el sexo masculino ( $Z = 2.029$ ;  $p = 0.043$ ).
2. Los recién nacidos con colestasis en un poco más de la mitad presentaron de 30 a 34 semanas de edad gestacional.
3. De los 33 pacientes estudiados el 63% presentaron pesos menores de 1499 gramos y el 24% presentaron pesos entre 1500 y 2499 gramos.
4. El 60% de los recién nacidos presentaron de 10 a más días de ayuno.
5. En relación directa con los días de ayuno se observó que el 78% del total presentaron 10 o más días de nutrición parenteral.
6. En el total de pacientes observados el incremento de los niveles de bilirrubina en la gran mayoría se presentó en los primeros 9 días de vida.
7. La disminución de los niveles de bilirrubina en la gran mayoría se realizaron antes de llegar a los 50 días de vida.
8. Pese a existir la evidencia clínica y de laboratorio de colestasis en un poco menos de la mitad no se indicó el diagnóstico por ultrasonido.
9. La prueba de laboratorio para determinación de TORCH al aplicarse acerca de las 2/3 partes de los pacientes en estudio en su totalidad arrojaron un resultado negativo.
10. Alrededor del 10% de los recién nacidos con colestasis presentaron asfixia al nacimiento.
11. Solo en una tercera parte de los recién nacidos recibieron tratamiento específico de colestasis.
12. En la mayoría de los pacientes les fueron administrados antibióticos (80%) y diuréticos (70%).
13. Casi en la totalidad de los pacientes estudiados se les realizó en la Tamiz Neonatal y en todos los casos arrojaron resultados negativos.
14. En un poco menos de la mitad de los recién nacidos con colestasis se les indicó el uso de fenobarbital.
15. El suplemento de pregestimil solo se indicó en cerca de la cuarta parte de los pacientes estudiados.
16. La glucosa/kilo/minuto en los pacientes en estudio presentaron un promedio de 6.26 encontrándose este dentro de las recomendaciones para este tipo de pacientes.
17. El consumo de proteínas se presentó en promedio en 1.99 de gr/kg/día, nivel que se encuentra dentro de las recomendaciones para tratamiento de colestasis.
18. Los lípidos presentaron un promedio de consumo de 2.03 lo que indica que este nutrimento se encuentra por debajo de lo recomendado para el tratamiento de colestasis.
19. La bilirrubina directa presentó un promedio de 3.28 así mismo la bilirubina indirecta se estimó en términos medios en 6.40, por lo consiguiente el nivel promedio de bilirrubina total se estableció en 9.68. Con estos datos se estimó que la bilirrubina directa equivale a un 33.8% de la bilirrubina total, cifra muy superior al 20% esperado en pacientes con colestasis.

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.

- 1.- Abad-Lacruz A, González-Huix F, Esteve M: A prospective randomized study of total enteral nutrition vs total parenteral nutrition. *JPEN J Parenter Nutr* 14:618,1990.
- 2.- Allardyce DB: Cholestasis caused by lipid emulsions. *Surg Gynecol Obstet* 154:64-647, 1982.
- 3.- Allardyce DB, Salvian AJ, Quenville NF: Cholestatic jaundice during total nutrition. *Can J Surg* 21:332-339, 1978.
- 4.- Baker AL, Rosenberg IH: Hepatic complications of total parenteral nutrition. *Am J Med* 82:489-497, 1987.
- 5.- Baldemann H, Wicklmayr M, Rett K: Changes of hepatic morphology during parenteral nutrition with lipid emulsions containing LCT or MCT/LCT quantified by ultrasound. *J Parenter Enteral Nutr* 15:601-603, 1991.
- 6.- Balisteri WF, Heubi JE, Suchy FJ: Immaturity of the enterohepatic circulation in early life: Factors predisposing 'physiologic' maldigestion and cholestasis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2:346-354,1983.
- 7.- Beale EF, Nelson RM, Bucciarelli RL: Intrahepatic cholestasis associated with parenteral nutrition in premature infants. *Pediatrics* 64:342-347, 1979.
- 8.- Bowyer BA, Miles JM, Haymond MW: L-Carnitine therapy in home parenteral nutrition patients with abnormal liver tests and low plasma carnitine concentrations. *Gastroenterology* 94:434-438,1988.
- 9.- Buchman AL, Dubin MD, Moukarzel AA: Choline deficiency: A cause of hepatic steatosis during parenteral nutrition that can be reversed with intravenous choline supplementation. *Hepatology* 22:1399-1403, 1995.
- 10.- Clarke PJ, Ball MJ, Kettlewell MGW: Liver function tests in patients receiving parenteral nutrition. *J Parenter Enteral Nutr* 15:54-59,1991.
- 11.- Dahms BB, Haplin TC: Serial liver biopsies in parenteral nutrition-associated cholestasis of early infancy. *Gastroenterology* 81:136-144, 1981.
- 12.- Degott C, Messing B, Moreau D.: Liver phospholipids induced by parenteral nutrition: Histologic, histochemical, and ultrastructural investigations. *Gastroenterology* 95:183-191, 1988.
- 13.- Dudrick SJ, Wilmore DW, Vars HM: Long-term total parenteral nutrition with growth, development, and positive nitrogen balance. *Surgery* 64:131-141, 1968.
- 14.- Fouin-Fortune H, Le Quernec L, Erlinger S: Hepatic alterations during total parenteral nutrition in patients with inflammatory bowel disease: A possible consequence of lithocholate toxicity. *Gastroenterology* 82:932-937, 1982.
- 15.- Freund U, Krausz Y, Levi I: Iatrogenic lipidosis following prolonged intravenous hyperalimentation. *Am J Clin Nutr* 28:1156-1160, 1975.
- 16.- Gerard -Boncompain M, Claudel JP, Gaussorgues P: Hepatic cytolytic and cholestatic changes related to a change of lipid emulsions in four long-term parenteral nutrition patients with short bowel. *J Parenter Enteral Nutr* 16:78-83, 1992.
- 17.- Grant JP, Cox CE, Kleinman LM: Serum hepatic enzyme and bilirubin elevations during parenteral nutrition. *Surg Gynecol Obstet* 145:573-580, 1977.
- 18.- Grosfeld JL, Rescorta FJ, West KW: Short bowel syndrome in infancy and childhood: Analysis of survival in 60 patients. *Am J Surg* 151:41-46, 1986.
- 19.- Gutcher G, Cutz E: Complications of parenteral nutrition. *Semin Perinatol* 10:196-207, 1986.

- 
- 0.- Hodes JE, Grosfeld JL, Weber TR: Hepatic failure in infants on total parenteral nutrition (TPN): Clinical and histopathologic observations. *J Pediatr Surg* 17:463-468, 1982.
  - 1.- Howard D, Thompson DF: Taurine: An essential amino to prevent cholestasis in neonates. *Ann Pharmacother* 26:1390-1393, 1992.
  - 2.- Howard L, Heaphey LL, TimchalkM: A review of the current national status of home parenteral and enteral nutrition from the provider and consumer perspective. *J Parenter Enteral Nutr* 10:416-424, 1986.
  - 3.- Howard L, Heaphey L, Fleming CR: Four years of North American Registry home parenteral nutrition outcome data and their implications for patient management. *J Parenter Enteral Nutr* 5:384-393, 1991.
  - 4.- Isabel-Martinez I, Skinner C, Parkin A: Comparison of the effects of effects of enteral feeding with continuous and intermittent parenteral nutrition on hepatic triglyceride secretion in human beings. *Surgery* 105:415-420, 1989.
  - 5.- Ito Y, Shils ME: Liver dysfunction associated with long-term total parenteral nutrition in patients with massive bowel resection. *J Parenter Enteral Nutr* 15:271-276, 1991.
  - 6.- Jorquera F, Culebras JM, Gonzalez-Gallego J: Influence of nutrition on liver oxidative metabolism. *Nutrition* 12:442-447, 1996.
  - 7.- Kaminski DL, Adams A, Jelline M: the effect of hyperalimantation on hepatic lipid content and lipogenic enzyme activity in rats and man. *Surgery* 88:93-100, 1980.
  - 8.- Keim NL, Mares-Periman JA: Development of hepatic steatosis and essential fatty acid deficiency in rats with hypercaloric fat-free parenteral nutrition. *J Nutr* 114:1807-1815, 1984.
  - 9.- Lathum PS, Menkes E, Phillips MJ: Hyperalimantation-associated jaundice: An example of a serum factor inducing cholestasis in rats. *Am J Clin Nutr* 41:61-65, 1985.
  - 10.- Lawrence JP, Dunn SP, Billmire DF: Isolated liver transplantation for liver failure in patients with short bowel syndrome. *J Pediatr Surg* 29:751-753, 1994.
  - 11.- Li S, Nussbaum MS, Teague D: Increasing dextrose concentrations in total parenteral nutrition (TPN) causes alterations in hepatic morphology and plasma levels of insulin and glucagon in rats. *J Surg res* 44:639-648, 1988.
  - 12.- Li S, Nussbaum MS, McFadden DW: Reversal of hepatic steatosis in rats by addition of glucagon to total parenteral nutrition (TPN). *J Surg Res* 46:557-566, 1989.
  - 13.- Li S, Nussbaum MS, MaFadden DW: Addition of L-glutamine to total parenteral nutrition and its effects on portal insulin and glucagon and the development of hepatic steatosis in rats. *J Surg Res* 48:421-426, 1990.
  - 14.- Lindor KD, Burnes J: Urosedeoxycholic acid for the treatment of home parenteral nutrition-associated cholestasis: A case report. *Gastroenterology* 101:250-253, 1991.
  - 15.- Lindor KD, Fleming CR, Abrams A: Liver function values in adults receiving total parenteral nutrition. *JAMA* 241:2398-2400, 1979.
  - 16.- MacFadyen BV, Dudrick SJ, Baquero G: Clinical and biological changes in liver function during intravenous hyperalimantation. *J Parenter Enteral Nutr* 3:438-443, 1979.
  - 17.- Maini B, Blackburn GL, Bistran BR: Cyclic hyperalimantation: An optimal technique for preservation of visceral protein. *J Surg Res* 20:515-525, 1976.
  - 18.- Mashako MN, Cezard JP, Boige N: The effect of artificial feeding on cholestasis, gallbladder sludge and lithiasis in infants: Correlation with plasma cholecystokinin levels. *Clin Nutr* 10:320-327, 1991.
  - 19.- Meguid MM, Akahoski MP, Jeffers S: Amelioration of metabolic complications of conventional total parenteral nutrition. *Arch Surg* 119:1294-1298, 1984.

- 
- 10.- Merritt RJ: Cholestasis associated with total parenteral nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 5: 9-22, 1986.
  - 11.- Messing B, Bories C, Kunstlinger F: Does total parenteral nutrition induce gallbladder sludge formation and lithiasis?. *Gastroenterology* 84:1012-1019, 1983.
  - 12.- Mirsa S, Ament ME, Vargus JH: Chronic liver disease in children on long-term parenteral nutrition. *J Gastroenterol Hepatol* 11-s4-s6, 1996.
  - 13.- Mok KT: Etiology and outcome of total parenteral nutrition-induced hepatic dysfunction. *Am Surg* 59:650-655, 1993.
  - 14.- Murray FE, Hawkey CJ: Therapeutic approaches to the problem of biliary sludge and gallstone formation during total parenteral nutrition. *Clin Nutr* 11:12-17, 1992.
  - 15.- Nussbaum MS, Li S, Bower RH: Addition of lipid to total parenteral nutrition prevents hepatic steatosis in rats by lowering the portal venous insulin/glucagon ratio. *J Parenter Enteral Nutr* 16:106-109, 1992.
  - 16.- Pappo I, Bercovier H, Berry E: Antitumor necrosis factor antibodies reduce hepatic steatosis during total parenteral nutrition and bowel rest in the rat. *J Parenter Enteral Nutr* 19:80-82, 1995.
  - 17.- Pereira GR, Sherman MS, DiGiacomo J: Hyperalimentation-induced cholestasis: Increased incidence and severity in premature infants. *Am J Dis Child* 135:842-845, 1981.
  - 18.- Postuma R, Trevenen CL: Liver disease in infants receiving total parenteral nutrition. *Pediatrics* 63:110-115, 1979.
  - 19.- Powell-Tuck J: Glutamine, parenteral feeding and intestinal nutrition. *Lancet* 342:451-452, 1993.
  - 20.- Souba WW: Nutritional support. *N Engl J Med* 336:41-48, 1997.
  - 21.- Spagnuolo M, Iorio R, Vegnente A: Ursodeoxycholic acid for treatment of cholestasis in children on long-term total parenteral nutrition: A pilot study. *Gastroenterology* 111:716-719, 1996.

**ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

## ANEXOS.

**CUADRO No. 1**  
**RECIEN NACIDOS CON COLESTASIS ASOCIADA A LA NUTRICION PARENTERAL,**  
**DISTRIBUIDOS SEGÚN SEXO**  
**INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGÍA.**  
**1° DE ENE 2000 - SEP DE 2001**

SEXO	No.	%
MASCULINO	21	64
FEMENINO	12	36
TOTAL	33	100

**CUADRO No. 2**  
**RECIEN NACIDOS CON COLESTASIS ASOCIADA A LA NUTRICION PARENTERAL,**  
**DISTRIBUIDOS DE ACUERDO A LA EDAD GESTACIONAL**  
**INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGÍA.**  
**1° DE ENE 2000 - SEP DE 2001**

EDAD GESTACIONAL	No.	%
25 - 29	4	12
30 - 34	21	64
35 - 39	8	24
TOTAL	33	100

**CUADRO No. 3**  
**RECIEN NACIDOS CON COLESTASIS ASOCIADA A LA NUTRICION PARENTERAL,**  
**DISTRIBUIDOS SEGÚN PESO AL NACER**  
**INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGÍA.**  
**1° DE ENE 2000 - SEP DE 2001**

PESO AL NACER	No.	%
500 – 999	5	15
1000 – 1499	16	48
1500 – 1999	4	12
2000 – 2499	4	12
2500 – 2999	3	9
3000 – Más	1	3
TOTAL	33	100

**CUADRO No. 4**  
**RECIEN NACIDOS CON COLESTASIS ASOCIADA A LA NUTRICION PARENTERAL,**  
**DISTRIBUIDOS SEGÚN TALLA AL NACER**  
**INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGÍA.**  
**1° DE ENE 2000 - SEP DE 2001**

TALLA AL NACER	No.	%
30 – 34	4	12
35 – 39	16	49
40 – MAS	13	39
TOTAL	33	100



**CUADRO No. 5**  
**RECIEN NACIDOS CON COLESTASIS ASOCIADA A LA NUTRICION PARENTERAL,**  
**DISTRIBUIDOS DE ACUERDO AL PERIMETRO CEFALICO**  
**INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGÍA.**  
**1° DE ENE 2000 - SEP DE 2001**

PERIMETRO CEFALICO	No.	%
20 - 24	5	15
25 - 29	14	42
30 - 34	12	36
35 - MAS	2	6
TOTAL	33	100

**CUADRO No. 6**  
**RECIEN NACIDOS CON COLESTASIS ASOCIADA A LA NUTRICION PARENTERAL, SEGÚN**  
**DÍAS DE AYUNO**  
**INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGÍA.**  
**1° DE ENE 2000 - SEP DE 2001**

DÍAS DE AYUNO	No.	%
1 - 9	13	39
10 - 19	11	33
20 - 29	4	12
30 - 39	4	12
40 - MAS	1	3
TOTAL	33	100

**CUADRO No. 7**  
**RECIBEN NACIDOS CON COLESTASIS ASOCIADA A LA NUTRICION PARENTERAL, SEGÚN**  
**DÍAS DE NUTRICION PARENTERAL**  
**INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGÍA.**  
**1° DE ENE - SEP DE 2001**

DÍAS DE NUTRICION PARENTERAL	No.	%
1 - 9	7	21
10 - 19	13	39
20 - 29	8	24
30 - 39	3	9
40 - MAS	2	6
TOTAL	33	100

**CUADRO No. 8**  
**RECIBEN NACIDOS CON COLESTASIS ASOCIADA A LA NUTRICION PARENTERAL, SEGÚN**  
**DÍAS DE AUMENTO DE LA BILIRRUBINA**  
**INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGÍA.**  
**1° DE ENE - SEP DE 2001**

DÍAS DE AUMENTO DE LA BILIRRUBINA	No.	%
1 - 9	20	61
10 - 19	7	21
20 - 29	5	15
30 - 39	0	0
40 - 49	1	3
TOTAL	33	100

**CUADRO No. 9**  
**PRECIEN NACIDOS CON COLESTASIS ASOCIADA A LA NUTRICION PARENTERAL, SEGÚN**  
**DÍAS DE DISMINUCIÓN DE LA BILIRRUBINA**  
**INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGÍA.**  
**1° DE ENE - SEP DE 2001**

DÍAS DE DISMINUCIÓN DE LA BILIRRUBINA	No.	%
1 - 49	24	73
50 - 99	4	12
100 - 149	4	12
150 - MAS	1	3
TOTAL	33	100

**CUADRO No. 10**  
**PRECIEN NACIDOS CON COLESTASIS ASOCIADA A LA NUTRICION PARENTERAL, SEGÚN**  
**NÚMERO DE PAQUETES GLOBULARES**  
**INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGÍA.**  
**1° DE ENE - SEP DE 2001**

NÚMERO DE PAQUETES GLOBULARES	No.	%
0 - 4	24	73
5 - 9	8	24
10 - 15	1	3
TOTAL	33	100

**CUADRO No. 11**  
**SEPSIS EN RECIEN NACIDOS CON COLESTASIS ASOCIADA**  
**A LA NUTRICION PARENTERAL,**  
**INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGÍA.**  
**1° DE ENE - SEP DE 2001**

GERMEN AISLADO	SEPSIS					
	SI		NO		TOTAL	
	No.	%	No.	%	No.	%
SIN GERMEN AISLADO	27	82	6	18	33	100
CON GERMEN AISLADO	10	30	23	70	33	100

**CUADRO No. 12**  
**RECIEN NACIDOS CON COLESTASIS ASOCIADA A LA NUTRICION PARENTERAL,**  
**DISTRIBUIDOS SEGÚN DIAGNOSTICO POR ULTRASONIDO**  
**INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGÍA.**  
**1° DE ENE - SEP DE 2001**

ULTRASONIDO	No.	%
SI	18	55
NO	15	45
TOTAL	33	100

**CUADRO No. 13**  
**RECIEN NACIDOS CON COLESTASIS ASOCIADA A LA NUTRICION PARENTERAL,**  
**DISTRIBUIDOS SEGÚN TORCH**  
**INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGÍA.**  
**1° DE ENE - SEP DE 2001**

TORCH	No.	%
SI	21	64
NO	12	36
TOTAL	33	100

**CUADRO No. 14**  
**RECIEN NACIDOS CON COLESTASIS ASOCIADA A LA NUTRICION PARENTERAL, QUE**  
**PRESENTARON ASFIXIA**  
**INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGÍA.**  
**1° DE ENE - SEP DE 2001**

ASFIXIA	No.	%
SI	3	9
NO	30	91
TOTAL	33	100

**CUADRO No. 15**  
**RECIEN NACIDOS QUE RECIBIERON TRATAMIENTO DE COLESTASIS INSTITUTO**  
**NACIONAL DE PERINATOLOGÍA.**  
**1° DE ENE - SEP DE 2001**

TRATAMIENTO DE COLESTASIS	No.	%
SI	13	39
NO	20	61
TOTAL	33	100

**CUADRO No. 16**  
**RECIEN NACIDOS CON COLESTASIS ASOCIADA A LA NUTRICION PARENTERAL, QUE**  
**RECIBIERON ANTIBIÓTICO.**  
**INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGÍA.**  
**1° DE ENE - SEP DE 2001**

ANTIBIÓTICO	No.	%
SI	29	88
NO	4	12
TOTAL	33	100

**CUADRO No. 17**  
**RECIEN NACIDOS CON COLESTASIS ASOCIADA A LA NUTRICION PARENTERAL, QUE**  
**RECIBIERON DIURETICOS**  
**INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGÍA.**  
**1° DE ENE - SEP DE 2001**

DIURÉTICOS	No.	%
SI	23	70
NO	10	30
TOTAL	33	100

**CUADRO No. 18**  
**RECIEN NACIDOS CON COLESTASIS ASOCIADA A LA NUTRICION PARENTERAL, QUE**  
**SE LES REALIZO TAMIZ NEONATAL**  
**INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGÍA.**  
**1° DE ENE - SEP DE 2001**

TAMIZ	No.	%
SI	32	97
NO	1	3
TOTAL	33	100

**CUADRO No. 19**

**RECIEN NACIDOS CON COLESTASIS ASOCIADA A LA NUTRICION PARENTERAL, QUE  
RECIBIERON FENOBARBITAL  
INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGÍA.  
1° DE ENE - SEP DE 2001**

FENOBARBITAL	No.	%
SI	15	45
NO	18	55
TOTAL	33	100

**CUADRO No. 20**

**RECIEN NACIDOS CON COLESTASIS ASOCIADA A LA NUTRICION PARENTERAL, QUE  
RECIBIERON PREGESTIMIL  
INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGÍA.  
1° DE ENE - SEP DE 2001**

PREGESTIMIL	No.	%
SI	9	27
NO	24	73
TOTAL	33	100

**CUADRO No. 21**

**RECIEN NACIDOS CON COLESTASIS ASOCIADA A LA NUTRICION PARENTERAL, SEGÚN  
DETERMINACIÓN DE FERRITINA  
INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGÍA.  
1° DE ENE - SEP DE 2001**

DETERMINACIÓN DE FERRITINA	No.	%
SI	7	21
NO	26	79
TOTAL	33	100



**CUADRO No. 22**

**RECIEN NACIDOS CON COLESTASIS ASOCIADA A LA NUTRICION PARENTERAL, QUE  
PRESENTARON ALTERACIONES METABOLICAS**

**INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGÍA.**

**1° DE ENE - SEP DE 2001**

ALTERACIONES METABÓLICAS	No.	%
SI	26	79
NO	7	21
TOTAL	33	100

**CUADRO No. 23**

**RECIEN NACIDOS CON COLESTASIS ASOCIADA A LA NUTRICION PARENTERAL, QUE  
RECIBIERON TRATAMIENTO QUIRURGICO**

**INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGÍA.**

**1° DE ENE - SEP DE 2001**

TRATAMIENTO QUIRURGICO	No.	%
SI	4	12
NO	29	88
TOTAL	33	100

GRAFICA No. 25  
NIVEL PROMEDIO DE NUTRIMENTOS SUMINISTRADOS POR VIA PARENTERAL EN  
RECIEN NACIDOS CON COLESTASIS

