

11237
12

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE
MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL JUÁREZ DE MEXICO**

**SÍNDROME COLESTÁSICO
ASOCIADO
CON NUTRICION PARENTERAL EN RECIEN NACIDOS**

T E S I S

PARA OBTENER EL TITULO DE POSGRADO EN PEDIATRIA MEDICA

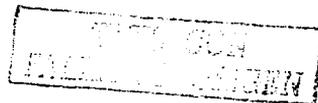
PRESENTA

DRA. ALICIA ALPIZAR RAMÍREZ

ASESOR: DR. B. RUBEN VEGA MARTINEZ

MÉXICO D.F.

2003





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.



José

HOSPITAL JUAREZ DE MEXICO
DIVISION DE ENSEÑANZA

DOCTOR JORGE ALBERTO DEL CASTILLO MEDINA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO UNIVERSITARIO DE
ESPECIALIZACIÓN EN PEDIATRIA
JEFE DE LA DIVISIÓN DE ENSEÑANZA DEL HOSPITAL JUÁREZ
DE MÉXICO.

Juan José Zamudio B.

DOCTOR JUAN JOSE ZAMUDIO BUSTOS.
JEFE DE LA DIVISIÓN DE PEDIATRIA
DEL HOSPITAL JUÁREZ DE
MÉXICO.

RECIBIDO CON
FECHA DE ORIGEN

[Handwritten signature]

DOCTOR BENITO RUBEN VEGA MARTINEZ
SERVICIO DE NEONATOLOGIA
HOSPITAL JUAREZ DE MEXICO
ASESOR DE TESIS.

SUBDIVISIÓN DE ENSEÑANZA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U.N.A.M.

[Handwritten signature]

**SÍNDROME COLESTÁSICO
ASOCIADO
CON NUTRICION PARENTERAL EN RECIEN NACIDOS**

**UNIS CON
TALLE DE ORIGEN**

DEDICATORIA

A MI FAMILIA

A MIS MAESTROS

A MIS COMPAÑEROS Y AMIGOS

A LOS NIÑOS

GRACIAS

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

INDICE

Introducción	1
Antecedentes históricos	2
Objetivos	7
Hipótesis	8
Material y método	9
Análisis estadístico	10
Universo de trabajo	11
Criterios de inclusión	12
Criterios de exclusión	12
Consideraciones éticas	12
Resultados	13
Discusión	25
Conclusiones	28
Bibliografía	29
Anexo	32

TESIS CON
FALLA DE CUBREN

INTRODUCCIÓN

El empleo de la nutrición parenteral es frecuente en el neonato grave, su uso no esta exento de complicaciones. Las complicaciones más frecuentes de la nutrición parenteral total en neonatos (NPT) son metabólicas, infecciosas y por la colocación de catéteres: Entre las metabólicas se mencionan hiperglicemia. Por otro lado, también se puede presentarse acidosis metabólica hiperclorémica e hiperamonémia. Las complicaciones infecciosas en el sitio de colocación de catéter ocasionando riesgo de sepsis, y las tromboembólicas se relacionan con la colocación de catéteres. Las colestásis hepática, es una complicación grave ya que puede ocasionar desde sedimento biliar hasta la insuficiencia hepática, esta disfunción hepática es reconocida, se ha asociado a mayor tiempo de administración de la nutrición parenteral y se puede identificar por los datos clínicos de ictericia verdinica y por los resultados de laboratorio (pruebas de función hepática) quedando englobadas dentro del síndrome colestásico. Se decide llevar a cabo un estudio para conocer la frecuencia de síndrome colestásico asociado con nutrición parenteral conocer los factores que favorecen el daño hepático y la evolución de dicho síndrome, así como valorar las pruebas de función hepática en la evolución de la enfermedad y si el patrón de resultados de las PFH pueden orientar a la etiología colestásica para favorecer el diagnóstico diferencial tan necesario de efectuar en el neonato icterico de larga evolución.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

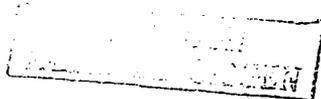
ANTECEDENTES CIENTÍFICOS .

La sobrevivencia de los neonatos graves es cada día más frecuentes en las Unidades de Terapia Intensiva Neonatal (UTIN), esto se debe a los adelantos que en diversos terrenos de la investigación médica y tecnológica se dan con frecuencia, dentro del manejo del neonato grave la alimentación es fundamental para mejorar la calidad de vida, disminuyendo la morbilidad por evitar la desnutrición, la hospitalización prolongada y las complicaciones propias de esta interacción de factores.

En el terreno de la nutrición también se han dado avances que mejoran las perspectivas de vida del neonato muy pequeño, en las Unidades de Terapia Intensiva Neonatal la nutrición parenteral total es usada comúnmente, la prematuridad extrema el Síndrome de Distres Respiratorio (SDR) y las malformaciones del tubo digestivo son algunas de las patologías que requieren apoyo alimentario parenteral. El uso frecuente y prolongado de NPT ha significado complicaciones diversas las más frecuentes documentadas en la literatura se pueden clasificar en: metabólicas, infecciosas y por catéteres. Entre las metabólicas las que se ve con más frecuencia es la hiperglicemia, se presentan durante los primeros días de vida, principalmente en niños, en prematuros, esta se puede acompañar de coma hiperosmolar, diuresis osmótica, pérdida de electrolitos y hemorragia intraventricular. Por otro lado puede presentarse acidosis metabólica hiperclorémica e hiperamonémica (1-19). Entre los problemas relacionados con la aplicación de catéter, necesarios para administrar alimentación parenteral total, el inadecuado manejo desde la instalación hasta su mantenimiento favorece las complicaciones tromboembólicas. Las complicaciones infecciosas no solo son por la aplicación de un catéter, habiendo documentado que el empleo de NPT predispone a infecciones por estafilococos y candida alba (31) . El síndrome colestásico contribuye frecuentemente en el neonato con el diagnóstico de ictericia de larga evolución, lo que muchas veces obliga a efectuar diagnósticos diferenciales con otras entidades de ictericia por bilirrubina directa que se presentan después de la primera semana . como el hipotiroidismo, la hepatitis neonatal, la atresia de vías biliares etc.(32) , teniendo que efectuarse estudios paraclínicos para descartar una etiología diferente a la complicación que suele presentarse con el uso de alimentación parenteral.

MECANISMO Y MORFOLOGÍA DE LA COLESTASIS.

La formación biliar es una de las mayores funciones del hígado (1-3) se caracteriza por tener componentes endógenos incluyendo la bilirrubina, los ácidos biliares, esteroides, colesterol, senobióticos, entre otros componentes. Son varios los determinantes del flujo biliar, como son los ácidos biliares, ácidos orgánicos e inorgánicos, que son contribuyentes en la producción. Hay receptores de membrana, transportadores, de difusión, por endocitosis, así mismo microtubulos mediadores del transporte biliar, como los nuevos transportes vesiculares que se describen y que son energéticos para la osmosis y gradientes electrogénicos, para el transporte del metabolismo biliar. Los hepatocitos a nivel central tiene un proceso especialmente y se designan sobre la estructura y composición molecular. Se implican virtualmente varios componentes secretadores de este proceso. En el hígado sucede varios procesos, la formación y la excreción biliar, comúnmente son manifiestos de la enfermedad clínica.



La causa de las colestasis pueden ser varias, la obstrucción del tracto biliar extrahepática, por las estructuras, estenosis, o cambios del mecanismo bioquímico. Sin embargo existen varios procesos normales en la formación biliar, nuevos conceptos en el desarrollo del síndrome colestasis en la membrana sinusoidal, destinada a materiales para ser excretadas en el líquido biliar, en el proceso de transporte, la excreción canalicular, y la paracelular. (4) esta secuencia es muy importante como factor en el hepatocito dentro de la estructura y funcionalidad. Consideración de los mecanismos de la colestasis, son precedida por la discusión de la estructura normal y la relación con la función. En la membrana del sinusoides existen varios receptores, las cuales son varias glucoproteínas, inmunoglobulina A; asialoglicoproteínas, péptido intestinal vasoactivo, la insulina, glucagón(5) La evidencia de la función habilidad de NA - K adenosina triptofatasa (ATP asa) es un ion inorgánico para ser transportado en la membrana sinusoidal, y fundamentalmente en la importancia de los gradientes que mantienen la membrana del plasma (transporte primario activo) (6-7)

Mecanismo del daño hepático colestasico. ,

Dentro de otros mecanismos se encuentran el daño de epitelio biliar que puede modificar el contenido biliar, el ducto biliar, el agua, electrolitos, especialmente el bicarbonato y las proteínas biliares (8-9), son reabsorbidos, la glucosa, glutamato, aniones y contenido de ácidos biliares cuales son los ácidos desoxicolineicos, los cuales son reabsorbidos en el ducto biliar. Muchos factores pueden hacer colestásis a nivel del conducto biliar, el daño se puede deber por la esclerosis primaria, colangitis, la fibrosis extensiva periductal y la obliteración d los conductos biliares, que interfieren en el mecanismo fisiológico. Las mutaciones son por receptores de transmembrana regulador, las cuales son localizadas, en la membrana apical de la colangitis pero no por los resultados de los hepatocitos, muchos compartimientos del conducto las cuales alteran la secreción del agua y cloro (8-10), existe un síndrome asociado con la colestasis, con displasia arterohepática y síndrome de Algiile que es mas frecuente a nivel del ducto pero que en niños es poco frecuente. (11)

SÍNDROME COLESTASICO:

Puede ser causado por una enfermedad hepatocelular, obstrucción del flujo biliar o ambas. Es habitual que se acompañe de incremento de la bilirubina directa por arriba de 1.5mg/dl-2mg/dl considerando invariablemente patológica en el periodo neonatal. El Síndrome Colestásico neonatal es la coloración verde amarillenta de piel , mucosas y conjuntivas secundarias al acumulo de bilirrubina directa por arriba de 2 mg/dl que suele acompañarse de manifestaciones clínicas como acolia, coluria, hepatomegalia y esplenomegalia , su etiología es muy variada teniendo que efectuarse estudios de laboratorio para dilucidar la causa.



Patogénesis del síndrome de colestásico.

La retención de ácidos biliares en los hepatocitos, durante la colestasis, ha sido mencionada en la patogénesis siendo el daño progresivo, perpetuando la colestasis (12) esto se ha establecido más relacionado con el daño que tiene los ácidos hidrofóbicos (ácidos biliares monohidroxido y dihidrosi), siendo más hepatotóxicos que los ácidos hidrofílicos (ácido biliar trihidroxido y el ácido ursodeoxicólico UDCA). Estas diferencias en hepatotoxicidad, están relacionadas con las propiedades de la membrana, la inhibición de enzimas microsomales, la generación de radicales libres, la estimulación de receptores proapoptóticos, en la membrana plasmática y la inducción de la permeabilidad mitocondrial, contribuyen a la patogénesis (13) La relación del citocromo C dentro del citosol, a sido relacionada con la necrosis hepática y la apoptosis. El ácido biliar hidrofóbico (ácido quenodeoxicólico) estimula la permeabilidad, siendo la transición de la causa de la necrosis, cual aumenta la concentración (14) e induce a la apoptosis. (15) La patogénesis del síndrome colestásico aparentemente se establece por el contenido de los ácidos hidrofóbicos que son hepatotóxicos intervienen importante en la patogénesis del síndrome colestásico.

Otros mecanismos de síndrome colestásico:

Lesión hepatocelular: debida a infecciones, choque, toxinas, trastornos metabólicos, manejo de nutrición parenteral, fármacos, hepatitis neonatal. Obstrucción del flujo biliar: ocasionado por atresia, hipoplasia de vías biliares intrahepáticas coledococèle y otros síndromes colestásicos. Aumento de la carga de bilirrubina: causa hemolítica aguda, transfusiones, hemólisis. Trastornos congénitos: síndromes de Dubbin Jhonsson, Rotor, etc, son ya conocidos, sin embargo la retención de los constituyentes biliares juegan un papel importante en la patogénesis del síndrome colestásico.

El manejo de la nutrición parenteral asociado con síndrome de colestasis.

- La importancia de manejo de nutrición parenteral.

La nutrición parenteral tiene ya más de tres siglos de antigüedad. En efecto sir Christopher Wren fue el primero en inyectar vino en las venas a un perro, sucediendo varios avances, desde hace tres décadas siendo eficaz para el apoyo nutricional. (32).

El stress metabólico en los niños se manifiesta con incrementos de requerimientos de nutrientes y la capacidad para la utilización administrada de substratos siendo necesaria la nutrición parenteral. Sin embargo a través del soporte nutricional, las circunstancias de patologías o factores afectaron la efectividad de la terapia, en periodos de soporte necesario para el niño. La administración de los substratos son utilizados para la obtención de la energía, proteínas necesarias se deben individualizar, bajo los regímenes prescritos, para el crecimiento y apoyo nutricional del neonato. (16)

La oxidación de la glucosa, la fracción y la disminución crítica en estos pacientes en bajo peso al nacer, se requiere de una glucosa exógena proveniente del exceso de la capacidad



oxidativa, la glicólisis, glucogénesis y lipogénesis. Esto contribuye recientemente el incremento metabólico expedito y a la esteatosis hepática. (17)

El soporte necesario de la infusión de glucosa es sin embargo diferente en el niño que en el adulto cuando se da apoyo nutricional, se limita la infusión de glucosa... Sheridan . La disponibilidad de nuevos productos nutricionales llevo al manejo de nutrición parenteral en recién nacidos que tenían carencias nutritivas así como factores de riesgo de catabolismo, sin embargo dentro de las complicaciones asociadas se encuentra la manifestación de daño hepático(síndrome colestásico) , la asociación entre NPT prolongada y enfermedad biliar se describió por primera vez en 1972. Y fue confirmada después en adultos y niños más grandes. (32) un 23% se asocia si se prolonga por más de tres meses. Y en un 30% se detecta si la NPT es de corta duración. Se establece 50% la elevación de pruebas funcionales hepáticas anormales en niños con NPT por dos semanas siendo en un 60-80% frecuente en prematuros. Con la interrupción de NPT las funciones hepáticas se normalizan en general.

REQUERIMIENTOS NUTRICIONALES en el manejo de nutrición parenteral.

También se ha estudiado el papel de diversos componentes utilizados en la formulación de las soluciones de NPT (glucosa, aminoácidos, lípidos, minerales) las deficiencias de ciertos micronutrientes (taurina, camitina, colina, aminoácidos ahorradores de metilo) , que no se añaden a la NPT. En la mayor parte de los estudios la cantidad de aminoácidos es señalado para inducir colestasis grave, por arriba de los valores señalados , siendo competencia a nivel celular de la captación de los ácidos biliares, desequilibrio, (32). Por lo que el análisis de nitrógeno ureico por su parte es usado para estimar la importancia del metabolismo con el apoyo nutricional determinando los requerimientos calóricos proteicos ya mencionados dentro de la historia, el valor nitrogenado(19) para la determinación de oxidación de proteínas.

Se menciona que el metabolismo proteico que se administra en la grave presetan hipermetabolismo . Se recomienda de 2 a 3.5g kg-d , manteniendo una relación calórica NPT debe ser menor de 3.6g de proteínas en 100 calorías las cuales van a incrementar el valor nitrogenado(26) , el paciente en estado crítico como es el prematuro y recién nacido / nitrogena de 150-200 es decir 150cals no proteicas por cada gramo de nitrógeno (33). Los lípidos se mantienen en 2.5g por 5 a 7 días para evitar la retención nitrogenada. Se menciona que las complicaciones por la administración de lípidos se informan con frecuencia en los niños con peso bajo, estas complicaciones ya mencionadas previamente. La nutrición parenteral total, es un procedimiento que permite promover el crecimiento y desarrollo en niños gravemente enfermos, reservándose aquellos pacientes en los que la función del tubo digestivo sea limitada a imposibles de usar. (18-20) . Recordando que las grasas profundadas por vía parenteral entran directamente en la circulación en forma de partículas de quilomicrones o de lipoproteínas de baja densidad y son hidrolizadas por la lipoprotein-lipasa del endotelio vascular, teniendo ventajas en reducir la carga osmótica la secreción de insulina y producción de CO2, siendo no mayor de 1 kcal /gr/hora. Los cambios en la composición de estos productos neonatales han disminuido las complicaciones secundarias a la NPT. La colestasis hepática fue otra de las alteraciones metabólicas, encontrándose por una inmadurez de las vías biliares y de la circulación entero hepática, esta complicación se presenta cuando se recibe aminoácidos en exceso y en forma prolongada. Así como las vitaminas en uso sé a relacionado con la colestasis, de cierta forma se menciona que se relaciona con incrementos de bilirrubina después de 14 días de uso prolongado y por más de 6 meses, se menciona como complicación el síndrome colestasis..

Las vitaminas asociadas a preparaciones múltiples de suplementos se asociaron con mayor incremento a desarrollar síndrome colestasis (poli sórbales, benzosyl, glicol propilenico, MVI, Vitamina K) siendo en un porcentaje menor en las preparaciones simples, con camitina. (22) Las

sales y oligoelementos son necesarios como el hierro, yodo, zinc, cobre, cromo, selenio. Intervienen en el mantenimiento de la homeostasis y en la síntesis y la actividad de numerosos enzimas. Las necesidades en los recién nacidos prematuros suele ser mayor dado su velocidad de crecimiento y su sistema nervioso inmaduro. Los factores que precipitan por patologías del recién nacido, como es la disminución de calcio, afectan el PH (calcio y fósforo), la concentración de glucosa, tipo de aminoácidos por lo que se debe de añadir al manejo de NPT, ante estas necesidades la importancia de estos elementos implican a detectar con funcionamiento hepático y seguimiento.

La interpretación de estudios bioquímicos para la evaluación del síndrome colestásico se mencionan para formular el diagnóstico de la colestasis si la fracción directa de bilirubina directa es mayor a 1.5mg/dl, y los valores de transaminasas es dos veces más elevados de lo normal son indicativos de lesión hepatocelular. Fosfatasa alcalina GGT, por arriba de 2-3 veces de lo normal pueden indicar obstrucción biliar, recomendando ante el manejo de nutrición parenteral controles de pruebas de funcionamiento por semana al recién nacido que se encuentra en manejo de NPT en una terapia intensiva neonatal.

Tratamiento de síndrome colestásico

La acumulación de ácidos biliares, se ha propuesto como mecanismo, los agentes como UDCA ácido ursodeoxicólico ha sido usado tradicionalmente en China y Japón como tratamiento médico desde varios años, el mecanismo se propone por los efectos en la patogénesis. A sí como la estabilización de la membrana hepática (23)(14) La eficacia de la terapéutica de UDCA a sido demostrada en el tratamiento de la fibrosis auto inmune en la colangiopatía que ocurre en adultos, sin embargo en niños no se a demostrado eficacia, se menciona eficacia en niños con desorden colestasis con fibrosis quística asociada a las complicaciones de cirrosis biliar multilobular biliar (24) En el síndrome de Alagille, se observa el nivel de disminución de colesterol y de las enzimas hepáticas, únicamente con presencia de prurito en l terapia. Reduce los episodios de la colangitis, con la terapia UDCA en pacientes con atresia biliar extrahepática. (27) En asociación con manejo de nutrición parenteral asociado con colestasis ha disminuido el nivel sérico de la bilirubina en animales modelos (25) en niños se ha reportado con respuesta en niños a termino, previenen la absorción y la reducción de la activación de las células de Kuffer, inhibiendo el TNF, reduciendo la enfermedad, asociando a desarrollar acumulo de la endotoxinas bacterianas únicamente.

Entre otras sé ha usado la profilaxis de la intervención quirúrgica, con el uso de trasplante, sin embargo costo y realización es de difícil uso para pacientes, sin embargo en el uso de infantes con obstrucción biliar tiene buena eficacia. La terapia de fenobarbital usado para el prurito que presenta el paciente, en la enfermedad hepática incrementa el flujo biliar, con ello inhibe la síntesis, de enzimas microsomiales, incrementa la actividad de la ATP asa y la bomba Na- K (28) disminuyendo los ácidos biliares séricos en la circulación hepática, así como nivel sérico biliar. El uso de fenobarbital de 3 a 10mg Kg disminuye los niveles séricos (28-29), como efecto colateral inhibe la respuesta de la vitamina D, y las alteraciones de medicamentos y causa sedación con dosis mayores (30)

El uso de manejo de glucocorticoides ha sido evaluado en pacientes con colestasis siendo efectivo en los episodios de colangitis refractaria, y del tratamiento poro enterostomía, el uso frecuente intravenoso ha sido utilizado en el síndrome colestasico por complicaciones diversas sugiriendo beneficios aun siendo controversiales, utilizados más en pacientes adultos.

OBJETIVOS

↳ Conocer cuales son los factores de riesgo más frecuentes asociados al síndrome colestásico en los recién nacidos con nutrición parenteral de la unidad de cuidados intensivos neonatales en el Hospital Juárez de México.

↳ Conocer la evolución clínica y laboratorial de los pacientes con síndrome colestásico secundario a nutrición parenteral en los recién nacidos de la unidad de cuidados intensivos neonatales en el Hospital Juárez de México.

TENE CON
FALLA DE CUBREN

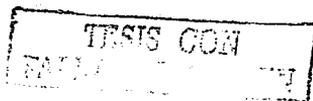
Hipótesis:

- ☺ La frecuencia de síndrome colestásico en los recién nacidos con nutrición parenteral, hospitalizados en la unidad de cuidados intensivos neonatales del Hospital Juárez de México es similar a lo reportado en la literatura.
- ☺ Los factores de riesgo asfixia, infecciones (sepsis) , tiempo prolongado de NPT, antibióticos están asociados al desarrollar el síndrome colestásico en los recién nacidos hospitalizados en la unidad de cuidados intensivos neonatales del Hospital Juárez de México.
- ☺ La evolución de los pacientes con síndrome colestásico secundario a nutrición parenteral es hacia la mejoría clínica y laboratorial en los recién nacidos del Hospital Juárez de México-

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Metodología:

Se revisaron los expedientes en los recién nacidos que ingresaron en la unidad de cuidados intensivos neonatales del Hospital Juárez de México en un período de 2 años tanto de sexo masculino como femenino, no importando la edad gestacional, de término o pretermino, aplicando para la extracción de datos la historia clínica neonatal donde revelan los factores de riesgo y así como el uso de apoyo de nutricional, así como el seguimiento de hoja de laboratorios de seguimiento, así con los resultados determinados el porcentaje de estos pacientes que desarrollaron síndrome colestásico, el seguimiento y evolución.



Análisis estadístico:

↪ Estudio donde se utiliza la estadística descriptiva con medidas de tendencia central y dispersión .

↪ La presentación de los resultados se hará mediante el uso de estadística descriptiva uso de: cuadros y graficas de pastel y barras.

↪ EL análisis se hará mediante el uso : variables nominales chi cuadrada, b fisher, variables escalares studets.

TESIS CON
FALLA EN LA DEFENSA

○ **Universo de trabajo:**

Todos los recién nacidos que ingresan a la unidad de terapia intensiva neonatal en el Hospital Juárez de México en un período de un año correspondiente 2001 a 2003.

○ **Método:**
De tipo descriptivo, longitudinal, transversal, no experimental, en estudio de casos clínicos.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Criterios de inclusión:

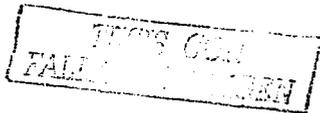
- Todos los recién nacidos
- De sexo femenino y masculino
- Nacidos en el Hospital Juárez de México
- Recién nacidos con nutricional parenteral por más de 72hs
- Que se les realice estudio de laboratorio :PFH, química sanguínea, electrolitos séricos.

Criterios de exclusión.

- Que no tengan síndrome colestasico , malformaciones causantes de ictericia
- Otras causas de ictericia como hipotiroidismo

Consideración éticas:

El estudio se ajusta a las normas éticas institucionales y a la Ley General de Salud que se aplica en estudios de investigación, el manejo de la información será confidencial y de integridad del paciente.



RESULTADOS:

Se revisaron los expedientes de neonatos ingresados a la Unidad de Terapia Intensiva Neonatal en los años 2002-2003 integrando tres grupos diferentes con 146 expedientes (26.7%) del total de egresos de la Terapia Neonatal, que cumplieron los requisitos de inclusión y pudieron ser localizados en el archivo del Hospital.

Grupo A.- Neonatos con nutrición parenteral y síndrome colestásico. (n9)

Grupo B.. – Neonatos con nutrición parenteral y sin síndrome colestásico. (n42)

Grupo C.- Neonatos sin nutrición parenteral y sin síndrome colestásico. (n95)

A todos los neonatos con síndrome colestásico se les investigó y descartó patologías específicas como S.de Torch ,hipotiroidismo, atresia de vías biliares y hepatitis. Se investigó por sexo, edad gestacional , peso, tipo de parto, anestesia aplicada, los que se ilustran en las siguientes gráficas.

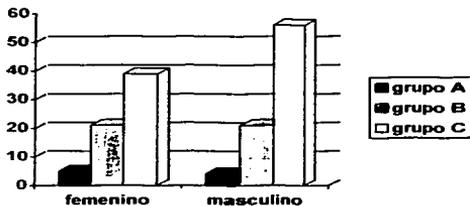
TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Recién nacidos de sexo femenino y masculino de un total de 146 pacientes en el estudio, como se observa en la grafica 1 y 2 correspondientes.

	Femenino	masculino	Total
<i>Grupo A</i>	5	4	9
<i>Grupo B</i>	21	21	42
<i>Grupo C</i>	39	56	95
<i>total</i>	65	81	146

Grafica 1.

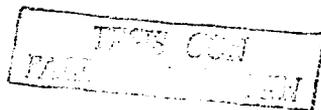
Recién nacidos de acuerdo a grupo de estudio de sexo femenino y masculino.



Grupo A Recién nacidos con manejo de nutrición parenteral con colestasis.

Grupo B Recién nacidos con nutrición parenteral sin síndrome colestático.

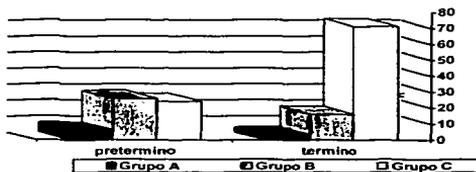
Grupo C recién nacidos sin nutrición parenteral y sin síndrome colestático.



Cuadro No. 2 clasificación del recién nacido de acuerdo a grupo de estudio y edad gestacional siendo pretermino y de termino, obteniéndose en su mayor parte recién nacidos a termino.

	Pretermino	termino	Total
Grupo A	6	3	9
Grupo B	26	16	42
Grupo C	24	71	95
Total	56	90	146

Grafica 2. Clasificación de recién nacidos en el estudio de síndrome colostásico.



TRABAJO CON
FALLA DE CIEGOS

Los pacientes fueron 86 pacientes totales obtenidos por cesárea un (58.9%) y 60 pacientes (41%) obtenidos por parto. El tipo de anestesia utilizado en la mayoría fue por bloqueo epidural en 77 pacientes y 9 pacientes por anestesia general.

Atención del neonato por tipo de nacimiento

Cuadro 3

<i>parto</i>	<i>Grupo A</i>	<i>Grupo B</i>	<i>Grupo C</i>	<i>Total</i>
<i>Eutocico</i>	6	28	50	84
<i>Cesarea</i>	3	12	45	60
<i>Total.</i>	9	42	95	146

Atención del recién nacido que se obtuvo por cesárea, tipo de anestesia

Cuadro 4.

	<i>Grupo A</i>	<i>Grupo B</i>	<i>Grupo C</i>
<i>Anestesia general</i>	1	2	6
<i>Bloqueo epidural</i>	2	10	39

Corresponde al reporte de apgar señalado al nacer, en los tres grupos, correspondientes, cuales se observa en 75 pacientes con apgar mayor de 7/8 siguiendo de 4/6 con 45 pacientes. Ver cuadro siguiente.

TEJES CON
FALLA LE OXIGEN

Reporte de Apgar en recién nacidos atendidos en la terapia intensiva Neonatal

Cuadro 4.1

<i>Apgar</i>	<i>0-3</i>	<i>4-6</i>	<i>7-9</i>	<i>Total</i>
Grupo A	1	3	5	9
Grupo B	11	9	22	42
Grupo C	14	34	48	96

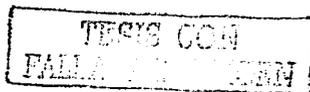
De las complicaciones del recién nacido al nacer y causa de ingreso al servicio de la Terapia Intensiva Neonatal, ocupó el primer lugar la asfixia, con 54 pacientes (36.9%), el síndrome de dificultad respiratoria (28.7%) con 42 pacientes y posteriormente sepsis con 33 pacientes, (22.6%) . Ver cuadro 5

Principales complicaciones del recién nacido al nacer y causa de ingreso al servicio de Terapia Intensiva Neonatal.

Cuadro 5

	Grupo a	Grupo B	Grupo C
Asfixia	3	13	37
SDR	3	12	27
Sepsis	1	11	20
ECN	-	5	1
Atresia I	2	1	-
Ictericia	-	-	11
total	9	42	96

Los diagnósticos principales en la evolución fueron el síndrome de dificultad respiratoria en 63 pacientes, siguiendo sepsis en 29 y con enterocolitis en 24 nacidos, etc.



Uno o más diagnóstico principales del recién nacido, en la evolución.

Cuadro 6.

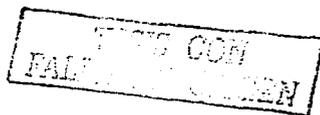
Patología	Grupo A	Grupo B	Grupo C
Sepsis neonatal	3	9	17
Enterocolitis	1		24
Sx de aspiración meconio	0	0	8
Metabólicas	0	1	4
Atelectasia	1	3	0
Derrame pleural	1	2	0
Neumotorax	2	0	0
Neumonía	1	1	0

La mayor parte de los pacientes del grupo A y B tuvieron ayuno previo inicio a la nutrición parenteral de 1-4 días con un total de 34 pacientes y de 5 a 10 días en 17 pacientes. Ver cuadro 7

Ayuno con previo manejo de Nutrición parenteral .

Cuadro 7.

	1-4días	5-10días
Grupo A	4	5
Grupo B	30	12



En los grupos A y B con Nutrición Parenteral Total, un total de 33 pacientes tuvieron ayuno de 1-4 días, 17 pacientes de 5 a 10 días y uno más de 10 días. Ver cuadro 8

**Recién nacidos con ayuno y manejo de nutrición parenteral total de acuerdo a tiempo.
Cuadro 8 .**

	<i>1-4 días</i>	<i>5-10 días</i>	<i>+10 días</i>
<i>Grupo A</i>	5	3	1
<i>Grupo B</i>	28	14	-
<i>total</i>	33	17	1

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

El inicio de la Nutrición parenteral Total en la mayoría fue de 1-4 días con 32 pacientes y más de 5-10 días en 17 pacientes. Ver siguiente cuadro.

**Fecha de inicio de Nutrición Parenteral Total en los recién nacidos.
Cuadro 9**

	<i>1-4 días</i>	<i>5-10 días</i>	<i>+10 días</i>	<i>total</i>
<i>Grupo A</i>	3	5	1	9
<i>Grupo B</i>	29	12	1	42
<i>total</i>	32	17	2	51

Los días de duración de la Nutrición parenteral total en la mayoría fue de 5-10 días del grupo A con cuatro pacientes y del grupo B un número de 22 pacientes, en segundo lugar de inicio fue de 1-5 días. Dos del grupo A y 12 para el grupo B. Ver cuadro 10.

Duración de la Nutrición Parenteral Total en los recién nacidos.

Cuadro 10.

	<i>1-5 días</i>	<i>5-10 días</i>	<i>11-15 días</i>	<i>16-20 días</i>	<i>+21 días</i>	<i>Total</i>
Grupo A	2	4	2	1		9
Grupo B	12	22	6	1	1	42
total	14	26	8	2	1	51

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Promedio de valor de Pruebas de Función Hepática en los recién nacidos en base a la clasificación.

Grupo A

Cuadro 11.

	1-7	15días	30días	70días	150días	6MESES
<i>Bilirrubina directa</i>	2.5	2.0	5.5	8.1	4.4	0.2
<i>Bilirrubina indirectal</i>	13.5	8.6	11.8	2.9	1.7	0.9
<i>Bilirrubina total</i>	16	10.6	17.3	11	6.1	1.1
<i>TGO</i>	43	34.7	144	163		
<i>TGP</i>	71	38	360	160	419	61
<i>DHL</i>	2172			5285	150	

Grupo B

cuadro 12

	1-7	15días	30días
<i>Bilirrubina directa</i>	0.6	0.7	-
<i>Bilirrubina indirectal</i>	7.1	2.9	---
<i>Bilirrubina total</i>	7.7	3.6	-
<i>TGO</i>	26	36.8	---
<i>TGP</i>	230	384	---
<i>DHL</i>	1165	---	---

TIPS CON
FALLA EN EL
ORIGEN

cuadro 13

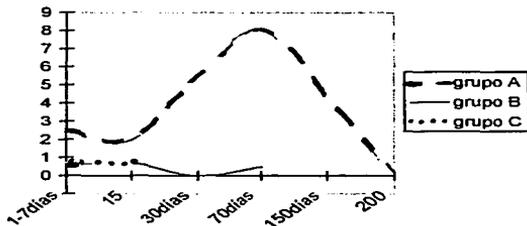
	1-7	15 días	30 días
Bilirrubina directa	0.7	0.9	-
Bilirrubina indirectal	6.7	12.6	—
Bilirrubina total	7.4	13.4	—
TGO	61	73	—
TGP	52	111	—
DHL	1338	1341	—

Grupo C

De los resultados la bilirrubina directa con colestasis presento un incremento por arriba de 2mg/dl a partir de los 7 dias de vida, iniciando la nutrición parenteral total con incremento paulatino, con pico máximo de 10.2mg/dl, a los sesenta dias de vida. Ver gráfica 3.

Niveles de Bilirrubina directa en recién nacidos en los tres grupos de estudio.

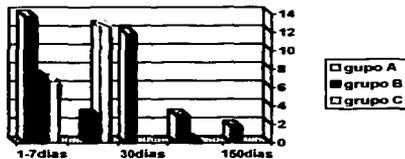
Gráfica 3



CON
ORIGEN

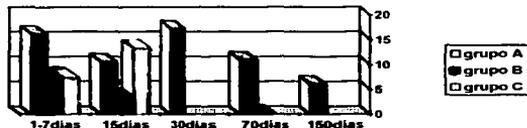
La bilirrubina indirecta presentó un incremento mayor en los tres grupos, con disminución progresivamente a los 7 días de vida . Ver gráfica 4.

**Niveles de bilirrubina indirecta en los recién nacidos.
Gráfica 4**



Los niveles de bilirrubina total por su parte del grupo A se observa significativamente una elevación a partir de la semana y otra elevación mayor a los 15 días , el resto de grupo se mantiene en valor normal. Ver gráfica 5.

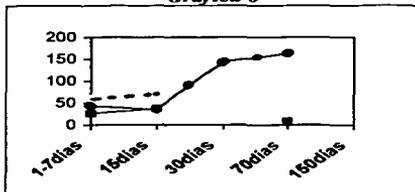
Bilirrubina total en recién nacidos



RECIBIDO CON
FALTA DE REGISTRO

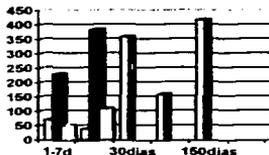
El valor de los niveles de TGO en los tres grupos presenta un incremento a la semana y posteriormente a los 15 días con una elevación manteniéndose por 5 meses y teniendo descenso a los 6 meses del grupo A. Ver gráfica 6

Resultados de niveles de TGO en 146 pacientes recién nacidos.
Gráfica 6



En comparación a los grupos, los niveles de TGP se mantienen a partir de la segunda semana destacando el grupo A. Ver gráfica 7.

Gráfica 7
Clasificación de los recién nacidos con niveles de TGP.



JUNTA CON
FALLA DE ORIGEN

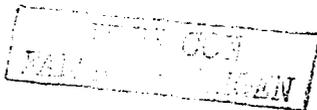
DISCUSIÓN

La ictericia colestásica es una complicación relativamente común en los pacientes que reciben NPT, el daño hepático es amplio y se menciona desde la presencia asintomática con cambios bioquímicos hasta la enfermedad hepática crónica que puede ser progresiva con esteatosis, fibrosis, colestasis biliar. La frecuencia de acuerdo con diversos autores es muy variable y muchos factores han sido involucrados, así se han mencionado el tipo de producto utilizado (aminosol vs trophoAmin), el tiempo de uso de la alimentación parenteral, el contenido vitamínico y de los preservativos, en la elaboración de la nutrición parenteral, etc. Kimberly reporta frecuencia de 2.9 al 6.8%, mientras Quiquey la menciona que 7.4 al 84% y en un estudio publicado por Jacquemin y colaboradores en 1998 lo encontró del 8%. En nuestros pacientes la frecuencia encontrada es del 6% siendo baja si tomamos en cuenta que la nutrición parenteral se utilizó en el 34% de los ingresados a la terapia intensiva neonatal contra el 66% que no requieren este del apoyo nutricional, tanto por que su patología principal no justificaba su indicación o porque el tiempo de ayuno no es suficiente para indicar este tipo de tratamiento.

Del estudio de posibles factores asociados a la ictericia colestásica el primero que se tomó en cuenta fue el sexo, observándose un predominio del sexo masculino sobre el femenino en el global de neonatos, sin embargo esto no se observó en el grupo del recién nacido enfermo con nutrición parenteral con y sin colestasis, ya que el grupo de neonatos con colestasis la relación masculino, femenino fue semejante concordando con Dr. Torres, Ner y Retana en México y por Kimberly en E.U.A., habiendo previamente reportes de mayor frecuencia del sexo masculino, dos a uno, (Jacquemin et-al) en un estudio mucho más amplio de neonatos con colestasis, por lo que queda pendiente ampliar y ver el comportamiento por sexo. El neonato prematuro y / o con bajo peso fue más afectado que el neonato de término con colestasis, lo que puede relacionarse con la inmadurez hepática asociada a otros factores aún no demostrables que incluyen la hipoxia y la ministración de medicamentos. Lo anterior es semejante a estudios previos tanto nacionales como extranjeros.

Otros factores perinatales como el tipo de nacimiento cesárea vs parto y el tipo de anestesia no mostraron ser factores determinantes para la indicación de NPT ni por la presencia de la ictericia colestásica y estuvieron en relación a las condiciones de alto riesgo perinatal.

Como enfermedad principal, motivo de ingreso a la Terapia Intensiva Neonatal se enuncian la asfíxia perinatal, la insuficiencia respiratoria y las malformaciones de tubo digestivo, fueron las entidades que más se encontraron en los tres grupos como reflejo de morbilidad de este tipo de pacientes, muy semejante a lo publicado



por Torres y colaboradores y diferente a Jacquemin , Vileisis y Pereira que incluyen frecuentemente a la prematuzez y la hipotrofia como causales de alimentación prolongada, este tipo de pacientes susceptibles a la colestasis (hipoxia crónica e inmadurez son factores que se han relacionado con desarrollar colestasis) por lo que la frecuencia de esta complicación se eleva al usar la NPT como apoyo de la prematuzez extrema y la desnutrición ,cuando se tiene la posibilidad de indicar alimentación enteral debiera revalorarse la alimentación parenteral .Los padecimientos quirúrgicos que incluyen las malformaciones de tubo digestivo suelen requerir el apoyo parenteral relativamente prolongado ,por lo que la aparición de la colestasis(en nuestro estudio dos de tres neonatos con atresia esofágica) puede estar justificada, sin que se halla demostrado una predisposición del neonato malformado para con la colestasis ya que las diversas publicaciones no demuestran relación importante. La enterocolitis necrozante es también causa de apoyo parenteral sin que en nuestro análisis se identificó colestasis en este grupo de pacientes probablemente entre otras causas por el tiempo limitado que este se utilizó. Dentro de la evolución la presencia de enfermedades intercurrentes como la sepsis hospitalaria y los padecimientos pulmonares (la neumonía, el derrame y el neumotorax) primariamente prolongan el ayuno y amplían el uso de alimentación parenteral así como de medicamentos que podrían favorecer el daño hepático .En el análisis de ayuno/nutrición parenteral el 66% de nuestros pacientes se decidió el uso de NPT antes 72 hrs. Y solo en 33% este plazo se amplió a más de 5 días lo que se relaciona con el tipo de padecimiento y el tiempo de ayuno calculado.

Dentro de las causas más frecuentes en el Síndrome Colestásico como complicación de la NPT están el uso prolongado de está y el tipo de producto utilizado .Kimberley demostró que el uso de un tipo determinado de presentación de aminoácidos duplicó la frecuencia de la colestasis sin que se demostrara que el uso de ciertos compuestos vitamínicos o los preservativos fueran causa de dicha complicación ,en nuestro servicio el tipo de nutrición parenteral no contiene colina ni se adiciona de camitina como se sugiere actualmente por diversos autores y la baja frecuencia de colestasis entre nuestros pacientes por el momento no nos permite concluir que la alimentación parenteral que usamos es inocua o mejor que las presentaciones propias para pacientes pediátricos (trophoAmin).

En cuanto al tiempo de uso de NPT diversos autores utilizan como criterio de inclusión en el estudio del s. colestásico que se emplee esta por más de 2 semanas ,en los pacientes analizados solo uno de los nueve neonatos con colestasis recibieron NPT más de 2 semanas ,es decir que la mayor parte de nuestros pacientes desarrollaron dicha complicación con menos de 15 días de alimentación parenteral ,mientras que en dos de tres pacientes no se demostró daño hepático cuando se uso NPT mas de 15 días pero menos de 30 ,por lo que el tiempo de uso de alimentación parenteral en el grupo estudiado no fue factor para desarrollar colestasis y no se requieren 15 días de NPT para que aparezca este tipo de complicación .

El seguimiento de la función hepática durante el uso de NPT es obligado, de todos los elementos que se pueden encontrar en las pruebas de funcionamiento hepático son las bilirrubinas , directa e indirecta, la transaminasa glutámico pirúvica (TGP) y



Oxalacética(TGO), la glutamyltransferasa (GGT), deshidrogenasa y la fosfatasa alcalina (FA) las pruebas que han mostrado mas valor para la vigilancia de la hepatotoxicidad por NPT. En el análisis que efectuamos solo se determinaron bilirrubinas ,transaminasas, y deshidrogenasa ,al revisar los cuadros 11,12,13 y la gráfica 3 observamos un comportamiento individual de la birrubina en cada grupo pudiendo ser este un buen parámetro de seguimiento del S.Colestásico ya que desde el séptimo día la bilirrubina directa se mostró elevada en el grupo que desarrollo colestasis mientras que en los otros 2 grupos la BD fue menor de uno en toda la evolución ,la disminución de la BD se realizo después de 2 mes ,normalizándose hacia los 6 meses de vida semejante a lo reportado por Vileisis ,el cual menciona el inicio de la ictericia directa al séptimo día de NPT con duración de 3.5 meses con PFH nómales al año (rango de 3 a 36 meses). Los niveles de bilirrubina indirecta fueron mas altos en el grupo que desarrollo colestasis cuando se comparo con los grupos B y C .El comportamiento de la BD en el grupo A tuvo un pico de elevación a los 15 días .

La transaminasa glutámico oxalacética se elevo concomitantemente con el incremento de BD hacia los 15 días de iniciada la NPT en el grupo con colestasis manteniéndose por debajo de 70 en los grupos B y C.Los niveles de TGP mostraron una elevación más tardía en el grupo de colestasis y permanecieron elevados 5 meses hasta que des pues del sexto mes tendieron a normalizarse,representando la TGO y la TGP adecuados parámetros de seguimiento en cuanto a la recuperación o daño permanente al hígado ,ya que dichas enzimas en el grupo sin NPT ni colestasis permanecieron por debajo de 100mg/dl durante el tiempo de seguimiento .La deshidrogenasa láctica no tuvo diferencia significativa en los grupos B y C manteniéndose muy alta desde el séptimo día y permaneciendo así por mas de 2 meses, hasta 5 veces mas en el grupo A al compararse con los grupos B y C.No se revisaron resultados de fosfatasa alcalina y GGT por ser escasos los resultados y no ser significativos por lo que es importante solicitar específicamente estas enzimas. El tratamiento actual del S.Colestásico secundario a NPT incluye el uso de UDCA (Ácido Ursodeoxycólico), nuestros pacientes no recibieron tratamiento y su evolución hasta la remisión de la colestasis aparentemente fue satisfactoria, no se efectuaron estudios a largo plazo y/o biopsia hepática para confirmar la regresión de la lesión. Immacolata y colaboradores en un grupo pequeño de niños demostró que el uso de UDCA es efectivo para el tratamiento de la colestasis.

TRABAJO CON
FALLA EN EL MANEJO

CONCLUSIONES

1.-La frecuencia de colestasis secundaria a el uso de NPT se encontró en el 6% de los neonatos del Servicio de Neonatología.

2.-Los factores perinatales como sexo ,tipo de parto ,anestesia utilizada, no influyen en el s. colestásico.

3.-La ictericia colestásica se presnto en los neonatos aun cuando se empleo por un corto periodo de tiempo .

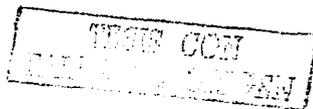
4. -Las pruebas de funcion hepática (TGO, TGP, DHL, BD, BI)son adecuadas para el seguimiento del S.Colestásico.Debiendo además investigar GGT y fosfatasa alcalina.

5. -La evolución de los neonatos complicados con S.Colestásico por PFH fue satisfactoria a los 6 meses de vida.

6. -Aún no se conocen los factores que favorecen el S.C. ,la hipoxia,las enfermedades intercurrentes ,la prematurez extrema, el empleo de alimentación prolongada ,el tipo de aminoácidos utilizado, han sido relacionados con aumento de la incidencia sin que en el presente análisis se halla corroborado factor específico.

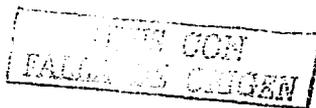
TRABAJO CON
FALSA CALIFICACION

Bibliografía:



1. Silva Torres Lita, et-al. Complicaciones de la nutrición parenteral total en neonatos. Hospital Gral Zaragoza, ISSTE. Neonatología Rev Mex. Ped. Vol 67 No.3 May Jun 2000 pp. 107- 110.
2. Pereira RG Tratamiento nutricional del lactante con prematuridad extrema , Clinica de pediatría. México. Ed. Interamericana 1995 pp 59-71.
3. Arrese M Ananthana M Suchy . Hepatobiliary transport. Molecular mechanisms of development and cholestasis. Pediatr. Res 1998 vol 44 pp 141-47.
4. Mejer PJ the bile SALT secretory polarity of hepatocytes .Hepatology. 1989 ; 9 , pp 124-129.
5. Hagenbuch B molecular properties of hepatic uptake systems for bile acids and organic anions. J Membr Biol 1997 160- 1-8.
6. Boyer JL localization of Na K, ATP asa on thre hepatocyte plasma membrane . Gastroenterology 1984 vol 87, 1206 -1207.
7. Landmann L Angermuller S. Ranher et-al. Expresión , distribution , and activity APT asa in normal and cholestatic rat liver. J histochem Cytochem 1998 ; 46; pp 405-410.
8. La Russo NF Morphology, physiology, and biochemistry of biliary epithelia. T toxicol. pat hol 1996 ; 24, pp 84-89.
9. Roberts SK, Ludwig Larusso NF . The pathobiology of biliary epithelia. Gastroenterology 1997 ;112, 269-279.
10. Cohn JA ,Strong TV Piciotto MR. Et al localization of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator in human bile duct epithelial cells. Gastroenterology 1993; 105, 1857.1864.
11. Emerick KM Rand EB Goldmuntz E. Et-al. Features of Alagille syndrome in 92 patients, frequency and relation to prognosis . Hepatology 1999 ; 29, 822-829.

12. Grem H. Thulzsch et al Mechanisms of cholestasis . Bile acid in normal rat livers, and in those after bile duct ligation . Gastroenterology 1972 ;63, 837-845.
13. Dahm Lj Hewer Ja Roth RA Bike and bile salts potentiate superoxide anion release from activated rat peritoneal . Toxicol appl pharmacol 1988 ; 95 , 85-92
14. Sokol Rj Deveraux M. Khandwala et-al. Evidence for involvement of oxygen fre radicals in bile acid toxicity to isolated rat hepatocyte Hepatology 1993 ;17, 869-881.
15. Howard W Kilbride. Et-al. Total parenteral nutrition .cap. 14. vol 10 pp 207-217.
16. Robert L Sheridan . Maximal parenteral Glucosa oxidation in hipermetabolic young children a stable Isotope Study . American Society parent. And Nutrition. 22 No 4 212-216 , 1998.
17. Wilfred Drum. Use of Intravenous lipids in critically Ill patients with sepsis without and with hepatic failure. American Society parent. And enteral nutrition. 22; 4, 217-223 , 1998.
18. Kathleen Fitzgerald. Ms. Hypermanganesemia in patients receiving total parenteral nutrition. American Society parent. And enteral nutrition. 23; 6, 333-336 , 1999.
19. Catherine A, Wardle. Hypermanganesemia in long term intravenous nutrition and chronic liver disease. American Society parent. And enteral nutrition. 23; 6, 350-355 , 1999.
20. K.A Kless, BS. Enteral nutrients alter enterocyte function within an in vitro model similar to an acute in vivo rat model during hypoxia. American Society parent. And enteral nutrition. 26; 2, 71-76 ,2002.
21. D Cuntz, MD. Local antibiotic lock for the treatment of infections related to central catheters in parenteral nutrition in children. American Society parent. And enteral nutrition. 26; 2, 104-108, 2002.
22. Estela Pina Rodriguez, et al, PN rekated Cholestasis in Neonates: What Role de Vitamin preparations play? Neonatology, abstracts pags 1685 -1686
23. Sarah Jane and Mary Bundy. Ursodeoxycholic acid Modifies Gut derived endotoxemia in neonatal rats. Pediatrics, reseach vol. 35 no 2, 1994, cpp. 214-217.
24. Karel J Van Erpecum, et-al Ursodeoxycholic acid reduces protein levels and nucleation promoting activity in Human Gallbladder bile. Gastroenterolog 1996 110 1225-1237
25. Rita A Vileis MD. Richard et-al. Prospective controlled study of parenteral nutrition - associated cholestatic jaundice: Effect of protein intake- The Journal of Pediatrics, vol 96, no 5 pp 893-897.



26. Kimberly Ernst, Mark Gaylord et-al. Aminosyn PF Associated with doubled incidence of neonatal cholestasis-Neonatal and fetal nutrition and metabolism. 285 286 A.
27. Nittono H Tokito. UDCA therapy in treatment of biliary atresia. Biomed Pharmacother 1989. , 43 , pp37-47
28. Simon Fr Surthenland E. Acarubi K. Stimulation of hepatic NA.- K activated ATP activity in fenobarbital J Clin 1990 59, 849
29. Alagille D Management of chronic cholestasis in children. Semin Liver Dis 1985; 5, 900-904
30. Chent CN. Bloomer Jr. Efficacy and safety of long term phenobarbital therapy with cholestasis 1978, 127-132.
31. Yasuairo Okada Et.-al .Staphylococcos in NPT sx. Colestasio. Annals of Surgerency vol 231 No.2 2002- pp 143-146
32. Nutrición parenteral total en la infancia. Annales Nestle, vol 154, No. 2 pp.p 49-65.
33. Jasso Gutiérrez , David Gutiérrez . Hospital de Pediatría . Manual de procedimientos medico quirúrgicos 4ta ed. Centro Med. Nac. Siglo XXI. Pp.71-77
34. Vileisis ,Inwood ,et all .Controled study of parenteral nutrition y cholestasis .Journal of Pediatrics ,1990 ,96 ,5 ,893-97
34. Jacquemin et all . Transient Neonatal Cholestasis .J.Pediatrics ,1998 ,133 ,563-67

RECIBO CON
FALLA DE SERGEN

