



9
11249

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
FACULTAD DE MEDICINA

*FACTORES DE RIESGO PARA COLESTASIS
INTRAHEPATICA EN NEONATOS CON
NUTRICION PARENTERAL TOTAL*

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
NEONATOLOGIA
P R E S E N T A:

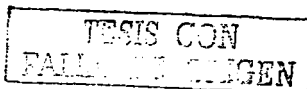
DRA. MARIA DOMINGUEZ ESPINOSA

ASESOR DE TESIS
DR. MANUEL CAZAREZ ORTIZ

SERVICIO DE NEONATOLOGIA
CENTRO MEDICO NACIONAL
"20 DE NOVIEMBRE"
I.S.S.S.T.E.

MEXICO. D.F.

2003





Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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




DR. MAURICIO DI SILVIO LOPEZ
SUBDIRECTOR DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN



DR. MANUEL CAZAREZ ORTIZ
PROFESOR TITULAR Y ASESOR DE TESIS



DRA. MARIA DOMÍNGUEZ ESPINOSA
AUTOR


SISTEMA DE CALIFICACIÓN
DIVISIÓN DE SERVICIOS DE ASESORIA
FACULTAD DE MEDICINA
U. N. A.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

AGRADECIMIENTO

A DIOS

Por haber iluminado mi sendero con su llama espiritual y hacer posible mi existir

A MIS PADRES

Los que me dieron la vida y me enseñaron el sentido de la responsabilidad y el Amor fraternal ; aunque ya no estan conmigo viven en mí . LOS AMO .

A MIS HERMANOS

Siempre estaremos unidos por papá y mamá, por que con su amor nos enseñaron lo que es ser una familia y querernos mucho. JESÚS, JUAN , CUTBERTO, ANA MARIA , JUDITH, ISABEL Y LUPITA LOS QUIERO MUCHO

A MIS TIOS

ARNULFO DOMÍNGUEZ, MERCED ESPINOSA, ESTEBAN ESPINOSA , A MI TIA JOSEFITA complemento importante de fuerza y cariño para mantenernos unidos . LOS QUIERO MUCHO

A MIS MAESTROS

Los que me han formado como subespecialista y han inculcado en mí el amor hacia mis pacientes , y la responsabilidad y la serenidad para la toma de decisiones

C.M.N 20 DE noviembre

Templo de conocimientos que me dio la oportunidad de formarme y hospedarme durante este tiempo

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

INDICE

1.- ANTECEDENTES	2-3
2.- JUSTIFICACION	4
3.- OBJETIVOS	4
4.- MATERIAL Y METODOS	4-5
5.- RESULTADOS	5-6
6.- GRAFICAS Y TABLAS	7-10
7.- DISCUSION	11-13
8.- CONCLUSIONES	13
9.- REFERENCIAS	14-15

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

FACTORES DE RIESGO PARA COLESTASIS INTRAHEPÁTICA EN NEONATOS
CON NUTRICIÓN PARENTERAL TOTAL

RESUMEN

Introducción: El síndrome colestásico en el neonato puede ser multifactorial atribuyéndose entre otras causas a : infecciones bacterianas, choque, síndrome de bilis espesa, patologías cardíacas y uso prolongado de nutrición parenteral total (NPT).

Objetivos: Valorar los factores de riesgo presentes en los pacientes que reciben NPT prolongada y que cursan con colestasis intrahepática en el Servicio de Cuidados Intensivos Neonatales del C.M.N. 20 de Noviembre.

Material y Métodos: Mediante un estudio retrospectivo, transversal, observacional y comparativo llevado a cabo durante el periodo comprendido del 1 de enero al 30 de julio del 2002, se seleccionaron 16 recién nacidos que habían recibido NPT por más de 21 días; ocho neonatos fueron incluidos en el grupo I (todos ellos con colestasis intrahepática) en tanto que los ocho restantes fueron asignados al grupo II, (ninguno con colestasis intrahepática) constituyendo el grupo control.

Resultados: El grupo I estuvo conformado por 6 neonatos del género femenino y 2 del género masculino mientras que el grupo II incluyó 6 neonatos masculinos y 2 femeninos. La edad gestacional promedio en el grupo I fue de 36.2 semanas vs 33.2 del grupo II.

El diagnóstico de prematuridad estuvo presente en 3 recién nacidos del grupo I y en 8 del grupo II; los días promedio de duración con NPT en el grupo I fue de 36.9 días vs 23 días para el grupo II ($p < 0.005$). En relación al diagnóstico de Sepsis neonatal, 3 neonatos del grupo I y 2 del grupo II no lo presentaron ($p = NS$); La coagulación intravascular diseminada se presentó en 6 recién nacidos del grupo I y en 1 del grupo II ($p < 0.05$). Otras patologías de la etapa neonatal no demostraron tener diferencias estadísticamente significativas. Los neonatos que cursaron con colestasis intrahepática la presentaron entre los días 8 a 21 de haber iniciado el uso de la NPT.

Conclusiones: Aunque la colestasis intrahepática en el neonato tiene etiología multifactorial el uso de NPT, asociada con alguna otra patología del neonato como Sepsis y CID es con frecuencia un factor contribuyente.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

FACTORS OF RISK FOR CHOLESTASIS INTRAHEPÁTICA IN NEONATOS
WITH NUTRITION TOTAL PARENTERAL

SUMMARY

Introduction: The syndrome cholestásico in the neonato can be multifactorial attributing you among other causes to: bacterial infections, collide, syndrome of thick bile, heart pathologies and lingering use of nutrition total parenteral (NPT).

Objectives: to Value the present factors of risk in the patients that lingering NPT receives and that they study with cholestasis intrahepática in the Service of Intensive Cares Neonatales of the C.M.N. November 20.

Material and Methods: By means of a retrospective, traverse, observational and comparative study carried out during the understood period from January 1 to July 30 the 2002, 16 were selected recently born that NPT had received for more than 21 days; eight neonatos was included in the group I (all them with cholestasis intrahepática) as long as the eight remaining they were assigned to the group II, (none with cholestasis intrahepática) constituting the group control.

Results: The group I was conformed by 6 neonatos of the feminine gender and 2 of the masculine gender while the group II included 6 masculine neonatos and 2 feminine. The age gestacional average in the group I was of 36.2 weeks vs 33.2 of the group II.

The prematurez diagnosis was present in 3 recently born of the group I and in 8 of the group II; the days duration average with NPT in the group I was of 36.9 days vs 23 days for the group II ($p < 0.005$). And relationship to the diagnosis of Sepsis neonatal, 3 neonatos of the group I and 2 of the group II didn't present it ($p = NS$); The clotting disseminated intravascular was presented in 6 recently born of the group I and in 1 of the group II ($p < 0.05$). Other pathologies of the stage neonatal didn't demonstrate to have differences statistically significant. The neonatos that studied with cholestasis intrahepática presented it among the days 8 at 21 of having begun the use of the NPT.

Conclusions: Although the cholestasis intrahepática in the neonato has etiology multifactorial the use of NPT, associated with some other pathology of the neonato like Sepsis and CID it is frequently a taxpaying factor.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

FACTORES DE RIESGO PARA COLESTASIS INTRAHEPÁTICA EN NEONATOS CON NUTRICIÓN PARENTERAL TOTAL

ANTECEDENTES

El síndrome colestásico es un trastorno debido a la formación de bilis y su secreción al duodeno, con retención de sus contribuyentes en el hígado y la sangre. El defecto puede estar a cualquier nivel desde el hepatocito hasta el duodeno. El 75% de las colestasis se debe a conlangiopatías obstructivas. (1)

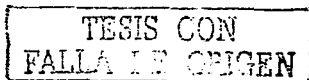
Clinicamente se manifiesta por ictericia, acolia, coluria y hepatomegalia, existen cifras de bilirrubina conjugada mayor de 1.5 mg/dl y esta porción es superior al 10% de la bilirrubina sérica total; transaminasemia, otras alteraciones son hipercolesterolemia, elevación de fosfatasa alcalina y gammaglutamiltranspeptidasa. (2)

La disminución del flujo biliar (colestasis) en etapa neonatal puede deberse a cualquiera de los siguientes cuadros nosológicos: 1.- Colestasis transitoria en neonatos a término, 2.- Colestasis prolongada en recién nacidos de término con enfermedad hepática o biliar congénita o adquirida y 3.- Colestasis multifactorial en prematuros que se encuentran en las unidades de cuidados intensivos (3).

Dentro de la **etiología** de la colestasis en el recién nacido durante la primera semana se encuentran: síndrome de la bilis espesa (eritroblastosis con colestasis) , infecciones bacterianas (E. Coli), alteraciones hemodinámicas como el choque, patologías cardíacas, y después de la primera semana: anomalías de los conductos biliares, galactosemia, déficit de la alfa-1 antitripsina, toxoplasmosis, rubéola, citomegalovirus, herpes y la hiperalimentación parenteral sobre todo en prematuros por insuficiencia en la secreción biliar, así como alteraciones en el flujo intracanalicular (4).

Después de la introducción de la **nutrición parenteral total (NPT)** en la década de los 60's, se reconoció a la disfunción hepatobiliar como un efecto adverso mayor existiendo anomalías bioquímicas entre el 25-100% y colestasis intrahepática entre el 30 al 70%. (5,12,13,14,17).

El origen de la colestasis inducida por **NPT** no está bien definida y probablemente tenga una causa multifactorial. A pesar de los avances mayores en el entendimiento de los mecanismos moleculares que regulan el flujo biliar se desconocen los efectos de la **NPT** sobre la secreción biliar, los transportadores y sobre el flujo por los canales a nivel molecular. Las teorías sugeridas sobre la patogénesis de la colestasis asociada a **NPT** son las siguientes :

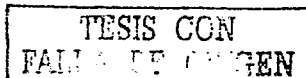


1.-Toxicidad directa de la NPT en el hígado. La inmadurez del sistema biliar secretor parece ser un factor de importancia en el desarrollo de colestasis en infantes prematuros y los efectos que rodean a la colestasis fisiológica es más pronunciada por la administración de **NPT**. La cantidad disminuida de la reserva de ácidos biliares y una menor función mitocondrial hepática pueden hacer a los neonatos prematuros más susceptibles del desarrollo de colestasis. Estudios recientes de la enzima colesterol 7-alfa-hidroxilasa en ratones indica que en ellas la vía de la 27-hidroxilasa para la síntesis de ácidos biliares se expresa en el período neonatal, y puede generar potencialmente ácidos biliares monohidroxicolestásicos (3 betahidroxi 5-coleonato, 3 alfa-hidroxi5-coleonato y litocolato). La regulación anormal de las enzimas claves en la biosíntesis de ácidos biliares relacionada a **NPT** o a una enfermedad subyacente, puede favorecer la producción hepática de estas moléculas colestásicas.⁽¹⁸⁻¹⁹⁾

Varios estudios han implicado a los aminoácidos en la colestasis por **NPT**. Vilesis y cols compararon los efectos de 2 soluciones de **NPT**, difiriendo solamente en el contenido proteico, sobre el desarrollo de ictericia colestásica en 82 niños, los niños que recibían un mayor aporte de proteínas (3.6 gr/Kg/día), desarrollaron más rápidamente colestasis comparado con el grupo de niños a quienes se les administró un aporte bajo de proteínas (2.3 gr/Kg/día). Los dos grupos tuvieron una frecuencia similar de colestasis, concluyendo que la severidad de la colestasis está directamente relacionada al volumen de aminoácidos infundidos y a la duración de la terapia con **NPT**. Los aminoácidos implicados en el daño hepático y colestasis incluyen: triptofano, alanina y arginina.⁽²⁰⁾

2.- Deficiencia nutricional inducida por NPT. La deficiencia de taurina puede causar colestasis. La inmadurez hepática en el niño prematuro contribuye a una actividad baja de la cistionasa hepática y la descarboxilación del ácido sulfinocisteína, las cuales son enzimas limitantes en la biosíntesis de taurina. En el neonato la taurina es el principal aminoácido utilizado por los hepatocitos para la conjugación de los ácidos biliares. El suplemento de taurina promueve el flujo biliar y protege contra la toxicidad por litocolato; Otro aminoácido deficiente en la colestasis inducida por **NPT** es la glutamina (21-22).

3.- Estimulación inadecuada de la circulación enterohepática y función intestinal. La falta de estimulación enteral tiene muchas implicaciones para el desarrollo de colestasis en niños y adultos. La colescistoquinina, una hormona gastrointestinal liberada en respuesta a la ingesta de grasas y proteínas, causa contracción de la vesícula y estimula el flujo de la bilis y por ende la falta de ingesta enteral origina disminución del vaciamiento de la vesícula produciendo estasis de la bilis. El sobrecrecimiento bacteriano a nivel intestinal puede resultar de la estasis del intestino causada por ausencia de estímulo enteral, este sobrecrecimiento bacteriano contribuye al desarrollo de colestasis por la formación de ácidos biliares secundarios, litocolato y quenodesoxicolato, las bacterias de tipo colónico que colonizan el intestino delgado alojan una enzima. La oligicina hidrolasa la cual actúa como sustrato específico para la taurina y glicina en la conjugación de ácidos biliares.



La hipoplasia intestinal y la inmunidad disminuida del intestino pueden ser también causas por la falta de estímulo enteral. La hipoplasia intestinal puede permitir una absorción aumentada de ácido litocólico y por lo tanto promover el daño hepático inducido por ácido litocólico, lo cual lleva a la colestasis. El sobrecrecimiento bacteriano concomitante con la hipoplasia intestinal y una inmunidad disminuida promueve el traslado de bacterias a través del intestino aumentando las concentraciones de endotoxinas en la sangre portal. El componente lipopolisacárido de las endotoxinas se puede unir al receptor CD 14 de los macrófagos y estimula la producción y liberación de citosinas, que son dañinas para el hígado. El lipopolisacárido induce a los macrófagos a la liberación de interferón gamma, factor de necrosis tumoral y factor de crecimiento beta, el cual se sabe estimula la fibrosis hepática y puede contribuir al daño y a la fibrosis asociada a NPT (23). Factores de riesgo que se han involucrado en forma independiente en la colestasis intrahepática asociada a NPT en neonatos: prolongación del tiempo de administración de NPT mayor a 21 días, niños prematuros y bajo peso al nacer (8). La colestasis se puede evidenciar clínica y bioquímicamente dentro de las dos semanas después de iniciar la NPT y se resuelve en las cuatro semanas siguientes al discontinuar la terapia (10).

JUSTIFICACION

Ya que se conoce que la NPT puede condicionar colestasis intrahepática en el neonato, se lleva a cabo este estudio para conocer los factores de riesgo que se presentaron en los neonatos del C.M.N 20 de Noviembre.

OBJETIVO

GENERAL

El objetivo del trabajo fue conocer los factores de riesgo que influyen para el desarrollo de colestasis intrahepática en neonatos tratados con NPT.

ESPECIFICO

Evaluar cuales factores de riesgo influyen más en la presencia de colestasis intrahepática en los neonatos tratados con NPT

MATERIAL Y METODOS

Se realizó un estudio retrospectivo, transversal, observacional y comparativo en el C.M.N. "20 de Noviembre" Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (U.C.I.N) del 1 de enero del 2001 al 30 de julio del 2002.



Se incluyeron a todos los neonatos tratados con NPT por más de 21 días, que desarrollaron colestasis intrahepática clínica y bioquímicamente (grupo I), que consistió en 6 neonatos del género femenino y 2 neonatos del género masculino y se comparó con un grupo II de neonatos en número similar de los cuales fueron 6 neonatos del género masculino y 2 neonatos del género femenino que por su patología de base no pudieron ser alimentados por vía enteral y por lo tanto requirieron NPT, pero no desarrollaron colestasis intrahepática.

Se tomaron de los expedientes médicos los siguientes datos : sexo, semanas de gestación (SDG) al nacer, Apgar, Silverman, diagnósticos de ingreso/egreso, bilirrubina directa, aminotransferasas, fosfatasa alcalina, colesterol, triglicéridos, defunción en el caso de ocurrir.

ESTADÍSTICA

Se realizó estadística descriptiva, medidas de tendencia central (media, mediana, moda), de dispersión (rango, desviación estandar), modelo de varianza para dos factores (ANOVA Y Kruskal-Wallis).

RESULTADO

De los 2 grupos estudiados, el grupo I estuvo conformado por 6 neonatos del género femenino y 2 neonatos del género masculino mientras que el grupo II tuvo 6 neonatos masculinos y 2 femeninos. El grupo I tuvo una edad gestacional promedio de 36.2 semanas (SEG), y el grupo II de 33.2 (SEG). El diagnóstico de prematuridad estuvo presente en 3 neonatos del grupo I y en 8 neonatos del grupo II. En el grupo I se observó una media en el peso de 2,215 g (rango 730-3,000 g) y el grupo II una media de 1,772 g (rango 1,500-2,100 g). Se observó en 3 neonatos bajo peso en el grupo I y no se observó en el grupo II. Los neonatos del grupo I recibieron NPT por un período de 36.9 días en promedio en tanto que los neonatos del grupo II la recibieron durante 23 días en promedio ($p < 0.005$). El aporte máximo de carbohidratos fue en promedio de 12.75 gr/Kg/día (rango 10- 17gr/Kg/día) en el grupo I y de 11.56 gr/Kg/día (rango 8-15 gr/Kg/día) en el grupo II; el aporte máximo promedio de lípidos 1.875 gr/Kg/día (rango 1 a 3.5 gr/Kg/día) en el grupo I y en el grupo II 1.56 gr/Kg/día (rango 1 a 2.5 gr/Kg/día). En relación a los aminoácidos, se les administró un aporte promedio de 1.9 g/Kg/día (rango 1-3 g) a los pacientes del grupo I en tanto que los del grupo II recibieron un aporte en promedio de 1.6 g/Kg/día (rango 1-2.5g/Kg/día). Se evaluaron diferentes parámetros para buscar factores de riesgo dentro de los que tenemos: sepsis en el grupo I se presentó en 8 neonatos, en tanto que en el grupo II 5 cursaron con ese diagnóstico.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

que no es significativa (gráfica 2). En el grupo I se encontraron 2 neonatos con síndrome de dificultad respiratoria (SDR), y en el grupo II 6 neonatos con $p= 0.13$. El grupo I presentó enfermedad de membrana hialina (EMH) en 2 neonatos en el grupo II se observó en 6 neonatos con $p= 0.13$. La enterocolitis necrozante (ECN) se presentó en 3 neonatos.

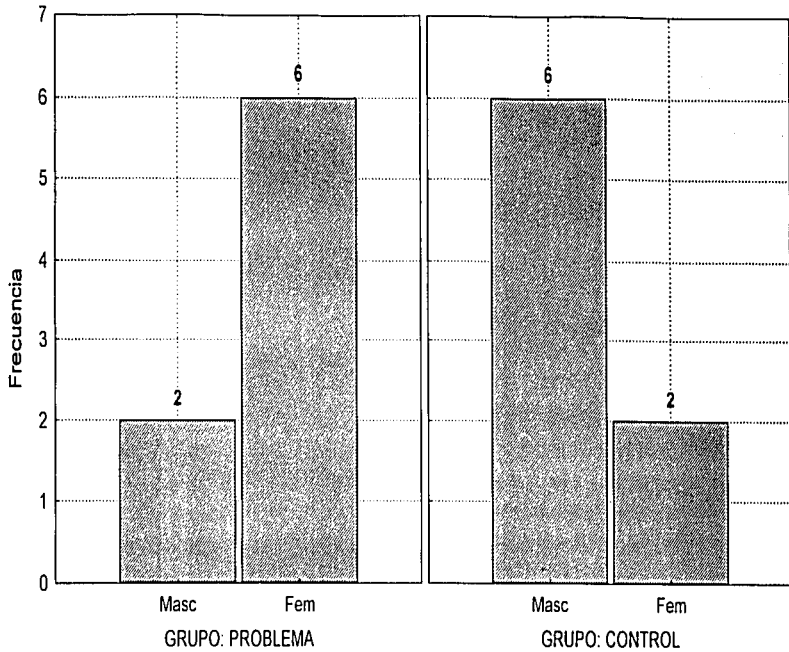
del grupo I y no se presentó en el grupo II con $p= 0.20$. La coagulación intravascular diseminada (CID) se observó en 6 neonatos del grupo I y en 1 neonato del grupo II con $p < 0.05$ que es significativa (gráfica 3).

Las cardiopatías congénitas se diagnosticó en 4 neonatos del grupo I y en 1 neonato del grupo II con $p= NS$. El sufrimiento fetal en el grupo I se encontró en 1 neonato y ninguno en el grupo II.

De las pruebas de funcionamiento hepático (PFH) las variables que denotan colestasis intrahepática en los neonatos que se han descrito como más significativas se encuentran : la elevación de las enzimas y/o la elevación de la Bilirrubina Directa por arriba de 1.5mg/dl. Observándose en nuestro grupo problema (I) 4 neonatos con elevación de aminotransferasas, 7 neonatos con elevación de fosfatasa alcalina, 6 neonatos con elevación de bilirrubina directa, de los cuales 5 neonatos tuvieron en forma concomitante elevación de alguna de las enzimas. En ninguno se detectó elevación del colesterol y solamente en 1 neonato, a la tercer semana mínima elevación de triglicéridos .

Los neonatos que cursaron con colestasis la presentaron 1 a los 8 días, 3 a los 10 días, 1 a los 17 días y 3 a los 21 días. En el grupo I fallecieron 3 neonatos, mientras que en el grupo control no falleció ninguno . En la tabla (1) se ejemplifican las patologías asociadas en el grupo I con colestasis intrahepática .

GRUPO x SEXO

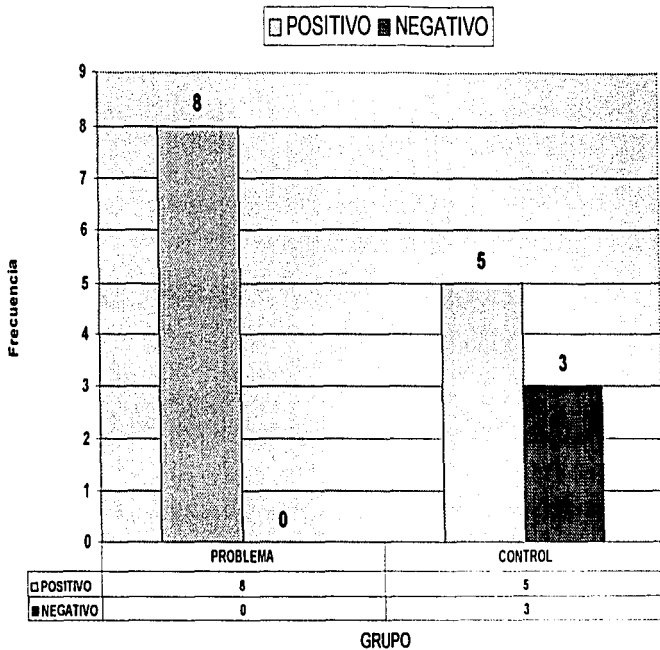


Gráfica 1

COMPARACION DEL GENERO EN AMBOS GRUPOS COMO FACTOR DE RIESGO

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

GRUPO X SEPSIS

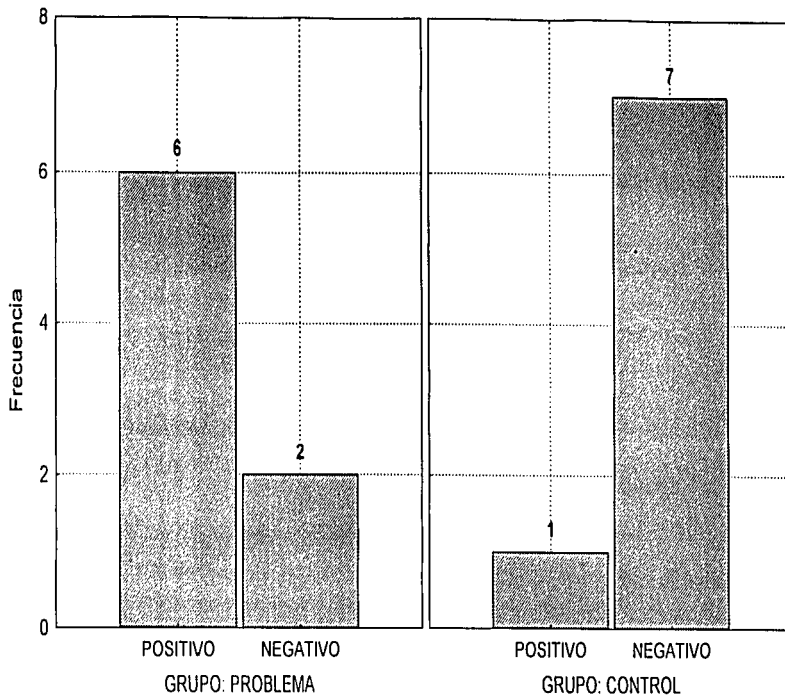


Gráfica 2

COMPARACION DE AMBOS GRUPOS EN LA PRESENTACION DE SEPSIS COMO FACTOR DE RIESGO

TESIS CON
 FALLA DE ORIGEN

GRUPO x CID



COMPARACION DE AMBOS GRUPOS EN LA PRESENTACION DE CID COMO FACTOR DE RIESGO

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

**PATOLOGIAS ASOCIADAS EN EL
DIAGNOSTICO DE COLESTASIS**

	GRUPO I	GRUPO II
Cardiopatías congénitas	3/8	0/8
Síndrome de Dificultad Respiratoria	1/8	3/8
Enterocolitis Necrozante	1/8	0/8
Sepsis	8/8	5/8
Coagulación intravascular diseminada	6/8	1/8
Cirugía Mayor	5/8	0/8

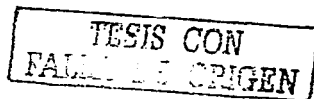
DISCUSIÓN

La etiología de la **NPT** se considera que es multifactorial y el factor contribuyente en cada caso es obscuro. Un mejor entendimiento de las consecuencias asociadas a **NPT** ha llevado al uso más prudente de estas soluciones en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN). Esto puede haber disminuido la incidencia de colestasis asociada a **NPT**. Desde la primera asociación de colestasis y **NPT** se han realizado numerosos estudios para identificar factores de riesgo para la enfermedad hepatobiliar estas incluyen: prematurez, bajo peso al nacer, larga duración de la **NPT**, sepsis (24).

En el presente estudio se observó que el género femenino demostró una p significativa $p=0.04$ ya que 6 de los neonatos que presentaron colestasis fueron de este género. La edad gestacional no tuvo un significado estadístico ya que el grupo I presentó una media de 36.25 (SEG) contra 33.25 (SEG) en comparación con el grupo II; la prematurez presentó una significancia estadística para el grupo II, por lo que en este caso no sería factor de riesgo para presentar colestasis intrahepática, difiriendo nuestros hallazgos a lo reportado por otros autores. A pesar de que 3 neonatos del grupo I tuvieron bajo peso al nacer y ninguno del grupo II la $p=0.20$, en este estudio no se encontró significancia

estadística como factor de riesgo. Se puede observar que al analizar la media del peso en este estudio, no es valorable como factor de riesgo para colestasis, ya que es de 2.150 gr en el grupo I, mientras que el grupo II es de 1.772 gr con $p=0.05$ y puede resultar un distractor, ya que como se mencionó anteriormente en el grupo I fue en donde se encontraron neonatos de bajo peso al nacer. Se encontró sufrimiento fetal en 1 neonato que correspondió al grupo I. Al evaluar el Apgar al minuto y 5 minutos el grupo I presentó una media de 7.0 y 8.3 y el grupo II de 7.25 y 8.25 respectivamente, no existiendo significancia estadística; mientras que al evaluar el silverman al minuto y 5 minutos el grupo I tuvo una media de 0.0 y 0.87 y el grupo II de 0.87 y 2.25 con una p significativa en ambas mediciones pero hacia el grupo II; por lo que analizando ambos parámetros no se puede considerar como factor de riesgo.

El tiempo de administración, es decir la duración de la nutrición parenteral total, también se ha considerado un factor contribuyente para el síndrome colestásico, sin embargo en algunos estudio como el de Kubota este factor no ha tenido relevancia. En los neonatos se reporta como nutrición parenteral prolongada un tiempo mayor de 21 días de administración de la **NPT**. En nuestro estudio el grupo I tuvo una media de 36.8 días de **NPT** es irrelevante porque se presentó muy temprano con un (rango 27-47 días) y el grupo II una media de 23 días (rango 21-25 días) con una $p=0.00073$, lo que se considera un factor de riesgo para desarrollar colestasis, coincidiendo en este estudio con lo reportado por otros autores. En este caso sucedió un fenómeno similar al del bajo peso, ya que si se toma en cuenta la media, da un resultado significativo, pero si se analiza los días en que se inició la **NPT** teniendo en cuenta los 21 días como límite para nombrarse **NPT** prolongada, sólo 3 neonatos se encontraron con este parámetro, en tanto que 5 neonatos tuvieron **NPT** por menos de 17 días, aunque se ha reportado por algunos autores colestasis intrahepática relacionada con **NPT** a las 2 semanas del inicio de la misma. Muchos estudios han implicado el uso de aminoácidos a altas dosis de 2.5gr/Kg/días por tiempo prolongado, como condicionantes de colestasis y otros autores como los de la Academia Americana de Pediatría recomiendan para un balance



nitrogenado positivo 2.5 a 3 gr/Kg/día. En cuanto a los incrementos de lípidos parenterales mayores de 3 gr/Kg/día, son de alto riesgo para ocasionar colestasis; así que se recomiendan incrementos máximos de 3 gr/Kg/día y existen autores como William Hay (27), quien refiere que la infusión de lípidos en rangos mayores de 3 gr/Kg/día no incrementan en el plasma las concentraciones de ácidos lipídicos o la bilirrubina no conjugada. En el presente estudio no se puede considerar de valor la cantidad media utilizada de carbohidratos, lípidos y aminoácidos, ya que en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales, atendiendo a las recomendaciones de manejo de estos elementos, en cuanto se observa elevación de la bilirrubina directa se disminuye el aporte de aminoácidos a la mitad de los requerimientos, manteniendo un aporte mínimo para evitar la progresión de la colestasis intrahepática .(17,25,26).

Como se había mencionado previamente, como factor de riesgo para colestasis intrahepática se reporta a la sepsis, la que en nuestro estudio también dio significado estadístico ya que en el grupo I el diagnóstico de ingreso en 3 neonatos fue de sepsis pero, al cabo de las 3 semanas todos los neonatos de este grupo la habían desarrollado y 3 de ellos fallecieron, los que desde el inicio tenían dicha complicación.

El síndrome de dificultad respiratoria se encontró más frecuentemente en el grupo II (6 neonatos) y en el grupo I (2 neonatos) no teniendo significancia como factor de riesgo para desarrollar colestasis. Siendo un caso similar el de la enfermedad de membrana hialina en donde se encontró el mismo porcentaje de neonatos que la presentaron.

La enterocolitis necrozante se presentó solamente en el grupo I encontrándose 3 neonatos; llama la atención que de estos neonatos 2 ingresaron con sepsis y fallecieron y uno de ellos tenía 30 semanas de edad gestacional pero con 730 gr de peso. La coagulación intravascular diseminada se observó en 6 neonatos del grupo I y 1 neonato del grupo II con una p significativa de 0.04, con valor de riesgo para desarrollar colestasis intrahepática, lo que correlaciona con lo descrito por otros autores.

La fistula sistémica pulmonar se encontró en 2 neonatos del grupo I y no se observó en el grupo II no presentando significancia estadística .

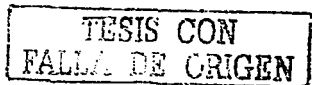
La ileostomía se practicó a 2 neonatos en el grupo I correspondiendo a 2 de los 3 neonatos que tuvieron enterocolitis necrozante, en el grupo II ningún neonato requirió de este procedimiento pero no existe relevancia significativa.

En este estudio el choque se diagnóstico solo en 1 neonato, el cual se encontraba en el grupo I no teniendo significado estadístico. El antecedente de ruptura prematura de membrana encontrado en 1 neonato del grupo I y en 4 neonatos del grupo II no tuvo significancia estadística , pero además no sería factor de riesgo para desarrollo de colestasis ya que se encontró más frecuentemente el grupo II .

La cardiopatía congénita se ha reportado como factor asociado para el desarrollo de colestasis intrahepática, sin embargo en nuestro estudio la no fue significativa.

Las pruebas de funcionamiento hepático, son importantes variables en el diagnóstico de colestasis intrahepática en el neonato, habiéndose evaluado en este estudio, pero no son significativas como factor de riesgo, sino que son parámetros que permiten hacer la variación de los elementos de la NPT dentro del manejo de los neonatos que la requirieran.

La NPT que se manejó en el grupo del estudio, se logró mantener dentro de los parámetros normales de aporte de carbohidratos, lípidos, proteínas y carnitina en 5



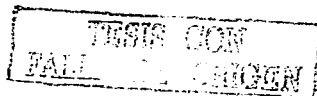
neonatos y en 2 neonatos se requirió una modificación sustancial de acuerdo a lo indicado como manejo en estos casos y en 1 neonato se mantuvo con requerimientos mínimos. Observándose que al disminuir los aminoácidos bajó la bilirrubina directa.

CONCLUSIONES

De acuerdo a la población estudiada en relación a los factores de riesgo para colestasis intrahepática se concluye que esta se presenta en los neonatos que reciben nutrición parenteral total, sobre todo cuando cursan con enfermedades graves como: septicemia complicada con la coagulación intravascular diseminada.

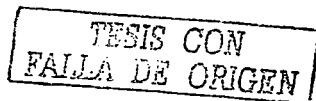
La prematurez como factor de riesgo en neonatos que reciben NPT no fue demostrada en este estudio debido probablemente al sesgo generado por el diseño de la investigación.

Las alteraciones hemodinámicas asociadas a cardiopatías congénitas complejas en neonatos que requieren de nutrición parenteral total también constituyen un factor de riesgo sin embargo consideramos necesario ampliar la muestra y homogenizar los grupos en estudio con la finalidad de llegar a conclusiones relevantes .



BIBLIOGRAFÍA

- 1.-Iqbal S, Sandhu, Javis C, Pharm D, Everson GT. Cholestasis Total Parenteral Nutrition and cholestasis Clin. In Liver Dis . 1999; 489-508.
- 2.-Sheila Sherlock. Enfermedades del Hígado y vías biliares. Novena edición 1999; 436-446.
- 3.-Heandez trejo M, Arredondo-G. Cholestasis Neonatal . Perinatol Reprod Hum. 1991; 3 (5): 141-150.
- 4.-Phillip M,J. : Microanatomy of bile secretion. En Report of the eighth-seventh Ross Conference on Pediatric Research . Neonatal cholestasis : causes, syndromes therapies 1987: 24-31.
- 5.-Beale EF, Nelson RM, Brucialli RL et al: Intrahepatic cholestasis associated with parenteral nutrition in premature infants. Pediatric 1979 ; 64: 342
- 6.-Benjamin DR :Hepatobiliary dysfunction in infants and children associated with long term total parenteral nutrition . A clinicopathologic study. Am J Clin Pathol 1981; 76:276
- 7.-Cohen C, Oslen MM: Pediatric total parenteral nutrition. Liver histopathologic. Arch Pathol Lab Med 1981 : 105: 152
- 8.-Dahms BB, Halpin TC Jr : Serial liver biopsies in parenteral nutrition-associated cholestasis of early infancy. Gastroenterology 1981; 81: 136
- 9.-Hodes JE, Grosfeld JL, Weber TR. Et al : Hepatic failure in infants on total parenteral nutrition (TPN) : Clinical an histopathologic observation . J. Pediatric Surg 1982,17:463.
- 10.-Mangianello FP, Javit NB : Parenteral nutrition and neonatal cholestasis . J. Pediatric 1979;94:296
- 11.-Sax HC, Bower RH: Hepatic complication of total parenteral nutrition. JPEN Parenter Enteral Nutr 1998 ;12: 165.
- 12.-Teitelbaun DH : Parenteral nutrition-associated cholestasis . Curr Opin Pediatric 1997;94:270.
- 13.-Abad-Lacruz A, Gonzalez-Huix F, Esteve M et al : Liver function the abnormalities in patients whit inflammatory bowel disease receiving artificial nutrition . A prospective randomized study of total enteral nutrition vs total parenteral nutrition JPEN Parenter Enteral Nutr 1990;9:270
- 14.-Beath SV, Davies P, Papadopoulou A. et al : Parenteral nutrition related cholestasis in postsurgical neonates . Multivariate analysis of risk factors. J Pediatric Surg 1996 ;31 604-606.



- 15.-Meehan JJ Georgeson KE : Prevention of liver failure in parenteral nutrition dependent children with short bowel syndrome. J Pediatr Surg 1997; 32:473-475.
- 16.-Teitelbaum DH. Han-Markey T. Drogowski RA. et al : Use of cholecystokinin to prevent the development of parenteral nutrition associated cholestasis, JPEN 1997;21: 100-103.
- 17.-By A. Kubota. T. Yonekura. M Hoki et al : Total parenteral nutrition-associated intrahepatic cholestasis in infants: 25 year's experience . J .Of Pediatr Surg 2000, 35 (7): 1049-1051.
- 18.-Afdhal N . Smith BF . et al :Current concept on the pathogenesis of cholestasis gallstones. Viewpoints on Digestive Disease 1990 :22.13
- 19.-Arnon R. Yoshimura T. Reiss A. et al : Cholesterol 7-hydroxylasa knockout mouse: A model for monohydroxy bile acid-related neonatal cholestasis Gastroenterology 1998 : 115:12233.
- 20.-Veleisis RA . Inwood RJ. Hunt CE :Prospective controlled study of parenteral nutrition associated cholestasis jaundice . Effect of protein intake. J.Pediatric 1980;96:893.
- 21.-Belli DC. Fournier LA. Lepage G.et al : The effect of taurina on the cholestasis potential of sulfated lithocolate and it conjugates . Liver 1991; 15:247.
- 22.-Guertin F. Roy CC. Lepage G. et al: Effect of taurina on total parenteral nutrition – associated cholestasis JPEN . J. Parenter Enteral Nutr 1991 : 15: 247.
- 23.-Innis SM: Effect of Cholecystokinin- octapeptide on total parenteral nutrition changes in-hepatic bile secretion and composition in rats J pediatri Gastroenterolo Nutr 1986:5:793.
- 24.-By R. Lawrence M. Lisa A. Amil S. et al: New approaches to Understanding the etiology and treatment of total parenteral nutrition – associated cholestasis 1999:8:140-147.
- 25.-Pasahankar D. Scheiber RA. Neonatal Cholestasis : a red alert for the jaundice newborn. Can J Gastroenterol . 2000 ; 14 Sp; 67-72.
- 26.-Mauer A. Dweck H. Finberg L. Holmes F. Reynolds J. Susukind R y Cols. Nutrition Needs of Low-Birth-Weigth infant. American Academy of Pediatrics . Pediatr 1985;75; 5:976-86.
- 27.-Hay W. Lucas A. Herid W. Ziegler E. Levin E. Grave G. Workshop Summary: Nutrition of the Extremely Low Birth Weight Infant Pediatr 1999 , 104; 6; 1360-1369.

