



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

Facultad de Medicina



**FACULTAD DE MEDICINA**

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**CENTRO MEDICO NACIONAL “20 DE NOVIEMBRE”.**

**“DIFERENCIAS DE CONTENIDO EN LA NPT EN PACIENTES CON O SIN COLESTASIS  
NEONATAL ATENDIDOS EN UCIN.”**

**TESIS**

Para obtener el título de

**MÉDICO ESPECIALISTA EN NEONATOLOGÍA**

**PRESENTA**

**DRA. ADRIANA ELIZABETH ALANIZ CAVAVZOS**

**DIRECTOR (A) DE TESIS**

**DRA. MÓNICA ROMERO MACÍAS**

Ciudad Universitaria, Ciudad de México 2023.



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.

## AUTORIZACIONES

---

Dra. Denisse Añorve Bailón.  
Subdirectora de enseñanza e investigación

---

Dr. José Luis Aceves Chimal.  
Encargado de la coordinación de enseñanza

---

Dr. Jesús Alfredo Rojas Escartín.  
Jefe de Servicio de UCIN.

---

Dr. Manuel Cázares Ortiz.  
Profesor Titular del Curso de  
Neonatología.

---

Dra. Mónica Romero Macías  
Asesor de Tesis

## DEDICATORIA

Quiero tomar un momento especial para expresar mi gratitud y cariño hacia cada uno de ustedes. Su presencia en mi vida ha sido un regalo invaluable, llenando mis días de amor, apoyo y felicidad.

A mis queridos padres, gracias por ser mi faro en la oscuridad y por inculcarme desde pequeña el valor de la educación y la perseverancia. Su dedicación y sacrificio han sido fundamentales en mi crecimiento y desarrollo, enseñándome el valor del amor incondicional y la perseverancia. Sin ustedes, este logro no sería posible.

A mi adorada hermana, agradezco tus palabras de aliento y tus abrazos reconfortantes en los momentos de duda. Siempre has sido mi mejor amiga y confidente, y tu apoyo incondicional me ha dado fuerzas para seguir adelante.

A mis queridas sobrinas, mis dos pequeñas estrellas que han iluminado mi vida con su dulzura, ingenio y alegría. Sus risas contagiosas y su curiosidad inagotable hacen que cada momento a su lado sea mágico y especial.

Y a ti, mi precioso novio, gracias por caminar junto a mí en esta aventura de la vida. Tu paciencia, comprensión y aliento incondicional me han sostenido en los momentos más difíciles. Eres mi compañero de risas, sueños y retos, y no puedo imaginar mi vida sin ti.

Agradezco infinitamente su amor y apoyo incondicional. Su presencia en mi vida ha sido mi mayor motivación y fuerza para llegar hasta aquí.

Ahora que esta locura ha terminado después de tantos años, podemos celebrar juntos este logro. ¡No más posgrados, no más guardias, no más estrés! Solo risas, amor y un futuro lleno de nuevas aventuras.

Con todo mi amor y agradecimiento,

Adriana Elizabeth Alaniz Cavazos

## ÍNDICE

Resumen	Página 5
Introducción	Página 7
Antecedentes	Página 8
<b>Colestasis neonatal</b>	
Definición	Página 8
Etiología	Página 8
Patogénesis	Página 8
Cuadro clínico	Página 9
Diagnóstico	Página 9
Progresión morfológica de la lesión	Página 9
<b>Nutrición Parenteral Total (NPT)</b>	
Generalidades	Página 10
Componentes de la NPT	Página 11
Líquidos	Página 11
Hidratos de Carbono	Página 13
Proteínas	Página 14
Lípidos	Página 16
Oligoelementos	Página 18
Planteamiento del problema	Página 20
Justificación	Página 21
Objetivos	Página 22
Material y métodos	Página 22
Hipótesis	Página 23
Metodología para el cálculo de muestra	Página 24
Procesamiento y análisis estadístico	Página 26
Resultados	Página 26
Discusión	Página 32
Conclusiones	Página 33
Acciones recomendadas	Página 34
Anexos	Página 35
Abreviaturas	Página 36
Referencias bibliográficas	Página 37

## RESUMEN

**Título:** Diferencias de contenido en la NPT en pacientes con o sin colestasis neonatal atendidos en UCIN.

**Introducción:** La afectación hepática relacionada con la nutrición parenteral es frecuentemente asociada en pacientes con hospitalizaciones prolongadas, especialmente en RNPT gravemente enfermos. Esta afección hepática se manifiesta más frecuentemente como colestasis, la cual se le define como el incremento de la bilirrubina directa por arriba de 2 mg/dl o cuando es mayor a 20% de la total. La etiología es multifactorial, siendo la nutrición parenteral la más frecuente asociada en este periodo. (1)

En esta unidad hospitalaria se atienden alrededor de 500 recién nacidos vivos por año, de los cuales hasta el 75% son prematuros, donde se reporta en el último estudio realizado una prevalencia del 6.9% de colestasis neonatal en la población de RNPT (recién nacidos pretérmino) menores de 2000 gramos al nacimiento (2), en contraste del 18-24% de otras instituciones hospitalarias (3), se propone este estudio para identificar áreas de oportunidad que promuevan reducción en la incidencia de colestasis neonatal, cuando se administra NPT (nutrición parenteral total) en pacientes en estado grave.

**Objetivo:** Determinar los requerimientos seguros de NPT para evitar colestasis neonatal en pacientes RNPT gravemente enfermos.

**Material y métodos:** Se realizó un estudio piloto retrospectivo, transversal y analítico se empleará un muestreo no probabilístico por conveniencia donde se enrolarán todos los expedientes de recién nacidos prematuros menores de 34sdg, que cumplan con los criterios de selección, tratados en la unidad de cuidados intensivos neonatales que hayan cursado con diagnóstico de colestasis neonatal asociada al uso de NPT, donde se hicieron dos grupos de estudio; 1.- pacientes con diagnóstico de colestasis neonatal con uso de nutrición parenteral y. 2.- pacientes con uso de nutrición parenteral sin diagnóstico de colestasis neonatal, se analizó la información para determinar requerimientos de NPT, y factores asociados para evitar la aparición de colestasis neonatal. Los valores se reportarán en frecuencias, porcentaje, promedio, media y desviación estándar. Aspectos éticos: Es una investigación sin riesgo de acuerdo con la Ley General de Salud contenida en la Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos en materia de investigación para la salud en seres humanos, título V y VI, los investigadores se apegarán a los principios éticos derivados del informe Belmont.

**Resultados:** En este estudio se investigó la colestasis neonatal en 60 recién nacidos prematuros ( $\leq 34$  semanas). donde se analizaron las siguientes variables; tiempo de uso de NPT, niveles de urea sérica, relación de calorías, tiempo de ayuno, incremento (en gramos) de aporte de lípidos, relación de aporte de calorías proteicas y no proteicas, vía de nacimiento, y diagnósticos más frecuentemente encontrados en estos pacientes tales como; sepsis neonatal, síndrome de dificultad respiratoria, crisis convulsivas, asfisia perinatal y cardiopatía neonatal. Los resultados mostraron que el tiempo de uso de NPT después de la quinta semana se asoció con mayor frecuencia de colestasis. Niveles de urea sérica  $> 39$ mg/dl incrementaron la colestasis. Relación de calorías  $\geq 33:1$  y calorías totales con lípidos  $> 38.5$  también se relacionaron con colestasis neonatal. Un tiempo de ayuno  $> 18$  días y sepsis neonatal mostraron relevancia estadística.

**Conclusiones:** la colestasis neonatal se trata de un reto durante la práctica del neonatólogo, ya que el principal objetivo sería evitar su aparición. En este estudio se encontró que el uso de nutrición parenteral

total por 5 semanas fue más frecuentemente encontrar el diagnóstico de nutrición parenteral. Se encontró que en el grupo de pacientes con diagnóstico de colestasis neonatal con uso de nutrición parenteral, los niveles séricos de urea  $> 39\text{mg/dl}$ , la relación de calorías no proteicas con calorías proteicas  $\geq 33:1$ , el aporte calórico total aportado por lípidos  $> 38.5\%$ , el uso de nutrición parenteral con un ayuno mayor de 18 días, fueron asociadas a presentar colestasis neonatal, presentando una significancia estadística. Estos hallazgos resaltan la importancia de una atención cuidadosa y oportuna en el manejo nutricional y clínico de los recién nacidos prematuros para prevenir y abordar la colestasis neonatal.

## ABSTRACT

**Title:** Differences in NPT Content in Patients with or without Neonatal Cholestasis Treated in UCIN.

**Introduction:** Hepatic involvement related to parenteral nutrition is frequently associated with patients undergoing prolonged hospitalizations, especially in critically ill very low birth weight neonates. This hepatic condition most commonly presents as cholestasis, defined as an increase in direct bilirubin above  $2\text{ mg/dL}$  or when it comprises more than 20% of the total bilirubin. The etiology is multifactorial, with parenteral nutrition being the most frequent factor associated during this period. (1).

In this hospital unit, approximately 500 live newborns are attended to annually, of which up to 75% are premature infants. A recent study reported a prevalence of 6.9% of neonatal cholestasis in the population of very low birth weight premature infants (less than 2000 grams at birth), in contrast to 18-24% reported in other hospital institutions. (2)(3) This study aims to identify areas of opportunity that promote a reduction in the incidence of neonatal cholestasis when administering TPN (total parenteral nutrition) to critically ill patients.

**Objective:** To determine safe TPN requirements to prevent neonatal cholestasis in critically ill very low birth weight premature neonates.

**Materials and Methods:** A retrospective, cross-sectional, analytical pilot study was conducted using non-probabilistic convenience sampling. All medical records of premature neonates born at less than 34 weeks gestational age, meeting the selection criteria, and treated in the neonatal intensive care unit (NICU) with a diagnosis of neonatal cholestasis associated with TPN, were included. Two study groups were formed: 1) patients diagnosed with neonatal cholestasis receiving parenteral nutrition, and 2) patients receiving parenteral nutrition without a diagnosis of neonatal cholestasis. Information was analyzed to determine TPN requirements and associated factors to prevent the occurrence of neonatal cholestasis. Values will be reported in frequencies, percentages, means, medians, and standard deviations. Ethical considerations: This research poses no risk according to the General Health Law contained in the Political Constitution of the United Mexican States regarding health research in human subjects, Titles V and VI. The researchers will adhere to ethical principles derived from the Belmont Report.

**Results:** This study investigated neonatal cholestasis in 60 premature neonates ( $\leq 34$  weeks). The following variables were analyzed: duration of TPN use, serum urea levels, calorie ratio, fasting duration, lipid intake increase (in grams), ratio of protein to non-protein calorie intake, mode of delivery, and most frequently encountered diagnoses such as neonatal sepsis, respiratory distress syndrome, seizures,

perinatal asphyxia, and neonatal cardiac conditions. The results showed that TPN use beyond the fifth week was associated with an increased frequency of cholestasis. Serum urea levels > 39 mg/dL increased the occurrence of cholestasis. Calorie ratio  $\geq$  33:1 and total calorie intake from lipids > 38.5% were also associated with neonatal cholestasis. Fasting duration > 18 days and neonatal sepsis demonstrated statistical significance.

**Conclusions:** Neonatal cholestasis presents a challenge for neonatologists, as the primary goal is its prevention. This study found that the use of total parenteral nutrition for 5 weeks was more frequently associated with a diagnosis of parenteral nutrition-related cholestasis. Among patients diagnosed with neonatal cholestasis receiving parenteral nutrition, serum urea levels > 39 mg/dL, a protein to non-protein calorie ratio  $\geq$  33:1, total caloric intake from lipids > 38.5%, and parenteral nutrition use with fasting duration greater than 18 days were associated with the occurrence of neonatal cholestasis, exhibiting statistical significance. These findings underscore the importance of careful and timely nutritional and clinical management of very low birth weight premature newborns to prevent and address neonatal cholestasis.

## INTRODUCCIÓN.

La colestasis neonatal es una condición hepática que afecta a los recién nacidos y puede tener consecuencias significativas para su salud. En México, esta afección representa una preocupación médica importante, ya que afecta a un número significativo de neonatos prematuros y de bajo peso al nacer (2).

Según estadísticas mexicanas recientes, se estima que hasta un 5% de los recién nacidos prematuros y un 10% de los recién nacidos con bajo peso al nacer pueden desarrollar colestasis neonatal. Esta prevalencia varía según diferentes unidades de cuidados neonatales en el país y puede estar asociada con el uso de nutrición parenteral total (NPT) en estos pacientes.

La colestasis neonatal en el contexto de la NPT es un tema de creciente preocupación, ya que la nutrición parenteral es una opción vital para mantener el adecuado crecimiento y desarrollo de los neonatos prematuros o con bajo peso al nacer. Sin embargo, su uso prolongado y en dosis inadecuadas puede estar relacionado con la aparición de colestasis (1).

En México, los avances en el cuidado neonatal han llevado a una disminución significativa en la mortalidad y morbilidad de los recién nacidos prematuros y de bajo peso al nacer (2). Sin embargo, la colestasis neonatal sigue siendo un desafío clínico importante, ya que su aparición puede tener un impacto negativo en el desarrollo y crecimiento de los bebés, además de aumentar la estancia hospitalaria y los costos asociados a la atención médica.

Para prevenir la colestasis neonatal asociada al uso de NPT, se requiere una cuidadosa evaluación y monitoreo de la nutrición y función hepática del recién nacido (3). Es esencial mantener un equilibrio adecuado de nutrientes y evitar periodos prolongados de ayuno. La detección temprana y el manejo oportuno de esta complicación pueden mejorar el pronóstico y calidad de vida de los bebés afectados.



## **ANTECEDENTES.**

### **1. COLESTASIS NEONATAL**

#### **1.1 Definición**

Se define Colestasis Neonatal a la alteración en el flujo biliar que puede llevar a disfunción hepática caracterizada por Elevación de la Bilirrubina Directa (BD) en sangre: >2 mg/dl o más del 20% de la Bilirrubina Total sérica si la bilirrubina total es mayor de 5 mg/dl, una concentración de ácidos biliares 2 a 3 veces por arriba de los parámetros de referencia la cual permanece durante más de 14 días de los primeros 90 días de edad (1).

#### **1.2 Etiología**

La colestasis neonatal en la población prematura tiene un efecto diferente y multifactorial en comparación con los recién nacidos a término. La colestasis ocurre en aproximadamente 18% a 24% de los recién nacidos de muy bajo peso al nacer (MBPN) (1500 g). Aunque es bien sabido que esta patología es un conjunto de varios factores donde se incluyen; sepsis, insuficiencia intestinal, intolerancia a la vía oral, ayunos prolongados, enterocolitis necrotizante, hipoxia perinatal, uso indiscriminado de fármacos, etc.

La gran mayoría de estas entidades derivan a la necesidad del uso por tiempo prolongado de nutrición parenteral total (NPT), siendo los principales padecimientos propiciados la colestasis neonatal en un 59.4%. (3)

Los avances en cuidados intensivos neonatales y nutrición han hecho posible que los prematuros más pequeños sobrevivan; sin embargo, el desarrollo de colestasis e insuficiencia hepática sigue siendo un verdadero desafío en el cuidado del recién nacido prematuro extremo. (2,3)

#### **1.3 Patogénesis**

La Colestasis Neonatal tiene origen multifactorial, con una serie de mecanismos patogénicos involucrados, entre los muchos factores tenemos al más importante: la inmadurez del hígado que juega un papel importante en la historia natural de la enfermedad y lo cual sugiere la diferencia de progresión de la enfermedad relacionada con la edad. (4)

La importancia de la inmadurez hepática radica en la alteración de la circulación enterohepática y en la excreción de bilis, debido a la disminución de la absorción hepática y síntesis de sales biliares, lo que lleva a estasis biliar. El hígado prematuro es más susceptible a la toxicidad debido a múltiples factores, uno de ellos es la deficiente solubilización de las sales biliares tóxicas por sulfatación. Otro factor de riesgo es una función disminuida de la enzima lipoproteína lipasa (5-7).

Recientemente la comprensión de la circulación enterohepática informa que las sales biliares activan el factor X farnesoide (FXF), un factor nuclear presente en el intestino e hígado que tiene como función la inhibición de la síntesis de ácidos biliares, así como la estimulación de la neoglucogénesis y control de la secreción biliar de colesterol, la cual en el RNPT se encuentra disminuido. (6-10)

## 1.4 Cuadro clínico

La presentación clínica de la colestasis neonatal puede variar en relación con su etiología. Sin embargo, los hallazgos comunes en un recién nacido que tiene colestasis son ictericia y aunque la ictericia en los recién nacidos es común y puede ser fisiológica, la presencia continua de ictericia a las 2 semanas de edad debería alertar a los profesionales de la salud la posibilidad de un proceso patológico (11,14).

## 1.5 Diagnóstico

### 1.5.1 Laboratorio

Patrón colestásico, el cual en recién nacido se define de las siguientes maneras. (15)

**TABLA 1:** Niveles séricos de bilirrubinas para el diagnóstico de colestasis

General:
Bilirrubina conjugada (directa) >1mg/dl con bilirrubina total <5mg/dl
Bilirrubina directa > 20% de la bilirrubina total >5mg/dl

Primeros 4 días de vida:
Límite de bilirrubina directa >0.8mg/dl y siendo del 8 al 10% de la bilirrubina total.

Primeros 14 días de vida:
Límite de bilirrubina directa >0.5-2mg/dl

Otros biomarcadores sensibles de lesión hepatocelular son: alanina aminotransferasa, aspartato aminotransferasa y fosfatasa alcalina, aun así, carecen de especificidad o valor pronostico por lo tanto es necesaria la evaluación de gamma-glutamyl transpeptidasa ya que es un indicador de disfunción del tracto biliar. Otros signos tardíos de disfunción hepática incluyen hipoalbuminemia, tiempos de coagulación alargados y trombocitopenia.

## 1.6 Progresión Morfológica De La Lesión

Los hallazgos son poco específicos y muy variables. Encontramos esteatosis macro y micro vesicular y con menos frecuencia, esteatohepatitis, colestasis intrahepática y fosfolípidos. La esteatohepatitis es la progresión inicial de la enfermedad hepática que se caracteriza por una inflamación marcada y que puede progresar. Si la afectación progresa podemos encontrar esteatonecrosis, fibrosis, y depósitos de

lipofuscina en las células de Kupffer. Se ha comunicado la progresión desde una esteatosis leve a una fibrosis y una fibrosis micro nodular en un periodo de tiempo de cinco años. La progresión sería: inflamación peri portal, proliferación ductal, inicio de puentes en espacios porta, colestasis canalicular e interlobular, células de Kupffer pigmentadas, puentes porto-portales, infiltración grasa, fibrosis peri celular y portal y cirrosis. Estos cambios histopatológicos no se deben exclusivamente a la NPT, sino que también se ven influenciados por la presencia de fallo de algún otro órgano (hígado, riñón) o de sepsis, especialmente, en las de origen abdominal. Los principales cambios histológicos se muestran en la tabla 2.

**Tabla 2.** Cambios histológicos secundarios a Nutrición Parenteral Total (6)

Primeros días	5 días	10 días	3 semanas	90 días	5 meses
Esteatosis en el tracto portal compuesto de eosinófilos + hematopoyesis extramedular persistente		Esteatosis canalicular	Proliferación en el conducto biliar	Moderada a severa fibrosis portal, con posible ductopenia	Cirrosis micro nodular

## 2. NUTRICIÓN PARENTERAL TOTAL.

Tiene como finalidad el aportar nutrientes en aquellas situaciones en las que no es posible la alimentación oral o como complemento de ella. Con la alimentación parenteral proporcionamos energía para los procesos metabólicos, nitrógeno para promover el ahorro proteico y la síntesis de proteínas, y la correcta maduración y crecimiento del niño.

### 2.1 Generalidades:

El depósito de nutrientes (glucógeno, proteínas y grasa) en el feto se produce en las últimas semanas de gestación. En consecuencia, el recién nacido y especialmente el prematuro nace con escasas reservas de nutrientes, que se agotan en 3-4 días, siendo este tiempo el límite para iniciar su alimentación (parenteral y/o enteral).

El prematuro no tiene prácticamente reservas de glucógeno, y cada día sin aporte de proteínas se degradan 1.2 g/kg/d de proteínas endógenas, y se agotan en pocos días sus mínimas reservas de ácidos grasos esenciales.

El objetivo en la alimentación del prematuro durante el periodo de transición es aportar nutrientes suficientes con el fin de evitar sus déficits y el catabolismo de substratos. Siendo así el siguiente aporte calórico ideal:

**Tabla 3:** Aporte calórico

APORTE	
Para impedir el catabolismo	50-60 Kcal/kg/día
Para un crecimiento mínimo	80 kcal/kg/día Aporte proteico >2g/kg/día
Para un crecimiento adecuado	100 kcal/kg/día Aporte proteico: RNT: 3 g/kg/día. RNPT: 3'5 g/kg/día.

Durante las primeras 24-48 horas de la vida del prematuro el objetivo fundamental es conseguir que mantenga la glucemia en límites normales. Una vez se ha estabilizado el prematuro, el objetivo es aportar nutrientes en tasas similares durante la gestación, según Lubchenco, entre las 24 y 36 semanas, el feto aumenta diariamente entre 10 y 25 g/kg (en el percentil 50 gana una media de 14'5 g/kg/d), siendo este aumento el ideal postnatalmente para conseguir el catch-up.

## 2.2 Componentes de la NPT

### 2.2.1 Líquidos

El aporte hídrico en recién nacidos pretérmino debe de incluir las pérdidas insensibles (PI) (Tabla 4) (factores modificadores) y los líquidos de mantenimiento (Tabla 5).

**Tabla 4:** Pérdidas insensibles según peso.

Peso (gramos)	PI (ml/kg/día)
< 1000	65-80
1000 – 1250	45-55
1251 – 1500	45-65
>1500	25-45

Factores que modifican las pérdidas insensibles:

- Fiebre: + 12% por grado centígrado aumentado.
- Cuna térmica: +25 %
- Fototerapia: + 25 % (si < 1000g, + 50-100%)
- Baja humedad: + 30% (si < 1000g, + 50-100%)
- Humedad del 80%: - 30% (si <1000g, -50%)
- Ventilación mecánica: -30%
- Pérdidas por orina: 2-4 ml/kg/h.
- Pérdidas por heces: 5-10 ml/kg/d.

**Tabla 5:** Líquidos de mantenimiento por días de vida.

Día 1	Día 2	Día 3	Día 4
60-70ml/kg/día	65-70 ml/kg/día	75-85 ml/kg/día	90-120 ml/kg/día

### 2.2.1.1 Vigilancia de aporte de líquidos.

Existen 2 maneras de realizar el ajuste de líquidos, las cuales son: peso (Tabla 6) y osmolaridad urinaria (Tabla 8). Teniendo como intervalo normal de osmolaridad de 1010-1020mOsmol/l y pérdida de peso por día 2-5%.

**Tabla 6:** Ajuste de líquidos IV según peso.

Porcentaje de pérdida de peso	Ajuste de líquidos
2-5 %	Sin ajuste de líquidos
>5 %	Aumentar líquidos
< 2%	Disminuir líquidos

**Tabla 7:** Densidad urinaria acorde a osmolaridad urinaria.

Osmolaridad	Densidad
150 mOsm/L	1000
300 mOsm/L	1010
700 mOsm/L	1020

1000 mOsm/L	1030
-------------	------

**Tabla 8:** Ajuste de líquidos según osmolaridad urinaria y sérica.

Osmolaridad sérica	Osmolaridad urinaria	Ajuste de líquidos
Normal	Aumentada	Aumentar
Normal	Disminuida	Disminuir
Aumentada	aumentada	Aumentar
Disminuida	Disminuida	Disminuir

### 2.2.2 Hidratos de carbono

La fuente principal de energía en el feto en desarrollo es la glucosa, que se metaboliza por la vía oxidativa. La glucosa es el sustrato energético principal para el SNC. Al final de la gestación el paso de glucosa a nivel umbilical es de 4-7 mg/kg/minuto (6-10g/kg/d), y se empieza a acumular como glucógeno en el hígado. El glucógeno es prácticamente inexistente en el prematuro, pues no empieza a producirse hasta el tercer trimestre. La concentración plasmática fetal de glucosa es de 50-55 mg/dl, por lo que éste sería el valor recomendado de glucemia en el prematuro, especialmente en los menores de 1000 gramos. En el recién nacido a término el límite es 40-45 mg/dl. Se considera hiperglucemia >150 mg/dl.

Los carbohidratos constituirán el 50-60% del aporte calórico total en la nutrición parenteral.

Se administran en forma de dextrosa monohidrato (un isómero de glucosa), que tiene un poder calórico de 3'4 Kcal/g (la glucosa no hidratada tiene 4 Kcal/g).

**Tabla 9:** Aporte para RNPT.

mg/kg/min	g/kg/día
3'5-5	5-7

Se irá subiendo progresivamente, siendo la capacidad oxidativa máxima en el recién nacido de 12'5 mg/kg/min (18 g/kg/d).

Riesgos y complicaciones potenciales del exceso de hidratos de carbono:

- Hiperglucemia
- Hiperosmolaridad (hemorragia intracraneal, coma hiperosmolar)
- Glucosuria y diuresis osmótica con deshidratación
- Colestasis y/o esteatosis hepática, en caso de infusión de altas concentraciones durante periodos largos de tiempo.

### 2.2.3 Proteínas

Los aminoácidos (caracterizados por su contenido de nitrógeno) son los elementos básicos para la síntesis de proteínas estructurales y funcionales, permitiendo el crecimiento y la formación de nuevos tejidos, proteínas plasmáticas, enzimas, células sanguíneas, etc.

El aporte calórico en forma de aminoácidos debe ser el 11% del total.

Contenido calórico: 1 g = 4 Kcal.

**Tabla 10.** Aporte de proteínas

g/kg/día	
Prematuro	3.5
RN termino	1-3

Algunas recomendaciones para el inicio de proteínas son:

Se inicia a 0'5-1 g/kg/d y se aumenta a ritmo de 0'5 g/kg/d hasta llegar al máximo.

No pasar de 2'5 g/kg/d en la primera semana.

Se utilizan soluciones cristalinas de aminoácidos, cuyo aminograma trata de copiar la distribución del aminograma plasmático de los recién nacidos alimentados con leche materna. Se utilizan soluciones que aportan aminoácidos condicionalmente esenciales para el neonato: histidina, cisteína, taurina y tirosina.

Entre los preparados más utilizados en neonatología están: TrophAmine y Aminoácidos Pediátricos 10%.

Aminoácidos Pediátricos 10%

Su composición es la siguiente.

**Tabla 11.** Componentes de AA 10%

	N2 (g)	Proteínas (g)	mOsm	Vol
Aminoácidos Pediátricos 10%	15.2	95	740	250

Aminoácido (g/L)	AA 10%
------------------	--------

Isoleucina	0.51
Leucina	.76
Lisina	1.98
Metionina	0.2
Fenilalanina	0.31
Treonina	0.51
Triptófano	0.4
Valina	0.61
Alanina	1.95
Arginina	0.91
Cisteína	0.07
Histidina	0.2
Glicina	0.46
Prolina	0.61
Serina	0.2
Tirosina	0.13
Taurina	0.03
Glutamato	0.045
Aspartato	0.66

El mejor método de estudiar el metabolismo de las proteínas es la del balance nitrogenado (nitrógeno aportado menos nitrógeno excretado). Los aminoácidos proporcionan 1 gramo de nitrógeno por 6'25 gramos de proteína (considerando que 1 gramo de proteína es 16% nitrógeno, 1 g de proteína = 0'16 g de nitrógeno). Para calcular la cantidad de nitrógeno por gramo de proteína:  $N_2 (g) = Proteína (g)/6'25$ .

La producción de urea es proporcional a la ingesta de aminoácidos (estos son oxidados dando energía, liberando CO<sub>2</sub> y amonio que pasa a urea). Por lo tanto la elevación de la urea en el gran prematuro nos sirve para evidenciar una utilización efectiva de los aminoácidos (valores normales medios entre 10-20 mg/dl). Un exceso de proteínas produce: colestasis, azotemia, hiperamonemia, acidosis metabólica e hiperaminoacidemia (con altos niveles de aminoácidos tóxicos como fenilalanina).

En relación con la producción de amonio, se puede seguir lo siguiente:



Amonio	Actuación
<150 mcmoles/L	Aumentar la cantidad de proteínas
150-200 mcmoles/L	Disminuir o diferir la administración de proteínas
>200 mcmoles/L	Suspender las proteínas

Para un adecuado balance se debe mantener las relaciones siguientes:

- Calorías no proteicas (calorías de carbohidratos + calorías de grasas)/ingesta de proteínas (g)/6'25 > 150. Es decir, por cada gramo de nitrógeno se deben suministrar 150 calorías no proteicas para impedir la utilización de las proteínas para calorías.
- Una relación de calorías no proteicas a proteicas de al menos 25-30:1
- Una relación de 25 kcal de energía por cada gramo de aminoácidos en la nutrición parenteral.

Beneficios de la administración precoz de aminoácidos en el prematuro:

- Disminuye la intolerancia a la glucosa (sobre todo si tiene arginina y leucina) al estimular la insulina endógena
- Impide el catabolismo. Con 1-1'5 g/kg/d de proteínas y apenas 30 Kcal/kg/d de calorías no proteicas se impide el catabolismo.

## 2.2.4 Lípidos

-Funciones: prevenir el déficit de ácidos grasos esenciales (necesarios para el crecimiento neuronal, de la retina, y de las membranas celulares) y como sustrato energético. Otras: para la síntesis de prostaglandinas y la función plaquetaria, protección en el estrés térmico y en traumas mecánicos.

-El recién nacido a término nace con reservas de grasas (14% del peso), pero el prematuro es deficitario (1% a las 22 semanas). El límite de tiempo para el desarrollo de déficit de ácidos grasos esenciales en el prematuro varía de 3 a 9 días.

-Los lípidos no deben exceder el 60% de las calorías (preferible el 35-40%). Dados como el 4% de las calorías (0'5 g/Kg/d) es suficiente para prevenir el déficit de ácidos grasos esenciales.

Valor calórico de los lípidos: 9 Kcal/g

**Tabla 12.** Aporte de lípidos.

Lípidos (g/kg/d)
------------------

Prematuro	2.5
RN termino	3

Algunas recomendaciones para el inicio de lípidos son:

- Iniciar a 0'5-1 g/kg/h y se aumenta a ritmo de 0'5 g/kg/d hasta llegar al máximo.
- No pasar de 2'8 g/kg/d la primera semana.

La emulsión utilizada: SMOFLIPID 20%

Componente	g/L
Aceite de soya refinado	6
Triglicéridos de cadena media	6
Aceite de oliva refinado	5
Aceite de pescado rico en ácidos omega 3	3

Osmolaridad de 380mOsmol/kg

Aporte energético total: 2000Kcal/L

- Mantener niveles de triglicéridos en sangre menores de 150 mg/dl en el prematuro y de 200 mg/kg/d en el a término.
- En niños ictericos con bilirrubina entre 8-10 mg/dl y albúmina de 2'5-3 g/dl no administrar más de 0'5-1 g/kg/d de lípidos.

Ventajas de las grasas:

- Máximo aporte calórico con poco volumen.
- Baja osmolaridad.
- Aporta ácidos grasos esenciales.
- Tiene una acción dinámico-específica menor que la glucosa, por lo que reduce la tasa metabólica.
- Disminuye la utilización de la glucosa, y permite disminuir su aporte (en especial en prematuros que hacen hiperglucemia).- Reduce el cociente respiratorio y la producción de CO<sub>2</sub>, lo que beneficia al niño con distrés respiratorio (sobre todo aquellos con problemas de destete por acúmulo de carbónico- Evita la utilización de las proteínas como fuente energética, incrementando la retención de nitrógeno. Se ha

demostrado que la NPT a base de lípidos de soja causaba lesión progresiva en el hígado a través de la activación de células Kupffer LPS- (TLR4). La suplementación de elementos traza en la NPT es una práctica estándar en muchas unidades de cuidados intensivos neonatales. Sin embargo, muchos de estos elementos son contaminantes en las soluciones de la NPT, podría conducir por lo tanto a la toxicidad hepática en neonatos

Se ha demostrado que la suplementación individualizada de oligoelementos en lactantes tratados con NPT puede ser más apropiada en lugar de usar paquetes empaquetados. El manganeso, así como el cobre, son eliminados a través de la bilis y teóricamente puede acumularse durante la colestasis. Nivel sérico de manganeso se correlacionó con el nivel alto de bilirrubina y AST. Sin embargo, no está claro si sus altos niveles causan colestasis o si son una consecuencia.

El aclaramiento de los lípidos está especialmente disminuido en los menores de 26 semanas, por lo que se recomienda en ellos no pasar de 2'5 g/kg/d (son los que más se benefician de añadir heparina, a 0'5-1 U/ml).

La heparina facilita la liberación de lipoproteinlipasa y facilita el aclaramiento de las emulsiones lipídicas. La infusión continua de lípidos puede ser perjudicial, ya que contribuye a la aparición del llamado "síndrome de sobrecarga de grasa" esta ocurre cuando se excede la ingesta de 4 g / kg / día. Proporción adecuada de lípidos / carbohidratos como un exceso de carbohidratos también puede determinar la lipogénesis debido a la regulación positiva de la síntesis de ácidos grasos y la inducción de hígado graso. (5)

La carnitina facilita el transporte de los ácidos grasos de cadena larga a través de la membrana mitocondrial. En los neonatos hay una síntesis limitada de carnitina, debido a la inmadurez de sus vías enzimáticas, por lo que tienen unos niveles bajos, especialmente los prematuros. Habitualmente la NP total no contiene carnitina y los prematuros desarrollan alteraciones en la oxidación de los ácidos grasos, después de 1 semana de NPT. Por ello se debe considerar el suplemento de carnitina en neonatos con nutrición parenteral total de 2-3 semanas, a dosis de 10-20 mg/kg/d. Una deficiencia de carnitina también se ha asociado a la patogénesis de la esteatosis hepática, ya que esta participa en el transporte de triglicéridos de cadena larga (TCL) a través de la membrana mitocondrial para la oxidación se ha descrito en recién nacidos prematuros debido a la limitación de existencia y síntesis reducida. (5,6,12)

Para las emulsiones lipídicas intravenosas a base de soja se ha planteado la hipótesis de que el exceso de los fitoesteroles afecta la actividad secretora de los canales biliares, reducen la síntesis de colesterol y disminuye el flujo de bilis, produciendo lodo biliar, por lo que no son adecuadas para NPT prolongada (> 2 semanas) ya que puede acelerar el desarrollo de colestasis y disfunción hepática. (13).

## **2.2.5 OLIGOELEMENTOS**

El cobre sérico está fisiológicamente regulado por la excreción hepática, pero su nivel parece no ser sustancialmente afectado por colestasis. En el curso de NPT, el nivel de cobre debe ser monitoreado cuidadosamente en la presencia de colestasis, pero no debe ser eliminada de la NPT. También el aluminio con infusión parenteral, como contaminante da como resultado daño hepático demostrado por la elevación de niveles de ácidos biliares y por embotamiento de las microvellosidades de los canalículos biliares. Se han establecido niveles seguros de aluminio de hasta 2 mcg/Kg/día.

**Tabla 13.** Preparación y Dosis inicial de oligoelementos y Vitaminas (24)

	Preparación	Dosis inicial
Vitamina A	Retinol	5,000 UI /día
Vitamina D	Colecalciferol	800 UI/día
Vitamina E	Alfa-tocoferol	25 a 200 UI/día 15 – 25 UI/k/día o 50 – 400 UI /día
Vitamina K	Fitomenadiona	2.5 mg 2 veces /día VO
Zinc	Zinc elemental	1 mg/k/día por 2 meses

### 2.3 Control bioquímico para el uso de NPT

Uno de los puntos de intervención para el reconocimiento temprano de PNALD es llevar adecuadamente el monitoreo tanto antropométricos, así como bioquímicos los cuales se mencionan en la Tabla 14.

**Tabla 14:** Controles bioquímicos recomendados (12,17)

Parámetro	Inicial	Seguimiento
Peso	Diario	Diario- una vez/semana
Longitud/Talla	Una vez/semana	Una vez/mes
Glucosuria	Cada 8-12 horas	Cada 24 horas
Glucemia	Cada 8-12 horas	2-3 veces/semana
Na, K, Cl, Ca y P	24 horas	1-2 veces/semana
Mg y FA	2 veces /semana	Cada 1-2 semanas
Hemograma	Semanal	Variable
Albumina y prealbúmina	Semanal	Semanal
Triglicéridos y Colesterol	Semanal	Cada 1-2 semanas

Fe, folatos, B12, Zn, Vitamina Liposolubles	Mensual (variable)	Variable
AST; ALT; GGT y Bilirrubinas	Semanal	Cada 1-2 semanas
Balance nitrogenado	Semanal	Cada 1-2 semanas
Función Renal	Semanal	Variable

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La nutrición parenteral total (NPT) desempeña un papel esencial en el soporte nutricional de los recién nacidos ingresados en Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN), especialmente en aquellos con condiciones médicas graves que impiden la alimentación enteral adecuada. Sin embargo, se ha observado que el uso prolongado de la NPT puede estar relacionado con la aparición de complicaciones hepáticas, como la colestasis neonatal. La colestasis neonatal, caracterizada por el aumento de la bilirrubina directa en la sangre, puede tener consecuencias graves en el desarrollo y el bienestar de los neonatos.

A pesar de la importancia crítica de la NPT en la atención neonatal, existe una falta de comprensión detallada sobre cómo los contenidos específicos de la NPT pueden influir en la aparición o prevención de la colestasis neonatal. La variabilidad en la composición de la NPT y su relación con la incidencia de colestasis en pacientes atendidos en UCIN aún no ha sido suficientemente explorada. Por lo tanto, surge la siguiente pregunta de investigación: ¿Cuáles son las diferencias de contenido en la NPT en pacientes con o sin colestasis neonatal atendidos en UCIN?

Ya que se trata de un estudio piloto, esta investigación es de suma relevancia debido a las posibles implicaciones clínicas y terapéuticas que podrían derivarse de su respuesta. Identificar las diferencias en la composición de la NPT entre pacientes con y sin colestasis neonatal podría arrojar información valiosa sobre posibles factores de riesgo o elementos protectores asociados con esta complicación hepática. Además, podría proporcionar conocimientos cruciales para la optimización de la terapia nutricional en pacientes neonatales gravemente enfermos, con el objetivo de prevenir o reducir la incidencia de colestasis y sus consecuencias adversas.

En este contexto, es fundamental abordar de manera sistemática y rigurosa la pregunta de investigación planteada, mediante la recopilación y análisis de datos clínicos y nutricionales, con el propósito de avanzar en la comprensión de las diferencias de contenido en la NPT y su relación con la colestasis neonatal en pacientes atendidos en UCIN. Este estudio busca contribuir al conocimiento científico y a la mejora de la atención médica neonatal al proporcionar evidencia que respalde la toma de decisiones clínicas informadas y la implementación de estrategias de manejo nutricional más efectivas y personalizadas.

## JUSTIFICACIÓN

El presente estudio piloto titulado "Diferencias de contenido en la Nutrición Parenteral Total (NPT) en pacientes con o sin colestasis neonatal atendidos en Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN)" surge con el propósito de sentar las bases para una investigación exhaustiva que permita comprender y abordar de manera más efectiva las implicaciones nutricionales y clínicas de la colestasis neonatal en los recién nacidos críticamente enfermos.

La colestasis neonatal es un trastorno que afecta a recién nacidos en sus primeros meses de vida, caracterizado por la interrupción del flujo normal de la bilis desde el hígado hacia el intestino. Esta condición puede tener diversas causas, incluyendo anomalías congénitas, infecciones, y factores metabólicos. Uno de los tratamientos fundamentales para los recién nacidos con colestasis neonatal es la administración de Nutrición Parenteral Total (NPT), una vía de suministro de nutrientes esenciales directamente al torrente sanguíneo cuando la alimentación enteral no es posible o adecuada. Sin embargo, existe una escasez significativa de investigación que evalúe las diferencias de contenido en la NPT entre pacientes con y sin colestasis neonatal, y cómo estas diferencias podrían influir en los resultados clínicos y en el desarrollo de complicaciones.

La importancia de esta investigación radica en varios aspectos cruciales. En primer lugar, comprender las diferencias en el contenido de la NPT en pacientes con colestasis neonatal puede tener implicaciones significativas en la optimización de la terapia nutricional. Los recién nacidos con colestasis neonatal a menudo presentan malabsorción de grasas y nutrientes liposolubles, lo que puede llevar a deficiencias nutricionales y un impacto negativo en el crecimiento y desarrollo. Por lo tanto, analizar la composición de la NPT específica para esta población podría llevar a ajustes más precisos y personalizados en la administración de nutrientes, contribuyendo así a una mejora en el estado nutricional y el bienestar general de estos pacientes.

En segundo lugar, esta investigación podría contribuir al conocimiento científico actual en el campo de la nutrición neonatal y la gestión de la colestasis. Aportaría datos concretos sobre la relación entre la composición de la NPT y los resultados clínicos en esta población particular, llenando un vacío en la literatura médica existente.

El estudio piloto se presenta como un primer acercamiento para explorar las posibles diferencias de contenido en la NPT entre pacientes con y sin colestasis neonatal. Al abordar esta cuestión a través de un enfoque piloto, se busca identificar patrones preliminares y relaciones entre la composición de la NPT y la presencia de colestasis neonatal. La relevancia de este estudio piloto radica en su potencial para generar conocimientos iniciales que impulsen investigaciones posteriores más robustas y detalladas.

En resumen, este estudio piloto tiene como objetivo principal investigar las diferencias de contenido en la Nutrición Parenteral Total en pacientes neonatales con y sin colestasis, con el propósito de proporcionar información valiosa para la optimización de la terapia nutricional y la gestión clínica de la colestasis neonatal. Los resultados obtenidos podrían contribuir significativamente al conocimiento médico y mejorar la calidad de atención para esta población vulnerable en las Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales.

## **OBJETIVOS**

### **OBJETIVO GENERAL.**

Determinar diferencias de contenido de nutrientes de NPT en pacientes con o sin colestasis neonatal atendidos en UCIN

### **OBJETIVOS ESPECIFICOS.**

Identificar los pacientes internados en el servicio de Neonatología en el periodo enero 2017 a diciembre 2021

Conocer de estos pacientes quienes requirieron uso de NPT en el periodo enero 2017 a diciembre 2021

Identificar a los pacientes que ameritaron uso de nutrición parenteral y desarrollaron colestasis neonatal.

Describir parámetros de NPT utilizados en estos pacientes

Establecer el contenido nutricional de NPT en pacientes con diagnóstico de colestasis neonatal y en quienes no se les diagnosticó colestasis neonatal

Analizar la frecuencia de las patologías asociadas (sepsis, cardiopatías, eventos quirúrgicos, síndrome de dificultad respiratoria).

### **MATERIAL Y MÉTODOS.**

Estudio retrospectivo, descriptivo, transversal, analítico y observacional, donde se emplea un muestreo no probabilístico por conveniencia donde se enrolan todos los expedientes de recién nacidos prematuros menores o igual a 34 semanas de gestación que ameritaron hospitalización en la unidad de cuidados intensivos neonatales de enero de 2017 hasta diciembre del 2021, de los cuales desarrollaron Colestasis neonatal secundario al uso de nutrición parenteral total. Donde se analizará la información para determinar requerimientos de NPT para evitar la aparición de colestasis neonatal. Los valores se reportarán en frecuencias, porcentaje, promedio y desviación estándar.

### **CRITERIOS DE INCLUSION**

Todos los expedientes clínicos completos de pacientes en el periodo de enero de 2017 hasta diciembre de 2021:

### **GRUPO CONTROL (Con colestasis neonatal):**

1. Recién Nacidos Prematuros menores de 34 sgd hospitalizados en Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales

2. Sexo indistinto.
3. Recién Nacidos Prematuros que recibieron apoyo nutricio con NPT
4. Atención completa en la UCIN del CMN 20 de noviembre en el periodo de tiempo ya señalado.
5. Recién Nacidos Prematuros con diagnóstico de colestasis neonatal.

#### **GRUPO A INTERVENIR (Sin colestasis neonatal):**

1. Recién Nacidos Prematuros menores de 34 sdg hospitalizados en Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales
2. Sexo indistinto.
3. Recién Nacidos Prematuros que recibieron apoyo nutricio con NPT.
4. Atención completa en la UCIN del CMN 20 de noviembre en el periodo de tiempo ya señalado.
5. Recién Nacidos Prematuros que no desarrollaron colestasis neonatal.

#### **CRITERIOS DE EXCLUSION**

Todos los expedientes clínicos de recién nacidos prematuros con las siguientes características:

1. Con diagnóstico prenatal y postnatal de malformación de vía Biliar.
2. Con diagnóstico de neoplasia Hepática.
3. Recién Nacidos mayores de 34 sdg que requirieron UCIN.
4. RN Prematuros con NPT que no generaron Colestasis Neonatal.

#### **CRITERIOS DE ELIMINACION**

Todos los expedientes clínicos de pacientes neonatales con las siguientes características:

- Expedientes incompletos
- Recién nacidos prematuros que no fueron atendidos desde su nacimiento en CMN 20 de noviembre desde nacimiento.

#### **HIPÓTESIS**

Las diferencias del contenido en la NPT en pacientes con o sin colestasis neonatal atendidos en UCIN son estadísticamente significativas.

#### **TIPO DE MUESTRA.**

Muestreo por conveniencia de acuerdo a criterios de selección



## METODOLOGÍA PARA EL CÁLCULO DEL TAMAÑO DE LA MUESTRA Y TAMAÑO DE LA MUESTRA.

Se propone un estudio piloto de tipo estadístico de 30 pacientes que desarrollaron colestasis vs 30 pacientes que no desarrollaron colestasis siempre que ambos grupos recibieron NPT, haciendo una población total de 60 pacientes.

### DESCRIPCIÓN OPERACIONAL DE LAS VARIABLES.

VARIABLE	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICION OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDIDA
<b>SEXO</b>	Conjunto de individuos que comparten una misma condición orgánica	Se divide en masculino y femenino	Cualitativa nominal	a) Masculino b) Femenino
<b>SEMANAS DE GESTACIÓN</b>	El termino común usado durante el embarazo para descubrir que tan avanzado se encuentre. Se mida en semanas, desde el primer día del último ciclo menstrual de la mujer a la fecha actual.	Se valora en número de semanas que lleve el embarazo	Cualitativa nominal	a) De 22 a 27 sdg b) De 28 a 32 sdg c) De 33 a 36.6 sdg
<b>PESO</b>	Gramos al momento de nacimiento	Se valora en cantidad de gramos al nacimiento	Cualitativa neonatal	a) Menor de 1000 gr b) 1000-1500 gr c) 1500- 2500 gr d) Mayor a 2500 gr
<b>PREMATUREZ</b>	Término usado para describir el tiempo transcurrido entre el inicio y el término de la gestación clasificándose en grupos de acuerdo con la madurez del recién nacido	Grupo en la que se clasifica el recién nacido acorde al número de semanas que dura la gestación	Cualitativa nominal	a) Prematurez muy extremo (<28 sdg) b) Prematurez extrema (28.1-30.6 sdg) c) Prematurez intermedios (31-33.6 sdg)

				d) Prematurez tardíos: (34-36.6 sdg)
<b>VÍA DE NACIMIENTO</b>	Proceso por el cual nace el feto al final de la gestación	Parto: salida del feto viable a través del canal vaginal, Cesárea: salida a través de pared uterina (abdominal) de la madre	Cualitativa nominal	a) Parto b) Cesárea
<b>COLESTASIS NEONATAL</b>	Padecimiento hepático caracterizado por elevación sérica de bilirrubinas, durante el periodo neonatal	Elevación sérica de bilirrubinas total arriba de 1mg/dl a expensas de bilirrubina directa (más del 20%)	Cualitativa dicotómica	a) Si b) No
<b>SEPSIS</b>	Disfunción orgánica potencialmente mortal causada por una respuesta regulada del huésped ante una infección	Foco infeccioso documentado + datos de respuestas inflamatoria sistémica.	Cualitativa dicotómica	c) Si d) No
<b>NUTRICIÓN PARENTERAL</b>	Forma de alimentación que se administra vía intravenosa	Aporte nutricional completo intravenoso	Cualitativa dicotómica	a) Si b) No
<b>AYUNO</b>	Ausencia de ingesta de alimentos vía oral	Se define como ausencia de estímulo enteral	Cualitativa dicotómica	c) Si d) No
<b>ASFIXIA PERINATAL</b>	Agresión producida al feto o al recién nacido al momento del nacimiento por falta de oxígeno	pH de cordón umbilical menor de 7. Déficit de base mayor a 10meq/L y/o Apgar a los 5 minutos menor o igual a 3	Cualitativa dicotómica	e) Si f) No
<b>SÍNDROME DE DIFICULTAD RESPIRATORIA</b>	Trastorno respiratorio en los recién nacidos ocasionado por	Taquipnea y alteraciones respiratorias en el recién nacido	Cualitativa dicotómica	a) Si b) No

	falta de madurez en los pulmones			
<b>CRISIS CONVULSIVAS</b>	Alteración del cerebro con episodios de excesiva asincrónica de neuronas corticales	Se clasifica en focales y generalizadas	Cualitativa dicotómica	a) Si b) No

## PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

El análisis descriptivo se realizó con medidas de tendencia central y de dispersión en caso de corroborar normalidad y de posición en caso contrario.

Se analizó si existen diferencias con Chi cuadrada para variables cualitativas

Se analizó si existe significancia estadística para variables cuantitativas con T de Student para muestras independientes, en caso de corroborar normalidad o con U de Mann Whitney en caso contrario.

Para corroborar normalidad se utilizó la prueba de Shapiro-Wilks

Se considerada significancia estadística con un valor de p menor de. 0.05.

Usando programa estadístico SPSS.

## RESULTADOS

### ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA.

El análisis de la información se hizo sobre un total de 60 expedientes, cuyas características fueron las siguientes (ver Tabla 1). Cabe destacar que el porcentaje de nacimientos vía abdominal y vía vaginal cuentan con una relación de 2.7:1, esto secundario a este hospital es de referencia nacional, por lo que el tipo de paciente el cual es atendido en esta unidad es de alto riesgo o con complicaciones maternas que amerizan interrupción del embarazo ya sea programado o de urgencia. Se encuentra una mayor frecuencia en sexo masculino para la aparición de colestasis neonatal relación 1.7:1. Esta fue mayor a la descrita en la literatura nacional, ya que en esta entidad no se encontraba preferencia de sexo para presencia de patología.

**Tabla 1.** Análisis estadístico según las características de los expedientes de ambos grupos (con y sin diagnóstico de colestasis neonatal).

Sexo	Femenino	38%
	Masculino	68%
Semanas de gestación* 32 (30.5-33.2)	<28 sdg	0%
	<28.1-30.6 sdg (n=16)	26.66%

	31-34 sdg (n= 244)	73.33%
Vía de nacimiento	Vaginal (n=16)	26.67%
	Abdominal (n=44)	73.33%
DVEU al inicio de NPT * 17 (13-19)	1 día (n=39)	65%
	2 días (n=12)	20%
	3 días (n=9)	15%
Aporte inicial de proteínas	2gr/kg/día (n=11)	18.33%
	2.5r/kg/día (n=16)	26.67%
	3r/kg/día (n=26)	43.33%
	3.5r/kg/día (n=7)	11.67%
Inicio agresivo de NPT	Si (n=33)	55%
	No (n=27)	45%
Patología Asociada	Sepsis (n=50)	84.75%
	Asfixia Perinatal (n=2)	3.39%
	Crisis convulsivas (n=9)	15.25%
	Patología abdominal (n=9)	41.64%
	SDR (n=37)	62.71%
Tiempo de uso de NPT	Menor a 4 semanas (n=13)	22.04%
	4 semanas (n=12)	20.34%
	5 semanas (n=18)	28.81%
	6 semanas (n=6)	10.17%
	7 semanas (n=7)	11.86%
	Mayor a 8 semanas (n=4)	6.78%
Edad al diagnóstico de colestasis neonatal posterior del inicio de NPT	4 semanas (n=11)	18.33%
	5-7 semanas ( n=19)	11.86%
	8-9 semanas	0%
Días al incrementos de lípidos en NPT	1 día (n=60)	100%
	2 días	0%
	3 días	0%
Cantidad de incremento de lípidos en NPT	0.5gr/kg/día (n=8)	13.33%
	1gr/kg/día (n=43)	71.67%
	1.5gr/kg/día (n=4)	6.67%
	2gr/kg/día (n=5)	8.33%
Porcentaje de calorías totales con lípidos en NPT * 38 (35-39.5)	30-40% (n=40)	66.66%
	41-60% (n=10)	16.66%
	Mayor al 60% (n=10)	16.66%

Promedio de porcentaje de calorías con CHO en NPT * 55.5 (52-59)	50-60% (n=45)	75%
	menor al 50% (n=3)	5%
	mayor al 60% (n=12)	20%
Niveles séricos de urea* 29 (18-47.5)	5-18mg/dl (n=15)	25%
	19-25mg/dl (n=9)	15%
	26-38mg/dl (n=10)	16.66%
	39-45mg/dl (n=1)	1.6%
	mayor a 46mg/dl (n=25)	41.6%
Relación de calorías no proteínas y calorías proteicas* 31 (27-35)	20-25 (n=4)	6.6%
	26-35 (n=21)	35%
	36-40 (n=4)	6.6%
	mayor a 40 (n= 31)	51.6%
Días de ayuno* 17 (13-19)	1-5 días (n=1)	1.66%
	6-11 días (n=7)	11.6%
	12-17 días (n=27)	45%
	18- 23 días (n=19)	31.66%
	mayor a 23 días (n=6)	10%

\*: Rangos intercuartiles (25-75%)

## ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

En este estudio se incluyeron 60 recién nacidos prematuros, con edades gestacionales menores o iguales a 34 semanas, distribuidos en 2 grupos con un total de 30 pacientes en cada uno; siendo el primer grupo, los pacientes que no desarrollaron Colestasis neonatal aun con el uso de nutrición parenteral y el segundo grupo son los pacientes que desarrollaron Colestasis neonatal durante el uso de nutrición parenteral.

En la muestra completa, la mediana de semanas de gestación de los pacientes incluidos fue de 32 semanas, con un rango intercuartil de 30.5 a 33.2 semanas de gestación. La vía de nacimiento fue principalmente por cesárea, con un 73.33% (n=44) de los casos, mientras que el 26.67% (n=16) restante fue por parto vaginal, esto secundario a que esta unidad hospitalaria es de referencia nacional, por lo que el grueso de las madres o fetos atendidos tienen antecedentes que ameritan intervención de urgencia o programada para evitar morbilidad.

Se llevó a cabo un análisis estadístico mediante la prueba de U de Mann-Whitney y chi cuadrada según el tipo de variables analizadas, esto comparando ambos grupos. Los resultados fueron los siguientes:

Las semanas de gestación no presentaron significancia estadística, aunque esto podría no ser valorado secundario a tamaño de muestra, reportándose el valor de  $p=0.9764$ , según la prueba de Mann-Whitney (Tabla 2).

Tabla 2. Tabla de percentiles según grupo estadístico de semanas de gestación.

<b>Grupo de estudio</b>	<b>Percentil 50</b>	<b>Percentil 25</b>	<b>Percentil 75</b>
<b>Sin Colestasis</b>	31.75	30.5	33.3
<b>Con Colestasis</b>	32.15	30.6	32.6

El tiempo de uso de NPT (nutrición parenteral total) en semanas mostró una significancia estadística ( $p=0.0038$ ), observándose que el diagnóstico de colestasis neonatal fue más frecuente después de la quinta semana de uso (percentil 50) según test U de Mann-Whitney. (Tabla 3).

Tabla 3. Tabla de percentiles según grupo estadístico de semanas de uso de nutrición parenteral.

<b>Grupo de estudio</b>	<b>Percentil 50</b>	<b>Percentil 25</b>	<b>Percentil 75</b>
<b>Sin Colestasis</b>	4	3	5
<b>Con Colestasis</b>	5	4	7

Los niveles de urea sérica (valor normal utilizado= 10-20mg/dl) mayores a 39mg/dl incrementó la frecuencia del diagnóstico de colestasis neonatal, reportando ser estadísticamente significativos ( $p=0.0000$ ), según test U de Mann-Whitney (Tabla 4).

Tabla 4. Tabla de percentiles según grupo estadístico de niveles séricos de urea

<b>Grupo de estudio</b>	<b>Percentil 50</b>	<b>Percentil 25</b>	<b>Percentil 75</b>
<b>Sin Colestasis</b>	18	15	25
<b>Con Colestasis</b>	47.5	39	58

La relación otorgada en la NPT entre el aporte de calorías no proteicas y calorías proteicas (valor normal utilizado= 25-30:1) resultó ser estadísticamente significativa ( $p=0.0118$ ) cuando la relación fue mayor o igual a 33:1 (percentil 50), según test U de Mann-Whitney. (Tabla 5)

Tabla 5. Tabla de percentiles según grupo estadístico de la relación del aporte de calorías no proteicas y calorías proteicas.

<b>Grupo de estudio</b>	<b>Percentil 50</b>	<b>Percentil 25</b>	<b>Percentil 75</b>
<b>Sin Colestasis</b>	28	26	32
<b>Con Colestasis</b>	33	29	35

Se observó que la cantidad de calorías totales aportadas por lípidos en la NPT (valor normal utilizado: 35-40%) también tuvo relevancia, ya que se encontró una mayor frecuencia de colestasis neonatal en recién nacidos prematuros cuando se utilizó un valor mayor a 38.5 ( $p=0.0378$ ), según test U de Mann-Whitney. (Tabla 6)

Tabla 6. Tabla de percentiles según grupo estadístico de cantidad de calorías totales aportadas por lípidos en la NPT

Grupo de estudio	Percentil 50	Percentil 25	Percentil 75
Sin Colestasis	37.5	35	39
Con Colestasis	38.5	35	42

El tiempo de ayuno también mostró significancia estadística ( $p=0.0224$ ), reportándose una mayor incidencia de colestasis neonatal después de 18 días de uso de nutrición parenteral total.

Al analizar los diagnósticos asociados más frecuentes, la única patología asociada fue la sepsis neonatal, la cual también mostró una asociación estadísticamente significativa con un valor de  $p=0.0378$ , según test U de Mann-Whitney. (Tabla 7)

Tabla 7. Tabla de percentiles según grupo estadístico del tiempo de ayuno (días).

Grupo de estudio	Percentil 50	Percentil 25	Percentil 75
Sin Colestasis	15	12	18
Con Colestasis	18	15	22

La vía de nacimiento se presenta significancia estadística al momento de comparar ambos grupos, ya que como se mencionó previamente, la cantidad de partos en esta unidad hospitalaria son bajos, se realizó análisis estadístico con chi cuadrada reportándose una  $p=0.080$ . (Tabla 8).

Tabla 8. Tabla según grupo estadístico de vía de nacimiento.

Vía de nacimiento	Sin Colestasis	Con Colestasis
Parto	11	5
Cesárea	19	25

A pesar de que en la práctica clínica se toma a reserva el inicio de la nutrición parenteral de forma agresiva; es decir, iniciar aportes tanto de proteínas y lípidos basales (sin incrementos paulatinos), en este protocolo se demuestra que no tiene significancia estadística para el diagnóstico de Colestasis neonatal. Se realizó prueba de chi cuadrada con reporte de una  $p=0.795$ . (Tabla 9). De igual forma se demuestra que la cantidad del incremento de aporte de lípidos en la NPT ya se de 0.5grskgdia o 1grskadia, tampoco tuvieron relevancia estadística al momento del diagnóstico de Colestasis neonatal, según test U de Mann-Whitney , se reportó un valor de  $p=0.1408$  (Tabla 10).

Tabla 9. Tabla según grupo estadístico del inicio agresivo o no de la NPT.

<b>Inicio de NPT</b>	<b>Sin Colestasis</b>	<b>Con Colestasis</b>
<b>No agresiva</b>	14	13
<b>Agresiva</b>	16	17

Tabla 10. Tabla según grupo estadístico del incremento de lípidos en la NPT.

<b>Grupo de estudio</b>	<b>Percentil 50</b>	<b>Percentil 25</b>	<b>Percentil 75</b>
<b>Sin Colestasis</b>	1	0.5	1
<b>Con Colestasis</b>	1	1	1

Las enfermedad más frecuentemente encontradas en los pacientes de este estudio fueron; síndrome de dificultad respiratoria, sepsis neonatal, cardiopatía neonatal, asfixia perinatal y crisis convulsivas. De estas al realizar el estudio estadístico comparando ambos grupos de estudio, se encontró que únicamente la sepsis neonatal se presentó con más frecuencia en el grupo con diagnóstico de colestasis neonatal (Se realizó prueba de chi cuadrada con reporte de una  $p=0.001$ ). (Tabla 11)

Tabla 11. Tabla según grupo estadístico de patologías asociadas.

<b>Sepsis (<math>p=0.001</math>)</b>	<b>Sin Colestasis</b>	<b>Con Colestasis</b>
No sepsis	9	0
Con sepsis	20	30
<b>SDR (<math>p=0.920</math>)</b>	<b>Sin Colestasis</b>	<b>Con Colestasis</b>
Sin SDR	11	11
Con SDR	18	19
<b>Crisis convulsivas CC) (<math>p=0.302</math>)</b>	<b>Sin Colestasis</b>	<b>Con Colestasis</b>
Sin CC	26	24
Con CC	3	6
<b>Asfixia perinatal (AP) (<math>P=0.981</math>)</b>	<b>Sin Colestasis</b>	<b>Con Colestasis</b>
Sin AP	28	29
Con AP	1	1
<b>Cardiopatía (<math>p=0.240</math>)</b>	<b>Sin Colestasis</b>	<b>Con Colestasis</b>



Con cardiopatía	17	13
Sin cardiopatía	12	17

## DISCUSIÓN

Como ya es conocida la colestasis neonatal en recién nacidos prematuros está influenciada por diversos factores relacionados con la nutrición parenteral total (NPT).

En esta prueba piloto nos enfocamos en analizar diversas variables, como el tiempo de uso de nutrición parenteral total (NPT), niveles de urea sérica, relación de calorías, tiempo de ayuno y condiciones asociadas del paciente al momento del diagnóstico; tales como sepsis neonatal, síndrome de dificultad respiratoria, crisis convulsivas, cardiopatía, esto secundario a que estas patologías, se asocian a un mayor número de días de ayuno del paciente, por lo que se sugirió relevancia clínica, aunque el resultado del análisis estadístico reportado no contar con significancia estadística, con excepción del diagnóstico de sepsis neonatal.

Los hallazgos indican que un uso prolongado de NPT (mayor a 5 semanas), fue donde se diagnosticó más frecuentemente colestasis neonatal, aunque en la bibliografía revisada (11,13), el diagnóstico se realiza posterior a la 4ta semana de uso de NPT, esto podría explicarse mejor al realizar un estudio con mayor número de muestra y tipo longitudinal, para poder analizarlo más detalladamente

En esta tesis se tomó como valor normal de urea sérica de 10-20mg/dl, donde al realizar el análisis estadístico entre los grupos se demostró que niveles séricos de urea mayor a 39mg/dl se asocia a colestasis neonatal.

Además, se observó que una mayor cantidad de calorías totales con lípidos en NPT, en particular cuando superan el valor de 38.5%, esto es importante destacar, ya que en la bibliografía nacional e internacional (2-7,9,10) se toman como valores normales del porcentaje de calorías totales de lípidos entre un 35-40%, por lo que se podría llegar a tomar en cuenta al momento de la preparación de la nutrición parenteral el tener menor aporte calórico de lípidos, no obstante se sugiere realizar un estudio longitudinal con mayor número de muestra y realizar estudio de riesgo.

Se revisó la cantidad de incremento en el aporte de lípidos en cada grupo, en donde se encontraron 2 vertientes; incremento cada 24 horas de 0.5grskg/día de lípidos e incremento cada 24 horas de 1grskg/día de lípidos. Esto sospechando que el incremento abrupto del aporte de lípidos (1grskg/día) estuviera asociada en la aparición de colestasis neonatal, lo cual no se pudo demostrar en este estudio. Aun así se sugiere complementar esta información con otros estudios.

Como ya se comentó previamente, las patologías asociadas, que se incluyeron en esta tesis, se tomaron en cuenta aquellas que aumentan la probabilidad de ayunos prolongados, no obstante al realizar el análisis estadístico no se demostró importancia estadística, con excepción de sepsis neonatal, la cual ya se cuenta con reporte bibliográfico (14,18,21), el cual respalda que esta entidad empeora la circulación entero-hepática favoreciendo así la estasis biliar y la aparición de colestasis neonatal.

A pesar de ya tener información preexistente, que la cantidad de aporte calórico de carbohidratos (CHO) mayor a 13 favorece la aparición de colestasis biliar (10,11,14), en esta tesis se demostró esta relevancia ya que al alterar el equilibrio de la mezcla (relación del aporte de calorías proteicas y calorías no proteicas) por arriba del 33:1, se encontró que esto favorecía al diagnóstico de colestasis neonatal.

Estos hallazgos resaltan la relevancia de un manejo adecuado y cuidadoso de la nutrición parenteral total en los recién nacidos prematuros, con el objetivo de minimizar los riesgos de colestasis neonatal.

Los resultados de este estudio pueden ser de utilidad para guiar futuras estrategias de atención y prevención, contribuyendo así al bienestar y la salud de estos pacientes vulnerables. No obstante, se recomienda continuar investigando y ampliando el conocimiento en esta área para mejorar aún más la calidad de atención en neonatología y reducir la incidencia de colestasis neonatal en esta población, sugiriendo realizar estudios longitudinales para reforzar esta información, así como descubrir nuevas estrategias para la aparición de esta entidad (colestasis neonatal).

## **CONCLUSIONES**

El estudio realizado sobre la colestasis neonatal en recién nacidos prematuros es de gran relevancia debido a la importancia clínica y el impacto que esta condición hepática puede tener en la salud.

Los resultados obtenidos revelan varias asociaciones significativas. En primer lugar, se encontró que el tiempo de uso de NPT después de la quinta semana se asoció a colestasis en los recién nacidos prematuros. Esto indica que el manejo adecuado y la duración controlada de la NPT podrían ser factores clave para prevenir o reducir la incidencia de la colestasis en esta población. Aun así se sugiere complementar esta tesis con estudios longitudinales para lograr asumir riesgos para el diagnóstico de colestasis neonatal.

Además, se observó que niveles elevados de urea sérica (> 39mg/dl) estuvieron relacionados con un aumento en la incidencia de colestasis neonatal. Esto sugiere que el control de los niveles de urea sérica es crucial en el manejo nutricional de estos pacientes para evitar complicaciones hepáticas, donde podríamos sugerir el manejo cuidadoso de aportes de nutrientes de NPT posterior al incremento de urea sérica, para evitar la aparición de colestasis neonatal, aunque debido al alcance de esta tesis, no se podrían asumir la asociación o riesgos para esta entidad por lo que se sugiere complementar con estudio longitudinal, mayor tamaño de muestra, etc.

La relación de calorías no proteicas y proteicas, así como la ingesta total de calorías con lípidos, también se asociaron con la colestasis neonatal. Una relación desequilibrada y un exceso de calorías con lípidos podrían tener implicaciones en la función hepática de los recién nacidos prematuros.

Por último, el tiempo de ayuno prolongado (> 18 días) y la presencia de sepsis neonatal mostraron relevancia estadística en relación con la colestasis. Esto destaca la importancia de una nutrición adecuada y el manejo oportuno de infecciones para prevenir complicaciones hepáticas en estos recién nacidos vulnerables.

En general, los resultados del estudio resaltan la importancia de una atención nutricional y clínica cuidadosa en los recién nacidos prematuros para evitar la colestasis neonatal. Los hallazgos pueden ser de gran utilidad para los profesionales de la salud en el manejo de estos pacientes y pueden contribuir

a mejorar los resultados de salud neonatal en esta población específica. Sin embargo, cabe mencionar que el estudio tiene ciertas limitaciones, como el tamaño de la muestra y el enfoque retrospectivo, lo que podría afectar la generalización de los resultados. Sería valioso realizar futuras investigaciones prospectivas y con muestras más amplias para reforzar y ampliar los hallazgos de este estudio.

#### **ACCIONES RECOMENDADAS:**

1. Monitorear cuidadosamente la duración del uso de nutrición parenteral total (NPT) en recién nacidos prematuros. Evitar el uso prolongado después de la quinta semana, ya que se ha asociado con un mayor riesgo de colestasis neonatal.
2. Realizar un seguimiento frecuente de los niveles séricos de urea en los pacientes que reciben NPT. Mantener niveles adecuados para evitar incrementos que puedan contribuir al desarrollo de colestasis.
3. Evaluar y ajustar la relación de calorías no proteicas y proteicas en la NPT. Mantener una proporción equilibrada para prevenir la aparición de colestasis neonatal.
4. Vigilar y limitar la ingesta total de calorías con lípidos en la NPT. Evitar un exceso de calorías con lípidos, ya que esto se ha relacionado con la colestasis en recién nacidos prematuros.
5. Implementar estrategias de nutrición enteral temprana cuando sea posible y seguro. La alimentación enteral adecuada puede ayudar a reducir la dependencia de la NPT y potencialmente disminuir el riesgo de colestasis.
6. Realizar evaluaciones y monitoreo frecuente del estado de salud hepática en los recién nacidos prematuros que reciben NPT. Esto permitirá detectar tempranamente cualquier alteración en la función hepática y tomar medidas preventivas.
7. Capacitar al personal médico y de enfermería sobre las mejores prácticas en el manejo nutricional de recién nacidos prematuros. El conocimiento actualizado y la implementación adecuada de las recomendaciones pueden mejorar los resultados de salud en esta población.
8. Fomentar la investigación y estudios prospectivos para ampliar el conocimiento sobre la colestasis neonatal en recién nacidos prematuros y su relación con la nutrición parenteral. Esto permitirá desarrollar estrategias más efectivas para la prevención y tratamiento de esta complicación.

## ANEXOS

### Anexo1. Tabla de recolección de datos.

Sexo	Femenino
	Masculino
Semanas de gestación	<28 sdg
	<28.1-30.6 sdg
	31-34 sdg
Vía de nacimiento	Vaginal
	Abdominal
DVEU al inicio de NPT	1 día
	2 días
	3 días
	Más de 3 días
Patología Asociada	Sepsis
	Asfixia Perinatal
	Crisis convulsivas
	Patología abdominal
	SDR
	Menor a 4 semanas
Tiempo de uso de NPT	4 semanas
	5 semanas
	6 semanas
	7 semanas
	Mayor a 8 semanas
Edad al diagnóstico de colestasis neonatal posterior del inicio de NPT	4 semanas
	5-7 semanas
	8-9 semanas
Días al incrementos de lípidos en NPT	1 día
	2-4 días
	5 días o mas
Cantidad de incremento de lípidos en NPT	0.5gr/kg/día
	1 gr/kg/día
	1.5gr/kg/día
	2gr/kg/día

Porcentaje de calorías totales por lípidos en NPT	35-40%
	Menor 35%
	Mayor al 60%
Porcentaje de calorías totales por CHO en NPT	50-60%
	Menor 50%
	Mayor 60%

### ABREVIATURAS.

**sdg:** semanas de gestación

**PI:** pérdidas insensibles

**IV:** intravenoso

**<:** Menor que

**>:** Mayor que

**MBPN:** peso muy bajo al nacer

**NPT:** nutrición parenteral total

**NEC:** enterocolitis necrotizante

**UCIN:** unidad de cuidados intensivos neonatales

**TCL:** triglicéridos de cadena larga

**g:** gramos

**mg:** miligramos

**dl:** decilitros

**RN:** recién nacido

**RNPT:** recién nacidos pretérmino

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.

1. Erlichman J, Loomes KM, Rand EB. Causes of cholestasis in neonates and young infants. SearchEngineWatch Web site.// <https://www.uptodate.com/contents/causes-of-cholestasis-in-neonates-and-young-infants>.This topic last updated: Jun 05, 2019.
2. Eduardo E. Carsi-Bocanegra, Belinda Rafael-Alemán, Brenda Yazmín Michel-Quintero Colestasis secundaria a nutrición parenteral en recién nacidos con peso menor a 2 kg.Prevalencia en una Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales Rev Esp Méd Quir 2014;19:261-266..
4. Katie Satrom- Glenn Gourley, Cholestasis in Preterm Infants, clinics in perinatology, 2016; 2: 355-73
5. Mauricio Perdomo Hernández- Armando Flores-McClellan, Complicaciones De La Nutrición Parenteral Total En El Recién Nacido, Rev Med Post Unah, 2002; 7: 68-73
6. L. Garzona -A. Ledob- E. Cubellsa- P. Saenzb-M. Ventob, Colestasis asociada a la nutrición parenteral prolongada en el periodo neonatal: posible eficacia del ácido ursodesoxicólico, Asociacion Espanola de Pediatria Elsevier España, 2009;70(6):547–52
7. J. M. Moreno Villares, Complicaciones hepáticas asociadas al uso de nutrición parenteral, Nutr Hosp. 2008;23(Supl. 2):25-33
8. Bitá V. Naini MD, Charles R. Lassman MD, PhD Total parenteral nutrition therapy and liver injury: a histopathologic study with clinical correlation Human Pathology (2012) 43, 826–833
9. S. Romero-Maldonado, N. Caritina-Godínez, G. Yescas-Buendía, Efectiveness of ursodeoxycholic acid versus phenobarbital for the treatment of neonatal cholestasis: a cross-randomized clinical trial, Bol Med Hosp Infant Mex ,(2010); 422-29
10. Claudia Veropalumbo- Orsi Giuseppe- Pediatric Parenteral Nutrition-Associated Liver Disease and Cholestasis: novel advances in pathomechanisms-based prevention and treatment 2015; 1-35
11. Mónica D'Amato-G., MD,Patricia Ruiz-N. Colestasis en Pediatria Rev Col Gastroenterol / 31 (4) 2016
12. Susana Clemente-Bautista, Dámaso Infante-Pina, Susana Redecillas-Ferreiro Guia Nutrición Pediátrica hospitalaria editorial Ergon 2016; 207-13
13. Pinkal-Patel. Jatinder- Bhatia, Total parenteral nutrition for the very low birth weight infant, Seminars in Fetal & Neonatal Medicine (2016) 1-6
14. Erin Lane, MD, Karen F. Murray, neonatal Cholestasis , Pediatr Clin N Am 64 (2017) 621–639
15. Amy G. Feldman<sup>1</sup> and Ronald J. Sokol, Neonatal cholestasis: emerging molecular diagnostics and potential novel therapeutics, Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology, (2019) 1-15
16. Lauriti G, Zani A, Aufieri R, et al. Incidence, Prevention, and Treatment of Parenteral Nutrition-Associated Cholestasis and Intestinal Failure-Associated Liver Disease in Infants and Children: A Systematic Review. J Parenter Enteral Nutr 2014; 38: 70-85.

17. P Zárate-Castañón, M. García-Campos, A. Pinzón-Navarro, R. Cervantes-Bustamante, E. Montijo-Barrios, Guía de Practica Clinica CENETEC en Nutricion Parenteral en Pediatria, (2008); 1-33.
18. Salvador A, Janeczko M, Porat R, Sekhon R, Moewes A, Schutzman D. Randomized controlled trial of early parenteral nutrition cycling to prevent cholestasis in very low birth weight infants. *The Journal of Pediatrics* (2012); 161: 229-33.
19. Wales PW, Allen N, Worthington P, et al. A.S.P.E.N. Clinical Guidelines: Support of Pediatric Patients With Intestinal Failure at Risk of Parenteral Nutrition-Associated Liver Disease. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition* (2014); 38: 538-57.
20. Tillman EM, Crill CM, Black DD, et al. Enteral fish Oil for treatment of parenteral nutrition-associated liver disease in six infants with short-bowel syndrome. *Pharmacotherapy* (2011); 31:503–9
21. Valerie-Champion, Ricardo-Carbajal, Jana-Lozar, Isabelle Girard, Delphine-Mitanchez, Risk Factors for Developing Transient Neonatal Cholestasis European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition, 2012;55: 592–598.