

11237

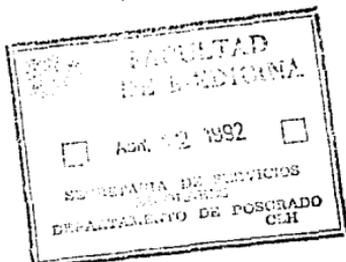
194
2ej.



**UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTONOMA DE MEXICO**

**HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO
FEDERICO GOMEZ**

Facultad de Medicina



**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

COLESTASIS NEONATAL



**TESIS PROFESIONAL QUE
PRESENTA
YOLANDA VALLADOLID**

**PARA OBTENER EL TITULO DE
PEDIATRA**

**DIRECTOR DE TESIS:
DR. JOSE D. GAMBOA MARRUFO**

MEXICO, D.F. 1992



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 está 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.

INDICE

INTRODUCCION	1
METABOLISMO DE LA BILIRRUBINA	1
ETIOLOGIA	3
INCIDENCIA	5
MANIFESTACIONES CLINICAS.....	5
DIAGNOSTICO	13
TRATAMIENTO	18
MATERIAL Y METODOS.....	20
RESULTADOS.....	21
DISCUSION.....	34
CONCLUSIONES	37
BIBLIOGRAFIA	38

INTRODUCCION

Se define a la colestasis neonatal cuando la bilirrubina directa o conjugada corresponde al 15% o más de la bilirrubina total, desde el recién nacido hasta los 4 meses de edad, se acompaña de coluria, acolia e ictericia, presentándose esta última sólo cuando la bilirrubina sobrepasa la cifra de 7 mg % en los recién nacidos (1).

A diferencia de la hiperbilirrubinemia no conjugada, que en un momento dado puede ser fisiológica, la hiperbilirrubinemia conjugada siempre es patológica, siendo el resultado de una disfunción celular o necrosis (2).

METABOLISMO DE LA BILIRRUBINA

La bilirrubina se deriva de la degradación del grupo hem, el cual puede tener un origen eritropoyético o no eritropoyético. El hem eritropoyético se origina de la destrucción de los eritrocitos; esta hemólisis provee el 85% de la hemoglobina total que se forma diariamente en el sistema fagocítico mononuclear. De cada gramo de hemoglobina se producen 34 mg de bilirrubina. El hem no eritropoyético se deriva del catabolismo de proteínas como mioglobina, catalasa, triptófano, pirrolasa y citocromos; la degradación es activa en todos los tejidos, particularmente en el hígado donde la vida media de estas proteínas es de pocas horas.

Esta bilirrubina es transportada en el plasma unida a la albúmina, para después, ser captada por el hepatocito, no conociéndose aún bien este mecanismo, la mayoría de las teorías sobre la captación de la bilirrubina sugieren que es mediada por un receptor. Esto hace suponer que la bilirrubina se disocia de la albúmina plasmática y se asocia a proteínas captadoras localizadas en la membrana plasmática del hepatocito. Dentro del hepatocito la bilirrubina se une a la proteína Y o ligandina y proteína Z, las cuales son acarreadoras intracelulares; realizándose posteriormente su conjugación para poder llevar a cabo su eliminación. Esta conjugación consiste en la transformación de la bilirrubina en compuestos hidrosolubles mediante la esterificación de grupos carboxilo de los ácidos propiónicos de las cadenas laterales.

Sabemos que de la uridín difosfato glucuronato glucuronil transferasa (UDP

glucuronil transferasa) depende la conjugación de la bilirrubina que la transforma a monoglucurónido de bilirrubina (MGB). Es importante mencionar que el principal pigmento encontrado en la bilis humana es el diglucuronido de bilirrubina (DGB). Se desconoce el sitio de conversión de MGB a DGB. Se desconoce el mecanismo de excreción de la bilirrubina, pero existen 2 teorías, las cuales incluyen un mecanismo secretor a través de vesículas y un proceso mediado por acarreadores (3).

ETIOLOGIA

Las causa de colestasis neonatal son múltiples y muy diversas podemos agruparlas de la siguiente forma segun W. F. Balistreri (4).

- 1) ENFERMEDADES INTRAHEPATICAS DE ETIOLOGIA DESCONOCIDA
 - a) Colestasis Intrahepática persistente.
Hepatitis neonatal idlopática.
Síndrome de Alagille.
Hipoplasia biliar Intrahepática.
Enfermedad de Byler.
 - b) Colestasis intrahepática recurrente.
Colestasis familiar benigna.
 - c) Fibrosis hepática congénita.
 - d) Enfermedad de Caroli (dilatación quística de conductos Intrahepáticos).

- 2) ENFERMEDADES EXTRAHEPATICAS
 - a) Atresia de vias biliares.
 - b) Hipoplasia biliar.
 - c) Estenosis de conductos biliares.
 - d) Anomalías de la unión colédoco-pancreático-ductal.
 - e) Quiste de colédoco.
 - f) Neoplasias, cálculos.
 - g) Tapones biliares.

- 3) INFECCIONES
 - a) Hepatitis vírica: CMV, Rubéola, Herpes, ECHO, Coxsackie, Reovirus tipo 3, Hepatitis B, Hepatitis No A No B.
 - b) Otros: Toxoplasmosis, Sífilis, TB, Listeriosis.

- 4) TOXICA
 - a) Relacionada con alimentación parenteral.
 - b) Sepsis.
 - c) Medicamentos.

5) METABOLICA

- a) Trastornos del metabolismo de los aminoácidos:
Tirosinemia.
Hipermetioninemia.
- b) Trastornos en el metabolismo de los lípidos:
Enfermedad de Wolman.
Enfermedad de Niemann Pick
Enfermedad de Gaucher.
- c) Trastornos en el metabolismo de los hidratos de carbono:
Galactosemia.
Fructosinemia.
Glucogenosis IV.
- d) Alteraciones metabólicas no definidas:
Deficiencia de alfa 1 antitripsina.
Fibrosis quística del páncreas.
Hipotiroidismo.
Síndrome de Zellweger.
Enfermedad de depósito neonatal de hierro.

6) GENETICO/CROMOSOMICO

- a) Trisomía E.
- b) Síndrome de Down.
- c) Síndrome de Donahue.

7) OTRAS

- a) Histiocitosis X.
- b) Asociación a obstrucción intestinal.
- c) Asociada a enteritis.

INCIDENCIA

De acuerdo a la literatura en la mayoría de los casos de colestasis neonatal no es posible llegar a un diagnóstico preciso, y de los casos conocidos el 50% corresponde a atresia de vías biliares extrahepáticas (1), presentándose alrededor de 1 de cada 10 000 nacimientos, siendo más frecuente en mujeres (5); el 10% corresponde a enfermedades metabólicas, 5 a 10% a hipoplasia de conductos biliares intrahepáticos y un 20 a 30% a hepatitis neonatal generalmente de origen viral (1).

MANIFESTACIONES CLINICAS

Las manifestaciones habituales de la colestasis son la ictericia, que puede aparecer desde el nacimiento hasta después del mes de edad generalmente entre la segunda y tercera semana cuando se trata de atresia de vías biliares extrahepáticas. Otras de las manifestaciones son heces acólicas, coluria y hepatoesplenomegalia (6).

La colestasis es un problema que se observa en la edad pediátrica con frecuencia, adquiriendo una relevancia especial por la diversidad de factores que le dan origen tanto intra como extrahepáticas. El conocimiento de las enfermedades que le dan origen contribuye al diagnóstico oportuno y, en consecuencia, a mejorar el pronóstico, por lo que mencionaré a continuación características de algunas de las enfermedades más frecuentes que originan colestasis.

Dentro de las enfermedades intrahepáticas de etiología desconocida se encuentra el Síndrome de Alagille, que se conoce desde 1975 cuando Alagille y cols. informaron la asociación de hipoplasia de conductos biliares, fascies característica (frente prominente, ojos profundos con hipertelorismo moderado, mentón pequeño, nariz recta o aquilina), anomalías vertebrales, anomalías cardíacas y embriotoxon posterior, retardo en el desarrollo físico, mental y sexual. Para establecer el diagnóstico se deben de tener 3 de estas características y una de ellas siempre debe de ser la colestasis.

Hay controversia en cuanto al modo de herencia de la enfermedad, ya que se

trata de una alteración autosómica que para algunos es recesiva y para otros dominante de penetración variable. El curso clínico de la enfermedad es benigno con supervivencia prolongada, dependiendo del tipo de afectación cardíaca (estenosis pulmonar, coartación de aorta) y del grado de insuficiencia hepática. El 12% al 14% de los pacientes desarrollan cirrosis hepática. Teebi y cols han reportado que existe una deleción de novo en el brazo corto del cromosoma 20 (7,8).

La colestasis intrahepática persistente. Se refiere a un grupo heterogéneo de pacientes con diversos grados de ictericia, mala absorción, retardo en el crecimiento, hipocolesterolemia y prúrito (5).

La enfermedad de Byler es una colestasis hereditaria que se asocia con linfedema. Son síndromes familiares muy raros con colestasis intrahepática que presentan desde los primeros meses de la vida las manifestaciones clínicas con desarrollo gradual y progresivo a cirrosis hepática durante el primero o segundo año de vida (2).

Enfermedad de Caroli. Se refiere a una dilatación quística de los conductos biliares intrahepáticos, las principales manifestaciones clínicas de la enfermedad están dadas por la formación de cálculos en las dilataciones saculares de los conductos biliares intrahepáticos, existiendo colangitis y formación de abscesos. Se debe pensar en el diagnóstico cuando existen opacidades múltiples en el hígado al observarse por ecografía, la biopsia hepática muestra una fibrosis asociada. La enfermedad generalmente afecta un lóbulo, por lo que ha sido tratada con éxito con hepatectomía parcial. El pronóstico es impredecible y los fallecimientos son por abscesos hepáticos y/o sepsis (2,6).

Fibrosis hepática congénita. En una enfermedad autosómica recesiva, caracterizada por lesiones hamartomatosas que afectan a los conductos biliares interlobulares, habiendo depósitos de tejido fibroso, viéndose además formaciones quísticas pequeñas que no se comunican con el sistema de conductos biliares. Los pacientes evolucionan hacia una hipertensión porta con sangrado de tubo digestivo, así como trombocitopenia por hiperesplenismo. El pronóstico es bueno generalmente (6).

Colestasis familiar benigna recurrente. Es un síndrome en el cual existen ataques intermitentes de ictericia, prúrito, coluria y acolia, existiendo niveles elevados de transaminasas y los niveles de bilirrubina pueden alcanzar hasta los 20 mg/dl. Las crisis pueden durar hasta los 4 meses de edad, no habiendo evidencia de daño hepático crónico (5).

De las enfermedades extrahepáticas sin duda alguna la más frecuente es la atresia de vías biliares extrahepáticas. La etiología de la atresia de vías biliares es aún incierta. La demostración patológica de que la hepatitis ocurre en conjunción con la atresia de vías biliares extrahepática acredita la hipótesis de que la atresia de vías biliares no es resultado de un desarrollo anormal congénito de los conductos biliares, sino de una posible manifestación de la inflamación de los conductos intra y extrahepáticos.

Bell propone que la atresia de vías biliares es el resultado de una hepatitis con colangitis esclerosante de los conductos extrahepáticos, este concepto es compartido por Odell y Boinott, quienes encontraron en una biopsias hepáticas de neonatos con atresia de vías biliares, cambios compatibles con hepatitis de células gigantes (9).

Los hallazgos histológicos característicos de la atresia biliar extrahepática son la fibrosis periportal y proliferación de los conductos biliares interfobulares (2,8).

En el afán de encontrar el origen de esta entidad se ha postulado el reovirus tipo 3 como causa potencial de la atresia biliar. Morecki y cols. utilizaron células de cultivo de tejido de fibroplasto murino infectadas con reovirus tipo 3, como el antígeno para una técnica indirecta de anticuerpos inmunofluorescentes, además de las muestras de sueros humanos. Este reporte documenta que 17 de los 25 pacientes con atresia de vías biliares estudiados tenían anticuerpos para reovirus tipo 3 en títulos mayores o iguales de 1:10, en contraste sólo 3 de los 37 pacientes control tenían anticuerpos similares. En 5 de estos pacientes se cuadruplicaron los títulos de los anticuerpos, en 5 los títulos fueron 4 veces mayores que los de sus madres. Estos hallazgos serológicos sugieren que el reovirus tipo 3 puede ser el agente causante en muchos pacientes con atresia biliar advirtiéndose que esta hipótesis requiere de mayor investigación. (10).

Esta patología es más común en mujeres. El cuadro clínico se manifiesta alrededor de la segunda a la sexta semana de vida con ictericia, coluria y acolia, existiendo hepatomegalia y en ocasiones esplenomegalia.

El diagnóstico debe de realizarse en forma rápida, ya que la sobrevida de los pacientes es mejor si se realiza el tratamiento quirúrgico entre el día 50 y 75 de vida (10). El tratamiento quirúrgico consiste en una hepatoportoenteroanastomosis (técnica de Kasal) para conectar la luz intestinal con la porta. Si no se realiza la cirugía, los pacientes mueren alrededor de los 2 años de vida o antes de cirrosis hepática, hipertensión porta y sangrados. Con la cirugía se mejora el drenaje biliar y del 25 al 50% de los pacientes sobreviven 5 años después de realizada la cirugía; llegando a presentar complicaciones como colangitis ascendente y peritonitis bacteriana; así como cirrosis biliar progresiva (11,12).

El tratamiento de soporte se basa en la administración de suplementos vitamínicos hidrosolubles (A, D, E, K). Colestiramina para reducir la reabsorción de sales biliares y de colesterol por el intestino; fenobarbital para aumentar la eliminación hepática de sales biliares, reducción dietética de colesterol, administración de fórmulas de triglicéridos de cadena media para aumentar la absorción de grasas (6).

Quiste de colédoco. Son dilataciones de árbol biliar extrahepático. Estos quistes pueden causar obstrucción biliar siendo similar a una atresia de vías biliares clínicamente. Si no se da tratamiento oportuno los pacientes pueden llegar a presentar cirrosis e hipertensión porta (5).

Síndrome de bilis espesa. Fue descrito en los recién nacidos con incompatibilidad a grupo y Rh con hemólisis masiva y obstrucción del árbol biliar con pigmentos biliares espesos. Existiendo hepatotoxicidad por los productos de degradación de la bilirrubina. En general el proceso obstructivo se resuelve en forma espontánea, en casos severos se puede requerir de una colangiografía transquirúrgica e irrigación del colédoco con solución salina o N acetilcisteína, que es un agente mucolítico que contiene un grupo sulfidrido que causa lisis de las uniones bisulfuro de las glicoproteínas en un moco espeso, lo que ayuda a disolver este material (13).

Las infecciones son otra entidad que nos pueden originar colestasis neonatal y dentro de éstas las más frecuentes son:

La Hepatitis B, que se puede adquirir intraútero, durante el parto o en el período postnatal por el contacto materno. El virus generalmente se transmite de una madre portadora asintomática positiva para el antígeno "e" o que ha padecido la enfermedad 2 meses antes del parto. Esta infección generalmente no se asocia a manifestaciones clínicas, el niño se hace HBs Ag positivo, permaneciendo así durante años, en otros casos raros se desarrolla hepatitis fulminante.

En la hepatitis por citomegalovirus se encuentra el cuadro clínico de colestasis, además de que podemos encontrar otros datos en el neonato afectado por este virus, como son coriorretinitis, microcefalia, calcificaciones periventriculares, sordera, neumonía y pancitopenia. La infección puede adquirirse in útero o después del nacimiento (2,6).

Las infecciones congénitas por los virus Herpes Simple, Coxsackie y ECHO virus 14 y 19 generalmente son fatales, produciendo necrosis masiva y rápida falla hepática (6).

En la infección por rubéola se encuentra la colestasis, además de microcefalia, microftalmia, pancitopenia, retraso en el crecimiento intrauterino, cardiopatía congénita y sordera (2,4).

La hepatitis por toxoplasmosis congénita presenta a nivel histológico inflamación periportal inespecífica y en ocasiones la presencia de histiocitos llenos de toxoplasmas. El cuadro clínico está dado por la colestasis, microcefalia, calcificaciones intracraneanas, coriorretinitis y fiebre (2,6).

La hepatitis por sífilis congénita es poco frecuente, siendo la ictericia el primer signo, estableciéndose el diagnóstico por medio del VDRL positivo, así como el FTA ABS. Después del tratamiento con penicilina se reestablece la función hepática.

Los neonatos tienen la tendencia a desarrollar colestasis durante la sepsis bacteriana, especialmente por gérmenes gram negativos como E. coli, teniendo a la ictericia tal vez como única manifestación clínica, cursando generalmente con alteraciones en la coagulación. En las biopsias hepáticas se ha encontrado necrosis de los lobulillos e inflamación periportal, así como algunos abscesos pequeños (2).

Las causas tóxicas que condicionan colestasis neonatal son: la alimentación parenteral, que se utiliza para mejorar el estado nutricional en recién nacidos, lactantes con alteraciones gastrointestinales u otra contraindicación para ser alimentados por vía enteral. Es más frecuente que el daño hepático se presente en los recién nacidos y sobre todo en los prematuros, siempre tomando en cuenta la duración del tratamiento, así como la enfermedad subyacente, como factores responsables.

Cuando la nutrición parenteral se mantiene por más de 2 semanas existe alta probabilidad de que se desarrolle colestasis (5). El mecanismo exacto por el cual se produce la colestasis se desconoce, pero se ha mencionado que los aminoácidos e hidrolizados proteicos causan aumento progresivo de la concentración de la fosfatasa alcalina e hiperaminoacidemia. El aporte calórico excesivo y los lípidos originan un hígado graso. En la mayoría de los pacientes la función hepática es reversible al restablecerse la alimentación parenteral (2).

Los medicamentos son otra causa de colestasis neonatal. En cualquier niño que desarrolle disfunción hepatocelular se deberá tomar en cuenta los medicamentos que se están utilizando y su capacidad para inducir colestasis. Dentro de los medicamentos que pueden producir colestasis neonatal se encuentran la azatoprina, estolato de eritromicina, oxacilina, fénitoidas y tiacidas, anticonvulsivantes como difenilhidantoínas. La lesión tóxica por estos fármacos se caracteriza por destrucción de los hepatocitos, lesión microsomal y mitocondrial, así como daño en el aparato canalicular.

La tirosinemia es un trastorno en el metabolismo de los aminoácidos que origina colestasis, afección autosómica recesiva del metabolismo de la tirosina, reconocida por niveles muy elevados de este aminoácido en la orina y plasma. Se presenta en dos formas, una aguda en que hay insuficiencia hepática severa y disfunción tubular renal, ocurriendo la muerte en el primer año de vida; y la tardía con una evolución lenta y progresiva hacia la cirrosis hepática y síndrome de Fanconi con alta incidencia de hepatoma (2,5).

Trastornos en el metabolismo de los lípidos como en la enfermedad de Wolman, donde hay un déficit enzimático de la lipasa ácida; la enfermedad de Nie-

mann Pick, en donde existe déficit de esfingomielinasa; la enfermedad de Gaucher, en donde el déficit se encuentra en la glucocerebrosidasa son afecciones genéticas raras que pueden llevar a grados variables de disfunción hepatocelular (2).

Dentro del trastorno en el metabolismo de los hidratos de carbono se incluyen la Galactosemia, que es un trastorno hereditario autosómico recesivo, originado por una actividad deficiente de la galactosa fosfato uridil transferasa. La acumulación de la galactosa 1 fosfato origina el síndrome colestásico además de cataratas, hipoglucemia y aminoaciduria. El diagnóstico se realiza comprobando niveles bajos de galactosa 1 fosfato uridil transferasa en los eritrocitos y el tratamiento consiste en la eliminación total de la galactosa en la dieta.

La fructosinemia. Es una enfermedad autosómica recesiva en donde hay un déficit de fructosa 1 fosfato aldolasa que es la más común o un déficit de fructosa 1,6 difosfatasa que es la más rara. El cuadro clínico es de síndrome colestásico, vómito, diarrea y convulsiones. Evolucionan a cirrosis y disfunción hepática. El tratamiento consiste en eliminar de la dieta la fructosa. (5,6).

La deficiencia de alfa 1 antitripsina es otra entidad que nos origina síndrome colestásico en menores de 4 meses. La alfa 1 antitripsina es una glucoproteína sintetizada en el hígado que actúa como inhibidor de la tripsina, quimiotripsina, elastasa y otras enzimas. La D 1 antitripsina existe en el suero en 24 formas fenotípicas. El fenotipo normal del sistema Pi es el M y el tipo asociado a la enfermedad hepática es el Z. El diagnóstico definitivo se establece con la identificación del fenotipo Pi por procedimientos de inmunolectroforesis (2).

La fibrosis quística del páncreas afecta en un 20% a los pacientes, habiendo una cirrosis secundaria a una obstrucción biliar por las secreciones espesas, por tal motivo origina colestasis (4).

El síndrome de Zellweger es una enfermedad autosómica recesiva, se conoce también como síndrome cerebrohepatorrenal. Aquí se encuentran ausentes las peroxisomas y las funciones peroxisomales que incluyen la oxidación de ácidos grasos de cadena muy larga. Los niños tienen frente amplia y fontanelas abiertas,

nistagmus, hepatomegalia, convulsiones e hipotonía. La muerte ocurre en el primer año de vida (2).

El hipopituitarismo neonatal puede presentarse con un síndrome colestásico, encontrándose además hipoglucemia e hipotiroidismo. Estos niños cursan con displasia septo-óptica. La biopsia hepática de estos pacientes es compatible con hepatitis de células gigantes. El tratamiento es a base de reposición endocrina y mantenimiento de la glucemia. En los pacientes que se han reportado en la literatura, la normalización de la función hepática ocurrió después del reemplazo hormonal, por lo que se ha sugerido que la hormona de crecimiento y las deficiencias de cortisol pudieran ser las responsables del desarrollo de la hiperbilirrubinemia en estos niños (14).

La artrogriposis múltiple congénita con anomalías hepáticas y renales fue descrita por primera vez en 1979 por Nezelof y cols., y se caracteriza por una artrogriposis múltiple congénita con rarefacción de las células de las astas anteriores de la médula espinal, enfermedad hepática con colestasis importante, así como disfunción renal, con degradación de células tubulares y nefrocalcinosis. Ocurre la muerte en las primeras semanas o meses de vida. Se ha postulado que esta enfermedad es de origen metabólico y que la principal zona de daño se encuentra en el hígado, tratándose de una enfermedad de herencia recesiva ligada al sexo (15).

Dentro de los síndromes genéticos y cromosómicos se encuentran el Síndrome de Down (trisomía 21), la trisomía E (trisomía 18) y el Síndrome de Donahue, los cuales se han asociado con mayor riesgo de presentar hepatitis neonatal y atresia de vías biliares. Se desconoce si los defectos cromosómicos contribuyen en forma directa a la disfunción hepática (5).

DIAGNOSTICO

El síndrome colestásico neonatal requiere de un diagnóstico diferencial rápido y tratamiento oportuno para evitar el progreso de daño hepatocelular y por ende mejorar el pronóstico de los pacientes.

Como hemos visto la colestasis neonatal es condicionada por muy diversas causas, por lo que para poder llegar a un diagnóstico se requiere de un estudio clínico completo incluyendo historia clínica, con exploración física detallada, determinación de exámenes de laboratorio, como son pruebas de función hepática, biometría hemática, electrolitos séricos, examen general de orina, determinación de proteínas séricas, pruebas de función renal; las causas metabólicas pueden detectarse con determinaciones de alfa 1 antitripsina sérica, galactosa y fructosa en orina (tamiz de aminoácidos), electrolitos en sudor. Las infecciones se diagnosticarán con cultivos de sangre, orina y líquido cefalorraquídeo, aislamientos virales y titulación de anticuerpos.

Dentro de los exámenes de gabinete podemos citar los siguientes:

Prueba de tira duodenal: la cápsula de la prueba de tira duodenal es un procedimiento simple que consiste en una tira absorbente en una cápsula que es tragada y posteriormente recobrada, obteniéndose muestras de secreción duodenal para examen microscópico, cultivo y análisis bioquímico. Rosenthal y cols. (16) demostraron que la presencia de una tira amarillo biliar en el cabo distal, correlacionaba con la presencia de bilis en la luz duodenal y esto indicaba la presencia de un árbol biliar extrahepático, descartando de esta forma atresia de vías biliares, desafortunadamente la falta de listado biliar de la porción distal se encuentra no solamente en atresia de vías biliares, sino también en algunos casos de colestasis intrahepática severa, por lo que se recomienda la valoración conjunta con otros exámenes de laboratorio y gabinete (16).

Sondeo duodenal. Es un método sencillo para la demostración de permeabilidad biliar. Es la aspiración de secreciones intestinales con sonda nasogástrica situada a nivel duodenal. Se estimula la concentración de la vesícula con la administración de líquido y se examina el aspirado para valorar la presencia de pigmentos biliares cada 2 horas. Un resultado positivo descarta la atresia de vías

biliares, uno negativo indica colestasis severa, pero no es patognomónico aunque si compatible con atresia biliar (6).

Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica. Para evitar la laparotomía innecesaria desde noviembre de 1987 se ha intentado demostrar evidencia de conductos biliares extrahepáticos por este método, usando duodenoscopios neonatales, en pacientes con colestasis severa y diagnóstico incierto. El procedimiento se lleva a cabo por un endoscopista bajo anestesia general, demostrándose la presencia y permeabilidad de conducto cístico, hepático común y colédoco. Con este procedimiento se logra realizar el diagnóstico de atresia de vías biliares hasta en un 90% de los casos en manos expertas (17).

La ultrasonografía es un buen procedimiento para la detección de malformaciones quísticas intrahepáticas, quistes de colédoco, cálculos y neoplasias (12).

La medición de la excreción de Rosa de Bengala marcada con yodo 131 es otro estudio que se ha utilizado para evaluar la presencia de vías biliares, las heces se recogen después de 72 horas de haber administrado la inyección intravenosa de este marcador. La excreción del radioisótopo inyectado menor del 5% a lo largo de un periodo de 3 días es evidencia de interrupción total del flujo biliar, obteniéndose imágenes abdominales a las 24 y 48 horas de iniciado el procedimiento. Su uso ha sido limitado por problemas técnicos, tales como constipación y contaminación fecal con la orina, tiene un índice de falsas positivas hasta del 20%; otra de las desventajas son la alta radiación para los pacientes por la emisión beta y su vida media larga, hasta de 8 días (18,19).

La gammagrafía hepatobiliar con 99 m TC-HIDA, que permite valorar la depuración plasmática de los derivados del ácido N-N(2,6 dimetilfenil)carbomilmetil iminodiacético por los hepatocitos con lo que es posible visualizar el hígado y vías biliares, las propiedades nucleares del tecnecio son más favorables que las del yodo 131; su vida media es más corta, se obtienen imágenes de alta resolución a menores dosis de radiación y poca absorción para los pacientes. Después de una inyección intravenosa del radiofármaco se obtiene una rápida concentración de éste a nivel hepático (5 minutos) visualizándose la vesícula biliar en 15 minutos, el

marcador aparece en el intestino delgado a los 30 minutos, 6 horas después la mayor parte se encuentra en el colon. La visualización del marcador en el tracto intestinal con o sin detección de la vesícula biliar indica la presencia de conductos biliares extrahepáticos, excluyéndose la presencia de atresia de vías biliares. La sensibilidad diagnóstica de este procedimiento es del 60%. Se ha utilizado el fenobarbital, conocido inductor enzimático, para aumentar la sensibilidad y especificidad de la gammagrafía con buenos resultados, encontrándose un aumento en la sensibilidad del 30 al 80% y en la especificidad del 80 al 100% con un tratamiento previo al estudio de 5 mg/kg/día por 7 días (19,20).

Cambios histopatológicos en la colestasis neonatal: Las lesiones anatómicas que se producen durante el proceso de colestasis neonatal, desde el punto de vista histológico son, en lo esencial, compartidas por diversos procesos etiológicos; sin embargo, algunos cambios son indicativos de alguna entidad en particular. Son lesiones comunes a todos ellos la retención del pigmento biliar y sus secuelas; así encontramos degeneración plumosa de grado variable, principalmente en los hepatocitos periportales, degeneración hídrica y gránulos de pigmento biliar en el citoplasma de hepatocitos, en los canaliculos biliares, células de Kupffer y macrófagos de los espacios porta. Estos cambios pueden o no acompañarse de transformación acinar o pseudoglandular de los cordones de hepatocitos, transformación gigantocelular, esteatosis y necrosis variable del parénquima hepático (19,21,22,25).

Existe un patrón colestásico obstructivo que se manifiesta histológicamente por proliferación de conductillos en el espacio porta, estos conductos pequeños o colangiolas se encuentran rodeados de infiltrado inflamatorio mononuclear, son tortuosos, irregulares, dilatados y a menudo muestran en su luz pigmento biliar; pueden mostrar signos de daño epitelial variable y estar infiltrados por mononucleares, lo que da un cuadro de colangitis y pericolangitis. La proliferación de conductos se acompaña de ruptura de la placa limitante, fibrosis y necrosis periportal; hay además sobre todo en estadios iniciales, edema de los espacios porta. La proliferación, fibrosis, edema e inflamación en los espacios porta hace que éstos sean prominentes; con el tiempo se unen los espacios porta entre sí y rodean nódulos de parénquima hepático. Este cuadro histológico traduce una obstrucción parcial al flujo biliar; es característico por lo tanto de la atresia de vías biliares

extrahepáticas y a cualquier fenómeno que obstruya mecánicamente al flujo de la bilis fuera del hígado, aunque puede verse asociado a otras entidades no obstructivas como la septicemia por enterobacterias, infección de vías urinarias por E. coli, alimentación total parenteral prolongada, deficiencia de alfa 1 antitripsina y galactosemia entre otras (22).

A diferencia del patrón obstructivo de la colestasis neonatal, en la cual el daño está confinado a los espacios porta primordialmente, existe otro patrón que podríamos llamar hepatitis. En estos casos la lesión histológica recae fundamentalmente en los hepatocitos, los cuales muestran grados variables de degeneración hidrópica y acidófila con formación de cuerpos parecidos a los Councilman, aun en las células gigantes, transformación gigantocelular de los hepatocitos, transformación acinar de las placas de hepatocitos y grados variables de necrosis lobulillar; en el parénquima se puede encontrar además inflamación y proliferación de macrófagos. En los espacios porta se encuentran grados variables de infiltrado inflamatorio predominantemente mononuclear y no hay proliferación de conductillos. Este cuadro histopatológico traduce lesión directa a los hepatocitos y puede ser dado por tóxicos, infecciones virales, algunas alteraciones metabólicas, etc. Cuando el cuadro histopatológico se encuentra predominantemente constituido por transformación gigantocelular de los hepatocitos, se denomina "hepatitis neonatal de células gigantes", término que se aplica cuando no se tiene el agente etiológico reconocido. En algunos casos es posible encontrar inclusiones virales que permiten reconocer al agente biológico implicado en la lesión; en otras ocasiones, el tipo de daño sugiere al agente. Así, la necrosis en sacabocados rodeada de polinucleares se encuentra en la listeriosis; la lesión en parches con cambios citopáticos es sugestiva de infección por virus del grupo herpes; el aumento en el número de mitosis de los hepatocitos se observa en infección por citomegalovirus; la necrosis hepatocelular extensa con necrosis hemorrágica es característica del herpes, la necrosis hepática submasiva con numerosas células plasmáticas se encuentra en infección por virus A, etc.

Un tercer patrón de daño hepático se observa en las enfermedades por errores innatos del metabolismo; al igual que en los otros casos, se encuentran signos histológicos variables de colestasis. Cuando se acompañan de transformación pseudoacinar extensa, fibrosis intersticial, esteatosis y expansión de los espacios porta por proliferación de conductos, pero sobre todo por inflamación con ruptura de la placa limitante, la imagen es sugestiva de una enfermedad metabólica, especial-

mente galactosemia y fructosinemia o tirosinemia. La esteatosis microvesicular debe ser cuidadosamente evaluada y distinguida de transformación vacuolar del citoplasma de los hepatocitos; si se trata de esto último, los hepatocitos adquieren un aspecto "espumoso" y puede éste también observarse en macrófagos y células de Kupffer; esta imagen se encuentra en enfermedades por almacenamiento en mucopolisacaridosis y oligosacaridosis fundamentalmente. En raras ocasiones la colestasis neonatal puede deberse a enfermedad de Niemann-Pick que produce un cuadro semejante. Otras entidades que cursan con degeneración vacuolar de los hepatocitos son las relacionadas a trastornos en el metabolismo de la urea, deficiencia de carnitina y deficiencia de metabolismo de ácidos orgánicos (22).

Un cuarto patrón se observa en la hipoplasia de conductos biliares intrahepáticos; en esta condición se observan grados variables de colestasis aunados o no a un cuadro "obstructivo", a uno de "hepatitis" a uno de "enfermedad metabólica", o a una imagen combinada. En cualquiera de los casos, el marcador histológico es la ausencia o disminución por abajo de los índices normales en el número de conductos biliares interlobulillares (23).

Las drogas y tóxicos exógenos o endógenos pueden dar cualquier patrón o combinación de los mismos, lo que dificulta enormemente su clasificación, sin embargo es de utilidad tenerlos siempre en mente como parte del diagnóstico diferencial. La presencia de eosinófilos o de un cuadro histológico que no encaja con un patrón definido, son indicativos de daño por drogas. La alimentación total parenteral da un cuadro como ya se mencionó indistinguible de obstrucción (24).

La fibrosis quística del páncreas consiste en proliferación de conductos con dilatación de los mismos y con material eosinófilo amorfo en su luz, se acompaña de grados variables de fibrosis, la imagen es en "parches" (22,25).

Finalmente, la microscopía electrónica es de extraordinaria utilidad en el estudio de colestasis neonatal. Al igual que a nivel histológico, existen cambios comunes a todas las formas de colestasis; lisosomas proliferados llenos de material biliar en diversos estadios de degradación, generalmente en las zonas pericanaliculares de los hepatocitos, daño a la membrana canalicular y engrosamiento del citoplasma con proliferación y polimerización de la actina. También al igual que el microscopio óptico permite establecer el diagnóstico etiológico de algunas enfermedades virales al identificar partículas propias; en enfermedades por almacenamiento reconocer material acumulado, etc. (22).

TRATAMIENTO

El tratamiento estará encaminado a corregir la causa que dio origen a la colestasis. El tratamiento de sostén en los pacientes con colestasis crónica es a base de fórmulas alimenticias con triglicéridos de cadena media para aumentar la absorción de grasas. Existe deficiencia de vitaminas liposolubles, por lo que deberá administrarse vitamina A a una dosis de 10 000 a 15 000 UI por día para evitar ceguera nocturna, vitamina E 50 a 400 UI por día por la neuropatía periférica que causa su deficiencia. Los pacientes pueden cursar con hipoprotrombinemia y sangrados por déficit de vitamina K, por lo que deberá proporcionarse de 2.5 mg a 5 mg por día. Raquitismo por déficit de vitamina D, por lo que se administrará a 5000 a 8000 UI por día de vitamina D2, o 3 a 5 microgramos/kg/día de 25 hidroxicolecalciferol. La colestiramina se administra para disminuir la reabsorción de sales biliares y de colesterol por el intestino de 8 a 16 g/día, así también indicaremos la reducción dietética de colesterol (4).

El fenofarbital se ha utilizado como un potente inductor enzimático a dosis de 5 a 10 mg/kg/día, este fármaco aumenta la cantidad de retículo endoplásmico, la actividad de la ATPasa de Na y K, de la glucuronil transferasa, de las proteínas Y y Z y de los lípidos, dando como resultado una mejor función hepática (20).

La disfunción hepatocelular predispone a complicaciones como cirrosis hepática, hipertensión porta con varices esofágicas secundarias con hematemesis y melena, consistiendo el tratamiento en la reposición de pérdidas hemáticas, taponamiento con balón de sonda de Sengstaken-Blakemore, la escleroterapia endoscópica y, por último, podrá realizarse derivación portosistémica. La hipertensión porta causa además hiperesplenismo que se manifiesta por anemia, trombocitopenia y neutropenia.

La ascitis es otras de las complicaciones que deberá tratarse en los pacientes con colestasis crónica con la administración de espironolactona y restricción en la ingesta de agua o de sodio o de ambos, o bien administrar albúmina intravenosa seguida de furosemide, o por medio de paracentesis abdominal, siendo la peritonitis una complicación frecuente, por lo general por gérmenes entéricos gram negativos.

El deterioro progresivo de la función hepática determina trastornos para la detoxificación de los productos metabólicos dando lugar a encefalopatía hepática, describiéndose 4 fases: 1) trastorno mental, 2) letargia, desorientación y asterixis, 3) estupor y 4) coma. El tratamiento incluye la reducción de la producción de amoníaco. Se disminuye la ingesta de proteínas a 1 g/kg/día, la neomicina disminuye el número de bacterias intestinales productoras de amoníaco, esta sustancia disminuye el pH fecal atrapando el amoníaco en forma de ión amonio no difusible y además posee efecto laxante, con lo que acelera el tránsito intestinal (4).

El tratamiento definitivo se dará a base de dietas de eliminación como en el caso de las alteraciones metabólicas, cirugía como la técnica de Kasai en la atresia de vías biliares extrahepáticas y transplante hepático, dependiendo de las alteraciones que presente el hígado (2,11).

MATERIAL Y METODOS

Se realizó una revisión retrospectiva de colestasis neonatal en el Departamento de Archivo Clínico del Hospital Infantil de México "Federico Gómez" en el período comprendido del 1o. de enero de 1986 al 31 de diciembre de 1990.

Se revisaron un total de 246 expedientes, de los cuales sólo en 155 se encontraron pacientes que cumplían con los criterios para catalogarlos como colestasis neonatal (1).

En cada uno de los expedientes se revisó edad y sexo de los pacientes, así como edad al inicio de la ictericia, signos y síntomas; exámenes de laboratorio entre los que se incluyeron determinación de bilirrubinas séricas, hemocultivos, perfil serológico, aislamiento viral; exámenes de gabinete como ultrasonido, gamagrafía y colangiografía hepáticas, sondeo duodenal, diagnóstico etiológico de la colestasis; así como tratamiento y evolución, además de complicaciones y enfermedades asociadas

RESULTADOS

Los resultados encontrados en los 155 pacientes con diagnóstico de colestasis neonatal fueron los siguientes:

En el cuadro uno se puede observar que 99 (64%) de los pacientes con colestasis neonatal se presentaron al hospital en los dos primeros meses de vida; siendo de predominio femenino con el 56%.

Como se puede ver en el cuadro número 2 en el 83% de los pacientes la ictericia inició en las 2 primeras semanas de vida.

Dentro de los síntomas los más frecuentes fueron la ictericia que se presentó en el 100% de los pacientes, coluria en el 66% y acolia en el 59%, los demás síntomas son inespecíficos como podemos ver en el cuadro número 3.

En cuanto a los signos el 100% de los pacientes presentó ictericia; hepatomegalia, coluria y acolia ocuparon el 97, 66 y 59% respectivamente, así como palidez, distensión abdominal y esplenomegalia que se presentaron en más del 50% de los pacientes de acuerdo a lo presentado en el cuadro número 4.

En el cuadro número 5 podemos ver que los 155 pacientes con diagnóstico de colestasis neonatal 132 (85%) presentaron bilirrubina directa entre 5 y 15 mg/dl; ninguno de ellos presentó bilirrubina indirecta mayor de 15 mg/dl y la bilirrubina total en la mayoría (64%) fue mayor de 15 mg/dl.

A 69 pacientes se les realizó solamente ultrasonido hepático, encontrándose anormal en 23 de ellos; en 65 pacientes se realizó tanto ultrasonido como gammagrafía hepática, siendo anormal ambos en 41 pacientes como podemos ver en el cuadro 6.

De los 155 pacientes a 59 se les realizó sondeo duodenal y en 56 de ellos (95%) la prueba fue negativa.

En cuanto a las causas de colestasis neonatal las de tipo obstructivo ocupan el primer lugar con el 54% como podemos ver en el cuadro número 7 y de éstas la más frecuente es la atresia de vías biliares en 57 casos (36.9%) en segundo lugar se encuentran las de origen infeccioso con un 43% en donde la más frecuente fue la sepsis con un 22.5%, además de hepatitis de células gigantes, hepatitis A, hepatitis B, hepatitis No A No B, rubéola, sífilis congénita y toxoplasmosis.

De los 59 pacientes con infección, en 35 esta fue septicemia, en 25 de ellos se aisló el germen, siendo los más frecuentes *Klebsiella pneumoniae* en 10 y esta-

filococo aureus coagulasa positivo como podemos ver en el cuadro número 8.

En cuanto a las biopsias hepáticas, en 54% de los pacientes se encontraron cambios histopatológicos compatibles con un patrón obstructivo y en 43% de tipo infeccioso como se puede ver en el cuadro número 9.

Las complicaciones más frecuentes encontradas fueron: alteraciones hepáticas y las infecciosas como podemos ver en el cuadro número 10.

La gastroenteritis y las cardiopatías congénitas fueron las enfermedades asociadas que más frecuentemente se encontraron en un 25 y 14% respectivamente como se puede ver en el cuadro 11.

Se dio tratamiento quirúrgico en 61 pacientes, en los 94 restantes sólo se indicó tratamiento médico, obteniéndose curación en 44 pacientes, fallecieron 56, 10 pacientes decidieron alta voluntaria durante su estancia intrahospitalaria y 45 de ellos no regresaron a consulta de revisión desconociéndose su evolución.

CUADRO 1**SEXO Y EDAD AL INGRESO AL HOSPITAL DE 155
PACIENTES CON COLESTASIS NEONATAL**

EDAD	NUM. DE CASOS		PORCENTAJE
	MASCULINOS	FEMENINOS	
Menores de un mes	27	37	41%
1 mes a 2 meses	19	16	23%
2 meses a 3 meses	16	15	20%
3 meses a 4 meses	5	11	10%
4 meses o más	3	6	6%
TOTAL	70	85	100%

CUADRO 2**EDAD DE LOS PACIENTES CON COLESTASIS NEONATAL
AL INICIO DE LA ICTERICIA**

EDAD	NÚMERO DE CASOS	PORCENTAJE
1ra. semana	72	46%
2a. semana	57	37%
3ra. semana	9	6%
1 mes	9	5%
2 meses	6	4%
3er. mes	2	1%
TOTAL	155	100%

CUADRO 3**SINTOMAS PRESENTADOS EN 155 PACIENTES CON DIAGNOSTICO DE COLESTASIS NEONATAL**

SINTOMAS	NÚMEROS DE CASOS	PORCENTAJE
Ictericia	155	100%
Coluria	103	66%
Acolia	92	59%
Palidez	89	57%
Distensión abdominal	87	56%
Rechazo vía oral	68	44%
Hematemesis	54	35%
Fiebre	53	34%
Vómito	46	30%
Crisis convulsivas	35	23%
Tos y dificultad respiratoria	33	21%
Hipotermia	23	15 %
Somnolencia y/o irritabilidad	23	15%
Cianosis	8	5%

CUADRO 4**SIGNOS ENCONTRADOS EN 155 PACIENTES CON DIAGNOSTICO DE COLESTASIS NEONATAL**

SIGNOS	NUMERO DE CASOS	PORCENTAJE
Ictericia	155	100%
*Hepatomegalia	151	97%
Coluria	103	66%
Acolia	92	59%
Palidez	89	57%
Distención abdominal	87	56%
Esplenomegalia	83	53%
Hematemesis	54	35%
Fiebre	53	34%
Convulsiones	35	23%
Hipotermia	23	15%
Somnolencia y/o irritabilidad	23	15%
Oliguria	16	10%
Apnea	12	7%
Dismorfias	12	7%
Cianosis	8	5%

* Se consideró hepatomegalia cuando el hígado se encontraba a 3 cm o más por debajo del reborde costal.

CUADRO 5

MILIGRAMOS DE BILIRRUBINA EN 155 PACIENTES CÓN
DIAGNOSTICO DE COLESTASIS NEONATAL

md/dl DE BILIRRUBINA	*B. DIRECTA		*B. INDIRECTA		*B. TOTAL	
	NUM. DE CASOS	%	NUM. DE CASOS	%	NUM. DE CASOS	%
5 a 10 mg/dl	71	46%	129	83%	3	2%
10 a 15 mg/dl	61	39%	26	17%	52	34%
15 a 20 mg/dl	20	13%			61	39%
Más de 20 mg/dl	3	2%			39	25%
TOTAL	155	100%	155	100%	155	100%

*B. Bilirubina.

CUADRO 6

ULTRASONIDO Y GAMAGRAFIA HEPATICA EN 134 PACIENTES A QUIENES SE LES REALIZO

ULTRASONIDO/GAMAGRAFIA HEPATICA	NUMERO DE CASOS	PORCENTAJE
Ultrasonido hepático normal	46	34%
Ultrasonido hepático anormal	23	17%
Ultrasonido + gamagrafia hepática anormal	41	31%
Ultrasonido normal + gamagrafia hepática anormal	19	14%
Ultrasonido anormal + gamagrafia hepática normal	5	4%
TOTAL	134	100%

CUADRO 7**DIAGNOSTICO ETIOLOGICO EN 155 PACIENTES CON
COLESTASIS NEONATAL**

DIAGNOSTICO	NÚMERO DE CASOS	PORCENTAJE
Atresia de vías biliares	57	36.9%
Sepsis	35	22.5%
Hipoplasia vías biliares Intrahepáticas	21	13.5%
Hepatitis de células gigantes	8	5.3%
Hepatitis A	7	4.5%
Sífilis congénita	6	4.0%
Hepatitis No A No B	5	3.2%
Quiste de colédoco	4	2.5%
Rubéola	3	1.9%
Galactosemia	3	1.9%
Hepatitis B	2	1.4%
Toxoplasmosis	1	0.6%
Síndrome de Alagille	1	0.6%
Hipotiroidismo	1	0.6%
Síndrome de bills espesa	1	0.6%
TOTAL	155	100%

CUADRO 8

**GERMENES AISLADOS DE LOS HEMOCULTIVOS DE LOS 35 PACIENTES
CON DIAGNOSTICO DE SEPSIS CON COLESTASIS NEONATAL**

GERMENES	NUMERO DE CASOS	PORCENTAJE
Klebsiella pneumoniae	10	28%
Estafilococo aureus	7	20%
Candida	5	20%
Pseudomona aeruginosa	1	3%
Salmonella Grupo C	1	3%
Salmonella Grupo B	1	3%
Sin germen aislado	10	28%
TOTAL	35	100%

CUADRO 9**CAMBIOS HISTOPATOLOGICOS DE LAS BIOPSIAS HEPATICAS DE
LOS 155 PACIENTES CON COLESTASIS NEONATAL**

BIOPSIA HEPATICA	NÚMERO DE CASOS	PORCENTAJE
Obstructivo	84	54%
Infeccioso	67	43%
Metabólicas	3	2%
Misceláneas	1	1%
TOTAL	155	100%

CUADRO 10**COMPLICACIONES QUE PRESENTARON LOS PACIENTES CON
DIAGNOSTICO DE COLESTASIS NEONATAL**

COMPLICACIONES	NÚMERO DE CASOS	PORCENTAJE
Bronconeumonía	38	26%
Insuficiencia Hepática	38	26%
Hipertensión porta	37	24%
Choque séptico	32	21%
Colangitis	18	12%
Neuroinfección	17	11%
Encefalopatía hepática	11	7%

CUADRO 11**ENFERMEDADES ASOCIADAS EN LOS PACIENTES CON
COLESTASIS NEONATAL**

ENFERMEDADES ASOCIADAS	NÚMERO DE CASOS	PORCENTAJE
Gastroenteritis	39	25%
Cardiopatías congénitas	22	14%
Encefalopatía hipóxica	11	7%
Enterocolitis necrosante	8	5%
Insuficiencia renal aguda	3	2%
Pierre Robin	1	1%
Páncreas anular	1	1%

DISCUSION

La colestasis neonatal es muy frecuente y el 64% de los pacientes ingresan al hospital en los primeros dos meses de vida, lo cual concuerda con lo reportado por Rivera y cols. (20) en el estudio por ellos realizado, donde la edad promedio de ingreso de sus pacientes fue de 49 días. En el sexo no encontramos gran diferencia, sin embargo fue un poco más frecuente en el sexo femenino, lo que está de acuerdo a lo informado por diversos autores (18,20,24,25).

La mayor parte de nuestros pacientes (83%) inicia la ictericia en las dos primeras semanas de vida, Rivera y cols. realizaron un estudio en donde encuentran que el promedio de inicio de la ictericia fue a los doce días de vida, con variaciones hasta los 60 días, lo que va de acuerdo a nuestro resultado (2,20).

El principal de los síntomas que presentaron nuestros pacientes fue la ictericia, lo cual es de esperarse ya que la mayoría de ellos presentaban cifras de bilirrubina mayores a 5 mg%; la coluria y acolia se presentaron en más del 50% de los pacientes, lo cual concuerda con lo reportado por Gates y Sinatra (18) que reportan una incidencia del 21% al 68% para causas de origen intrahepático y extrahepático respectivamente, así también reportan dolor abdominal en un 37% y fiebre en un 21%, teniendo nosotros un 56% y 34% respectivamente.

La hepatomegalia se presentó en el 97% de los casos; distensión abdominal y esplenomegalia en más del 50% de los casos, con sangrados y fiebre en el 35% y 34% respectivamente, estando de acuerdo a diversos autores (18,24,25,26).

Tanto la gamagrafía como el ultrasonido hepático son estudios de gabinete que aportan gran ayuda en el diagnóstico diferencial de colestasis neonatal, encontrando en nuestro estudio que más del 50% de ellos fue anormal, cifra esperada de acuerdo a diversos autores (11,20,24,25,27). Lo cual nos permite darnos cuenta que no hay un solo estudio que sea definitivo para el diagnóstico.

En nuestro estudio hemos encontrado que en nuestro medio las dos causas más frecuentes de colestasis neonatal son las de tipo obstructivo, y de ellas la atresia de vías biliares y las de origen infeccioso, esto también lo apoyan diversos autores en la literatura mencionada que estas dos constituyen del 70 al 80% de los casos, así como también las causas metabólicas constituyen del 1 al 2% (24,25,26,28,29,30).

Dentro de las causas de origen infeccioso en nuestro estudio la sepsis ocupa el

primer lugar, siendo los gérmenes más frecuentes *Klebsiella pneumoniae* y *estafilococo aureus*, *candida* y *psudomona aeruginosa*, reportados estos también en la literatura; aunque se refiere como más frecuente *E coli*, ya que su endotoxina puede producir colestasis (4,27,28).

La biopsia hepática es muy buen método para diagnóstico diferencial de la colestasis en neonatos de acuerdo a lo reportado en la literatura, ya que tiene una sensibilidad del 94% y una especificidad del 97% (2,9,24). De acuerdo a nuestro reporte de biopsia de los 155 pacientes con colestasis neonatal 97% de ellos se catalogaron dentro del rubro obstructivo e infeccioso.

La bronconeumonía y choque séptico son algunas de las complicaciones más frecuentes encontradas en nuestros pacientes, lo cual es esperado ya que una de las mayores causas de colestasis fue la sepsis.

La insuficiencia hepática, hipertensión porta y colangitis son complicaciones que se presentaron en un 26%, 24% y 12% respectivamente, siendo de mayor frecuencia lo reportado en la literatura por Baeza y Kimura que tienen una cifra hasta del 50% y Howard y cols. del 43% (24,27,28,30,31).

Dentro de las enfermedades asociadas más frecuentes encontramos a la gastroenteritis, la cual formaba parte del cuadro infeccioso y a las cardiopatías congénitas y de éstas a la comunicación interauricular, comunicación interventricular y estenosis aórtica. Ambrosius y López reportaron la asociación de cardiopatías congénitas hasta de un 22%, siendo las más frecuentes comunicación interauricular, situs inversus, poliesplenía e hipoplasia pulmonar (32).

Se dio tratamiento quirúrgico a los pacientes con diagnóstico de quiste de colédoco y atresia de vías biliares, realizándose a estos últimos hepatoportoenteroanastomosis con técnica de Kasai y sólo se dio tratamiento médico a los 94 pacientes restantes; 28% de los pacientes curaron, 36% fallecieron; desconocemos la evolución del 7% de ellos, ya que se dieron de alta voluntaria durante su estancia intrahospitalaria, así como del 29% que se egresaron en buenas condiciones generales y no regresaron a su consulta de revisión. El pronóstico en los pacientes con colestasis neonatal es diverso dependiendo de su etiología, pero si tomamos en cuenta que la mayor parte de es origen obstructivo (atresia de vías biliares), el pronóstico es muy pobre, ya que la mayoría mueren de insuficiencia hepática (32,33,34,35). Se refiere una sobrevida hasta del 89% de 4 a 6 años en pacientes a quienes se les realiza portoenteroanastomosis (27,28,32,34). Dick y

Mowat reportan una sobrevida a los 10 años de edad del 14%. El mayor sobreviviente después del tratamiento quirúrgico lo reportan Hay y Kimura en 1980 con una edad de 23 años (30).

También debemos tomar en cuenta para nuestro pronóstico la edad en que se realiza el tratamiento quirúrgico, que idealmente debe de realizarse entre los 50 y 75 días de vida (11,33).

Busutil y cols. han reportado que a pacientes que se les realiza trasplante hepático entre los 3 y 5 años de edad tienen una sobrevida de un 80% a los 6 meses, 79% a un año y 77% a 5 años de haberse realizado éste, con buena evolución (36), por lo que se considera tratamiento de elección en los pacientes con colestasis obstructiva.

En los procesos infecciosos consideramos que es muy importante un adecuado control prenatal para evitar infecciones intrauterinas. Ya que en nuestros pacientes la septicemia ocupó un lugar muy importante, consideramos que deben de evitarse los factores de riesgo, como son la utilización de sondas orogástrica y/o vesical, intubación orotraqueal, etc., y cuando esto sea necesario, hacerlo en las mejores condiciones.

CONCLUSIONES

1. Durante el estudio ingresaron a hospitalización 5746 niños menores de 4 meses de edad, de los cuales el 2.8% presentaban colestasis neonatal, lo cual nos indica la gran frecuencia de este padecimiento.

2. Los datos clínicos más sobresalientes son ictericia, coluria y acolia.

3. La edad de inicio de este padecimiento es por debajo de las dos semanas de vida extrauterina.

4. La etiología más frecuente en nuestro estudio: en primer lugar las obstructivas, de las cuales la más frecuente fue la atresia de vías biliares; en segundo lugar las infecciosas, de las cuales la más frecuente fue la sepsis.

5. No existe ningún estudio de laboratorio ni de gabinete que sea específico para llegar al diagnóstico, motivo por el cual estos pacientes deben de ser estudiados en forma amplia.

6. La biopsia hepática es muy buen método para dilucidar la etiología de la colestasis neonatal, ya que en nuestro estudio nos permitió llegar al diagnóstico en 97% de los casos.

BIBLIOGRAFIA

1. Valencia M.P., Gamboa M.J.D.; Colestasis Neonatal. Bol Med Hosp Inf Méx 1989;46:639-640.
2. Mowat A.P.; Conjugated by hyperbilirubinemia: Liver disorders in childhood. Butterworths. London 1ra. ed. 1979; 42-57.
3. Palafox A., Valencia M.P., Kumate; Metabolismo de la bilirrubina. Bol Med Hosp Inf Méx 1988;45:183-187.
4. Ballstreri W.F.; Neonatal cholestasis. J. Ped 1985;106:171-184.
5. Sinatra F.R., Rosenthal P.; Colestasis en el recién nacido; Neonatología, Fisiopatología y Manejo del Recién Nacido. Panamericana, 3ra. ed. Argentina 1990:638-645.
6. Ballistreri W.F., Suchy F.J.; Colestasis Neonatal: Tratado de Pediatría; Nelson W.E. 13a. ed. España 1989:893-900.
7. Cabrera M.M., Valencia M.P.; Síndrome de Alagille. Bol Med Hosp Inf Méx 1988;45:71-72.
8. Teebi A.S., Murthy K. et al; Alagille syndrome with de novo del (20) (p11.2) Am J Med Gen 1992;42:35-38.
9. Hass J.E., Bill H.A., Foster G.L.; Biliary Atresia: Histopathologic observations and reflections upon its natural history. J Ped Surg 1977;12:977-982.
10. Morecki R.M., Glaser J.H., Ballistreri W.F.; Biliary atresia and reovirus type 3 infection. N Eng J Med 1982;307:481-484.
11. Hays M.D.; Vías biliares e hígado: Cirugía Pediátrica; Holder T.M., 3ra. ed. México, 1987:559-603.
12. Hirsig J., Rickhan P.; Early differential diagnosis between neonatal hepatitis and biliary atresia. J Ped Surg 1980;15:13-15.
13. Brown M.D.; Bile plug syndrome: Successful management with a mucolytic agent. J Ped Surg 1990;25:351-352.
14. Kaufman F.R., Costin G., Thomas D.W.; Neonatal cholestasis and hypopituitarism. J Ped 1990;36:787-790.
15. Saraiva J.M., Lemos C., Carneiro F.M.; Arthrogryposis multiplex congenita with renal and hepatic abnormalities in a female infant. J Ped 1990;117:761-763.

16. Korman S.H.; The duodenal string test. *ADJC* 1990;144:803-805.
17. Wilkinson M.L., Mieli V.G.; Endoscopic retrograde cholangiopancreatography in Infantile cholestasis. *Arch Dis Child* 1991;66:121-123.
18. Gates F.G., Sinatra F.R.; Cholestatic syndromes in infancy and childhood. *AJR* 1980;134:1141-1148.
19. Massoud M.F., Reba R.C.; Hepatobiliary scintigraphy with 99m Tc-PIPIDA in evaluation of neonatal jaundice. *Ped* 1981;67:140-144.
20. Rivera E.M., Ramírez M.J.; Síndrome colestásico neonatal: utilidad del fenobarbital en la gammagrafía de vías biliares. *Bol Med Hosp Inf Méx* 1988;45:645-651.
21. Kamyana T. et al; Surgical treatment of congenital dilatation of bile duct with special reference to late complications after total excisional operations. *J Ped Surg* 1990;25:613-617.
22. Chapoy P.; Congenital structure of the common hepatic duct unusual loose without jaundice. *Gastroenterology*. 1988;34:380-383.
23. Mackel V.A.; Intrahepatic biliary cyst in congenital biliary atresia. *Arch Pathol Lab Med* 1989;25:1383-1385.
24. Watson S., Giacola G.P.; Cholestasis in infancy. *Clin Ped* 1983;22:30-36.
25. Ridaura C.; La biopsia hepática por punción en el diagnóstico diferencial de la colestasis prolongada. *Rev Invest Clin* 1990;42:32-35.
26. Mowat A.P., Psacharopoulos H.T.; Extrahepatic biliary atresia versus neonatal hepatitis. *Arch Dis Child* 1976;51:763-770.
27. Baeza H.C., Kimura K. et al. Atresia de vías biliares. Conceptos recientes. *Bol Med Hosp Inf Méx* 1985;42:712-720.
28. Briblesca G.F. et al; Nuevas expectativas en la atresia de vías biliares. *Bol Med Hosp Inf Méx* 1984;41:404-408.
29. Dick M.C., Mowat A.P.; Hepatitis syndrome in infancy an epidemiological survey with 10 year follow up. *Arch Dis Child* 1985;60:512-516.
30. Howard R.E. et al; Results of surgery in 88 consecutive cases of extrahepatic biliary atresia. *J Royal Soc Med* 1982;75:408-413.
31. Villegas A.F., Ochoa M.G.; Tratamiento quirúrgico del paciente con atresia de las vías biliares. *Bol Med Hosp Inf Méx* 1989;46:796-801.
32. Ambrosius D.K. et al; Alteraciones de las vías biliares extrahepáticas y su relación con malformaciones. *Bol Méd Hosp Inf* 1984;41:426-430.

33. Nieto Z.J.; Atresia de vías biliares. Bol Med Hosp Inf Méx 1985;42:647-648.
34. Weber T.R. et al; Prognostic determinants after hepatoporoentérostomy for biliary atresia. J Surg 1981;141:57-60.
35. Bujanover Y.; Prognosis of neonatal cholestatic jaundice. J Ped Gastroenterol Nutr 1987;6:163-166.
36. Busutil R.W. et al; Liver transplantation in children. Ann Surg 1991;213:48-57.