

11249



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
CENTRO MEDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE  
ISSSTE

*EL INICO TEMPRANO DE ACIDO URSODESOXICOLICO  
DISMINUYE EL RIESGO DE COLESTASIS  
INTRA-HEPATICA EN LOS RECIEN NACIDOS  
SOMETIDOS A USO PROLONGADO POR NPT*

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:  
N E O N A T O L O G I A  
P R E S E N T A:

*DRA. GUADALUPE CRISTINA AGUILAR QUIÑONES*

TUTOR: DR. MANUEL CAZAREZ ORTIZ



MEXICO, D. F.

NOVIEMBRE 2003

TESIS CON  
FALLA DE CUBRIR



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



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

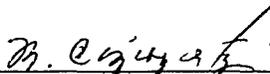
**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

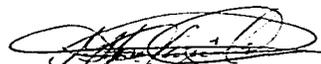
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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

  
DR. MAURICIO DIVILVIO LOPEZ  
SUBDIRECTOR DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN

  
DRA. ALICIA ELIZABETH ROBLEDO GALVÁN  
JEFE DE SERVICIO UCIN.

  
DR. MANUEL CAZAREZ ORTIZ  
ASESOR DE TESIS

TESIS CON  
FALLA DE TITULO

  
DRA. GUADALUPE CRISTINA AGUILAR QUINONES  
Tesisista

  
UNIVERSIDAD NACIONAL DE CUYO  
FACULTAD DE CIENCIAS EXACTAS Y AGRICULTURA  
CARRERAS DE INGENIERIA  
CARRERAS DE INGENIERIA

**TESIS PARA TITULACION DE NEONATOLOGÍA :**

**EL INICIO TEMPRANO DE ÁCIDO URSODESOXICÓLICO DISMINUYE EL RIESGO DE COLESTASIS INTRA-HEPÁTICA EN LOS RECIÉN NACIDOS SOMETIDOS A USO PROLONGADO POR NPT**

**AUTOR : DRA GUADALUPE CRISTINA AGUILAR QUIÑONES  
ASESOR : DR. MANUEL CAZAREZ ORTIZ**

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

**INSTITUCIÓN : CENTRO MEDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE ISSSTE**

**AGRADECIMIENTOS :**

Gracias a Dios, que no solo me proporcionó la fortaleza y la entereza suficiente sino todo lo necesario para alcanzar esta meta tan anhelada.

Gracias a mi madre, cuyo apoyo, comprensión y ayuda siempre han sido incondicionales.

Gracias al Dr. Manuel Cazarez por haberme brindado su asesoría y paciencia para la realización de esta tesis.

Gracias a la Dra. María del Carmen Mora por su apoyo y comprensión.

Gracias al personal de archivo, que siempre fueron amables y cordiales.

E indudablemente gracias a mis queridos pacientitos, sin los cuales mi aprendizaje y mi formación sería incompleta.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

**Para aprender no basta tener la capacidad**

**para alcanzarlo,**

**hace falta la voluntad para lograrlo.**

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## **INDICE**

|                            |    |
|----------------------------|----|
| RESUMEN                    | 1  |
| SUMARY                     | 3  |
| INTRODUCCIÓN               | 5  |
| MATERIAL Y MÉTODOS         | 11 |
| RESULTADOS                 | 13 |
| DISCUSIÓN                  | 15 |
| CONCLUSIONES               | 17 |
| TABLAS                     | 18 |
| ANEXO 1                    | 21 |
| REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS | 24 |

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## RESUMEN :

La colestasis se define como incremento de la bilirubina directa por arriba de 1.5mg/dl o más de 15% de la bilirubina total. El desarrollo de la colestasis secundaria a nutrición parenteral total (PNAC) fue descrito por primera vez por Penden y colaboradores 4 años después del primer éxito de la nutrición parenteral utilizada en neonatos. Dentro de los factores de riesgo asociados al uso de NPT se ha referido el uso prolongado de ésta, la prematurez, eventos sépticos y el origen del aporte calórico principalmente exceso en la administración de proteínas. Para su tratamiento se ha propuesto, entre otras medidas el uso de ácido ursodesoxicólico apoyado en investigaciones que sostienen sus siguientes propiedades: mejora la secreción de ácidos biliares, mejora el flujo biliar, tiene propiedades inmunomoduladoras que reducen el daño hepático mediado por la respuesta inmune evitando el daño a las membranas celulares generado por la retención de ácidos biliares hepatotóxicos. **OBJETIVO:** Evaluar si el ácido ursodesoxicólico previene la colestasis en neonatos con NPT. **PACIENTES Y MÉTODOS:** Se incluyeron 13 neonatos en el estudio asignándose 7 al grupo control y 6 al grupo de estudio, con distribución aleatoria una vez que se demostró que cumplieron con los criterios de inclusión. El tratamiento preventivo consistió en la administración de ácido ursodesoxicólico a la dosis de 25 mg/kg/día fraccionada en 3 dosis. Las variables a estudiar fueron: edad gestacional, peso, diagnósticos al ingresar al estudio, aporte diario de carbohidratos, proteínas y lípidos, determinaciones basales y semanales de PFH, colesterol y triglicéridos.

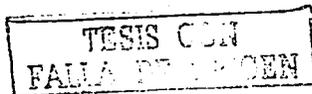
TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

El manejo estadístico de los resultados se contrastó mediante prueba de comparación de medias de Kuskal-Wallis así como prueba exacta de Fisher y T de student. **RESULTADOS:** Demostrarán incremento de las enzimas hepáticas en el grupo control mayor que en el grupo de estudio  $p < 0.05$ , al igual que el tiempo de ayuno. No se demostró diferencia en relación al tiempo de NPT, ni con respecto al aporte de carbohidratos, aminoácidos o lípidos. **CONCLUSIONES:** El uso prolongado de NPT demuestra ser un factor de riesgo para colestasis cuando coincide con un ayuno prolongado; no así cuando se implementa temprano la nutrición enteral aunque sea mínima. El ácido ursodesoxicólico resulta ser de utilidad para prevenir el incremento de las enzimas hepáticas en pacientes con aporte de NPT sin embargo consideramos prudente ampliar la muestra para dar mayor validez a los resultados.

TESIS CON  
FALLA DE CARGEN

## SUMMARY :

When the serum conjugated bilirubin value than 1.5 mg/dl or greater than 15% of the total bilirubin value should be diagnostic of cholestasis. The development of parenteral nutrition-associated cholestasis (PNAC) was first noted by Penden et al 4 years after the first successful use of parenteral nutrition in neonates. Cholestasis associated with PNAC has been reported, the risk factors included prematurity, longer duration of TPN, the number of occurrence of sepsis and a particular energy source (eg, excess protein administration). Current modalities used to treat PNAC, this included the ursodeoxycholic acid (UDCA) because may alter the course of parenteral nutrition-associated cholestasis in neonates by : improves biliary secretion of bile acids, may improve bile flow, it has immunomodulatory properties that reduces may reduce immune-mediated liver damage and its effects are mediated by amelioration of damage to cell membranes caused by retained toxic bile acids. **OBJECTIVE:** Evaluate the role of early treatment doses of UDCA of prevention the cholestasis of the newborn with TPN. **METHODS:** Thirteen neonates was included in this studied. In addition, 6 is assigned randomized group cases (group 1) and seven in group controls, who had fulfilled criteria inclusion. We used UDCA of early treatment the infants received diary dosage ursodesoxycholic 25mg/kg/day, in divided doses tree times day. Variables analyzed included: weight, gestacional age at birth, diagnoses in the moment of study, diary intake of carbohydrate, lipid and protein and liver function test basales and weekly, and cholesterol and triglycerides in serum. The parameters were compared in each group using the compared of medias the Kruskal-Wallis and student's t-test and exactly Fisher



test. **RESULTS:** In the group control, the conjugated serum bilirubin and aminotransferase and alaninoaminotransferase presented elevations more than the group of study ( $p < 0.05$ ), the same with lack enteral feeding. **CONCLUSION:** Cholestasis increase with the longer PN. The preventive use ursodesoxicholic acid decrease the incidence of cholestasis, however should realize with study in longer patients for raises validity and stadistic significance of ours study.

TESIS CON  
FALLA LE NGEN

## **INTRODUCCIÓN :**

La colestasis se define como un nivel de bilirubina conjugada sérica mayor de 1.5mg/dl o más de 15% de la relación bilirubina directa/bilirubina total. Puede ser secundaria a mecanismos secretores inmaduros, daño de la membrana del hepatocito canalicular, o anomalías anatómicas de los conductos biliares. Se asocia con mucha frecuencia a enfermedad hepatocelular y secundario a daño hepático (1, 2).

La nutrición parenteral total se ha convertido en un instrumento vital. Este recurso es utilizado para evitar la pérdida de peso en pacientes críticamente enfermos ya sea, para apoyo nutricional o en el manejo de neonatos con diversa variedad de problemas de alimentación como anomalías intestinales congénitas y enterocolitis necrozante (3). La colestasis asociada a nutrición parenteral se reportó desde 1971 por Penden y colaboradores, quienes encontraron cirrosis y proliferación prominente de los conductos biliares en la autopsia de un prematuro que recibió nutrición parenteral hasta su muerte y que presentó colestasis. Posterior a esto diversos estudios fueron realizados para ver la incidencia de colestasis en este grupo de edad observándose que la prematuridad es un factor de riesgo para desarrollarla (4 - 10).

### **Incidencia de hiperbilirubinemia directa durante la NPT**

| Autor           | Peso                            | Pacientes con colestasis | Incidencia  | Año de la Publicación |
|-----------------|---------------------------------|--------------------------|---|-----------------------|
| Beale y col     | < 1000 g.                       | 14                       | 50% ( n = 62 )  | 1979                  |
|                 | 1000-1500 g.                    | 34                       | 18% ( n = 62 )  |                       |
|                 | 1500-2000 g.                    | 14                       | 7% ( n = 62 )   |                       |
| Pereira y col   |                                 | 23                       | 8.6% ( n = 267 )<br>13.7% < 32 SEG<br>5.3 % 32 - 36 SEG<br>1.4 % + 36 SEG | 1981                  |
| Bell y col      |                                 |                          | 42%   | 1986                  |
| Kubota y col    | No registro                     |                          | 57- 31 -25% ( n = 77,72, 124 )  | 2000                  |
| Storman y col   | No registro                     | 41                       | 20% ( n = 205 )   | 1985-1996             |
| Quigley y col   | No registro                     |                          | 42%   | 1993                  |
| Torres - Neri y | 2028 ± 697.1 g. a 2194 ± 725 g. |                          | 11% ( n = 44 )  | 1997                  |
| Fine y col      | No registro                     | 31                       | 3.6% ( n = 857 )  | 1999                  |

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

### **FACTORES DE RIESGO :**

La detección de hiperbilirubinemia conjugada es variable, detectándose desde la primera semana hasta la cuarta semana de utilización de NPT. En neonatos de muy bajo peso se superpone a la fase de hiperbilirubinemia no conjugada fisiológica. Esto puede retrasar el reconocimiento de la hiperbilirubinemia conjugada relacionada con la nutrición parenteral, a menos que se practique vigilancia de la total y conjugada como parte del protocolo regular de la nutrición parenteral recomendándose realización del mismo en forma semanal (2,4-5).

Se desarrolla con más frecuencia en los neonatos mas pequeños y es la complicación metabólica principal asociada a ésta. Otros pacientes que tienen riesgo de desarrollar colestasis son aquellos pacientes con episodios de sepsis secundario a la formación de endotoxinas hepatotóxicas, por eventos hipóxicos que pueden provocar daño canalicular biliar o alteración de los conductos biliares, o bien por cirugía abdominal, incrementándose hasta 5 veces el riesgo en ésta ultima por cada evento quirúrgico, ya sea secundario al stress quirúrgico per se, o a la administración repetitiva de agentes anestésicos. Usualmente tiene una iniciación insidiosa y es asintomática. Si el neonato tiene ictericia progresiva puede desarrollarse hepatomegalia (3,5, 11-14).

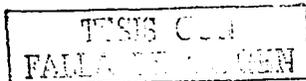
### **CARACTERÍSTICAS BIOQUÍMICAS :**

La primera anomalía bioquímica detectable es un incremento en las concentraciones de ácidos biliares primarios en el suero (coliglicina) de 4 a 14 días antes del incremento en la bilirubina conjugada (6,12,13). Posteriormente se incrementa la Bilirubina Directa a niveles por arriba de 1,5 mg/dl y se acompaña varias semanas después del incremento de las transaminasas en el suero las cuales son exámenes sensibles que indican daño hepatocelular. La fosfatasa alcalina se encuentra en la membrana canalicular del hepatocito y su incremento usualmente indica enfermedad obstructiva hepática, sin embargo no es muy útil en el periodo neonatal debido que se encuentra elevada por ser un periodo de crecimiento, además de que se asocia con enfermedades óseas. La gammaglutamiltranspeptidasa no es un indicador específico de disfunción hepática mientras que la 5'nucleotidasa puede emplearse como marcador de daño hepático (2,12,16).

### **FISIOPATOLOGIA :**

La patogenia de la colestasis relacionada con la nutrición parenteral se ha mencionado en varios estudios como desconocida pero probablemente sea multifactorial (3, 13). Dentro de los factores relacionados se mencionan :

**INMADUREZ HEPÁTICA:** La fuerza principal que impulsa al flujo biliar es la secreción de ácidos biliares. Para que esta secreción se produzca debe haber una adecuada captación de ellos por el hepatocito, así como una transformación a través de esta célula para luego excretarlos a los canalículos. Se ha demostrado que en recién nacidos humanos la flora anaeróbica en el intestino grueso no está establecida lo cual altera la conservación intestinal de



los ácidos biliares. De igual forma la extracción hepática así como la transformación enzimática (sulfonación y conjugación) se encuentran disminuidas ocasionando elevados niveles plasmáticos de ácidos biliares (2,5,14,16).

**LA FALTA DE ESTIMULACIÓN ENTERAL:** En varios estudios se ha demostrado que la falta de estimulación enteral altera el grado de producción hormonal gastrointestinal del neonato dentro de los primeros 7-10 días de inicio de NPT. Después de la alimentación bucal hay descargas importantes de hormonas gastrointestinales normales, todas con efectos tróficos que median la secreción, motilidad gastrointestinal así como efectos coleréticos. De lo anterior se deriva que durante el ayuno la secreción ácida biliar por el hígado disminuye debido a que la captación de los ácidos biliares a partir del intestino disminuye secundaria a estasis tanto intestinal como en la vesícula biliar (3,13,17-19).

**INFECCIÓN INTRALUMINAL O SISTÉMICA:** A través de una colangitis ascendente, endotoxemia portal o sistémica o traslocación bacteriana. Estudios experimentales en ratas han demostrado que las endotoxinas de los gémenes gram negativos y de gram positivos, es decir los lipopolisacáridos y los peptidoglicanos promueven la liberación de factor de necrosis tumoral y de interleucina 1 de las células de Kupffer hepáticas provocando una inflamación hepática crónica y fibrosis hepática (7,20, 21).

**ALTERACIÓN EN LA MEMBRANA CANALICULAR DEL HEPATOCITO:** Dicha membrana contiene un número de proteínas de transporte que son responsables del movimiento de varios constituyentes de la bilis. Dentro de éstas se encuentra el transportador de fosfolípidos mdr2, responsable de la secreción de fosfolípidos a la bilis. En un modelo de ratones se demostró que la exposición por más de 7 días a NPT ocasiona disminución de la expresión de éste gen (21).

**NUTRICIÓN PARENTERAL:** La nutrición parenteral es una forma de proveer parcial o totalmente los requerimientos nutricionales basales, los necesarios para reparar las deficiencias existentes y pérdidas extraordinarias y los necesarios para el crecimiento a pacientes incapaces o con retraso para recibirlos totalmente por vía enteral. No está exento de complicaciones como la alteración de la función hepática (esteatosis, colestasis y fibrosis). De ellas la más frecuente en la infancia es la colestasis (9,22,23). Los elementos que son necesarios para proporcionar la alimentación parenteral son agua, calorías, carbohidratos, proteínas, lípidos y minerales. La sobrecarga calórica dependiente de algunos de éstos nutrientes como carbohidratos y proteínas se ha relacionado con colestasis en ciertos modelos experimentales ya que éstas últimas tienen un efecto anticolerético (5,19,22,24).

Se ha mencionado también la deficiencia o exceso de ciertos aminoácidos con el desarrollo de la colestasis. La taurina un aminoácido esencial por la capacidad limitada para su síntesis. Es un sustrato importante para la conjugación de ácidos biliares, ya que en los neonatos los ácidos biliares se conjugan en su mayoría con ésta, a diferencia de lo que sucede en los adultos que lo hacen con la glicina. Mientras que la metionina se ha descrito como

TESIS CON  
FALLA DE ALIMENTACIÓN

aminoácido hepatotóxico al incrementar la susceptibilidad al daño oxidativo (12,24 - 27).

Por otro lado, existe la teoría de la toxicidad per se de la nutrición parenteral. Los mayores constituyentes de la circulación enterohepática, los ácidos biliares son sintetizados a partir del colesterol en el hígado. Pueden ser clasificados en primarios y secundarios. De acuerdo a sus características químicas son hidrofóbicos o hidrofílicos. La NPT se asocia con la producción de ácidos hidrofóbicos potencialmente hepatotóxicos ya que dañan las membranas celulares tanto en su composición como en su integridad, con escape de componentes intracelulares y necrosis hepatocelular (16,28).

Muchas de las soluciones parenterales que se administran son hipertónicas, las cuales al llegar al flujo sanguíneo sinusoidal ocasionan que los hepatocitos disminuyan en volumen y con decremento en el porcentaje de transporte de ácidos biliares conjugados a los conductos biliares con elevación de los mismos en el suero, condicionando acumulación de los que son tóxicos para el hígado.

La colestasis se acompaña de alteraciones histopatológicas demostradas en biopsias hepáticas desde 1970. En el modelo de Loff y col. se demostró la presencia cambios progresivos en las biopsias hepáticas de conejos y RN prematuros caracterizadas por inflamación periportal moderada, necrosis celular, fibrosis y proliferación ductal, de acuerdo con la duración de infusión de la NPT por más de 1 a 4 meses, o bien cirugía abdominal asociada a periodo prolongado de ayuno. (12, 14,27 - 31).

#### **TRATAMIENTO DE LA COLESTASIS SECUNDARIA A NUTRICION PARENTERAL TOTAL.**

##### **MEDIDAS GENERALES:**

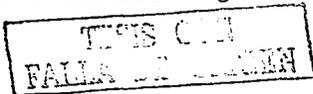
Inicio temprano de la vía enteral. Prevención de sepsis y temprano ciclado de nutrición parenteral. Manejo de fórmula pediátrica especializada (21).

##### **COLECISTOQUININA :**

Tiene potencial para restaurar la integridad de la circulación enterohepática. Es secretada por las células endócrinas del intestino delgado. Induce la contracción de la vesícula biliar así como el incremento del flujo biliar intrahepático. Se ha visto mejoría en los recién nacidos con altos niveles de bilirubina conjugada (16,30).

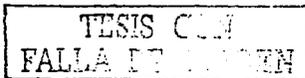
##### **ACIDO URSODESOXICOLICO (AUDCO):**

Los mayores constituyentes de la bilis, los ácidos biliares son sintetizados a partir del colesterol en el hígado en forma continua y obtenidos de la absorción intestinal eficiente de los ácidos secretados que guían a la gran acumulación de ácidos biliares que ciclan entre el intestino y el sistema hepatobiliar. La extracción eficiente hepática guarda los niveles de ácidos biliares extremadamente bajos en el plasma. Tienen características bioquímicas únicas y ayudan a la absorción de lípidos y vitaminas liposolubles. Pueden ser clasificados en primarios los cuales son sintetizados en el hígado como el ácido



quenodesoxicólico y ácido cólico; los secundarios que son formados en el intestino por hidroxilación de los primarios por bacterias intestinales como son el ácido deoxicólico, el litocólico y el ácido ursodesoxicólico derivado del quenodesoxicólico. De acuerdo a sus características químicas son hidrofóbicos o hidrofílicos. El ácido ursodesoxicólico difiere en estructura del ácido quenodesoxicólico en la orientación del grupo hidroxilo a la posición 7. Se encuentra desde 1 al 5% en la bilis de animales y humanos. En menos tóxico que el ácido quenodesoxicólico y que el ácido cólico por sus propiedades hidrofílicas, con lo cual mantiene la integridad y permeabilidad de las membranas celulares. Es usado para desplazar ácidos biliares endógenos para disminuir las concentraciones intrahepáticas de éstos ácidos potencialmente hepatotóxicos al reciclarse a través de la circulación enterohepática, después de sufrir una desconjugación por las bacterias intestinales y acumularse en el depósito de la circulación biliar. Su farmacología ha sido extensamente estudiada. Se describe que su solubilidad se incrementa directamente con el pH de la solución y se debe solubilizar con micelas en el intestino delgado para mejorar su absorción. Por lo anterior no sólo tiene efectos colestáticos sino también es una droga enterohepática. Tiene un efecto citoprotector directo al alterar el sistema inmune y disminuir la expresión del complejo mayor de histocompatibilidad tipo I en los hepatocitos. Es usado para desplazar ácidos biliares endógenos para disminuir las concentraciones intrahepáticas. El efecto protector del AUDCO contra la disfunción hepática ha sido demostrado claramente en los animales que reciben NPT siendo utilizado por primera vez en conejos por Das JB y posteriormente en cerdos por Duerksen y col., demostrándose en los últimos el incremento en la actividad de la bomba sodio ATPasa de las membranas de los sinusoides biliares indicando aumento de la excreción de ácidos biliares con normalización del flujo biliar basal y estimulado, así como disminución de los niveles de bilirubinas y la salida total de ácidos biliares, incrementando la proporción de hasta 40-50% de ácido ursodesoxicólico en el almacén de ácidos biliares, con lo cual se sustituyen ácidos biliares tóxicos por éste que es protector. Su efecto exitoso puede deberse a su uso profiláctico (16,21,28,32). El primer estudio experimental para tratar colestasis asociada a NPT fue realizado por Lindor y Burnes quienes describen el decremento de la misma mediante el uso de AUDCO en un paciente con NPT en el hogar (33).

Desde 1985 es utilizado para combatir la formación de cálculos biliares y Balistreri describe la utilidad de éste ácido en diversas alteraciones hepáticas desde colestasis intrahepática secundaria a NPT así como en diversas alteraciones hepáticas (34). En los recién nacidos ya se han reportado varios estudios. En un estudio clínico realizado por Spangnulo y col. reportaron la utilidad del AUDCO en la disminución de los parámetros clínicos de la colestasis (hepatomegalia, esplenomegalia e ictericia) así como disminución de la bilirubina indirecta, fosfatasa alcalina y de la alanino aminotransferasa en 7 niños bajo tratamiento con NPT secundario a diarrea intratable y que desarrollaron colestasis, mediante 4-8 semanas de tratamiento con AUDCO a dosis de 30mg/kg/día dividido en 3 dosis (35). Levine y col realizan un estudio retrospectivo encontrando en 6 pacientes una respuesta sustancial a la disminución de bilirubina, de la alanino aminotransferasa (ALT) y de la aspartato aminotransferasa (AST) después de 2 semanas de tratamiento con



dosis de 15 a 30mg/kg/día, pero no significativas de los parámetros clínicos después de 4 semanas de manejo, proponiendo más estudios para el inicio temprano de este medicamento (36).

Tiene un gran margen de seguridad, dentro de los efectos adversos reportados se mencionan que en menos de 5% de los pacientes que lo han recibido presencia de diarrea. De igual forma se han reportado una completa seguridad tanto para el manejo de mujeres embarazadas que han cursado con colestasis como para los fetos (16,28,35,37).

Es por ello de primordial interés la realización de un estudio prospectivo en neonatos con la finalidad de iniciar de la manera más temprana posible la administración de ácido ursodesoxicólico siempre y cuando las condiciones abdominales lo permitan. Debe realizarse lo anterior ya que los estudios presentados hasta el momento demuestran resultados contradictorios, ya que en algunos se menciona mejoría importante después de varios meses de manejo, mientras que en otros lo anterior no ocurre. Si bien es cierto la población de estudio en algunos de los artículos no ha sido bien definida lo cual podría explicar lo anterior. Los estudios referidos con anterioridad tiene una deficiente descripción, ya que se ignora el aporte de los nutrientes vía endovenosa, que podría estar relacionado con la presencia de menor respuesta al medicamento mencionado. En el estudio que se pretende realizar se especificará lo anterior, así como las condiciones de ingreso de los pacientes además de especificarse la dosis del medicamento.

TESIS CON  
FALLA DE MANEJO

## **MATERIAL Y MÉTODO :**

Se llevo a cabo un estudio prospectivo y abierto, con asignación aleatoria de aquellos pacientes que ingresaron al servicio de cuidados intensivos neonatales del Centro Médico Nacional 20 de noviembre en un periodo comprendido del 01 de marzo del 2001 al 01 de agosto 2002 seleccionándose a los que requirieron por su patología de base de NPT por más de 7 días .

### ***MÉTODOS DE VALORACIÓN:***

Las edades gestacionales fueron determinadas mediante la fecha de última regla y confirmadas mediante la escala de Capurro.

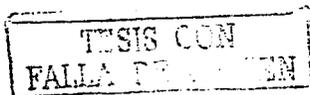
Se utilizaron valores séricos de química sanguínea para valores de referencia de normalidad con respecto a enzimas hepáticas, tales como alanino aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST) y deshidrogenasa láctica (DHL) utilizadas en este estudio (38).

### ***CRITERIOS DE INCLUSIÓN:***

- 1.- RNT y/o prematuros que hayan nacido en este CMN 20 de noviembre o que vengan de otro hospital pero con menos de 72 hrs de VEU y que no hayan recibido medicamentos que ocasionen colestasis.
- 2.-RN que por su patología requieran de nutrición parenteral por más de una semana para su sostén metabólico.
- 3.-Que no tengan antecedentes maternos de pérdidas fetales, o de infecciones con serología positiva para TORCH.
- 4.-Que al iniciar la NPT tengan un perfil enzimático hepático dentro de la normalidad.
- 5.-Que se cuente con la carta de consentimiento informado firmada por parte de los padres o tutores de los recién nacidos.

### ***CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:***

- 1.- Recién nacidos cuyos padres no autoricen la inclusión al estudio.
- 2.- Pacientes los cuales cumplan con los criterios de inclusión pero que hayan cursado con periodos intermitentes del retiro de NPT en forma intermitente.
- 3.- Pacientes con serología positiva para TORCH.
- 4.- Recién nacidos portadores de malformaciones congénitas de hígado o de vías biliares.
- 5.- Recién nacidos con alteraciones en las pruebas de funcionamiento hepático antes del inicio de la NPT.



#### **CRITERIOS DE ELIMINACIÓN:**

- 1.- A todos los recién nacidos a quienes a pesar de haberseles incluido en el estudio, no se logró recabar toda la información requerida.
- 2.- Recién nacidos que fallezcan durante el periodo de estudio.

#### **DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO:**

Se realizó un estudio prospectivo abierto con asignación aleatoria de aquellos recién nacidos que ingresaron al servicio de cuidados intensivos o intermedios neonatales del seleccionándose a los que por su patología de base requirieron que por su patología de base requirieron para su sostén energético de NPT por más de 7 días.

La población sujeta a estudio se clasificó en 2 grupos correspondiendo al Grupo I o grupo control la administración de L-carnitina a dosis habituales de 10mg/kg/día, Grupo II tratado con una dosis diaria de 25mg/kg/día fraccionada 3 veces al día de ácido ursodesoxicólico.

En todos ellos se registraron al ingresar al estudio, fecha de nacimiento, peso y talla al nacer, edad gestacional, Apgar al min y a los 5 minutos, diagnóstico de los RN al ingresar al estudio, la edad al inicio de la NPT, edad en el momento en que se realizó el diagnóstico de la colestasis, edad al iniciar la alimentación enteral, USG de hígado y vías biliares cuando fueron requeridos, aporte diario de proteínas, carbohidratos, lípidos en la NPT. Así como determinaciones basales de PFH, colesterol y triglicéridos al ingresar al estudio.

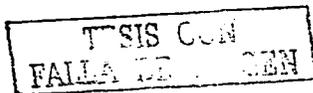
Durante el seguimiento se llevó a cabo control diario de peso, balance de líquidos.

Se determinó PFH, colesterol y triglicéridos semanalmente.

El USG de hígado y vías biliares, tamiz metabólico ampliado, los hemocultivos, la serología para TORCH y hepatitis se realizaron bajo indicación clínica cuando las condiciones lo ameritaron.

#### **ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Se capturaron los datos en hoja de recolección de datos la cual se encuentra en el anexo 1. El manejo estadístico de los resultados se contrastó mediante prueba de comparación de medias de Kuskal-Wallis así como prueba exacta de Fisher y T de student.



## **RESULTADOS :**

De los 13 pacientes que fueron incluidos aleatoriamente en el estudio se asignaron 7 recién nacidos al grupo control y 6 en el grupo de estudio (casos). Desde el punto de vista general la distribución por género en el grupo control (grupo 1) 5 pacientes correspondieron al sexo masculino y 2 pacientes al sexo femenino; en el grupo de casos (grupo 2) la distribución correspondió a 4 pacientes de sexo masculino y 2 de sexo femenino .

La edad gestacional en el grupo 1 fue de 36 semanas en promedio con un rango mínimo de 32.4 y un rango máximo de 39, en tanto que en el grupo de estudio la edad promedio fue de 37 semanas con un rango mínimo de 36 semanas y máximo de 40 semanas (Tabla 1).

En relación al peso de la población en estudio el promedio al nacimiento fue de 2110 g con un rango máximo de 3500 g y un mínimo de 1270 g en el grupo 1, mientras que en el grupo 2 el promedio fue de 2610 g y los rangos mayor y menor 3640 y 2200 g respectivamente (Tabla 2).

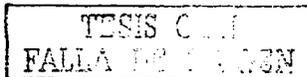
Del total de pacientes del grupo de casos 2 recién nacidos fueron prematuros , en tanto que en el grupo control 3 pacientes fueron clasificados como prematuros, siendo esta diferencia estadísticamente significativa con la presencia de colestasis, demostrada mediante la prueba de chi cuadrada con un valor de  $p = 0.05$  (tabla 3).

Revisando la patología de nuestra población en estudio encontramos que en 4 pacientes el motivo por el cual se les proporcionó apoyo nutricional parenteral total se debió a malformaciones del tubo digestivo en el grupo control; mientras que en el grupo de casos el apoyo nutricional por esta vía e implementado también por malformación del tubo digestivo solo se reportó en uno de ellos (tabla 4).

La colestasis se presentó en 6 pacientes correspondientes al grupo control, mientras que en el grupo de estudio no se reportó esta complicación con una  $p = 0.04$  (tabla 5).

Explorando otras patologías en nuestro estudio encontramos como causa de internamiento a las cardiopatías congénitas complejas en 3 pacientes del grupo control y en 2 pacientes del grupo de casos correspondiendo al 42 y 33 por ciento respectivamente. Un paciente del grupo control cursó con sepsis nosocomial atribuida a *Candida guilliermondii*; en dos pacientes del grupo control se diagnóstico síndrome de coagulación intravascular diseminada; dos pacientes del grupo control cursó con hipertensión arterial pulmonar persistente, mientras que en el grupo de casos no se encontró ninguno (tabla 4).

Dos pacientes del grupo control había cursado con hiperbilirrubinemia indirecta y 3 pacientes en el grupo de casos requiriendo manejo conservador solo con fototerapia ya que ninguno reunió criterios para exanguineotransfusión.



Tres pacientes del grupo control tuvieron Síndrome de Down y ninguno del grupo de estudio.

Es importante mencionar la duración del uso de la nutrición parenteral total en relación con sus efectos tóxicos a nivel hepatocelular como ya fue referido en la introducción y en nuestros resultados encontramos que este recurso terapéutico se utilizó en el grupo control durante 39 días en promedio y en el grupo de casos durante 33 días no existiendo diferencias significativas en ambos grupos ya que el valor de  $p$  mediante la prueba de chi cuadrada fue de 0.35 (tabla 6).

En relación al aporte máximo de lípidos y aminoácidos que recibieron ambos grupos de estudio se reporta de 3 g/kg/día, lo cual no es estadísticamente significativo en ninguno de los grupos demostrado mediante la prueba de chi cuadrada.

El aporte máximo de carbohidratos registrado en el grupo de controles fue de 19 g/kg/día, en comparación con lo reportado en el grupo de casos de 16 g/kg/día, sin embargo esta diferencia no fue estadísticamente significativa.

El valor máximo presentado de alanino aminotransferasa (ALT) en el grupo de controles fue de 89, mientras que en el grupo de casos se reportó de 48, con una diferencia estadísticamente significativa demostrada mediante la prueba de chi cuadrada con un valor de  $p < 0.05$  (tabla 7).

Los valores máximos reportados para aspartato aminotransferasa (AST) en el grupo control fue de 67, en comparación con los casos en donde se registró de 37, siendo esta diferencia estadísticamente significativa con un valor de  $p = 0.01$  (tabla 8).

El periodo de ayuno en promedio fue de 46 días en el grupo control con un rango mínimo de 12 días y un rango máximo de 46 días, en tanto que en el grupo de casos el promedio fue de 4.8 días, con un rango mínimo de 2 días y un rango máximo de 10 días con un valor de  $p = 0.01$  (tabla 9).

El aporte de carbohidratos presentó diferencia estadísticamente significativa de 0.009 mientras que el aporte de lípidos y aminoácidos no existió esta diferencia.

En cuanto a los hemocultivos positivos se observaron en 4 pacientes (57%) del grupo control y un total de 3 pacientes en el grupo de casos y todos ellos se asociaron a colestasis.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## **DISCUSION**

Como ya se ha mencionado en la introducción la nutrición parenteral total es un recurso de vital importancia para pacientes con diverso tipo de patología, así lo demuestra nuestro estudio en donde los diagnósticos por los cuales se les inició este aporte parenteral fueron variados, siendo los más frecuentemente reportados la presencia de malformaciones intestinales con requerimiento de cirugía correctiva en ambos grupos de estudio, similar a lo reportado por Sondheimer y col y a otras patologías como presencia de CID o hipertensión arterial pulmonar persistente que contraindica el inicio de la vía oral (14).

La colestasis asociada a nutrición parenteral total tiene una incidencia mayor en recién nacidos prematuros, reportándose desde un 5 hasta un 57% de acuerdo a Mews, Pereira, Levine y colaboradores, siendo lo anterior no concluyente en nuestro estudio, por la cantidad de pacientes estudiados y por la ausencia de colestasis en pacientes prematuros en el grupo de casos (6,36,39).

El desarrollo de colestasis neonatal obedece a causas multifactoriales como lo observado por Teitelbaum y col, Kowdley MD quienes proponen como factores principales la presencia de ayuno prolongado el cual favorece la estasis biliar, las endotoxinas de gram negativos y positivos y la hepatotoxicidad per se de la nutrición parenteral, siendo de mayor relevancia en su estudio la asociación de nutrición parenteral con la colestasis definiendo él, como causa principal una fisiopatología celular y molecular asociada a la colestasis, por lo anterior se confirma en este estudio una relación estadísticamente significativa en los pacientes del grupo control en los cuales tuvieron periodos de ayuno mas prolongados y en los pacientes con mayor número de días con nutrición parenteral; otro factor relevante ya referido en la literatura por Manginello y Javitt y observado durante nuestro estudio fue la presencia de pacientes con hemocultivos positivos tanto en los casos como en los controles en donde se corrobora que este factor aunado a otros aumenta el riesgo de colestasis sin presentar relación de un tipo específico de microorganismo con la colestasis, ya que no existió una continuidad de alguno de los microorganismos en los hemocultivos positivos, contrario a lo observado por Sondheimer, Asturias y Cadnapaphornchai en donde se relaciona la asociación de ciertos microorganismos como Candida, por gram negativos (principalmente de origen urinario) o neumococos con la alta probabilidad de presentar colestasis (39,40).

Existe poca literatura en cuanto a la utilización de ácido ursodesoxicólico como medio de tratamiento en pacientes neonatales con colestasis, sin embargo la mayoría de ésta como es el caso de Lindor, Levine y Balisteri y colaboradores se basan en el uso de este ácido como finalidad terapéutica siendo escasas las publicaciones como medio preventivo; en este estudio se manejo de esta forma, encontrándose que en los recién nacidos quienes recibieron el ácido ursodesoxicólico en forma profiláctica, es decir casi de forma inmediata al inicio de la vía oral, presentaron una diferencia estadísticamente significativa en comparación con los pacientes en donde no se utiliza de esta forma y

TESIS CON  
FALLA DE

observándose una disminución de la colestasis en los casos utilizados como profilaxis (32, 34,36).

TESIS CON  
FALLA DE CENGEN

**CONCLUSIONES :**

En base a este estudio podemos concluir que el riesgo de presentación de colestasis se incrementa significativamente por el uso prolongado de alimentación parenteral, y siendo la septicemia un factor que aumenta la probabilidad de desarrollo de colestasis no importando el microorganismo etiológico y observándose que las infecciones locales no tiene relación significativa para esta entidad.

Se demostró un diferencia estadísticamente significativa con la presencia de prematuréz y colestasis, en el grupo de casos con respecto a los grupos de control.

El aporte de carbohidratos si se relaciona con el desarrollo de la colestasis, ya mencionado en la literatura y confirmado en nuestro estudio.

TESIS CON  
FALLA DE CENSUR

**TABLA 1. Edad gestacional de la población**

| <b>Edad gestacional</b> | <b>Casos</b> | <b>Controles</b> |
|-------------------------|--------------|------------------|
| Promedio                | 36           | 37.6             |
| Minima                  | 32.4         | 36               |
| Maxima                  | 39           | 40               |

**TABLA 2. Peso de la población.**

| <b>Peso</b> | <b>Controles</b> | <b>Casos</b> |
|-------------|------------------|--------------|
| Promedio    | 2110             | 2610         |
| Mínimo      | 1270             | 2200         |
| Máximo      | 3500             | 3640         |

**TABLA 3 . Prematurez y colestasis**

| <b>Prematurez</b> | <b>Controles</b> | <b>Casos</b> | <b>P</b> |
|-------------------|------------------|--------------|----------|
| Si                | 3                | 2            | 0.05     |
| No                | 3                | 4            |          |

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

**TABLA 4. Patología de la población.**

| Diagnóstico                                | Controles | Casos |
|--|-----------|-------|
| Malformaciones intestinales                | 4         | 1     |
| Colestasis                                 | 6         | 0     |
| Cardiopatías congénitas                    | 3         | 2     |
| Sepsis nosocomial                          | 1         | 0     |
| Coagulación intravascular diseminada       | 2         | 0     |
| Hipertensión arterial pulmonar persistente | 2         | 0     |
| Hiperbilirrubinemia indirecta              | 2         | 3     |

**TABLA 5. Presencia de colestasis**

|                     | Controles | Casos | Chi cuadrada |
|---------------------|-----------|-------|--------------|
| Bilirrubina directa | 6         | 0     | 0.05         |

**TABLA 6. Duración de la nutrición parenteral**

| Días de NPT | Controles | Casos | Chi cuadrada |
|-------------|-----------|-------|--------------|
| Promedio    | 39        | 33    | 0.35         |

TESIS CIA  
FALLA EN

ANTES NO SABA  
LA BOLIVIA

**TABLA 7. Valores máximos de ALT**

| <b>ALT</b> | <b>Controles</b> | <b>Casos</b> | <b>P</b> |
|------------|------------------|--------------|----------|
| Máximo     | 89               | 48           | 0.01     |
| Mínimo     | 14               | 7            |          |

**TABLA 8. Valores máximos de AST**

| <b>AST</b> | <b>Controles</b> | <b>Casos</b> | <b>P</b> |
|------------|------------------|--------------|----------|
| Máximo     | 67               | 31           | 0.01     |
| Mínimo     | 11.8             | 25           |          |

**TABLA 9. Días de ayuno**

| <b>Días de ayuno</b> | <b>Controles</b> | <b>Casos</b> | <b>P</b> |
|----------------------|------------------|--------------|----------|
| Máximo               | 46               | 10           | 0.01     |
| Mínimo               | 12               | 2            |          |
| Promedio             | 23.8             | 4.8          |          |

**TABLA 10. Hemocultivo y colestasis**

| <b>Hemocultivo</b> | <b>Controles</b> | <b>Casos</b> |
|--------------------|------------------|--------------|
| Positivo           | 4                | 3            |

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

**ANEXO 1**

**HOJA DE REGISTRO DE DATOS**

NUMERO DE PACIENTE : \_\_\_\_\_  
 NOMBRE DEL PACIENTE: \_\_\_\_\_  
 FILIACION: \_\_\_\_\_

**ANTECEDENTES PERINATALES**

FECHA DE NACIMIENTO : \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_  
 PESO AL NACIMIENTO: \_\_\_\_\_  
 TALLA AL NACIMIENTO: \_\_\_\_\_

APGAR AL MINUTO: \_\_\_\_\_ 1) 7-10      2) 4-6      3) MENOR A 3

APGAR A LOS 5 MINUTOS : \_\_\_ 1) 7-10      2) 4-6      3) MENOR A 3

CAPURRO: \_\_\_\_\_ SEG  
 DIAGNOSTICOS AL INGRESAR AL ESTUDIO:

USG DE HIGADO Y VIAS BILIARES: \_\_\_ 1) SI      2) NO  
 DIAGNOSTICO: \_\_\_\_\_

TAMIZ METABOLICO : \_\_\_\_\_ 1) SI      2) NO  
 DX: \_\_\_\_\_

DIAS DE VIDA EXTRAUTERINA AL INICIARSE LA NPT: \_\_\_\_\_ DIAS  
 EDAD CRONOLOGICA AL MOMENTO DE LA COLESTASIS: \_\_\_\_\_ DIAS  
 NUMERO DE DIAS DE USO DE NPT AL PRESENTARSE LA  
 COLESTASIS: \_\_\_\_\_ DIAS  
 EDAD A LA QUE SE PRESENTO EL PICO MAXIMO DE BILIRRUBINA DIRECTA : \_\_\_\_\_

ALIMENTACION ENTERAL : \_\_\_ 1) SI      2) NO

TIPO DE LECHE UTILIZADA:  
 1) LM AL 8%    2) LM AL 13%    3) FEPP AL 8%    4) FEPP AL 13%  
 5) PREGESTIMIL AL 8%    6) PREGESTIMIL AL 13%

DOSIS DE ACIDO URSODESOXICOLICO: \_\_\_\_\_ MG

| dia | Sem 1 |    | Sem 2 |    | Sem 3 |    | Sem 4 |    | Sem 5 |    | Sem 6 |    | Sem 7 |    | Sem 8 |    |
|-----|-------|----|-------|----|-------|----|-------|----|-------|----|-------|----|-------|----|-------|----|
|     | CAR   | AC |
| 1   |       |    |       |    |       |    |       |    |       |    |       |    |       |    |       |    |
| 2   |       |    |       |    |       |    |       |    |       |    |       |    |       |    |       |    |
| 3   |       |    |       |    |       |    |       |    |       |    |       |    |       |    |       |    |

**TESIS CON  
 FALLA DE ORIGEN**

DATOS DIARIOS

| FECHA | DIA | PESO | BIOMETRIA HEMATICA |     |     |     | QUIMICA SANGUINEA |    |    |     | PRUEBAS DE FUNCIONAMIENTO HEPATICO |    |    |     |     |     |     |    |        |
|-------|-----|------|--------------------|-----|-----|-----|-------------------|----|----|-----|------------------------------------|----|----|-----|-----|-----|-----|----|--------|
|       |     |      | HB                 | HTO | LEU | SGT | BUN               | CR | PT | ALB | BD                                 | BI | BT | ALT | AST | DHL | COL | TG | F<br>A |
| SEM 0 | 1   |      |                    |     |     |     |                   |    |    |     |                                    |    |    |     |     |     |     |    |        |
|       | 2   |      |                    |     |     |     |                   |    |    |     |                                    |    |    |     |     |     |     |    |        |
|       | 3   |      |                    |     |     |     |                   |    |    |     |                                    |    |    |     |     |     |     |    |        |
|       | 4   |      |                    |     |     |     |                   |    |    |     |                                    |    |    |     |     |     |     |    |        |
|       | 5   |      |                    |     |     |     |                   |    |    |     |                                    |    |    |     |     |     |     |    |        |
|       | 6   |      |                    |     |     |     |                   |    |    |     |                                    |    |    |     |     |     |     |    |        |
|       | 7   |      |                    |     |     |     |                   |    |    |     |                                    |    |    |     |     |     |     |    |        |
| SEM 1 | 1   |      |                    |     |     |     |                   |    |    |     |                                    |    |    |     |     |     |     |    |        |
|       | 2   |      |                    |     |     |     |                   |    |    |     |                                    |    |    |     |     |     |     |    |        |
|       | 3   |      |                    |     |     |     |                   |    |    |     |                                    |    |    |     |     |     |     |    |        |
|       | 4   |      |                    |     |     |     |                   |    |    |     |                                    |    |    |     |     |     |     |    |        |
|       | 5   |      |                    |     |     |     |                   |    |    |     |                                    |    |    |     |     |     |     |    |        |
|       | 6   |      |                    |     |     |     |                   |    |    |     |                                    |    |    |     |     |     |     |    |        |
|       | 7   |      |                    |     |     |     |                   |    |    |     |                                    |    |    |     |     |     |     |    |        |
| SEM 2 | 1   |      |                    |     |     |     |                   |    |    |     |                                    |    |    |     |     |     |     |    |        |
|       | 2   |      |                    |     |     |     |                   |    |    |     |                                    |    |    |     |     |     |     |    |        |
|       | 3   |      |                    |     |     |     |                   |    |    |     |                                    |    |    |     |     |     |     |    |        |
|       | 4   |      |                    |     |     |     |                   |    |    |     |                                    |    |    |     |     |     |     |    |        |
|       | 5   |      |                    |     |     |     |                   |    |    |     |                                    |    |    |     |     |     |     |    |        |
|       | 6   |      |                    |     |     |     |                   |    |    |     |                                    |    |    |     |     |     |     |    |        |
|       | 7   |      |                    |     |     |     |                   |    |    |     |                                    |    |    |     |     |     |     |    |        |
| SEM 3 | 1   |      |                    |     |     |     |                   |    |    |     |                                    |    |    |     |     |     |     |    |        |
|       | 2   |      |                    |     |     |     |                   |    |    |     |                                    |    |    |     |     |     |     |    |        |
|       | 3   |      |                    |     |     |     |                   |    |    |     |                                    |    |    |     |     |     |     |    |        |
|       | 4   |      |                    |     |     |     |                   |    |    |     |                                    |    |    |     |     |     |     |    |        |
|       | 5   |      |                    |     |     |     |                   |    |    |     |                                    |    |    |     |     |     |     |    |        |
|       | 6   |      |                    |     |     |     |                   |    |    |     |                                    |    |    |     |     |     |     |    |        |
|       | 7   |      |                    |     |     |     |                   |    |    |     |                                    |    |    |     |     |     |     |    |        |
| SEM 4 | 1   |      |                    |     |     |     |                   |    |    |     |                                    |    |    |     |     |     |     |    |        |
|       | 2   |      |                    |     |     |     |                   |    |    |     |                                    |    |    |     |     |     |     |    |        |
|       | 3   |      |                    |     |     |     |                   |    |    |     |                                    |    |    |     |     |     |     |    |        |
|       | 4   |      |                    |     |     |     |                   |    |    |     |                                    |    |    |     |     |     |     |    |        |
|       | 5   |      |                    |     |     |     |                   |    |    |     |                                    |    |    |     |     |     |     |    |        |
|       | 6   |      |                    |     |     |     |                   |    |    |     |                                    |    |    |     |     |     |     |    |        |
|       | 7   |      |                    |     |     |     |                   |    |    |     |                                    |    |    |     |     |     |     |    |        |
| SEM 5 | 1   |      |                    |     |     |     |                   |    |    |     |                                    |    |    |     |     |     |     |    |        |
| SEM 6 | 1   |      |                    |     |     |     |                   |    |    |     |                                    |    |    |     |     |     |     |    |        |
| SEM 7 | 1   |      |                    |     |     |     |                   |    |    |     |                                    |    |    |     |     |     |     |    |        |
| SEM 8 | 1   |      |                    |     |     |     |                   |    |    |     |                                    |    |    |     |     |     |     |    |        |

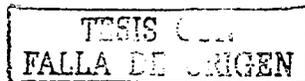
TESIS CON  
FALLA DE OXIGEN

| FECHA | DIA | PARAMETROS DE NUTRICION |           |            |              |             |                   | ESTADO HIDRICO Y ES |     |    |     |    | BACTERIOLOGIA |                            |        |
|-------|-----|-------------------------|-----------|------------|--------------|-------------|-------------------|---------------------|-----|----|-----|----|---------------|----------------------------|--------|
|       |     | CHON<br>GKD             | AA<br>GKD | LIP<br>GKD | % CAL<br>NPT | % CAL<br>VO | CAL<br>TOT<br>KGD | DIAS<br>DE<br>AYUNO | DXT | BH | GLU | NA | K             | CULTIVO<br>HEM, URO<br>CPS | GERMEN |
| SEM 0 | 1   |                         |           |            |              |             |                   |                     |     |    |     |    |               |                            |        |
|       | 2   |                         |           |            |              |             |                   |                     |     |    |     |    |               |                            |        |
|       | 3   |                         |           |            |              |             |                   |                     |     |    |     |    |               |                            |        |
|       | 4   |                         |           |            |              |             |                   |                     |     |    |     |    |               |                            |        |
|       | 5   |                         |           |            |              |             |                   |                     |     |    |     |    |               |                            |        |
|       | 6   |                         |           |            |              |             |                   |                     |     |    |     |    |               |                            |        |
|       | 7   |                         |           |            |              |             |                   |                     |     |    |     |    |               |                            |        |
| GEM 1 | 1   |                         |           |            |              |             |                   |                     |     |    |     |    |               |                            |        |
|       | 2   |                         |           |            |              |             |                   |                     |     |    |     |    |               |                            |        |
|       | 3   |                         |           |            |              |             |                   |                     |     |    |     |    |               |                            |        |
|       | 4   |                         |           |            |              |             |                   |                     |     |    |     |    |               |                            |        |
|       | 5   |                         |           |            |              |             |                   |                     |     |    |     |    |               |                            |        |
|       | 6   |                         |           |            |              |             |                   |                     |     |    |     |    |               |                            |        |
|       | 7   |                         |           |            |              |             |                   |                     |     |    |     |    |               |                            |        |
| SEM 2 | 1   |                         |           |            |              |             |                   |                     |     |    |     |    |               |                            |        |
|       | 2   |                         |           |            |              |             |                   |                     |     |    |     |    |               |                            |        |
|       | 3   |                         |           |            |              |             |                   |                     |     |    |     |    |               |                            |        |
|       | 4   |                         |           |            |              |             |                   |                     |     |    |     |    |               |                            |        |
|       | 5   |                         |           |            |              |             |                   |                     |     |    |     |    |               |                            |        |
|       | 6   |                         |           |            |              |             |                   |                     |     |    |     |    |               |                            |        |
|       | 7   |                         |           |            |              |             |                   |                     |     |    |     |    |               |                            |        |
| SEM 3 | 1   |                         |           |            |              |             |                   |                     |     |    |     |    |               |                            |        |
|       | 2   |                         |           |            |              |             |                   |                     |     |    |     |    |               |                            |        |
|       | 3   |                         |           |            |              |             |                   |                     |     |    |     |    |               |                            |        |
|       | 4   |                         |           |            |              |             |                   |                     |     |    |     |    |               |                            |        |
|       | 5   |                         |           |            |              |             |                   |                     |     |    |     |    |               |                            |        |
|       | 6   |                         |           |            |              |             |                   |                     |     |    |     |    |               |                            |        |
|       | 7   |                         |           |            |              |             |                   |                     |     |    |     |    |               |                            |        |
| SEM 4 | 1   |                         |           |            |              |             |                   |                     |     |    |     |    |               |                            |        |
|       | 2   |                         |           |            |              |             |                   |                     |     |    |     |    |               |                            |        |
|       | 3   |                         |           |            |              |             |                   |                     |     |    |     |    |               |                            |        |
|       | 4   |                         |           |            |              |             |                   |                     |     |    |     |    |               |                            |        |
|       | 5   |                         |           |            |              |             |                   |                     |     |    |     |    |               |                            |        |
|       | 6   |                         |           |            |              |             |                   |                     |     |    |     |    |               |                            |        |
|       | 7   |                         |           |            |              |             |                   |                     |     |    |     |    |               |                            |        |
| SEM 5 | 1   |                         |           |            |              |             |                   |                     |     |    |     |    |               |                            |        |
| SEM 6 | 2   |                         |           |            |              |             |                   |                     |     |    |     |    |               |                            |        |
| SEM 7 | 3   |                         |           |            |              |             |                   |                     |     |    |     |    |               |                            |        |
| SEM 8 | 4   |                         |           |            |              |             |                   |                     |     |    |     |    |               |                            |        |

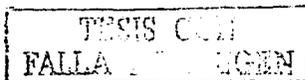
TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## **BIBLIOGRAFIA:**

- 1.- Andres M Joel, MD: Neonatal hepatobiliary disorders : Clinics in Perinatology. 1996; 23(2)3341-343.
- 2.- D'Agata ID.MD and Balistreri WF. MD: Evaluation of liver disease in the pediatric patient . Pediatrics in Review. 1999;20(11):376-390.
- 3.- Farrell M.K. MD y Balistreri W.F.: Nutricion parenteral y disfunción hepatobiliar. Clinicas de perinatologia. 1998; 208-223.
- 4.- Penden V.H, Witzleben C.L., Sketton MA.: Total parenteral nutrition.: J. Pediatric. 1971;78: 180-181.
- 5.- Beale E.F, Nelson MR, Bucciarelli RL, MD et al : Intrahepatic cholestasis associated with parenteral nutrition in premature infants. Pediatrics. 1974;64.342-347.
- 6.- Pereira GR, Sherman MS, et al: Hyperalimentionation-Induced cholestasis. Am J Dis Child. 1981; 135:842-845.
- 7.- Kubota By A., Yonekura T. Et al: Total parenteral nutrition-associated intrahepatic cholestasis in infants: 25 years' experience. Journal of pediatric surgery.2000;35(7):1049-1051.
- 8.- Stormon MO, Domer SFA, Kamath KR, O'oloughlin EV and Gaskin KJ: The changing pattern of diagnosis of infantile cholestasis. J Paediatric Child Health. 2001; 37:47-50.
- 9.- Quigley EMM, Marsh MN, Shafer JL, Markin RS : Hepatobiliary complications of total parenteral nutrition . Gastroenterology 1993; 104:286-301.
- 10.- Fine AM, Love K, Bratton B, Elkayam O, Heyman MB, Sola A, Snyder JD : Total Parenteral Nutrition cholestatic in neonates: incidence and risk factors, 1995-98; J Paediatr Gastroenterol Nutr 1998 23(3): 356.
- 11.- Torres S, Neri M, MC, Retana R : Complicaciones de la nutrición parenteral total en neonatos. Revista Mexicana de pediatría.2000;67(3): 107-110.
- 12.- Sheard N F, ScD RD and Kleinman RE, MD : TPN Cholestasis in premature infants: the role of parenteral nutrition solutions. Pediatrics annals. 1987;16(3): 243-252.
- 13.- Beath By S:V: Davies P. Papadopoulou A: et al: Parenteral nutrition-related cholestasis in postsurgical neonates: multivariate analysis of risk factors. Journal pediatrics surgery. 1996; 31(4):604-606.
- 14.- Jacquemin E. Lykaviens P.MD, Chaoui N MD, Hadchouel M MD, Bernard O MD: Clinical and laboratory observations. Transient neonatal cholestasis : origin and outcome. Journal of pediatrics. 1998;133(4): 206-220.
- 15.- Drongowski RA MA. and Coran AG MD : An analysis of factors contributing to the development of total parenteral nutrition-induced cholestasis. Journal of parenteral and enteral nutrition. 1989;13(6):586-589.
- 16.- Hofmann A.F: Defective biliary secretion during total parenteral nutrition: probable mechanism and possible solutions. Journal of pediatric gastroenterology. 1999; 20(4): 376-389.
- 17.- Rager R. MD and Finegold M.J. M.D.: Cholestasis in immature infants: is parenteral alimentionation responsible. The Journal Pediatrics. 1975;86(2):264-269.



- 18.- Collier S., RD and Lo C., MD, MPH, ScD. *Advances in parenteral nutrition. Current Opinion in Pediatrics.* 1996;8:476-482.
- 19.- Lucas AB SR and Aynsley-green A: *Metabolic and endocrine consequences of depriving preterm infants of enteral nutrition. Acta Paediatr Scand.* 1983; 72: 245-249.
- 20.- Sondheimer J.M., Asturias E. and Cadnapaphomchai. *Infection and Cholestasis in neonates with intestinal resection and long-term parenteral nutrition. Journal of pediatric gastroenterologic and nutrition.* 1998;27:131-137.
- 21.- Teitelbaum HD, Tracy T, Arbor A : *Parenteral nutrition-associated cholestasis. Seminars in Pediatric Surgery.* 2001.10(2):72-80.
- 22.- Sánchez CL. *Alimentación parenteral en el servicio de cirugía pediátrica Tesis de cirugía pediátrica Hospital Infantil de México "Federico Gómez".* 1988.
- 23.- Draper FB, Ruiz C, López-Herce CJ, Perez P M, Carrillo AA : *Coolestasis asociada a nutrición parenteral en el niño críticamente enfermo Ann Esp Pediatr.* 1999; 50:291-294.
- 24.- Vileisis RA, Inwood JR and Hunt CE MD: *Prospective controlled study of parenteral nutrition-associated cholestatic jaundice: Effect of protein intake. The journal of pediatrics* 1980;96(5): 893-897.
- 25.- Schiff D, M.D, Chan G. M.Sc, Seccombe and Hahn P MD PhD.: *Plasma carnitine levels during intravenous feeding of the neonate. The journal of pediatrics.* 1979; 95(6): 1043-1046.
- 26.- Shenai J.P. and Borum P.R.: *Tissue carnitine reserves of newborn infants. Pediatric Research.* 184; 18(7):679-681.
- 27.- Lawrence M, Das BJ, and Raffensperger JG : *Total parenteral nutrition-associated cholestasis clinical and histopathologic correlation. Journal pediatrics surgery.* 1993; 28(10):1270-1275.
- 28.- Kowdley K.V., MD: *Ursodeoxycholic acid therapy in hepatobiliary disease. The american journal of medicine.* 2000;108(15):481-486.
- 29.- Loff S., Kränzlin B.: *Parenteral nutrition-induced hepatobiliary dysfunction in infants and prepuberal rabbits. Pediatric Surg Int.* 1999.;5:479-482.
- 30.- Lawrence By R Amii L.A.. *New approaches to understanding the etiology and treatment of total parenteral nutrition Journal of pediatrics surgery.* 1993; 28(10):1270-1275.
- 31.- Cohen C, Oslon MM, MD: *Pediatric total parenteral nutrition. Arch Pathol Lab Med.* 1981;105:152-156.
- 32.- Duertksen D.R, Van Aerde J.E, et al: *Intravenous ursodeoxycholic acid reduces cholestasis in parenterally fed newborn piglets. Gastroenterology.* 1996; 111:1111-1117.
- 33.- Lindor K.D, and Burnes J. *Ursodeoxycholic acid for the treatment of home parenteral nutrition associated cholestasis. Gastroenterology.* 1991; 101:250-253
- 34.- Balisteri W.F. *Bile acid therapy in pediatric hepatobiliary disease: the role of ursodeoxycholic acid. Journal of pediatric gastroenterology* 1997; 24:573-589
- 35.- Spagnuolo M.A., Iorio R, Vegnente A. And Guarino A.: *Ursodeoxycholic acid for treatment of cholestasis in children on long-term total parenteral nutrition: Apilot study. Gastroenterology.* 1996;111:716-719.
- 36.- Levine A., Maayyan A. Et al: *Parenteral Nutrition.associated cholestasis in preterm neonates: evaluation of ursodeoxycholic acid treatement. Journal of pediatric endocrinologic and metabolism.* 1999;12.549-553.



- 37.- Mazzella G. Incola R. Et al: Ursodeoxycholic acid administration in patients with cholestasis of pregnancy: effects on primary bile acids in babies and mothers. *Hepatology* 2001;33:504-508.
- 38.- Achya P. et al. Blood chemistry of normal full-term infants in the first 48 hours of life. *Arch Dis Child* 1965;40. 430.
- 39.- Mews C and Sinatra F. Cholestasis in infancy. *Pediatrics in review*. 1994; 15(6): 234-238.
- 40.- Manginello F and Javitt N. Parenteral nutrition and neonatal cholestasis. *The J Pediatr*. 1979; 94(2): 296-298.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN