



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UMAE HOSPITAL DE PEDIATRÍA
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

**TESIS PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN
GASTROENTEROLOGÍA Y NUTRICIÓN PEDIÁTRICA**

***FACTORES PRONÓSTICOS RELACIONADOS
CON LA MORTALIDAD DE NIÑOS CON
COLESTASIS NEONATAL***

TESISTA: Dra. Sindy Ledesma Ramírez

TUTOR: Dra. Judith Flores Calderón
Departamento de Gastroenterología

Asesor

Metodológico: Dr. Miguel Ángel Villasís Kever
Unidad de Investigación en Epidemiología Clínica

Co-TUTOR: Dr. Segundo Morán Villota
Laboratorio de Investigación Gastroenterología

AGOSTO 2009



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

INDICE

PORTADA

ÍNDICE

RESUMEN

ANTECEDENTES

JUSTIFICACIÓN

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

OBJETIVOS

HIPÓTESIS

MATERIAL Y MÉTODOS

RESULTADOS

DISCUSIÓN

CONCLUSIONES

BIBLIOGRAFÍA

ANEXO

RESUMEN

Factores pronósticos relacionados con la mortalidad de niños con colestasis neonatal.

Antecedentes. En los últimos años las enfermedades colestásicas progresivas que se manifiestan en el período neonatal se han caracterizado mejor, lo que ha permitido reconocerlas con más precisión; sin embargo, su evolución y pronóstico no se conocen con exactitud y continúan siendo, junto con la AVB, causa frecuente de trasplante hepático en Pediatría. Las enfermedades colestásicas neonatales son causa frecuente de consulta en los servicios de Gastroenterología Pediátrica en nuestro país, aún y cuando se realice un reconocimiento temprano de la colestasis neonatal y un tratamiento oportuno quirúrgico en casos de AVB, estas entidades siguen ocasionando elevadas tasas de mortalidad. El análisis de la descripción del curso clínico de los niños con AVB y HNI, así como la identificación de los factores pronósticos nos podrá orientar hacia la mejora de la calidad de la atención y, posiblemente, implementar intervenciones en otros niveles de atención para mejorar la sobrevida de estos pacientes.

Objetivo. Describir el curso clínico durante los dos primeros años de los niños con colestasis neonatal, tanto por AVB como por HNI e identificar los factores pronóstico relacionados con la mortalidad de los niños con colestasis neonatal, tanto por AVB como por HNI.

Material y métodos.

Se realizó un estudio de cohorte retrospectivo longitudinal en donde se incluyeron pacientes con diagnóstico de colestasis definida como bilirrubina conjugada mayor del 20% del total o mayor o igual a 2 mg/dL, con peso mayor a 1500 gr, menores de 6 meses de edad. Para la descripción del curso clínico se obtuvieron los datos clínicos y bioquímicos desde el momento del diagnóstico hasta la última evaluación (seguimiento a 2 años). Las variables a estudiar fueron: diagnóstico etiológico, edad al diagnóstico, portoenteroanastomosis (Kasai), grado de severidad de la enfermedad hepática evaluada mediante las escalas de CHILD y PELD, complicaciones y tratamiento durante la evolución. En todos los casos se obtuvo un evento final que fue catalogado como paciente vivo, fallecido, pérdida o abandono del seguimiento y sometido a trasplante hepático. Las variables clínicas y bioquímicas se correlacionaron con el evento final para conocer el pronóstico.

Análisis: Descriptivo: Mediante medidas de tendencia central y de dispersión, frecuencias simples y porcentajes. Las variables cualitativas de los grupos (vivos o muertos) se compararon con Chi-cuadrada o prueba exacta de Fisher. Las variables cuantitativas con U-Mann Whitney o prueba de T, de acuerdo con el tipo de distribución. Se realizarán curvas de sobrevida tipo Kaplan-Meir.

Resultados: Se incluyeron 64 niños con colestasis neonatal que acudieron al Departamento de Gastroenterología durante los últimos 4 años; 53% correspondieron a AVB y 47% a hepatitis neonatal. Los casos con AVB la edad al diagnóstico fue de 13 semanas (± 6.09 DE), se les realizó cirugía de Kasai a 27/30. Un 44% fueron operados a <10 semanas de vida y se obtuvo drenaje biliar en 50% (6/12), a diferencia de un 15% (2/13) niños en quienes se operó a > 10 semanas de vida, en estos últimos el grado de severidad de la enfermedad evaluado por PELD y CHILD fue mayor. Fueron trasplantados

2/34. Fallecieron 5 operados a >10 semanas y todos los no operados antes de los 12 meses de edad. Hubo 30 casos de HNI con edad al diagnóstico de 11 semanas de vida (± 11.14 DE). Tuvieron hepatitis transitoria (63%) 19/30 casos, alrededor de los 6 meses desaparecieron los síntomas y los niveles de BT fueron < 2mg/dL . En los 11 casos restantes ninguno tuvo mejoría clínica ni bioquímica, tuvieron un PELD promedio de 22 desde el diagnóstico, 73% (8/11) a los 6 meses del seguimiento continuaban con una BT promedio de 19 mg/dl. Fallecieron 20% (13/64) y sólo un 3% (2/64) recibió trasplante hepático. Los factores de mal pronóstico para AVB fueron: edad > 10 semanas al momento de la cirugía de Kasai, el nivel de BT >6 mg/dl a los 3 meses posterior al Kasai y las complicaciones derivadas de la cirrosis biliar.

En HNI un curso progresivo está en relación a factores tales como la presencia de prurito en los primeros 3 meses del diagnóstico, así como una BT >10 mg/dl y un PELD >10 al ingreso.

Conclusiones. El factor más importante de sobrevida en AVB es un diagnóstico y manejo quirúrgico antes de 10 semanas de vida. Un 37% de las HNI progresan y requieren de trasplante hepático. El reconocimiento temprano de factores de riesgo como prurito, BT >10 mg/dl y PELD >10 al ingreso permitirían detectar a tiempo casos de colestasis neonatal progresiva e iniciar un tratamiento adecuado sobre todo nutricional así como la vigilancia de complicaciones por cirrosis biliar.

ANTECEDENTES

El síndrome de colestasis neonatal está constituido por un grupo de enfermedades que afectan el hígado y la vía biliar durante los primeros tres meses de vida. Se calcula que el síndrome colestásico se presenta entre 1 a 2500 recién nacidos vivos; las causas que lo originan con mayor frecuencia son la atresia de vías biliares (AVB) y la hepatitis neonatal idiopática (HNI), además de trastornos de tipo metabólico, genético e infeccioso. La etiología de la AVB y HNI no se conoce con precisión, se ha considerado que puede ser secundario a diferentes agresiones causadas por virus, alteraciones inmunológicas, metabólicas o vasculares que afectan el desarrollo o maduración de la vía biliar en el caso de la AVB, o bien, que causan inflamación del hígado en la HNI. (1)

Atresia de vías biliares

La AVB ocurre aproximadamente desde 1 a 3,000 hasta 18,000 nacidos vivos; se caracteriza por la presencia de una obliteración fibrótica del árbol biliar durante los primeros tres meses de vida que involucra todo o parte del sistema biliar extrahepático, que incluso puede afectar la vía biliar intrahepática. (2)

El mecanismo de obliteración no se ha establecido claramente; se ha considerado que es el resultado de diferentes agresiones a la vía biliar en la etapa perinatal. Aproximadamente del 10 al 20% de los casos se acompañan de otra anomalía congénita, sugiriendo un defecto en el desarrollo de los conductos biliares (3); mientras que de un 8 al 12% se presenta como parte de síndrome de poliesplenia (poliesplenia, hígado en la línea media, vena cava inferior interrumpida, situs inversus, vena porta preduodenal y malrotación intestinal) (4,5). Debido a la asociación con otras malformaciones congénitas se

le ha llamado fetal o embriogénica, sin embargo, puede existir un fenotipo común prenatal originado por múltiples factores (6). Alrededor del 80% de los casos de AVB no tienen estas anomalías por lo que se ha sugerido que tanto la forma fetal como la perinatal o adquirida son secundarios a lesión de los conductos biliares y a fibrosis progresiva del árbol biliar ya desarrollado. (7).

La obstrucción del flujo biliar conduce a colestasis, fibrosis progresiva y cirrosis, que conducen a enfermedad hepática terminal por la persistencia del proceso inflamatorio. (2)

El tratamiento de la AVB consiste en realizar una porto enteroanastomosis (PEA) (operación de Kasai), la cual de no realizarse antes de las 12 semanas de edad o de no restablecerse el flujo biliar, la enfermedad progresa a cirrosis hepática y los pacientes fallecen por complicaciones de la misma. (4). El éxito de la cirugía de Kasai, depende de varios factores, algunos son característicos del paciente y de la enfermedad y no pueden modificarse como son la presencia de síndrome de malformación esplénica, el patrón anatómico del remanente biliar extra hepático, las lesiones histológicas del remanente biliar y el grado de fibrosis hepática al momento de la cirugía; otros factores pronósticos como son la edad al momento de la cirugía o la experiencia del centro hospitalario, pueden modificarse y mejorar la sobrevida de los pacientes. La condición preoperatoria del niño también tiene un impacto determinante ya que se reduce el éxito del procedimiento cuando hay desnutrición o enfermedad hepática avanzada. (8). El factor más importante para la sobrevida en pacientes con AVB es la edad al momento de la cirugía; cuando ésta se realiza en los primeros 60 días de vida, el flujo biliar se restablece alrededor del 70-80% de los casos. Si se realiza entre los 60 y 90 días de vida, la sobrevida

es de un 40-50%, mientras que después de las 12 semanas es sólo del 10-20%; de ahí que la exploración quirúrgica se vuelve indispensable en casos que por otros métodos el diagnóstico no se pueda excluir. (8, 9,10). Otros factores que pueden influir en la sobrevida son la presencia de complicaciones durante el postoperatorio, como la colangitis ascendente o las relacionadas con cirrosis biliar y falla hepática. Los medicamentos usados para el tratamiento de la colangitis como antibióticos profilácticos, cursos cortos de corticosteroides o ácido ursodesoxicólico (AUDC) son otros factores que pueden disminuir el daño hepático, sin embargo se desconoce su efecto real ya que no existen estudios controlados. (11, 12, 13).

El pronóstico de los pacientes con AVB depende del éxito en su manejo: diagnóstico temprano, cirugía de Kasai y trasplante hepático. Por su gravedad, el diagnóstico temprano de AVB es una prioridad por lo que es necesario que los primeros síntomas sean identificados y el niño sea referido inmediatamente a un centro hospitalario especializado. (14).

En cuanto a la evolución de los pacientes con AVB, en los que se logra un adecuado flujo biliar después de la cirugía, se ha reportado en Norteamérica y Europa una sobrevida a los 10 años del 30 al 40% (10, 14), mientras que en Japón es del 65% (4). La diferencia en la sobrevida podría explicarse por el tipo de tratamiento, como el uso de esteroides en el período postoperatorio, o bien, a otros factores genéticos no claros. En los pacientes que no son operados o en los que no se restablece el flujo biliar con la PEA, mueren de cirrosis biliar alrededor del año de edad. Los casos que con la cirugía se logra un adecuado flujo biliar no están exentos de complicaciones y desarrollan hipertensión portal

con hemorragia por várices esofágicas (15) y de un 70 a 80% serán candidatos a trasplante hepático durante las primeras dos décadas de la vida. (8,10).

En vista que la realización de una PEA no es 100% resolutive, en los niños en quienes no funciona la cirugía requieren ser evaluados para trasplante hepático. La evidencia sugiere que se puede disminuir la tasa de fracaso de la cirugía de Kasai siguiendo un tratamiento específico que incluye el uso de esteroides, ácido ursodeoxicólico, antibióticos profilácticos para prevenir la colangitis ascendente; la cual es una complicación frecuente posterior a la PEA. Todos los pacientes deben recibir vitaminas liposolubles y dieta rica en triglicéridos de cadena media por la presencia de mala absorción. (16). Sin embargo a pesar del tratamiento, los pacientes a menudo desarrollan daño hepático progresivo, cuya evolución depende del éxito inicial de la PEA, no obstante, aún en los casos que la cirugía funcione, los pacientes pueden presentar falla hepática de forma más tardía. (17,18).

El desarrollo de hipertensión portal es común en AVB por la fibrosis hepática progresiva, además de las complicaciones secundarias a la hipertensión como ascitis y peritonitis bacteriana primaria. El tratamiento de la hipertensión portal varía desde escleroterapia a bandaje por sangrado de várices esofágicas hasta derivaciones portosistémicas. (19).

En nuestro país existen pocos reportes de la frecuencia y el pronóstico de las enfermedades colestásicas neonatales. En un estudio retrospectivo realizado en el Hospital de Pediatría de CMN de Occidente de enero 2004 a junio 2006 se reportaron 77 casos de colestasis neonatal, de los cuales correspondieron a hepatitis neonatal un 58% (45 casos) y 25.9% (20 casos) a AVB; el resto

correspondió a causas anatómicas de colestasis, tales como quiste del colédoco 12.9% (10 casos) y neoplasia del hilio hepático 2.6% (2 casos). En este estudio no se describe el pronóstico de los pacientes. (22). En una revisión de niños con diagnóstico de AVB en el Hospital de Pediatría de Centro Médico Nacional de enero 2005 a junio 2007 cuyo propósito era describir la tasa de sobrevida, se encontraron 30 casos, de éstos a 85% se les realizó Kasai antes de las 12 semanas de vida con una sobrevida con hígado nativo de 46% a los cinco años. (23). En forma similar en Centro Médico La Raza reportaron 31 casos con AVB atendidos entre 1999 al 2004, a 21 se les realizó cirugía de Kasai de los cuales 14 fallecieron en promedio a los 2.9 años de vida (24). En estos dos últimos reportes no se analizaron los factores relacionados con el pronóstico, además que ambos son resúmenes de presentaciones de congresos. La experiencia en otros países ha mostrado que en los casos de AVB la sobrevida es entre 28 a 35% a 10 años en quienes se logra un adecuado drenaje biliar posterior a la PEA y que de un 70% a 80% requerirán trasplante hepático antes de los 20 años de edad. (25).

Hepatitis neonatal idiopática (HNI)

La HNI es un término que se ha usado para describir a la colestasis neonatal prolongada, cuya lesión histopatológica se caracteriza por la presencia de “células gigantes”, en ausencia de otras causas de tipo infeccioso, genético u obstructivo (16, 17). La frecuencia de HNI se ha reportado entre un 30-40% de los casos de colestasis neonatal; en algunos casos diagnosticados como HNI se ha encontrado que padecen alguna enfermedad como la deficiencia de alfa-1-antitripsina, colestasis intrahepática familiar progresiva, enfermedad por

depósito de hierro o infecciones como citomegalovirus, Ebstein Barr o toxoplasma.(16).

El desarrollo de técnicas moleculares ha permitido el diagnóstico de nuevas enfermedades colestàsicas por lo que el concepto de HNI ha cambiado durante los últimos años (18, 19, 20). Anteriormente de los casos de colestasis neonatal, 65% se atribuía a HNI, en la actualidad la frecuencia ha disminuido hasta un 15%, correspondiendo un 25% a casos con colestasis familiar intrahepática progresiva, 10% a enfermedades metabólicas, 20% a deficiencia de alfa-1-antitripsina y un 5% a causas virales. (21).

El pronóstico de la HNI no se conoce con certeza; se ha reportado que pueden tener una evolución progresiva hacia enfermedad hepática crónica y cirrosis en más del 20% de los pacientes. En los casos que se llega a identificar alguna colestasis con patrón familiar o secundario a alguna enfermedad metabólica tienen mal pronóstico, más sin embargo no hay estudios realizados en nuestro país, y es frecuente observar que progresen a enfermedad hepática terminal en un período de 8 a 12 meses (20).

JUSTIFICACIÓN

En los últimos años las enfermedades colestásicas progresivas que se manifiestan en el período neonatal se han caracterizado mejor, lo que ha permitido reconocerlas con más precisión; sin embargo, su evolución y pronóstico no se conocen con exactitud y continúan siendo, junto con la AVB, causa frecuente de trasplante hepático en Pediatría. Las enfermedades colestásicas neonatales son causa frecuente de consulta en los servicios de Gastroenterología Pediátrica en nuestro país, aún y cuando se realice un reconocimiento temprano de la colestasis neonatal y un tratamiento oportuno quirúrgico en casos de AVB, estas entidades siguen ocasionando elevadas tasas de mortalidad. El análisis de la descripción del curso clínico de los niños con la AVB y HNI, así como la identificación de los factores pronósticos relacionados a la sobrevida nos podrá orientar hacia la mejora de la calidad de la atención y, posiblemente, implementar intervenciones en otros niveles de atención para mejorar la sobrevida de estos pacientes.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La atresia de vías biliares (AVB) y hepatitis neonatal idiopática (HNI) son entidades que cursan con colestasis en la etapa neonatal, la mayoría de las ocasiones no son diagnosticadas a tiempo como es el caso de la AVB, lo cual influye en la sobrevida de los pacientes. Los estudios relacionados con el curso clínico y pronóstico de este grupo de niños son muy limitados, en especial lo relacionado con la HNI, por lo que surgen las siguientes preguntas de investigación:

1. ¿Cuál es el curso clínico durante los dos primeros años de los niños con colestasis neonatal, tanto por AVB como por HNI?
2. ¿Cuáles son los factores pronóstico relacionados con la mortalidad de los niños con colestasis neonatal, tanto por AVB como por HNI?

OBJETIVOS

1. Describir el curso clínico durante los primeros dos años de los niños con colestasis neonatal atendidos en el Hospital de Pediatría de Centro Médico Nacional Siglo XXI, con diagnóstico de AVB.
2. Describir el curso clínico durante los primeros dos años de los niños con colestasis neonatal atendidos en el Hospital de Pediatría de Centro Médico Nacional Siglo XXI, con diagnóstico de HNI.
3. Identificar los factores clínicos y bioquímicos relacionados a la mortalidad en niños con diagnóstico de AVB.
4. Identificar los factores clínicos y bioquímicos relacionados a la mortalidad en niños con diagnóstico de HNI.

HIPÓTESIS

1. Los niños con colestasis neonatal secundaria a AVB, cuando el diagnóstico se realiza después de las 10 semanas evolucionan a enfermedad hepática crónica y cirrosis en el primer año de vida
2. Los niños con colestasis neonatal secundaria a HNI evolucionan hacia la resolución de la colestasis en 80% a los 6 meses.
3. La edad al momento de la cirugía de Kasai, el desarrollo de colangitis ascendente después de la cirugía de Kasai y el nivel de bilirrubina sérica $<3\text{mg/dl}$ a los 3 meses posteriores a la cirugía de Kasai son los factores más importantes para el pronóstico de los niños con AVB.
4. Caso contrario en HNI ya que no se han reportado cuáles son los factores de pronóstico, algunos de ellos podrían ser factores de riesgo como asfixia perinatal, sepsis, prematurez, ayuno, nutrición parenteral, etc.

MATERIAL Y MÉTODOS

LUGAR DE REALIZACIÓN DEL ESTUDIO. Servicio de Gastroenterología Pediátrica del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

TIPO DE ESTUDIO. Cohorte retrospectiva: Longitudinal, observacional, retrospectivo y comparativo.

POBLACIÓN DE ESTUDIO. Recién nacidos y lactantes con diagnóstico de colestasis neonatal atendidos entre el año 2005 hasta la actualidad.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

1. Pacientes con diagnóstico de colestasis.
2. Pacientes de ambos sexos.
3. Diagnóstico de colestasis definida como bilirrubina conjugada mayor del 20% del total o mayor o igual a 2 mg/dL.
4. Peso mayor a 1500 gr.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

1. Falla hepática aguda sin diagnóstico preciso.
2. Cirugía hepatobiliar previa con disección del tejido biliar.
3. Diagnóstico de colestasis secundaria a otras causas diferentes a AVB y HNI (tales como infecciones, enfermedad metabólica).
4. Con diagnóstico de cáncer.
5. Enfermedad hemolítica primaria excepto cuando tengan diagnóstico de base de AVB u otra enfermedad colestásica.
6. Uso de drogas o NPT asociadas a colestasis.
7. Pacientes con enfermedad metabólica confirmada.

DEFINICIÓN DE VARIABLES

I. DEPENDIENTES:

ESTADO DE SALUD AL MOMENTO DE ÚLTIMA EVALUACIÓN:

Condición clínica de los pacientes incluidos, de acuerdo a cada uno de los posibles desenlaces.

Escala de medición: Cualitativa nominal.

Categorías:

- a) Vivo: con y sin resolución de los datos de colestasis. Los casos con resolución se considerarán cuando hubieran desaparecido los signos y síntomas de enfermedad hepática, con normalización de las pruebas de función hepática en un período de 12 meses. (15)
- b) Fallecimiento por la enfermedad de base.
- c) Trasplante hepático.
- d) Pérdida o abandono.

II. INDEPENDIENTES:

1. Atresia de vías biliares (AVB). Es la obliteración de conductos biliares intra y extrahepáticos de origen desconocido. *Escala de medición:* cualitativa nominal. *Categoría:* presente o ausente.
2. Hepatitis neonatal idiopática. Es el término utilizado para describir a la colestasis neonatal prolongada, en ausencia de otras causas de tipo infeccioso, genético u obstructivo. *Escala de medición:* cualitativa nominal. *Categoría:* presente o ausente.
3. Cirugía de Kasai. Anastomosis entre el conducto hepático o el hilio hepático y un asa desconectada del intestino delgado. *Escala de medición:* cualitativa nominal. *Categoría:* sí o no.

4. Grado de severidad de la enfermedad hepática crónica por Índice CHILD-PUGH (27). *Definición:* Es un índice que se utiliza para evaluar la severidad de la enfermedad hepática, se basa en cinco variables que incluyen ascitis, encefalopatía, tiempo de protrombina y niveles séricos de bilirrubina y albúmina. *Escala de medición:* cualitativa ordinal. *Categorías:* Child A= 5-6, Child B= 7-9 y Child C= 10-15. En donde a mayor puntuación mayor severidad.
5. Grado de severidad de la enfermedad hepática crónica por índice de PELD (Pediatric End Liver Disease) (28). *Definición.* Evaluación que determina en un niño la probabilidad de fallecimiento en los siguientes 3 meses posterior al ingreso a la lista para TH y se calcula en base a: la edad (fecha de nacimiento), tiempo en lista de espera (fecha de ingreso a la lista), nivel de bilirrubina total, INR, albúmina, estado de nutrición (en base a peso, talla y sexo, considerando falla para crecer <-2DS). *Escala de medición:* cuantitativa discreta. *Categorías:* de 6 a 40 puntos, a menor puntaje, mejor pronóstico.
6. Sangrado variceal. Presencia de hemorragia de tubo digestivo manifestada por hematemesis y/o melena o datos de sangrado anemizante (palidez, taquicardia, disminución de la Hb y Hto). *Escala de medición:* cualitativa nominal. *Categorías:* presente o ausente.
7. Peritonitis primaria espontánea. *Definición:* Infección bacteriana del líquido de ascitis en ausencia de otras causas como

perforación intestinal u absceso intra-abdominal. *Escala de medición:* cualitativa nominal. *Categorías:* Crecimiento bacteriano obtenido del líquido peritoneal con cuenta de células blancas más de 500 o más de 250 neutrófilos por ml.

8. Colangitis. *Definición:* Infección caracterizada por fiebre asociada a incremento de la ictericia y bilirrubinas y/o cultivo positivo. *Escala de medición:* cualitativa nominal. *Categorías:* presente o ausente.
9. Desnutrición grave. *Definición:* Condición patológica en la que existe peso y talla por debajo de dos desviaciones estándar para edad y sexo. *Escala de medición:* cualitativa nominal. *Categorías:* Presente, cuando con score $Z \leq 3$ desviaciones estándar para peso/talla y pliegue tricípital. (30,31).
10. Encefalopatía hepática (41). *Definición:* Cambios en el estado mental en un paciente con insuficiencia hepática. Evaluación para niños desde el nacimiento hasta los 3 años. *Escala de medición:* cualitativa continua. *Categorías:* Grado I y II (temprana), III (intermedia) y IV (tardía), donde a mayor grado mayor encefalopatía.
11. Síndrome hepatopulmonar. *Definición:* Situación clínica en la que existe disnea, intolerancia al esfuerzo físico e hipocratismo digital con saturación de O₂ por debajo de 96%. *Escala de medición:* cualitativa nominal. *Categorías:* presente o ausente.
12. Síndrome hepatorenal. *Definición:* Oliguria $<1\text{ml/k/día}$, con fracción de excreción Na $<1\%$, Índice de creatinina U/P < 10 , en

ausencia de hipovolemia y exclusión de otra patología renal.

Escala de medición: cualitativa nominal. *Categorías:* presente o ausente.

13. Tratamiento. *Definición:* Uso de medicamentos o procedimientos para el tratamiento de las complicaciones (sonda enteral, ácido ursodesoxicólico, rifampicina, derivación externa biliar, escleroterapia/ bandas, paracentesis evacuadora, transfusión).

Escala de medición cualitativa nominal. *Categorías:* sí o no.

III. UNIVERSALES

1. Edad de envío. *Definición:* tiempo que ha vivido un ser en meses o años desde su nacimiento hasta el momento que es enviado para su evaluación. *Escala de medición:* cuantitativa de intervalo.

Categorías: meses y años.

2. Edad al diagnóstico. *Definición:* tiempo que ha vivido un ser en meses o años desde su nacimiento hasta el momento en que se diagnostica colestasis. *Escala de medición:* cuantitativa de intervalo. *Categorías:* meses y años.

3. Tiempo de vigilancia. *Definición:* tiempo desde el momento de la primera evaluación en el Hospital, hasta la fecha de última evaluación. *Escala de medición:* cuantitativa de intervalo.

Categorías: meses y años.

4. Sexo. *Definición:* condición orgánica que divide a los individuos en hombre y mujer según su función reproductora. *Escala de medición:* cualitativa nominal. *Categorías:* femenino o masculino.

5. Lugar de procedencia. *Definición:* Estado del país del que es enviado para evaluación médica. *Escala de medición:* cualitativa nominal. *Categorías:* Distrito Federal, Morelos, Chiapas, etc.

TAMAÑO DE LA MUESTRA.

Se incluyeron a 64 niños con colestasis neonatal que fueron atendidos en el servicio de Gastroenterología Pediátrica del Hospital de Pediatría CMN Siglo XXI y que cumplieron con los criterios de inclusión.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Análisis descriptivo: de acuerdo con la escala de medición de cada una de las variables se calcularon medidas de tendencia central y de dispersión. Para las cualitativas, frecuencias simples y porcentajes: para las cuantitativas, media, mediana, desviación estándar (DE) o intervalos inter-cuartílicos, de acuerdo con el tipo de distribución que se obtenga.

Análisis inferencial: Las variables cualitativas de los grupos (vivos o muertos) se compararon con Chi-cuadrada o prueba exacta de Fisher. Las variables cuantitativas con U-Mann Whitney o prueba de t, de acuerdo con el tipo de distribución. Se realizaron curvas de sobrevida tipo Kaplan-Meir.

Para todos los análisis se utilizará el paquete estadístico SPSS (Chicago, Ill.,EUA) versión 12.0.

DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

Estudio retrospectivo, longitudinal para conocer el pronóstico en niños con colestasis neonatal (AVB y HNI), para llevarlo a cabo se realizó lo siguiente:

1. Se identificaron los expedientes de los niños que cumplieron con los criterios de inclusión.
2. De las notas del expediente clínicos se extrajeron los datos, desde la nota inicial hasta la nota de última evaluación en el hospital. La información abarcó todos los momentos potenciales que los pacientes pudieran pasar: visitas a la consulta externa, internamientos, trasplante, o bien, hasta el fallecimiento.
3. Para los padres de los pacientes que no regresaron o se perdieron fueron contactados por vía telefónica a fin de determinar su condición clínica actual.
4. Toda la información obtenida de los expedientes se vació en una hoja de recolección de datos por cada paciente (Anexo 1).
5. A partir de cada una de las hojas de recolección de datos se procedió a capturarla en una base de datos electrónica en el programa Excel.
6. Una vez completa la recolección de datos, se procedió a analizar la información y elaborar el informe final de resultados, a fin de escribir la tesis para la obtención del grado de especialista en Gastroenterología Pediátrica.

ASPECTOS ÉTICOS

El presente estudio se llevó a cabo de acuerdo con los lineamientos del Reglamento en materia de Investigación de la Ley General de Salud; de acuerdo con las maniobras a realizar este estudio se consideró sin riesgo, por lo cual no se elaboró carta de consentimiento. Además, toda la información se mantuvo de manera confidencial, evitando la identificación de los sujetos.

Antes del inicio del estudio, el proyecto de investigación fue sometido a revisión por el Comité Local de Investigación en Salud de la Unidad Médica de Alta Especialidad del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI, con número de registro 2009-785-027.

RESULTADOS

En la Tabla 1 se muestran las características demográficas de los 64 pacientes con colestasis neonatal que se incluyeron en el estudio. La edad promedio al diagnóstico fue de 12 semanas (± 8.8 DE), 53% correspondieron al sexo femenino. En 34 pacientes, 53% las causas fueron de origen extra-hepático, es decir, el diagnóstico fue de atresia de vías biliares (AVB), y el resto secundario a hepatitis neonatal (n=30). A continuación, la descripción de los resultados se basa en cada una de estas entidades, en función que las características de ambas entidades son diferentes entre sí:

Pacientes de atresia de vías biliares (AVB)

En los 34 pacientes con AVB, el promedio de edad al diagnóstico fue a las 13 semanas (± 6.09); 27/34 (79.4%) se les realizó cirugía de Kasai, 12 (44%) antes de las 10 semanas de vida y en 15 (56%) pacientes después de las 10 semanas de vida.

Como se observa en la Gráfica 1, con relación a la respuesta al tratamiento quirúrgico en función de los valores de bilirrubina total (BT), en todos los casos hubo disminución. Sin embargo, en los niños que se realizó la cirugía antes de las 10 semanas de vida se presentó drenaje biliar en un 50% de los niños (6/12), lo cual se vio reflejado en la disminución de la BT en un 30% con respecto al valor inicial. En contraste, en el 13% (2/15) de los niños en quienes se realizó el Kasai después de las 10 semanas de vida, la BT disminuyó en 25% del valor basal a los tres meses del procedimiento ($p = NS$).

El grado de severidad hepática se evaluó mediante el índice de PELD y CHILD. Los resultados del comportamiento de PELD en el tiempo también se pueden

observar en la Gráfica 1; aquellos casos en que se realizó el Kasai antes de las 10 semanas de vida se observó mejoría con un valor inicial promedio de PELD en 11 disminuyendo a los 18 meses en 0, a diferencia de aquellos en que fueron operados después de las 10 semanas cuyo PELD inicial fue de 14 disminuyendo a 5 en el mismo periodo ($p = NS$). Algo que llamó la atención, fue que en ambos grupos alrededor de los 6 meses hubo un incremento del PELD y de las BT, lo cual estuvo relacionado con el desarrollo de complicaciones. En cuanto a la evaluación por CHILD, la mayoría del grupo que se operó antes de las 10 semanas fue grado B, y prácticamente en el tiempo de seguimiento. En cambio, en el grupo operado después de las 10 semanas hubo pacientes que se agravaron pasando de grado B a C; mientras que en el grupo sin Kasai desde un inicio fue grado C (Gráfica 2).

En cuanto al pronóstico al final del seguimiento, hubo sólo dos pacientes que se trasplantaron, uno tuvo cirugía de Kasai a las 10 semanas y el otro a las 20 semanas; en ellos el PELD fue 19 y 25 durante todo el seguimiento, respectivamente. El primero se trasplantó a las 34 semanas de vida y el segundo a las 44 semanas; en la actualidad, ambos tienen más dos años después de trasplante. De los 34 pacientes con AVB se identificaron 8 defunciones (23.5%); durante la evolución 19/27 casos sometidos a Kasai no presentaron drenaje biliar, falleciendo el 18.5% (5/27) en un promedio de 38 semanas posterior a la cirugía, a diferencia de los no operados (3/7, 42.8%) que fallecieron 25 semanas después del diagnóstico. A pesar que hubo mayor mortalidad en el grupo con Kasai que en el grupo sin Kasai, la diferencia no fue estadísticamente significativa ($p = NS$)

En cuanto a las complicaciones clínicas relacionadas con el grado de afectación hepática, hubo 8 (67%) pacientes que tuvieron por lo menos una en los 12 casos de AVB con Kasai antes de las 10 semanas. En el momento de la primera evaluación se detectó prurito (n=3), sangrado de tubo digestivo variceal (n=2), colangitis (n=1) y peritonitis primaria (n=1). Mientras que en la evaluación al mes siguiente, el número de niños con alguna complicación aumentó a 9 (74.7%), habiendo dos casos con encefalopatía. A los 6 meses hubo 3 (43%) niños más que presentaron alguna complicación (cada uno con colangitis, sangrado de tubo digestivo variceal o prurito).

En los pacientes con Kasai después de las 10 semanas, hubo 12/15 (80%) niños que tuvieron alguna complicación. En la primera evaluación se encontró colangitis (n=3), sangrado de tubo digestivo variceal (n=2), peritonitis primaria (n=2), prurito (n=2) y fracturas (n=1), al mes siguiente se incrementó el número de casos complicados a 7 (50%), habiendo 1 con encefalopatía y 2 con síndrome hepatopulmonar. Mientras que a los 3 y 6 meses se volvió a duplicar el número de niños con alguna complicación (8 casos nuevos) de los cuales, hubo 3 con sangrado de tubo digestivo, dos con encefalopatía, dos con colangitis y un paciente con peritonitis primaria.

De los 7 pacientes con AVB sin Kasai se encontró que 5 (71%) presentaron alguna complicación. En la primera evaluación hubo sangrado de tubo digestivo (n=2), prurito (n=2) y peritonitis primaria (n=1); al mes se agregaron 3 casos más con peritonitis primaria (n=1), sangrado de tubo digestivo (n=1) y encefalopatía (n=1). Finalmente, a los 3 meses un caso más con encefalopatía.

Pacientes con hepatitis neonatal

Presentaron hepatitis neonatal (HN) 30/64 niños con colestasis, el diagnóstico se realizó en promedio a las 11 semanas de vida (± 11.14), en 19/30 (63%) el comportamiento clínico fue hacia la mejoría presentando una hepatitis transitoria y en 11/30 (37%) hubo progresión falleciendo 5/30 (17%) de todos los casos de hepatitis neonatal (Tabla 1).

La evolución de los pacientes con HN se observó disminución paulatina tanto del índice de PELD como la bilirrubina total, normalizándose ambos hacia el sexto mes posterior al diagnóstico, estos casos se catalogaron como HN transitoria y correspondieron al 63% (19/30) del total de los casos. El índice de CHILD inicial fue grado B y a los 6 meses grado A.

Presentaron colestasis persistente 11/30 (37%) casos con HN, la bilirrubina total así como el índice de PELD y CHILD (Gráfica 3 y 4), nunca se normalizaron evolucionando con colestasis crónica y falleciendo 5/11 (55%) casos alrededor de 19 semanas del diagnóstico.

Los casos de HN transitoria no presentaron alguna complicación durante el seguimiento a 18 meses, mientras que los niños con HN progresiva 7 (64%) presentaron alguna complicación. En la primera evaluación se encontró prurito ($n = 5$) y sangrado de tubo digestivo variceal ($n=1$), al mes aumentó el número de niños complicados a 4 (44%), habiendo 2 casos con sangrado de tubo digestivo y dos con encefalopatía y finalmente a los 6 meses se agregaron dos casos más (sangrado de tubo digestivo 1 y encefalopatía 1).

Durante un seguimiento de 2 años encontramos que un 20 (13/64) falleció y sólo uno 3% recibió trasplante hepático.

DISCUSIÓN

Nuestro estudio describe una población de 64 niños con colestasis neonatal diagnosticados y tratados entre 2005 y 2009 en el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

El pronóstico de los pacientes con AVB depende de un diagnóstico y tratamiento quirúrgico (Kasai) temprano como se ha descrito en estudios previos. El éxito de la cirugía de Kasai está en relación a la edad en que se realiza reportándose un restablecimiento del flujo biliar alrededor del 70-80%, si se someten al procedimiento en las primeras 8 semanas de vida y sólo del 10-20% después de las 12 semanas de vida (41).

Otro factor pronóstico en la AVB reportado en la literatura es el nivel de bilirrubina total (BT) posterior a la cirugía de Kasai, correlacionando una sobrevida hasta de 80% a 2 años si la BT es <2 mg/dl a los 3 meses del Kasai y pobre pronóstico con una sobrevida del 10% a 2 años si es >6 mg/dl a los 3 meses posterior a la cirugía. (38).

La segunda piedra angular del tratamiento en los pacientes con AVB es el trasplante hepático cuando la cirugía de Kasai falla para restaurar el suficiente flujo biliar o cuando aparecen complicaciones derivadas de la cirrosis biliar que amenazan la vida (32).

Los niños con AVB que se sometieron a cirugía de Kasai a una edad promedio de 11 semanas presentaron disminución del nivel de BT en promedio a 10 mg/dl y alrededor del 25-30% del valor basal a los 3 meses del procedimiento, sin embargo, a pesar de que no hubo diferencia significativa entre los dos grupos estudiados con Kasai antes y después de las 10 semanas de vida en

cuanto al porcentaje de drenaje biliar y el grado de afección hepática medido a través de los índices PELD y CHILD, se presentaron complicaciones hasta un 80% de los niños operados después de las 10 semanas de vida principalmente colangitis, sangrado de tubo digestivo variceal y peritonitis primaria ocasionando mayor grado de mortalidad (18.5%) a diferencia de aquellos con cirugía antes de las 10 semanas de vida en quienes no se presentó ningún caso de defunción durante el seguimiento a 2 años. Cabe mencionar que de los 5 casos fallecidos de AVB con Kasai realizado después de las 10 semanas de vida ninguno tuvo drenaje biliar al final del seguimiento.

Por otro lado, los pacientes con AVB sin Kasai tuvieron peor pronóstico con una mortalidad del 42.8% a una edad más temprana en comparación con los fallecidos en el grupo de Kasai realizado después de las 10 semanas de vida.

Sólo se realizó trasplante hepático en 2 niños con AVB y Kasai, sin embargo la falta de donadores en nuestro medio disminuye la probabilidad de ofrecer este tratamiento.

La síntesis de ácidos biliares es un proceso muy complejo que requiere de un sistema enzimático expresado en el hígado, además existen mecanismos específicos de transporte para la bilis y cada uno de sus componentes. Los defectos en la biosíntesis de ácidos biliares y de los componentes estructurales y moleculares responsables del transporte biliar pueden conducir a un espectro de colestasis intrahepática que se manifiesta como enfermedad colestásica familiar progresiva (42).

En los últimos años se ha encontrado que algunos casos de hepatitis neonatal idiopática existe alteración en la síntesis y transporte de ácidos biliares responsables de colestasis crónica.

En nuestro grupo de estudio 2/3 (63%) de los casos de hepatitis neonatal tuvieron un curso clínico favorable hacia la resolución de la colestasis alrededor de los 6 meses posterior al diagnóstico así como el grado de afección hepática con mejoría de los índices PELD y CHILD; y 1/3 de los casos (37%) mostraron colestasis persistente y progresión a cirrosis biliar.

De las complicaciones observadas en el grupo de HN progresiva el prurito se presentó en los primeros 3 meses posterior al diagnóstico y persistió en 6 niños, aun y cuando el nivel de bilirrubina total mostró una disminución nunca se normalizó ni tuvo relación con el grado de prurito probablemente porque se atribuye al nivel de ácidos biliares séricos y en nuestro medio no contamos con la herramienta para la determinación de éstos. Por otro lado, el índice PELD inicial fue mayor de 10 en promedio y tuvo una tendencia a incrementar al igual que el índice CHILD con progresión de B a C, lo cual refleja el grado de afección hepática hacia la cronicidad con peor pronóstico mostrado en 5 (55%) pacientes que fallecieron a causa de complicaciones como encefalopatía y sangrado de tubo digestivo variceal ocurridas en los primeros 3 meses del diagnóstico.

El grupo estudiado de niños con HN progresiva incluye 6 casos con enfermedad colestásica progresiva, 1 con síndrome de Alagille y 4 con escasez de conductos intrahepáticos.

Una de las limitantes en nuestro estudio fue el número de pacientes que se lograron registrar, 64 de un total de 95 casos con colestasis neonatal en los últimos 4 años, ya que la herramienta utilizada fueron los expedientes y algunos de ellos no se encontraron en el archivo clínico del hospital o bien no se logró contactar a los familiares de los niños.

CONCLUSIONES

- El factor más importante de sobrevida en AVB es un diagnóstico y manejo quirúrgico antes de 10 semanas de vida.
- Un 37% de las HNI progresan y requieren de trasplante hepático.
- El reconocimiento temprano de factores de riesgo como prurito, BT >10 mg/dl y PELD >10 al ingreso permitirían detectar a tiempo casos de colestasis neonatal progresiva e iniciar un tratamiento adecuado sobre todo nutricional así como la vigilancia de complicaciones por cirrosis biliar.

BIBLIOGRAFIA

1. Sokol RJ, Mack C, Narkewicz MR, Karrer FM. Pathogenesis and outcome of biliary atresia: current concepts. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2003; 37(1):4-21.
2. Baliestreri WF, Grand R, Hoofnagle JH, Suchy FJ, Ryckman FC, Perlmutter DH, Sokol RJ: Biliary atresia current concepts and research directions. Summary of a symposium. *Hepatology.* 1996; 23(6): 1682-1692.
3. Sokol RJ, Mack C. Etiopathogenesis of biliary atresia. *Semin Liver Dis.* 2001; 21(4):517-524.
4. Ohi R. Biliary atresia. A surgical perspective. *Clin Liver Dis.* 2000; 4(4):779-804.
5. Karrer FM, Hall RK, Lilly JR. Biliary atresia and the polysplenia syndrome. *J Pediatr Surg.* 1991; 26(5):524-527.
6. Petersen C. Pathogenesis and treatment opportunities for biliary atresia. *Clin Liver Dis.* 2006; 10(1):73-88.
7. Desmet VJ. Congenital diseases of intrahepatic bile ducts: variations on the theme "ductal plate malformation". *Hepatology.* 1992; 16(4):1069-1083.
8. Baliestreri WF, Bove KE, Ryckman FC. Biliary atresia and other disorders of the extrahepatic bile ducts. En: Suchy FJ, Sokol RF, Baliestreri WF, eds. *Liver Disease in Children.* Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001: (1): 253-274.
9. Chardot C, Carton M, Spire-Bendelac N, Le Pommelet C, Golmard JL, Auvert B. Epidemiology of biliary atresia in France: a national study 1986-96. *J Hepatol.* 1999; 31(6):1006-1013.

10. Karrer FM, Price MR, Bensard DD, Sokol RJ, Narkewicz MR, Smith DJ, Lilly JR. Long-term results with the Kasai operation for biliary atresia. *Arch Surg.* 1996; 131(5):493-496.
11. Jacquemin EJ, Hermans D, Myara A, Habes D, Debray D, Hadchouel M, Sokal EM, Bernard O. Ursodeoxycholic acid therapy in pediatric patients with progressive familial intrahepatic cholestasis. *Hepatology.* 1997; 25(3):519-523.
12. Dillon PW, Owings E, Cilley R, Field D, Curnow A, Georgeson K. Immunosuppression as adjuvant therapy for biliary atresia. *J Pediatr Surg.* 2001; 36(1): 80-85.
13. Meyers RL, Book LS, O’Gorman MA, et al. High-dose steroids, ursodeoxycholic acid, and chronic intravenous antibiotics improve bile flow after Kasai procedure in infants with biliary atresia. *J Pediatr Surg.* 2003; 38(3):406-411.
14. Laurent J, Gauthier F, Bernard O, Hadchouel M, Odièvre M, Valayer J, Alagille D. Long-term outcome after surgery for biliary atresia. Study of 40 patients surviving for more than 10 years. *Gastroenterology.* 1990; 99(6):1793-1797.
15. Balistreri WF. Liver disease in infancy and childhood. Schiff’s ER, Sorrell MF, Maddrey WC, Ed. *Disease of the liver.* Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1995: (1): 1357-1512.
16. Suchy FJ. Approach of the infant with cholestasis. Suchy FK, Sokol RJ, Balistreri WF, Ed. *Liver Disease in Children.* Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001: (1): 187-184.

17. Jacquemin E. Progressive familial intrahepatic cholestasis. Genetic basis and treatment. *Clin Liver Dis.* 2000; 4(4):753-763.
18. Guideline for the evaluation of cholestatic jaundice in infants: Recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2004; 39(2):115-128.
19. Duchè M, Fabrè M, Kretzschmar B, et al. Prognostic value of portal pressure at the time of Kasai operation in patients with biliary atresia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2006; 43(5): 640-645.
20. Balistreri WF, Bezerra JA. Whatever happened to "neonatal hepatitis"? *Clin Liver Dis.* 2006;10(1):27-53
21. Balistreri WF, Bezerra JA, Jansen P, Karpen S, et al. Intrahepatic cholestasis: summary of an American Association for the Study of Liver Diseases single-topic conference. *Hepatology.* 2005; 42(1):222-235.
22. Larrosa HA, Caro LA, Coello RP, Zavala O, Vazquez CG. Duodenal tube in the diagnosis of biliary atresia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2000; 31 (Suppl 2): 311-315.
23. Rodríguez P, Exiga E, Flores J, Madrazo JA. Infección por citomegalovirus como factor de mal pronóstico en pacientes con diagnóstico de atresia de vías biliares y derivación de Kasai antes de los 90 días de vida. *Rev Gastroenterol Mex.* 2006; 71:104.
24. Velazco R, Castro L, Chávez JA, Juárez E, Casillas J, González A, Heller S. Atresia de vías biliares y factores pronósticos. *Rev Gastroenterol Mex.* 2006; 113:101.

25. Sokol RJ, Mack CL. Optimizing outcomes and bridging biliary atresia into adulthood. *Hepatology*. 2005; 41(2):231-233.
26. Bedossa P, Poynard Th. The METAVIR cooperative study group. An algorithm for the grading of activity in Chronic Hepatitis C. *Hepatology*. 1996; 24: 1049-1053.
27. Shetty K, Rybicki L, Carey WD. The Child-Pugh classification as a prognostic indicator for survival in primary sclerosing cholangitis. *Hepatology*. 1997; 25(5):1049-1053.
28. Wiesner RH, McDiarmid SV, Kamath PS, et al. MELD and PELD: application of survival models to liver allocation. *Liver Transpl*. 2001; 7(7):567-580.
29. Squires RH Jr, Shneider BL, Bucuvalas J, et al. Acute liver failure in children: the first 348 patients in the pediatric acute liver failure study group. *J Pediatr*. 2006; 148(5): 652-658.
30. Baker A, Stevenson R, Dhawen A, et al. Guidelines for nutritional care for infants with cholestatic liver disease before liver transplantation. *Pediatr Transplantation*. 2007; 11:825-834.
31. Bernal C, Velázquez C, Alcaraz G, et al. Treatment of severe malnutrition in Children: Experience implementing the World Health Organization Guidelines in Turbo, Colombia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*; 46: 322-328.
32. Chardot C, Serinet MO. Prognosis of biliary atresia: what can be further improved? *J Pediatr*. 2006; 148(4):432-435.
33. Emerick KM, Whittington PF. Molecular basis of neonatal cholestasis. *Pediatr Clin North Am*. 2002; 49(1):221-235.
34. Wildhaber BE, Majno P, Mayr J, Zachariou Z, Hohlfeld J, Schwoebel M, Kistler W, Meuli M, Le Coultre C, Mentha G, Belli D, Chardot C. Biliary

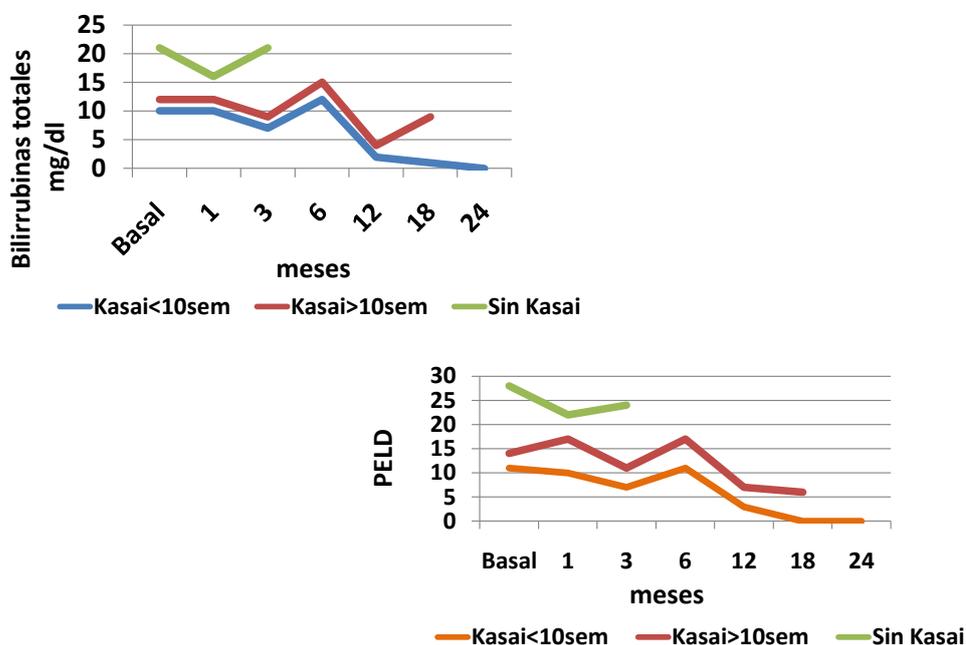
- atresia: Swiss national study, 1994-2004. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2008; 46(3):299-307.
35. Davenport M, Caponcelli E, Livesey E, Hadzic N, Howard E. Surgical outcome in biliary atresia: etiology affects the influence of age at surgery. *Ann Surg.* 2008; 247 (4): 694-698.
36. Castagnetti M, Davenport M, Tizzard S, Hadzic N, Mieli-Vergani G, Buxton-Thomas M. Hepatobiliary scintigraphy after Kasai procedure for biliary atresia: clinical. *J Pediatr Surg.* 2007; 42(6): 1107-1113.
37. Van Heurn LW, Saing H, Tam PK. Portoenterostomy for biliary atresia: Long-term survival and prognosis after esophageal variceal bleeding. *J Pediatr Surg.* 2004 ;39(1):6-9
38. Hung PY, Chen CC, Chen WJ, Lai HS, Hsu WM, Lee PH, Ho MC, Chen TH, Ni YH, Chen HL, Hsu HY, Chang MH. Long-term prognosis of patients with biliary atresia: a 25 year summary. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2006; 42(2):190-195.
39. Balistreri WF. Neonatal cholestasis: lessons from the past, issues for the future. *Semin Liver Dis.* 1987; 7: 61-66.
40. Suchy FJ. Neonatal cholestasis. *J Pediatr.* 2004; 25: 388-396.
41. Shneider B, Brown MB, Haber B, et al. A multicenter study of the outcome of biliary atresia in the United States, 1997 to 2000. *J Pediatr.* 2006; 148 (4): 467-474.
42. Alissa F, Jaffe R, Shneider B. Update on Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2008; 46 (3): 241 – 252.

Tabla 1. Características demográficas de 64 pacientes con colestasis neonatal.

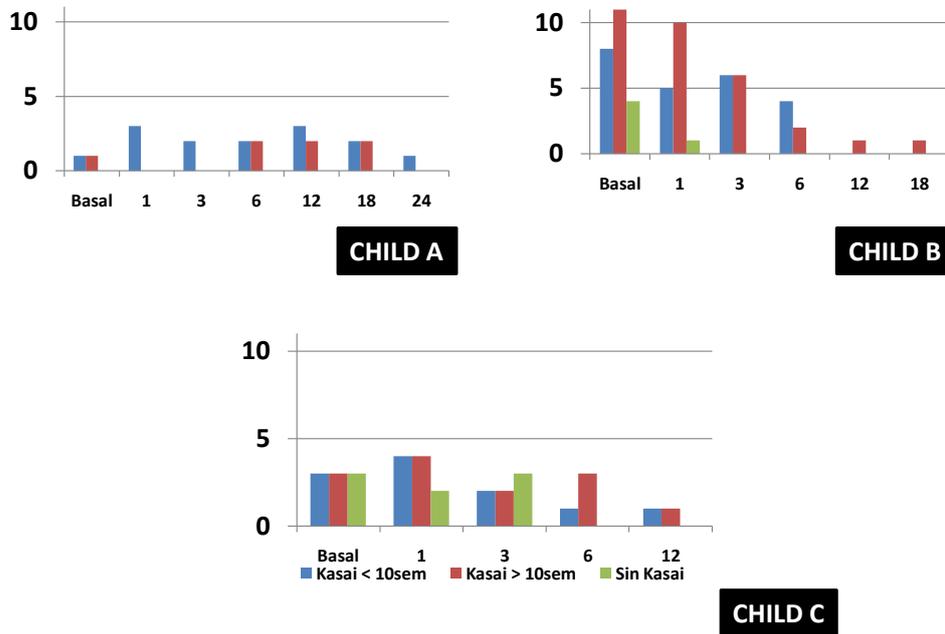
| Variable | N | % | Edad al diagnóstico (semanas) Promedio/DE | Edad de cirugía (semanas) Promedio (DE) | Defunciones N (%) | Trasplante hepático N (%) |
|--------------------|--------|----|---|---|----------------------|------------------------------|
| Sexo | N (64) | | | | | |
| Masculino | 30 | 47 | 12 ± 8.8 | | | |
| Femenino | 34 | 53 | | | | |
| Diagnóstico | | | | | | |
| AVB | 34 | 53 | 13 ± 6.09 | | 8 (23,5) | |
| Sin Kasai | 7 | 21 | 21 ± 7.81 | | 3 (42,8) | |
| Con Kasai | 27 | 79 | 13 ± 6.09 | 11 (±4.16) | 5 (18,5) | 2 (3) |
| <10 semanas | 12 | 44 | 8 ± 2.03 | 7 (±2.52) | | 1 |
| >10 semanas | 15 | 56 | 14 ± 2.58 | 14 (±2.58) | | 1 |
| HN | 30 | 47 | 11 ± 11.14 | | 5 (17) | |
| Transitoria | 19 | 63 | 9 ± 6.46 | | 0 | |
| Progresiva | 11 | 37 | 15 ± 15.96 | | 5 (55) | |

AVB (atresia de vía biliar), HN (hepatitis neonatal)

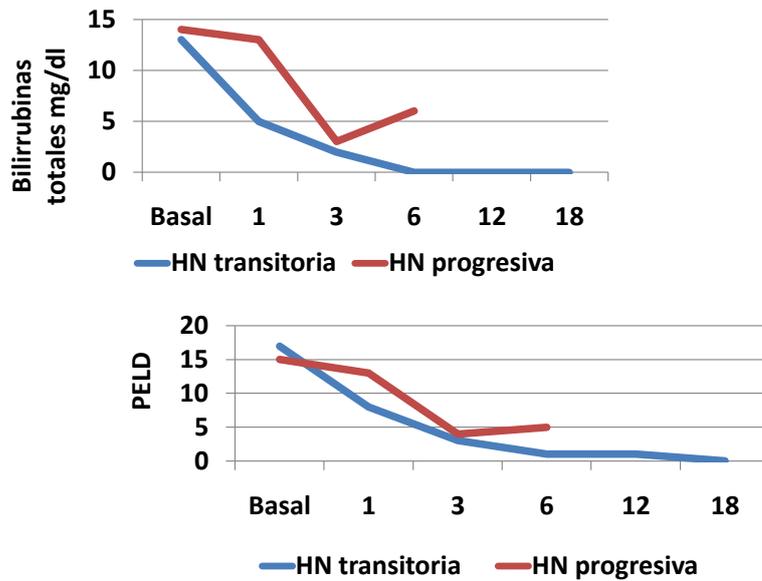
Gráfica 1. Evolución de las bilirrubinas totales y PELD en pacientes con Kasai realizado antes y después de 10 semanas, y en pacientes sin Kasai



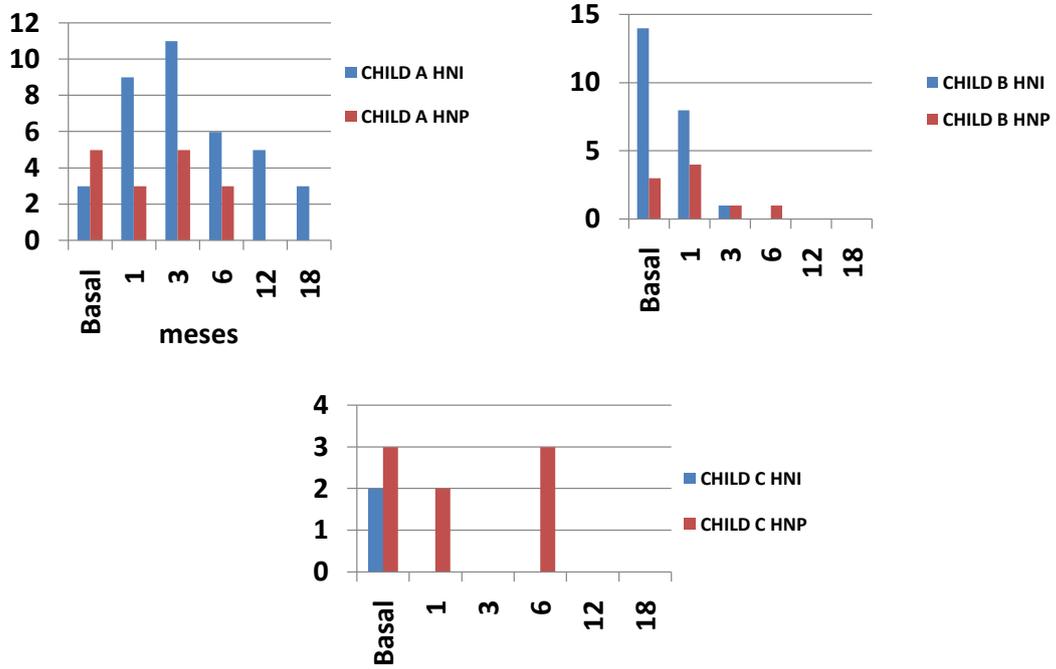
Gráfica 2. Evolución del CHILD en pacientes con Kasai realizado antes y después de 10 semanas, y en pacientes sin Kasai



Gráfica 3. Evolución de las bilirrubinas totales y PELD en pacientes con Hepatitis neonatal



Gráfica 4. Evolución del CHILD en los pacientes con Hepatitis neonatal



ANEXO 1.

HOJA PARA LA BASE DE DATOS DE PRONOSTICO DE COLESTASIS NEONATAL
 Nombre _____ No. caso _____ Sexo M F F.
 nacimiento _____
 Edad al momento Qx/ DX _____ sem. METAVIR : F _____ **DIAGNOSTICO**

| FECHA | | | | | | | | | | | | | |
|------------------------------------|-------|---------|---------|----------|-----------|-----------|----------|------------|----|-------|----|-------|-----|
| VISITA | Basal | 1m post | 3m post | 6 m post | 12 m edad | 18 m edad | 2 a edad | 2.5 a edad | 3a | 3.5 a | 4a | 4.5 a | 5 a |
| Edad (meses) | | | | | | | | | | | | | |
| Antropometría | | | | | | | | | | | | | |
| Peso (Kg) | | | | | | | | | | | | | |
| Talla (cm) | | | | | | | | | | | | | |
| IMC | | | | | | | | | | | | | |
| P tricipital (mm) | | | | | | | | | | | | | |
| Eventos (entre visitas) | | | | | | | | | | | | | |
| Colangitis | | | | | | | | | | | | | |
| Peritonitis Primaria | | | | | | | | | | | | | |
| STDváriceal/GPH | | | | | | | | | | | | | |
| Sínd Hepato-renal | | | | | | | | | | | | | |
| S hepato-pulmonar | | | | | | | | | | | | | |
| Datos: | | | | | | | | | | | | | |
| Encefalopatía GI, II, III, IVa,IVb | | | | | | | | | | | | | |
| Albúmina (g/L) | | | | | | | | | | | | | |
| BT (mg/dl) | | | | | | | | | | | | | |
| TP (%) | | | | | | | | | | | | | |
| INR | | | | | | | | | | | | | |
| CHILD: A-B-C | | | | | | | | | | | | | |
| Score PELD | | | | | | | | | | | | | |
| MANEJO | | | | | | | | | | | | | |
| Sonda enteral | | | | | | | | | | | | | |
| AUDC | | | | | | | | | | | | | |
| Rifampicina | | | | | | | | | | | | | |
| Deriv ext biliar | | | | | | | | | | | | | |
| Esclero/Bandas | | | | | | | | | | | | | |
| Paracentesis evac | | | | | | | | | | | | | |
| Transfusión | | | | | | | | | | | | | |
| EVENTO FINAL | | | | | | | | | | | | | |

EVENTO FINAL: Fecha _____ Edad _____ meses **1. Resolución/Mejoría** | **2. Defunción** †
3.TH † **4. Abandono** |

SCORE PELD: www. unos. org CHILD: www.hepatitis.cl/child-pugh.htm Fecha de ingreso a lista de espera: _____