



193  
11237

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO.  
S.S.A.  
SERVICIO DE PEDIATRIA**

**"FACTORES ASOCIADOS A COLESTASIS NEONATAL EN EL  
SERVICIO DE PEDIATRIA DEL HOSPITAL GENERAL DE  
MEXICO"**

SECRETARIA DE SALUD  
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO  
ORGANISMO ESPECIALIZADO



DIRECCION DE ENSAYANZA

**TESIS DE POSGRADO  
PARA LA OBTENCION DEL TITULO EN  
PEDIATRIA MEDICA  
P R E S E N T A  
DRA. LINA DALIA ORTIZ ZETUJA**

TUTOR Y ASESOR DE TESIS: DRA. MARTHA PATRICIA YANEZ LOPEZ  
GASTROENTEROLOGA PEDIATRA



FEBRERO 2003

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**



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).

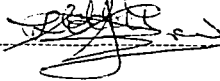
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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

**TESIS  
CON  
FALLA DE  
ORIGEN**

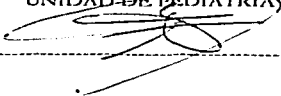
**“FACTORES ASOCIADOS A COLESTASIS NEONATAL EN  
EL SERVICIO DE PEDIATRIA DEL HOSPITAL GENERAL  
DE MEXICO”**

IMPRESA  
FALLA DE ORIGEN

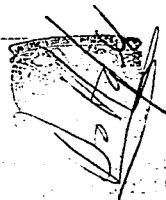
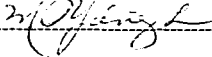
DR. LINO EDUARDO CARDIEL MARMOLEJO  
JEFE DE LA UNIDAD DE PEDIATRIA



DRA. ROSA IRENDIRA DURAN  
COORDINADORA DE ENSEÑANZA  
UNIDAD DE PEDIATRIA



DRA. MARTHA PATRICIA YÁÑEZ LOPEZ  
GASTROENTEROLOGA PEDIATRA  
TUTOR Y COORDINADOR DE TESIS



SISTEMA DE REGISTRO  
DE GRADUADOS  
DE MEDICINA  
M.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## AGRADECIMIENTOS

A mi madre, por su apoyo incondicional, sus enseñanzas en la lucha por emprender nuevos caminos;

A mi padre y hermana que me dejaron su ejemplo;

A mi hermano por su apoyo y compañía durante estos años;

A ti Henry por tu apoyo incondicional;

A todos los niños del HGM porque gracias a ellos me he formado;

A todos los profesores y compañeros que durante mi paso por este hospital me han dejado huellas de conocimiento y apoyo.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## INDICE

INTRODUCCIÓN . . . . .	1
MARCO TEORICO . . . . .	2
Definición . . . . .	2
Incidencia . . . . .	2
Factores de riesgo . . . . .	2
Causas . . . . .	3
INFECCIONES CONGENITAS . . . . .	5
Infecciones bacterianas . . . . .	5
COLESTASIS NEONATAL Y NPT . . . . .	6
CAUSAS DIVERSAS DE HEPATITIS O	
COLESTASIS NEONATAL . . . . .	7
Diagnóstico . . . . .	8
JUSTIFICACIÓN . . . . .	11
OBJETIVOS . . . . .	11
DISEÑO DEL ESTUDIO . . . . .	11
MATERIAL Y METODOS . . . . .	11
Criterios de inclusión y exclusión . . . . .	12
VARIABLES POR ANALIZAR . . . . .	12
RESULTADOS . . . . .	13
DISCUSIÓN . . . . .	14
CONCLUSIONES . . . . .	17
BIBLIOGRAFÍA . . . . .	18

## ANEXO 1

GRAFICAS . . . . .	20
TABLAS . . . . .	23

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## INTRODUCCIÓN

La colestasis conatal es una condición, siempre patológica, que requiere la identificación de sus causas para realizar, en la medida de lo posible, el tratamiento específico oportuno y/o establecer pronóstico.

Las consecuencias de la colestasis trae consigo déficit en la formación micelar y malabsorción grasa. Puede ser tan importante para producir esteatorrea, con o sin diarrea, y de prolongarse llega a afectar el rendimiento nutricional. Como resultado de la inadecuada absorción de grasa se presentan deficiencias de vitaminas liposolubles. La retención de bilis trae consigo prurito y daño sobre el hepatocito. Como fenómeno de retención también se produce hipercolesterolemia y se forman xantomas en caso de ser ésta lo suficientemente importante.

La colestasis persistente propicia daño en el parénquima hepático a lo cual puede contribuir la enfermedad de base. La progresión del daño, con procesos regenerativos parciales, resulta en cirrosis e hipertensión portal. La severidad de la injuria y el grado de hipertensión en el sistema porta, se reflejará en insuficiencia hepatocelular con acentuación de los fenómenos descritos, ascitis, hemorragias y encefalopatía.

En el servicio de Pediatría del Hospital General de México se cuenta con áreas de Neonatología; la mayor parte de los pacientes atendidos corresponden a prematuros o pacientes con peso bajo para su edad gestacional, la gran mayoría de éstos pacientes requieren apoyo nutricional por vía parenteral, cursan con sepsis y cuentan con algunos otros factores asociados cursando en algún periodo de su estancia intrahospitalaria con colestasis.

Las complicaciones secundarias a dicho padecimiento, mencionadas previamente, se han observado en nuestro servicio, sin embargo, durante su estancia hospitalaria no se alcanza a realizar un protocolo diagnóstico adecuado, teniendo un manejo terapéutico tardío o inadecuado.

Actualmente, no contamos en nuestra unidad con protocolos de investigación donde se comenten los factores asociados al desarrollo de colestasis neonatal ni la frecuencia con la que se presenta dicha patología.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



## MARCO TEORICO

### Definición

Colestasis está definida fisiológicamente como un estado patológico donde se disminuye la formación y flujo biliar canalicular en niños menores de 6 meses de edad<sup>1</sup>; desde el punto de vista clínico como la acumulación en la sangre y los tejidos extrahepáticos de sustancias que normalmente se excretan en la bilis y, desde el punto de vista histológico, por la evidencia de estasis biliar en los hepatocitos y los conductos biliares<sup>2</sup>. La colestasis se caracteriza por una concentración de bilirrubina conjugada mayor de 2.0 mg/100 ml (34  $\mu$ mol/L) o una fracción mayor de 20% de la concentración de bilirrubina total alta.

### Incidencia

La colestasis neonatal está reportada que ocurre en 1 de 2500 a 5000 niños. En reportes previos, la atresia biliar extrahepática fue diagnosticada en un tercio de pacientes. En el grupo de causas intrahepáticas, la más común fue la deficiencia de alfa-1-antitripsina, infecciones virales y diferentes formas de enfermedades colestásicas familiares<sup>3</sup>.

### Factores de riesgo

El término ictericia proviene del griego *ikteros*, que significa "amarillo". En este caso se hace referencia a la coloración amarillenta de la piel, la esclerótica y otros tejidos causada por el depósito del pigmento biliar llamado bilirrubina. La ictericia es un signo que indica que la concentración de bilirrubina en el suero se encuentra por encima de los valores normales (cerca de 1-4 mg/100 ml después de los seis meses de edad; 1 mg/100 ml = 17  $\mu$ mol/L). La intensidad de la coloración amarilla guarda relación directa con la concentración de bilirrubina en suero y, por tanto, con la cantidad de esta sustancia que se ha depositado en los tejidos extravasculares.

Las características específicas de la ictericia neonatal que deben considerarse anormales hasta demostrar lo contrario son: 1) aparición de ictericia antes de las 36 h de edad; 2) persistencia de la ictericia después de 10 días de edad; 3) concentración de bilirrubina en suero superior a 12 mg/100 ml en cualquier momento, y 4) elevación de la fracción de bilirrubina que reacciona directamente a más de 2mg/100 ml en cualquier momento.

Los factores vinculados con incremento de los valores de bilirrubina en el período neonatal son bajo peso al nacer; algunas razas (orientales, indígenas estadounidenses, y griegos); medicamentos administrados a la madre (p. Ej. Oxitocina); rotura prematura de membranas; incremento de la pérdida de peso después del nacimiento; retraso en la evacuación de meconio; alimentación al seno materno e infección neonatal.<sup>4,5,6</sup>

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## CUADRO 1. CAUSAS DE HIPERBILIRRUBINEMIA NEONATAL.

- AUMENTO DE LA PRODUCCIÓN DE BILIRRUBINA**  
 Incompatibilidad entre los grupos sanguíneos de madre y feto  
 Sangre extravascular en tejidos corporales  
 Policitemia  
 Anormalidades de los eritrocitos (hemoglobinopatías, defectos de la membrana y defectos enzimáticos)  
 Inducción del parto
- DISMINUCIÓN EN LA EXCRECIÓN DE BILIRRUBINA**  
 Incremento de la circulación enterohepática de la bilirrubina  
 Alimentación al seno materno  
 Errores innatos del metabolismo  
 Hormonas, drogas y fármacos  
 Premadurez  
 Hipoperfusión hepática  
 Síndromes colestáticos  
 Obstrucción del árbol biliar
- COMBINACIONES DE INCREMENTOS EN LA PRODUCCIÓN Y DISMINUCIÓN DE LA EXCRECIÓN DE BILIRRUBINA**  
 Sepsis  
 Infección intrauterina  
 Cirrosis congénita

**TESIS CON  
 FALLA DE ORIGEN**

## CUADRO 2. FACTORES QUE PREDISPONEN A COLESTASIS EN EL NEONATO

- Diferencias cuantitativas en los ácidos biliares**  
 Poza reducida de ácidos biliares  
 Concentración sérica basal alta de ácidos biliares  
 Concentración intraluminal baja de ácidos biliares
- Diferencias en el metabolismo de los ácidos biliares**  
 Baja tasa de secreción de ácidos biliares  
 Deficiencia de la captación hepática, el enlace intracelular o el transporte de ácidos biliares  
 Ausencia de un gradiente lobular para la captación de ácidos biliares  
 Deficiencia de la conjugación, sulfatación y glucuronización de ácidos biliares  
 Deficiencia de la absorción ileal de ácidos biliares
- Diferencias cualitativas en los ácidos biliares**

### **Causas**

El médico que estudia a un lactante con hepatitis o colestasis neonatal se enfrenta a una lista muy larga de posibilidades diagnósticas (cuadro 3).

**CUADRO 3. TRASTORNOS QUE SE ACOMPAÑAN DE HEPATITIS O COLESTASIS NEONATAL.**

*Anormalidades anatómicas*

- Arestia biliar extrahepática
- Quiste del colédoco
- Estenosis de los conductos biliares
- Colangitis esclerosante
- Perforación espontánea del conducto biliar común
- Colelitiasis
- Tumorações o neoplasias

*Hepatitis o colestasis neonatal idiopática*

**Virales**

- Citomegalovirus
- Herpes virus (de herpes simple, virus seis del herpes)
- Virus de rubéola
- Énterovirus
- Virus hepatotrópicos (A, B, C, D, E)
- Virus de la inmunodeficiencia humana
- Adenovirus
- Parvovirus
- Reovirus de tipo 3

**Bacterianas**

- Sífilis
- Sepsis bacteriana, urosepsis
- Listeriosis
- Tuberculosis

**Parasitaria**

- Toxoplasmosis

*Síndromes de colestasis intrahepática familiar*

- Síndrome de Alagille
- Escasez no síndrónica de conductos biliares interlobulares
- Colestasis intrahepática familiar progresiva
- Colestasis intrahepática recurrente familiar

*Alteraciones metabólicas*

**Trastornos del metabolismo de los carbohidratos**

- Galactosemia
- Intolerancia hereditaria a la fructosa
- Enfermedad por almacenamiento de glucógeno de tipo IV

**Trastornos del metabolismo de los aminoácidos**

- Tirosinemia
- Hipermetioninemia

**Trastornos del metabolismo de los lípidos**

- Enfermedad de Gaucher
- Enfermedad de Niemann-Pick
- Enfermedad de Wolman
- Enfermedad por almacenamiento de ésteres de colesterol

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

**Trastornos de la síntesis de ácidos biliares**Deficiencia de deshidrogenasa o isomerasa de 3  $\beta$ -hidroxi-A5-C27-esteroideDeficiencia de 5  $\beta$ -reductasa de  $\Delta$ 4-3-oxosteroide

Alteraciones peroxisómicas

Síndrome de Zellweger (síndrome cerebrohepatorrenal)

**Trastornos de la fosforilación oxidativa****Trastornos del ciclo de la urea**

Deficiencia de arginasa

**Trastornos metabólicos diversos**

Deficiencia de antitripsina alfa 1

Fibrosis quística

Enfermedad por almacenamiento de hierro neonatal

*Colestasis y nutrición parenteral total**Causas varias de hepatitis o colestasis neonatal*

Trastornos vasculares hepáticos

Hepatotoxicosis por medicamentos

Síndrome de bilis espesa

Isquemia

Trastornos endocrinos

Alteraciones cromosómicas

Lupus eritematoso neonatal

Histiocitosis neonatal

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

**INFECCIONES CONGENITAS**

El neonato con infección congénita a menudo muestra ictericia colestásica, hepatomegalia y elevación de la aminotransferasa. En ocasiones estas son las características predominantes, pero otras sólo forman parte de un trastorno que abarca varios órganos y sistemas. En las infecciones congénitas que comprenden hepatitis se habla de la participación de elementos muy diversos virales, bacterianos y protozoarios.

**Infecciones bacterianas**

Dos causas demostradas de ictericia en el recién nacido son bacteremia y la urosepsis<sup>7</sup> y, en ocasiones la ictericia es la primera manifestación de sepsis. En 40 a 60% de los casos existe hepatomegalia; la concentración de aminotransferasa es normal o ligeramente alta<sup>8</sup>. La bacteria que se aísla con más frecuencia es la *Escherichia coli*. \*\*En estos casos es indispensable realizar una evaluación genitourinaria, aunque es raro encontrar anomalías urinarias anatómicas. El examen histológico del hígado revela datos inespecíficos de inflamación periporta, hiperplasia de las células de kuppfer y estasis moderada<sup>9</sup> \*\*\*\*. No se conoce bien la patogenia de la colestasis bacteriana ligada a la sepsis, sin embargo, se ha encontrado que la sepsis bacteriana aumenta la producción de bilirrubina porque, al liberar hemolisinas produce hemólisis. Las endotoxinas liberadas por las bacterias también pueden disminuir la formación de bilis en los canalículos, ocasionando sobrecarga de la función del hígado inmaduro. Se ha afirmado que la endotoxina, lipopolisacárido de la membrana exterior

de la pared celular bacteriana, participa en la patogénesis de la lesión hepatocelular. El elemento tóxico parece ser la porción del lípido; su estructura es similar en todas las especies de enterobacterias. Se supone que este elemento inhibe la actividad de  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -trifosfatasa de adenosina, interfiriendo con el flujo biliar a nivel canalicular<sup>10</sup>.

### COLESTASIS NEONATAL Y NUTRICIÓN PARENTERAL TOTAL

Existen tres síndromes hepatobiliares distintos, pero que se superponen, y están ligados a la nutrición parenteral total (NPT). A cualquier edad pueden formarse fodo y cálculos biliares, pero éstos rara vez son sintomáticos. Algunos niños mayores y adultos desarrollan esteatosis hepática o esteatohepatitis<sup>11</sup>. En los lactantes, la complicación típica es la colestasis o la hepatitis colestásica.<sup>12</sup>

La frecuencia de la colestasis ligada a NPT varía de 7 a 50%<sup>12,13,14</sup>. Esta frecuencia aumenta conforme disminuyen la edad gestacional y el peso al nacer y aumenta la duración de la NPT. La mayor parte de los casos ocurre entre la segunda y décima semanas después de iniciar NPT y 90% de los lactantes desarrollan colestasis en un lapso de 13 semanas<sup>14</sup>.

#### Cuadro clínico y datos de laboratorio

El daño hepático vinculado a la NPT se caracteriza por hepatomegalia e ictericia. La primera anomalía bioquímica es una elevación en la concentración sérica de ácido biliar. El indicador de laboratorio más aceptado es la elevación de bilirrubina conjugada en el paciente que ha recibido NPT durante dos semanas por lo menos<sup>15</sup>. En una serie de 308 pacientes, se encontró que la fosfatasa alcalina se eleva en primer lugar, seguido de la aminotransferasa de alanina (ALT) y luego la bilirrubina<sup>16</sup>. La concentración de ALT alcanzó su punto máximo entre la semana segunda y cuarta de NPT continua y luego descendió, mientras que la concentración de bilirrubina y fosfatasa alcalina siguió aumentando y permaneció elevada durante la NOT. Al parecer, la GGTP es un indicador sensible de colestasis<sup>17</sup>.

Los pacientes que no pueden recibir alimentación enteral y necesitan NPT continua pese a la colestasis, pueden desarrollar cirrosis<sup>18</sup>. Estos individuos suelen haber recibido NPT durante más de 20 meses<sup>19</sup>. En los lactantes con enterocolitis necrosante, el riesgo de sufrir colestasis es siete veces mayor. La hepatitis sin colestasis no se acompaña de hepatopatía progresiva<sup>20</sup>.

Al parecer, la anemia hemolítica y la administración de furosemda actúan de forma sinérgica en el desarrollo de coleditiasis en los lactantes que reciben nutrición parenteral total (NPT)<sup>21</sup>.

#### Datos histológicos

Los cambios histológicos de la hepatopatía por NPT son inespecíficos y variables, además de que avanzan con el tiempo. Los componentes principales son colestasis centrolobulillar, inflamación periportal leve, esteatosis y fibrosis portal progresiva. El grado de colestasis histológica no siempre se correlaciona con la concentración sérica de bilirrubina<sup>22</sup>. Finalmente puede surgir cirrosis biliar.

#### Patogénesis

Aún no se ha identificado causa alguna de colestasis por NPT. Los factores vinculados con la hepatitis por NPT son inmadurez de la circulación enterohepática, agresiones perinatales, toxinas, deficiencia de nutrientes, contaminantes, desequilibrio de sustratos, ausencia de alimentación enteral e infecciones<sup>13,14,23</sup>.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

#### CUADRO 4. POSIBLES MECANISMOS PATOGENICOS DE LA HEPATITIS COLESTASICA POR NPE.

<i>Immaturez del metabolismo de ácidos biliares</i>
<i>Daño hepático por endotoxinas bacterianas o ácidos biliares tóxicos, consecutivo a hiperproliferación bacteriana</i>
Hipoclorhidria
Vaciamiento gástrico lento
Motilidad reducida del intestino delgado
Secreción reducida de hormonas con efectos tróficos y estimulantes de la motilidad
<i>Deficiencias de nutrientes</i>
Taurina
Carnitina
Glutamina
Ácidos grasos esenciales
Oligominerales
<i>Abuso de aminocidos</i>
<i>Válvula de captación entérica</i>
<i>Infección</i>

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

#### CAUSAS DIVERSAS DE HEPATITIS O COLESTASIS NEONATAL

##### *Hepatositosis por medicamentos*

Se han publicado casos de colestasis neonatal después de administrar hidrato de cloral<sup>24</sup>, bromuro de pancuronio<sup>25</sup> y estolato de eritromicina<sup>26</sup>. El fralato de di-2-etilhexil es un elemento encontrado en los catéteres para la oxigenación de la membrana extracorpórea (ECMO) y se ha implicado en la patogenia de la colestasis que se observa en los niños que reciben ECMO. Además, en algunos artículos se ha descrito una hepatitis infantil ocasionada por halotano y fenobarbital.<sup>27</sup>

##### *Isquemia*

El hígado se encuentra mas o menos protegido de las alteraciones hemodinámicas graves, por su irrigación doble, 75% de la cual proviene de la vena porta y el resto de la circulación general a través de la arteria hepática<sup>28</sup>. En circunstancias normales, el oxígeno y los nutrientes en la sangre disminuyen de la región periportal (zona 1) a la pericentral (zona 3). Por tanto, la zona pericentral es más sensible a la hipoxia o isquemia que se produce en el paro cardiorrespiratorio, la insuficiencia cardiaca congestiva, el choque, la asfisia, las convulsiones o la deshidratación grave<sup>29</sup>. Puede haber daño hepático isquémico sin advertir o lograr demostrar un acceso precedente de hipotensión<sup>29</sup>.

La hepatitis isquémica o "choque hepático" se caracteriza por una elevación acentuada de la aminotransferasa dentro de las primeras 24 a 48 hrs. después de la agresión, seguida del restablecimiento de las cifras normales en un período de días o de semanas<sup>30</sup>. La concentración

de aminotransferasa alcanza hasta 10 000 IU/L, pero en el caso típico, la concentración de fosfatasa alcalina es normal. En ocasiones se elevan la creatinofosforasa sérica y la creatinina, indicando lesión hipotensiva de otros órganos. En ocasiones se acompaña de hepatomegalia, ictericia y coagulopatía. El diagnóstico suele hacerse con bases clínicas y bioquímicas. No se recomienda obtener una biopsia hepática, porque puede ocasionar otras complicaciones en los pacientes que se encuentran graves con problemas en varios órganos y sistemas. El pronóstico depende básicamente de la causa subyacente<sup>50</sup>

### Diagnóstico

Los objetivos diagnósticos principales son distinguir entre los trastornos intrahepáticos y extrahepáticos, detectar enfermedades que pueden corregirse y reconocer las complicaciones de la colestasis en las que el tratamiento médico mejora la calidad de la vida y el pronóstico. Por tanto, debe seguir determinados pasos (cuadro 5).

### CUADRO 5. EVALUACIÓN DIAGNÓSTICA DEL NEONATO CON HEPATITIS O COLESTASIS.

#### *Evaluación inicial*

- Historia clínica, exploración física
- Examen del color de las heces
- Fracción de la bilirrubina
- Hemocultivos y urocultivos bacterianos
- Enzimas hepáticas: aminotransferasas, fosfatasa alcalina, 5'-nucleotidasa, glutamiltranspeptidasa gamma.
- Evaluación de la función hepática de síntesis: albúmina sérica, glucosa, amoníaco, colesterol, tiempo de protrombina
- Examen general de orina que abarque las sustancias reductoras

#### *Evaluación secundaria*

- Ultrasonografía
- Serología para hepatitis virales, VIH, infecciones TORCH, VDRL
- Cultivos virales (p. Ej., herpes simple)
- Exploración oftalmológica (coriorretinitis, embriotoxon)
- Medición del fluoruro en el sudor
- Pruebas metabólicas**
- Aminoácidos en orina y suero
- Ácidos orgánicos en orina
- Ácidos biliares en orina, ácidos biliares de ayuno en el suero
- Uridiltransferasa de galactosa-1-fosfato en eritrocitos
- Concentración sérica de antitripsina alfa 1 y del tipo Pi
- Hierro y ferritina en el suero
- Radiografías de huesos largos y cráneo en busca de infecciones congénitas**
- Evaluación de la permeabilidad del árbol biliar extrahepático**
- Canalización duodenal o prueba de bilirrubina en el cordón
- Gammagrafía hepatobiliar
- Colangiografía percutánea o endoscópica
- Biopsia hepática percutánea
- Laparotomía exploradora y colangiografía transoperatoria

TESIS CON  
FALLA DEL ORIGEN

## TESIS CON FALLA DE OPIGEN

Dos de los componentes en la evaluación de la colestasis neonatal son esenciales en un niño, son la historia clínica detallada que comprende los antecedentes heredo-familiares y la evolución prenatal y posnatal y una exploración física minuciosa, buscando anomalías hepáticas y extrahepáticas. Una alimentación deficiente acompañada de vómito muchas veces sugiere un trastorno metabólico, mientras que la presencia de un soplo de estenosis de vasos pulmonares periféricos, unido a anomalías vertebrales y embriotoxon posterior son altamente sugestivas de síndrome de Alagille. Las infecciones congénitas suelen acompañarse de bajo peso al nacer, microcefalia y coriorretinitis.

En ocasiones es útil estudiar las heces. Las evacuaciones acólicas persistentes sugieren obstrucción biliar, pero este dato no es específico de atresia biliar extrahepática, porque también se observa en los enfermos con colestasis intrahepática acentuada.

Aún no se ha encontrado una prueba que permita distinguir de manera confiable entre colestasis intrahepática y extrahepática. La concentración alta de aminotransferasa sugiere daño hepatocelular, mientras que la elevación de fosfatasa alcalina, 5'nucleotidasa o glutamiltranspeptidasa gamma (GGTP) indican lesión u obstrucción biliar. Sin embargo, en algunos trastornos colestásicos la GGTP es reducida o normal. Una función hepática deficiente al nacimiento indica un trastorno que comenzó antes del nacimiento, como una infección o un error congénito del metabolismo.

La ultrasonografía es útil para detectar quistes de colédoco, cálculos biliares, tumoraciones abdominales y ascitis. Otras veces proporciona información sobre el tamaño del hígado y su textura. Cuando no se observa la vesícula biliar en un estudio en ayuno significa que quizá existe atresia biliar. La gammagrafía hepatobiliar es útil para distinguir una obstrucción extrahepática de la colestasis intrahepática. Para aumentar la secreción biliar se administra fenobarbital durante cinco días antes de la prueba, a razón de 3 a 5 mg/kg de peso/día. En los trastornos intrahepáticos, la captación del marcador se retrasa por disfunción hepatocelular, pero finalmente se observa excreción en el intestino. En la atresia biliar, la captación del marcador suele ser rápida, pero no se excreta incluso en las imágenes prolongadas. No obstante, puesto que la excreción biliar de la sustancia radiactiva no siempre se detecta en los casos de colestasis intrahepática acentuada, algunos médicos consideran que esta prueba no es útil.

El método más confiable para definir el diagnóstico en la colestasis neonatal es el examen histológico del hígado. Se calcula que la interpretación realizada por un patólogo experimentado proporciona el diagnóstico correcto en cerca de 95% de los casos<sup>31</sup>, aunque algunas enfermedades, como la atresia biliar extrahepática o la deficiencia de antripsina alfa-1 no manifiestan cambios histológicos característicos al principio de su evolución. Otros métodos para evaluar la permeabilidad del árbol biliar extrahepático, como el sondeo duodenal, las pruebas con cuerda y la colangiografía percutánea o endoscópica, poseen cierta utilidad en determinadas circunstancias clínicas. En pacientes en quienes los datos clínicos, bioquímicos e histológicos apoyan el diagnóstico de atresia biliar no se debe de retrasar la laparotomía exploradora con colangiografía transoperatoria. Si se excluye la posibilidad de obstrucción extrahepática, se debe realizar una biopsia hepática en cuña.

Se han propuesto varios algoritmos diagnósticos para seleccionar a los lactantes que son candidatos quirúrgicos. Alagille, en una serie de 288 lactantes con colestasis, utilizó datos clínicos, bioquímicos e histológicos para distinguir a la colestasis intrahepática de la extrahepática<sup>32</sup>. Encontró que las características que acompañan con más frecuencia a la colestasis intrahepática son el bajo peso al nacer (promedio de 2700 contra 3200 g); el sexo masculino; la presencia de anomalías congénitas; el inicio tardío de evacuaciones acólicas (promedio de 30 contra 16 días) y las evacuaciones pigmentadas dentro de los primeros 10 días



del ingreso (79 contra 26%). Los lactantes con colestasis extrahepática mostraron una mayor frecuencia de hepatomegalia (87 contra 53%) y datos histológicos de fibrosis portal (94 contra 47%) y proliferación de los conductos biliares (86 contra 30%).

Algunas de las manifestaciones histológicas de la lesión hepática al comienzo de la vida muchas veces no se observan en los sujetos de más edad. Por ejemplo, la transformación de los hepatocitos en células gigantes ocurre con frecuencia en los lactantes con colestasis y puede observarse en cualquier forma de lesión hepática neonatal. Pero es más frecuente y más grave en las formas intrahepáticas de la colestasis (hepatitis neonatal o escasez de conductos biliares intrahepáticos). Las manifestaciones histológicas y clínicas que se piensa que existen tanto en los recién nacidos con hepatitis neonatal como en los que tienen atresia biliar extrahepática han llevado a sugerir que estas dos enfermedades son manifestaciones de un solo proceso de fondo, donde un primer insulto no conocido provocaría inflamación de las células hepáticas o de las células de los conductillos biliares. Si la enfermedad afecta predominantemente al epitelio de los conductos

Puede producirse una colangitis que conduciría a una esclerosis y estrechamiento progresivo del árbol biliar, y cuya última fase sería su obliteración completa (atresia biliar extrahepática). Por otro lado, la lesión de las células hepáticas puede manifestarse por el cuadro clínico e histológico de la hepatitis neonatal. Esta manera de concebir los hechos, no lo justifica por completo, pero permite una explicación de casos bien estudiados donde hubo una inesperada evolución posnatal del proceso patológico; por ejemplo, en los lactantes que inicialmente se consideró que padecían una hepatitis neonatal, con un sistema biliar permeable en la colangiografía, se demostró posteriormente que tenían una atresia de las vías biliares extrahepáticas.

Las alteraciones funcionales en la producción del flujo biliar pueden desempeñar también un papel en la colestasis neonatal. El flujo biliar depende directamente de la excreción eficaz por el hígado de los ácidos biliares. En el periodo de relativa ineficacia de la célula hepática para el transporte y metabolismo de los ácidos biliares que existe al comienzo de la vida, una lesión hepática de escasa intensidad disminuye más el flujo biliar y provoca la formación anormal de ácidos biliares anormales; el deterioro selectivo de un solo paso en la serie de acontecimientos que intervienen en la excreción hepática, puede desembocar en la expresión completa de un síndrome colestásico. Un pequeño número de síndromes colestásicos son de carácter familiar; por ejemplo, la enfermedad de Byler y la colestasis recidivante benigna están probablemente relacionadas con el deterioro del metabolismo de los ácidos biliares o de su transporte por la membrana. En los lactantes con colestasis intrahepática se han encontrado defectos específicos en la síntesis de ácidos biliares, y lo mismo ha ocurrido en el síndrome de Zellweger. Hay una forma grave de colestasis familiar que va acompañada de hemocromatosis neonatal y de una anomalía de las proteínas contráctiles que forman parte del citoesqueleto del hepatocito.

TESIS CON  
FALJA DE BLEN

## JUSTIFICACIÓN

Se ha observado que la colestasis neonatal es causa frecuente de morbilidad en las salas de cuidados neonatales y, en general, en salas de hospitalización del servicio de Pediatría en el Hospital General de México, sin embargo hasta el momento no contamos con estudios que nos muestren estadísticamente la incidencia, etiología y factores predisponentes de dicha patología. Es necesario conocer lo anteriormente mencionado dado que, en los pacientes que cuenten con factores de riesgo, podríamos plantear un protocolo de estudio, permitiendo una detección temprana, completa y oportuna.

## OBJETIVOS

- \* Conocer la frecuencia de colestasis neonatal en el servicio de Pediatría del H.G.M.
- \* Saber los principales factores asociados al síndrome colestásico en la etapa neonatal en pacientes del HGM.
- \* Conocer los estudios realizados en el abordaje diagnóstico del neonato con colestasis neonatal.

## DISEÑO DEL ESTUDIO

Es un estudio observacional longitudinal retroactivo llevado a cabo en el servicio de Pediatría del Hospital General de México entre enero del 2001 a Enero del 2002; se incluyeron pacientes que nacieron en la Institución y que se ingresaron a salas de cuidados neonatales con diversos diagnósticos, y durante su estancia desarrollaron colestasis.

## MATERIAL Y METODOS

Los datos se recabaron en una hoja de recolección de datos, en donde se anotaron número de expediente, sexo, fecha de nacimiento, Apgar, Capurro, peso al nacimiento (considerándolo bajo, adecuado o elevado según edad gestacional), número de días de ayuno, uso de NPT, fecha de inicio y duración de la misma, aporte máximo de proteínas y lípidos; presencia de sepsis, alteración de TGO, TGP, DHA, gammaglutamiltransferasa, perfil viral hepático, TORCH, USG y gammagrafía de hígado y vías biliares, toma de biopsia, realización de colangiografía transquirúrgica y diagnóstico final.

Se consideró como sepsis presencia de infección bacteriana diseminada, con sintomatología clínica antes de las cuatro semanas de vida post-natal y por lo menos con un hemocultivo positivo tomado de vena periférica.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

**Criterios de inclusión y exclusión**

Se tomaron los datos de la libreta de ingresos de los servicios de UGIN, Urgencias y Cúnero Patológico, y expedientes clínicos, teniendo los siguientes criterios de inclusión y exclusión:

**a) *Inclusión:***

Neonatos nacidos en la Unidad de GinecoObstetricia del HGM con diversas patologías que requirieron vigilancia y manejo en salas de cuidados neonatales.

Neonatos ingresados al servicio de UGIN, Urgencias o Cúnero Patológico con diversos diagnósticos y que durante su estancia desarrollaron colestasis. Para los fines de este estudio, se consideró colestasis como la fracción mayor de 20% de la concentración de bilirrubina total alta o una concentración de bilirrubina conjugada mayor de 2 mg/100 ml de bilirrubina directa.).

**b) *Exclusión***

Neonatos que no desarrollaron colestasis durante su estancia hospitalaria.

Pacientes que no contaron con estudios de laboratorio para corroborar colestasis.

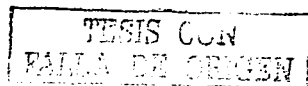
Neonatos con colestasis que no nacieron en la Unidad de GinecoObstetricia.

Pacientes que no contaron con expedientes completos.

**VARIABLES POR ANALIZAR**

*Variable Independiente o de interés primario:* Presencia de colestasis en neonatos.

*Variable dependiente o sustituta a la de interés primario:* Frecuencia y factores asociados a colestasis neonatal.



## RESULTADOS

Durante el período de estudio de enero de 2001 a enero del 2002, hubo un total de 8361 nacimientos, siendo de ellos 8100 recién nacidos vivos; de este grupo, se ingresaron a áreas de cuidados neonatales 1,634 pacientes por diversas patologías, de los cuales se revisaron los expedientes encontrándose 54 casos que desarrollaron colestasis neonatal. En la población estudiada, 34 (63%) pacientes correspondieron al sexo masculino y 20 (37%) (*Ver Anexo gráfica 1*).

La edad gestacional de los pacientes incluidos a su nacimiento abarcó desde 28 hasta 40.2 SDG, con una media de 33.4 SDG; dentro del grupo, se incluyeron 45 (83%) neonatos pretérmino y 9 (17%) de término; su peso al nacimiento abarcó desde un mínimo de 1,100grs., con un máximo de 3,280 grs., un promedio de 1813 grs., encontrándose en 34 (63%) de ellos peso adecuado a su edad gestacional y 20 (37%) con peso menor de la percentila 10. (*Ver Anexo tabla 1*).

La colestasis se presentó en promedio a los 14 días de vida, teniendo un inicio tan temprano como al primer día de vida y el más tardío a los 52 días, con promedio de 14 días. Entre las alteraciones encontradas en las PFT, se observó que las bilirrubinas totales reportadas fueron de 50.6 como máxima y 2.6 la mínima, con promedio de 14.6; la bilirrubina directa tuvo un valor promedio de 9.4mg/dl, 1.2mg/dl como mínima y 35.9mg/dl como máxima. Los niveles de aspartato aminotransferasas (TGO, TGP) se encontraron alterados en 39 (72%) de nuestros pacientes, teniendo como cifras máximas 1,228 y 898, mínimas 10 y 4.8 y un promedio de 131 y 57 para TGO y TGP, respectivamente. Las pruebas de coagulación estuvieron alteradas en 38 (70%) de los neonatos; en 11 (20%) pacientes se realizaron niveles de colesterol, encontrándose éste alterado sólo en 3 (27%) (*Ver Anexo, tabla 2*).

En 17 (31.5%) pacientes se realizó TORCH, encontrándose un caso (5.4%) con citomegalovirus, adjudicando a este agente la causa de colestasis. De los 54 pacientes estudiados, 34 (63%) desarrollaron cultivos positivos, encontrándose entre los gérmenes más frecuentes *Enterobacter cloacae* en 20 (37%) pacientes, *Staph. Epidermidis* en 8 (15%), *Staph aureus* 2 (3.6%), *Staph. Hominis* 2 (3.6%), *Klebsiella pneumoniae* 2 (3.6%) (*Ver Anexo gráfica 2*).

De los estudios de gabinete auxiliares en el diagnóstico, se encontró que se realizó USG de hígado y vías biliares a 6 (11%), gammagrafía a 3 (5.5%), toma de biopsia a 2 (4%) y colangiografía transquirúrgica a 2 (4%) (*Ver Anexo, Tabla 3*).

Finalmente, se encontraron en la población estudiada 1(1.9%) paciente con atresia de vías biliares, 1 (1.9%) caso con citomegalovirus, 48 (89%) casos de colestasis multifactorial, 1 (1.9%) paciente con hipoplasia de vías biliares, 1 (1.9%) paciente con obstrucción parcial de vías biliares y 2 (3.6%) casos de síndrome de Alagille (*Ver Anexo, Gráfica 3*).

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## DISCUSION

En el presente trabajo nosotros encontramos que la frecuencia de colestasis neonatal fue de 6.6 por cada 1000 nacidos vivos, en comparación con reportes previos de la literatura por Fischler et al<sup>33</sup> de 1988-1997 en el norte de Suiza y, M.C. Dick en 1985 en el sur de Inglaterra, quienes han reportado 1 caso en 2500-5000 nacidos vivos.

De nuestros pacientes 34 (63%) fueron del sexo masculino, 20 (37%) femeninos, con edad promedio de 33.4 semanas de gestación; 45 (83%) prematuros, 9 (17%) a término; el promedio de peso al nacimiento fue de 1813 grs., con un rango de 1100 - 3280 grs.; de ellos, 20 (37 %) tuvieron peso bajo para su edad gestacional y, 34 (63%) peso adecuado. De acuerdo a lo reportado en el estudio de Jacquemin<sup>34</sup> realizado en el Hospital de Bicêtre, Francia, entre 1975 y 1996, la colestasis predominó en el sexo masculino con una relación 2:1, con un promedio de edad gestacional de 37 semanas y peso promedio al nacimiento de 2705 (rango 700 a 4800 grs.); 33% tuvieron peso bajo para su edad gestacional con peso menor a la percentila 10; asimismo, encontraron asociados factores probablemente responsables de estrés crónico o perinatal en 88% de sus pacientes, tales como retardo en el crecimiento intrauterino (33%), preeclampsia materna con hipertensión arterial sistémica (10%), hydrops fetalis (1%), eritroblastosis fetal (1%), hidramnios (1%), anemia materna (1%), calcificaciones placentarias o abruptio placentar (2%), asfixia perinatal (6.5%), dificultad respiratoria (27%), apnea (2.8%) o enterocolitis necrotizante (4.3%), hipoglucemia (19.8%), hipotermia (6.2%), hemorragia fetomaterna (2%), hipotonía (3%), convulsiones (2%), infección bacteriana (5.4%), nutrición parenteral (17%). De los factores mencionados previamente, en nuestro estudio únicamente se buscó la presencia de sepsis y uso de NPT como principales factores asociados al desarrollo de colestasis, incluyendo ayuno prolongado. Respecto al uso de NPT, encontramos que 42 (78%) de nuestros pacientes se utilizó NPT, teniendo ésta una duración promedio de 14.6%, máxima de 55 días; la concentración máxima de lípidos y proteínas fue de 3 g/kg-día. En el estudio realizado por Prabha et al<sup>35</sup> en The Mount Sinai Hospital en 1984, las cifras promedio al nacimiento de los pacientes en quienes se utilizó NPT y desarrollaron colestasis fueron: peso al nacimiento 1043 g., edad gestacional 29.6 semanas, uso de NPT en días 51.6 días de inicio de colestasis con duración promedio de NPT de 31.5 días.

Nosotros encontramos la edad promedio de presentación de colestasis, fue de 14 días, siendo la edad menor de presentación el primer día de vida y la máxima de 52 días; en el estudio de Fischler<sup>33</sup> se reporta que un 23% de los 85 pacientes estudiados desarrollaron colestasis en las primeras 2 semanas de vida, 14% después de éste tiempo y en 62% no se determinó su inicio.

Se encontró que 63% de los pacientes presentaron sepsis en algún momento durante su estancia hospitalaria y se presentó en el tiempo que se desarrolló la colestasis, los principales gérmenes asociados fueron Staph. Aureus 2 (3.6%), Staph. Epidermidis 8 (15%), Enterobacter cloacae 20 (37 %), Staph. Hominis 2 (3.6 %), klebsiella 2 (3.6 %). En un reporte de Catherine Mews y Frank R. Sinatra<sup>36</sup> de Junio de 1994 de el Hospital Pediátrico de Los Angeles, California, se encontró reportada colestasis en más de 10% de niños quienes cursaron con

LEON GARCIA  
FALLA DE ORIGEN

sepsis bacteriana, siendo los gram negativos los gérmenes asociados a ésta, particularmente E. Coli, frecuentemente implicada. Infecciones congénitas como toxoplasmosis, sífilis, rubéola, citomegalovirus y herpes virus pueden presentarse con ictericia en el periodo neonatal. En el estudio de Raman Shamir et al<sup>17</sup> llevado a cabo en UGIN del Centro Médico Schneider en Israel de 1993 a 1998, se demuestra que las bacterias gram-negativas se encuentran asociadas con colestasis, (Klebsiella pneumoniae, Escherichia coli y Enterobacter spp.), mientras que Staphylococo y P. Aeruginosa no lo fueron; ellos sugieren que la colestasis es causada por la inhibición del transporte de las sales biliares inducida por endotoxinas, siendo la anomalía más importante la alteración de enzimas hepáticas, principalmente en prematuros; estos niños, tienen una significativa elevación de la bilirrubina conjugada junto con incremento de la fosfatasa alcalina. La concentración de bilirrubina conjugada fue menor de 1 mg/dl durante la sepsis en 24% de los niños; ello sugiere que en niños prematuros con daño hepático, el daño hepatocelular es más prominente que el efecto colestático. En nuestro estudio, se encontró una BT máxima de 50mg-dl, con promedio de 14.6mg/dl, no teniendo datos de valores de fosfatasa alcalina; asimismo, nos encontramos que un 39% de los pacientes en nuestra serie tuvieron alteraciones en PFI (TGO, TGP) y, 70% en pruebas de coagulación.

El ayuno se tuvo en 92% de nuestros pacientes, considerándose ayuno prolongado a aquél con duración mayor de 24 hrs., encontrándose duración máxima de 40 días, promedio 9 días. Nosotros lo consideramos factor de riesgo ya que provoca disminución de la circulación enterohepática con estasis y disminución del flujo biliar que puede acentuar la colestasis cuando ésta se asocia a otros factores de riesgo.

En cuanto a los estudios de gabinete, en nuestra población hubo un gran porcentaje de pacientes quienes no contaron con dichos estudios (USG, gammagrafía, colangiografía y biopsia) debido a que en la Institución no se cuenta con las posibilidades de realizarlos en la gran mayoría de los pacientes dada la falta de infraestructura, así como por la falta de recursos económicos del familiar en el pago para la realización de los mismos.

De acuerdo a todo lo anteriormente mencionado, observamos que, todos los factores de riesgo aquí mencionados conllevan a un proceso común, el cual inicia con una inflamación o proceso infeccioso que ocasiona hepatitis, resultando ésta de una combinación de factores que incluyen: inmadurez de la secreción biliar incrementada por prematuridad, isquemia-hipoxia aguda o crónica del hígado como resultado de retraso en el crecimiento intrauterino, estrés agudo perinatal o enfermedad pulmonar, daño hepático causado por sepsis perinatal o posnatal y-o, disminución del flujo biliar.

De este estudio, podemos sacar a conclusión que la mayor frecuencia observada de colestasis neonatal en nuestra población, se debe probablemente a que existe una mayor tasa de natalidad en comparación con las series previamente comparadas, misma que es bien sabida de países subdesarrollados (como el nuestro) mismo que, aunado a la baja escolaridad de la población, menor infraestructura en las Instituciones de salud, mayor frecuencia de anemia y desnutrición materna, originarán mayores índices de sepsis y factores adyuvantes en el desarrollo de la colestasis neonatal, los cuales ya han sido referidos en el presente trabajo. En nuestra Institución hemos podido observar con la realización de este trabajo, que no existe un protocolo de abordaje diagnóstico adecuado para la detección, abordaje y manejo oportuno de pacientes que desarrollan colestasis neonatal, pudiendo con el ayudar a prevenir o intervenir de forma oportuna las complicaciones que conlleva dicha patología.

Es por lo anteriormente mencionado que sugerimos un protocolo de estudio a realizar en todo niño que curse con colestasis neonatal:

1988 U.S.  
FALLA DE ORIGEN

**PROTOCOLO DE ESTUDIO SUGERIDO EN EL ABORDAJE DE PACIENTES  
CON COLESTASIS NEONATAL**

---

**LABORATORIO**

Biometría hemática con diferencial  
Pruebas de función hepática que incluya total de bilirrubinas, bilirrubina indirecta y directa, niveles de transaminasas (TGO, TGO, GGTP), fosfatasa alcalina.  
Tiempo de coagulación  
ECG para detección de glucosuria.  
Realización de cultivos: hemocultivo, urocultivo y cultivo de todas las secreciones rescatables.  
Electrolitos en sudor, y orina.  
Tamiz metabólico en orina  
Perfil viral hepático  
TORCH  
Electroforesis de proteínas  
Perfil tiroideo  
Labstix en evacuaciones  
Clinitest

**GABINETE**

Radiografía simple de abdomen  
Radiografía de columna vertebral  
USG de hígado y vías biliares  
Doppler  
Gammagrama de vías biliares  
Exploración quirúrgica  
Colangiografía transquirúrgica  
Biopsia hepática

---

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

## CONCLUSIONES

De acuerdo a lo encontrado en el presente estudio, podemos concluir que la frecuencia de colestasis neonatal en el servicio de Pediatría del Hospital General de México fue de 6.6 casos por cada 1000 recién nacidos vivos.

Dentro de los principales factores de riesgo encontrados fueron la presencia de ayuno de más de 24 hrs., uso de NPT por más de 4 semanas, la presencia de sepsis y la prematurez.

Los estudios de diagnósticos realizados en estos pacientes fueron muy escasos, contándose en la mayoría de los casos únicamente con detección de bilirrubinas séricas y pruebas de función hepática, sin embargo, de ellas, en pocas ocasiones se alcanzó a tener controles posteriores para valorar el comportamiento de las mismas durante la evolución del paciente.

En cuanto a los estudios de gabinete, observamos que en una gran proporción de pacientes no se llevó a cabo siquiera un USG de hígado y vías biliares, siendo éste el método diagnóstico no invasivo del cual podemos tener fácil acceso, ayudándonos a una mejor orientación de la patología.

Es por lo anteriormente comentado que nosotros proponemos un protocolo de estudio que ayude a una mejor evaluación diagnóstica del paciente con colestasis neonatal, previniendo con ello las complicaciones que dicha patología ocasiona al no ser manejada de forma oportuna y adecuada. Asimismo, nos ayudará a conocer las etiologías más frecuentes del padecimiento en estudio, y nos orientará a realizar un enfoque más amplio del paciente quien curse con colestasis neonatal o que cuente con factores de riesgo para un potencial desarrollo de dicha patología.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



## BIBLIOGRAFIA

YESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

1. Polley JR. Syndromes of neonatal cholestasis. In: Gracey M, Burke V, eds. *Pediatric Gastroenterology and Hepatology*, 3rd Edn. Boston: Blackwell Scientific Publications, 1993: 566-93.
2. Kasai M: Treatment of biliary atresia with especial reference to hepatic porto-enterostomy and its modifications. *Prog Pediatr Surg* 1974;6:5-52.
3. *Acta Pediatr* 90: 171-8. 2001.
4. Hübshel JF, Wehmueller MD, Wilbur AC: Chylus ascites: CT and ultrasound appearance. *Abdom Imaging* 1995; 20:138 - 140.
5. Runyon BA: Care of patients with ascites. *N England J Med* 1994; 330:337-342.
6. Balistreri WF: Fetal and neonatal bile acid synthesis and metabolism: clinical implications. *J. Inheret Metab Dis* 1991;14:459-477.
7. Ohto H, Tan H H, Kawana T, et al: Intrauterine transmission of hepatitis B virus is closely related to placental leakage. *J Med Virol* 1987; 21: 1-6.
8. Bernstein J, Brown AK: sepsis and jaundice in early infancy. *Pediatrics* 1962; 29: 873 - 882.
9. Watkins JB, Sunaryo FP, Berezin SI: Hepatic manifestations of congenital and perinatal disease. *Clin Perinatol* 1981;8: 467-480.
10. Urieli R, Abernathy CO, Zimmerman HJ: Cholestatic effects of *Escherichia coli* endotoxin on the isolated perfused rat liver. *Gastroenterology* 1976;70: 248-253.
11. Quigley EMM, Morsh MN: Hepatobiliary complications of total parenteral nutrition. *Gastroenterology* 1993; 104: 286-301.
12. Postuma R, Trevenen CJ: Liver disease in infants receiving total parenteral nutrition. *Gastroenterology* 1993; 104: 286 - 301.
13. Bell RL, Ferry GD, Smith EG, et al: Total parenteral nutrition related cholestasis in the infant. *JPNEN J Parenter Enteral Nutr* 1986; 10: 356 -359.
14. Beale BF, Nelson RM, Bucciarelli RL, et al: Intrahepatic cholestasis associated with parenteral nutrition in premature infants. *Pediatrics* 1979;64: 342-347.
15. Vileisis RA, Inwood RJ, Hunt CE: Prospective control study of parenteral nutrition-associated cholestatic jaundice: effect of protein intake. *J Pediatr* 1980;96: 893-897.
16. Clarke PJ, Ball MJ, Kettlewell MGW: Liver function test in patients receiving total parenteral nutrition. *JPNEN J Parenter Enteral Nutr* 1991;15: 54-59.
17. Whittington PF: Cholestasis associated with total parenteral nutrition in infants. *Hepatology* 1985;5: 693-696.
18. DASM BB, Halpern TC: Serial liver biopsies in parenteral nutrition-associated cholestasis of early infancy. *Gastroenterology* 1981;81: 136-144.
19. Balistreri WF, Bore KE: Hepatobiliary consequences of parenteral hyperalimentation. *Prog Liver Dis* 1999;9: 567-600.
20. Whittington PF, Black DD: Cholelithiasis in premature infants treated with pre-enteral nutrition and formulae. *J Pediatr* 1990;97: 647-649.
21. Bernstein J, Chang CH Brough AJ et al: Conjugated hyperbilirubinemia in infancy associated with parenteral alimentation. *J Pediatr* 1977;90: 361-367.
22. Dosi PC, Raut AJ, Chellah BP, et al: Perinatal factors underlying neonatal cholestasis. *J Pediatr* 1985;106: 471-474.
23. Lambert GH, Muraskas J, Anderson CL, et al: Direct hyperbilirubinemia associated with clonal hydrate administration in the newborn. *Pediatrics* 1990;86: 277-281.
24. Freeman J, Lesko SM, Mitchell AA, et al: Hyperbilirubinemia following exposure to pancuronium bromide in newborns. *Devel Pharmacol Therapeut* 1990; 14:209-215.
25. Krowchuk D, Seashore JE: Complete biliary obstruction due to erythromycin estolate administration an infant. *Pediatrics* 1979;64: 956-958.
26. Roberts F. V. Drug induced liver disease in children. In Suchy F (ed): *Liver Disease in Children*. St Louis, Mosby, 1994, pp 523-549.

- <sup>28</sup> LATTI WW, Greenwall CV: Conceptual review of the hepatic vasculature. *Hepatology* 1987;7: 953-963.
- <sup>29</sup> Kanel GC, UCCLE A, Kaplan MM: A distinctive perivenular hepatic lesion associated with liver failure. *Am J Clin Pathol* 1980; 73: 235-239.
- <sup>30</sup> Rawson JS, Achord JL: Shock liver. *South Med J* 1985;78: 1421-1425.
- <sup>31</sup> Garland JS, Werbin SL, Rice TB: Ischemic hepatitis in children: diagnosis and clinical course. *Crit Care Med* 1988;16: 1209-1212.
- <sup>32</sup> Ferry DG, Selby AJ, Udall J, et al: Guide to early diagnosis of biliary obstruction in infancy: review of 143 cases. *Clin Pediatr (Phila)* 1985; 24:305-311.
- <sup>33</sup> Alagille D: Cholestasis in the first three months of life. *Prog Liver Dis* 1979;16: 471-485.
- <sup>34</sup> Fischler B, et al: Clinical aspects on neonatal cholestasis based on observation at a Swedish tertiary referral centre. *Acta Paed*;90: 171-8.
- <sup>35</sup> Jacquemin, Emmanuel et al: Transient neonatal cholestasis: Origin and outcome. *J Pediatrics*133;4: 563-567.
- <sup>36</sup> Prabha C., Dosi et al: Perinatal factors underlying neonatal cholestasis: Clinical and laboratory observations *J Pediatrics* 106;3: 471-474.
- <sup>37</sup> Mews, Catherine and Frank R. Sinatra: Cholestasis in Infancy *Pediatrics* 15:6, 1994, 233-240.
- <sup>38</sup> Shamir, Raanan et al : Liver enzyme abnormalities in Gram-negative bacteremia of premature infants *Pediatr Infect Dis J*, 2000;19: 495-8.
- 

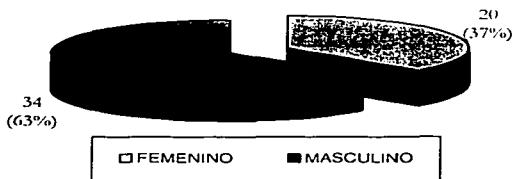
TESIS CON  
FALLA DE CONTEN

ESTA TESIS NO SARA  
DE LA DISAGTESIA

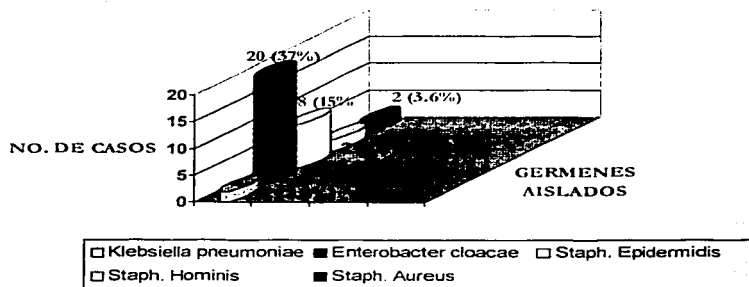
**ANEXO 1**

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## GRAFICAS

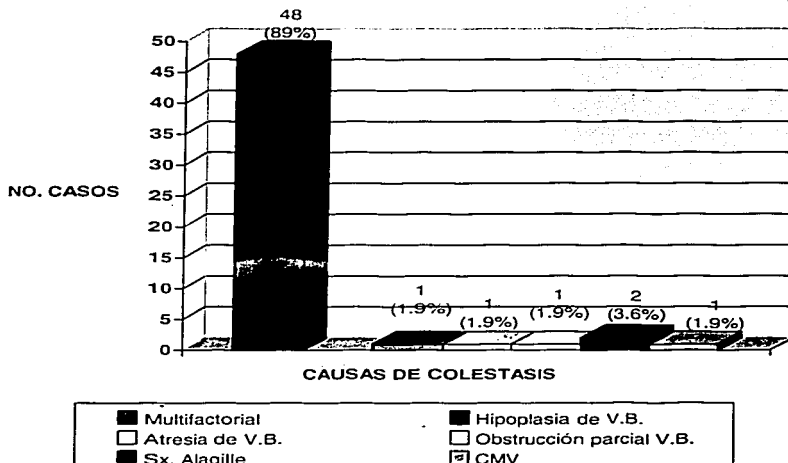
GRAFICA 1. COLESTASIS NEONATAL  
POR SEXOTESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

GRAFICA 2. GERMENES ENCONTRADOS EN PACIENTES CON COLESTASIS NEONATAL



TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

GRAFICO 3. CAUSAS DE COLESTASIS NEONATAL



TESIS CON  
FALLA DE CUBRIR

## TABLAS

TABLA 1. CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN ESTUDIADA

	Media	Máxima	Mínima	Pretérmino	Término	Adecuado	Bajo
Edad Gestacional	33.4 SDG	40.2 SDG	28 SDG	45 (83%)	9 (17%)		
Peso al nacimiento	1,830 grs.	3,280 grs.	1,100 grs.			34 (63%)	20 (37%)

TABLA 2. ESTUDIOS DE LABORATORIO

	Promedio	Valor mínimo	Valor máximo
Bilirrubinas Totales	14.3	2.6	50.6
Bilirrubinas Directas	9.2	2	35.9
TGO	131	10	1228
TGP	57	4.8	898

TABLA 3. ESTUDIOS DE GABINETE

	Sí		No	
	No. casos	(%)	No. casos	(%)
USG hígado y VB	6	11	48	89
Gammagrafia	3	5	51	95
Biopsia	2	4	52	96
Colangiografía	2	4	52	94

TABLA 4. FACTORES DE RIESGO ENCONTRADOS

	Sí		No	
	Casos	(%)	Casos	(%)
Ayuno	50	(93)	4	(7)
Uso de NPT	42	(78)	12	(22)
Sepsis	34	(63)	20	(37)

IMPRESO CON  
PALLA DE ORO