



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO O. D.
DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN Y CAPACITACIÓN EN SALUD
SERVICIO DE PEDIATRÍA

**“PREVALENCIA DE COLESTASIS EN PACIENTES
HOSPITALIZADOS EN LA UNIDAD DE CUIDADOS
INTENSIVOS NEONATALES DEL HOSPITAL
GENERAL DE MÉXICO EN EL PERIODO DE JULIO
A DICIEMBRE DEL 2009”**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE:
ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA

PRESENTA:
DRA. SANDRA MARTÍNEZ ROMERO

TUTOR DE TESIS:
DR. FRANCISCO MEJÍA COVARRUBIAS



MÉXICO, D. F. DICIEMBRE 2010

“PREVALENCIA DE COLESTASIS EN PACIENTES HOSPITALIZADOS EN LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS NEONATALES DEL HOSPITAL GENERAL DE MEXICO EN EL PERIODO DE JULIO A DICIEMBRE DEL 2009”

DR. LINO EDUARDO CARDIEL MARMOLEJO
JEFE DEL SERVICIO DE PEDIATRÍA. HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO
PROFESOR TITULAR DEL CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACIÓN EN PEDIATRÍA UNAM

DR. FRANCISCO MEJÍA COVARRUBIAS
COORDINADOR DE ENSEÑANZA DEL SERVICIO DE PEDIATRÍA. HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO
PROFESOR ADJUNTO DEL CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACIÓN EN PEDIATRÍA UNAM

DR. FRANCISCO MEJÍA COVARRUBIAS
COORDINADOR DE ENSEÑANZA DEL SERVICIO DE PEDIATRÍA. HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO
PROFESOR ADJUNTO DEL CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACIÓN EN PEDIATRÍA UNAM
TUTOR Y ASESOR DE TESIS

INDICE

AGRADECIMIENTOS	3
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	4
MARCO TEÓRICO	5
JUSTIFICACIÓN	20
OBJETIVOS	20
HIPÓTESIS	20
MATERIAL Y MÉTODOS	21
RESULTADOS	22
DISCUSIÓN	32
CONCLUSIONES	33
CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	34
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	35
ANEXO 1	36
ANEXO 2	37

AGRADECIMIENTOS

A mi madre Laura Romero por su amor y apoyo durante toda mi vida, quien ha estado a mi lado de manera incondicional y que sin ella nunca hubiera logrado llegar hasta este lugar. GRACIAS por amarme, confiar, apoyarme y preocuparte siempre por mí.

A mi abuelo Eduardo Romero que aunque ya no se encuentra a mi lado fue un padre para mí. Gracias por tus buenos consejos y amor que me brindaste.

A Mónica y Belén mis hermanas, que nunca han dejado de confiar en mí.

A todos mis amigos de la residencia en especial a mi gran amigo Gerardo Ortiz que ha estado a mi lado en los momentos más felices y difíciles de esta trayectoria.

A mis grandes amigos Emmanuel Ruiz, Reyna y Héctor C quienes han sido un gran apoyo que me escucharon y comprendieron y me hicieron sentir mejor con sus palabras de confort para que siguiera adelante en momentos difíciles de mi vida.

A los médicos pediatras del Hospital General de México que tuvieron la paciencia de transmitirme sus conocimientos, les doy las gracias por enseñarme.

Al Hospital General de México por dejarme formar parte de su Institución de la cual es un honor ser egresado.

A todos los pacientes que sin ellos nada de esto sería posible.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El diagnóstico y tratamiento de las colestasis en el Recién Nacido y en el Lactante constituyen un gran desafío para el pediatra, dado que la colestasis puede ser la manifestación inicial de un grupo de enfermedades, muy heterogéneo como alteraciones anatómicas intra y extrahepáticas, errores congénitos del metabolismo, infecciones, etc.

A nivel mundial la incidencia de los procesos que causan colestasis oscila entre 1/ 1500 a 1/2500 nacidos vivos, aunque la frecuencia de cada trastorno individual es variable. Aparece frecuentemente durante las primeras semanas de vida ya que el recién nacido se encuentra fisiológicamente predispuesto por la inmadurez de la secreción bilis.

En nuestro medio no se cuentan con estudios suficientes para conocer la incidencia y prevalencia del síndrome Colestasico, que sin lugar a duda en nuestra población es un problema común en pacientes de larga estancia Hospitalaria, como es en los servicios de Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales UCIN.

Además de la falta de protocolos de estudio para investigar a fondo las posibles causas que son fundamentales para el tratamiento de esta patología que en nuestra población son de origen multifactorial y que en muchas ocasiones pudieran ser prevenibles ya que el pronóstico de esta patología es diverso de acuerdo a su factor desencadenante o su causa. Así como el uso de medicamentos o de la misma nutrición parenteral que se usan indiscriminadamente el cual es un factor importante sobre todo en el neonato prematuro.

Por lo que surge la necesidad de realizar un estudio en donde se le da importancia para este padecimiento en el Hospital General de México.

MARCO TEORICO

La colestasis es un padecimiento frecuente en el paciente pediátrico, presentándose en 1 de cada 2500 nacidos vivos, comprende numerosas etiologías con pronósticos diversos¹.

DEFINICIÓN

Presencia de acolia, coluria e ictericia, mientras que bioquímicamente existe una elevación de la Bilirrubina Directa mayor o igual a 2 mg/dl o más del 15 % de las bilirrubinas totales. colestasis se basa en manifestaciones vinculadas a un flujo de bilis disminuido o ausente o a la formación de bilis anormal. Puede deberse a alteraciones metabólicas en los hepatocitos (como consecuencia de una lesión de estas células o factores externos como infección o nutrición parenteral) o a alteraciones biliares intrahepáticas o extrahepáticas¹.

FISIOPATOLOGIA

La producción de bilis es un proceso activo en el que participa el transporte de ácidos biliares y otros compuestos osmóticos a través de un gradiente de concentraciones dentro del canalículo biliar. Esta concentración osmótica induce el movimiento pasivo de agua en el interior del canalículo. Los transportadores activos se localizan en la membrana basolateral del hepatocito para la captación de sangre sinusoidal. Son los siguientes: polipéptido cotransportador de taurocolato sódico (PCTS), proteína transportadora de aniones orgánicos (PTAO) y, en la membrana canalicular para la excreción biliar, bomba exportadora de sales biliares (BESB), transportador multiespecíficos de aniones orgánicos canaliculares (TMAOc) y proteína de resistencia a fármacos múltiples 3 (PRFM3). La expresión de estos transportadores es modificada por hepatopatías, traumatismos o sepsis con la finalidad de proteger al hepatocito frente a los efectos citotóxicos de una elevación de la concentración de ácidos biliares. Esta regulación podría explicar probablemente el motivo por el cual la ictericia puede ser un signo precoz de sepsis. El flujo de bilis es escaso en el feto y el recién nacido debido a la inmadurez de los procesos de síntesis y transporte de ácidos biliares. En modelos animales, el PCTS y la BESB se hallan ya presentes antes del nacimiento, pero a un nivel muy bajo en comparación con los adultos. Aunque el proceso de desarrollo de los transportadores hepatocíticos humanos no ha sido cuantificado todavía, los ácidos biliares plasmáticos no se sitúan en el intervalo normal del adulto hasta los seis meses de edad. Estas observaciones permiten suponer sólidamente la predisposición del recién nacido a la colestasis².

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Debe sospecharse la presencia de colestasis si la ictericia no ha desaparecido en el curso de la segunda semana de vida. La ictericia colestática se asocia a evacuaciones claras y orina oscura; durante el periodo neonatal no se presenta prurito. El hígado puede estar agrandado, firme o duro. En ocasiones se presenta esplenomegalia. La presencia de evacuaciones acólicas, hígado duro e inversión visceral abdominal o torácica es muy indicativa de atresia biliar. Las características biológicas de colestasis son la hiperbilirrubinemia, principalmente conjugada, y la frecuente elevación de la glutamiltransferasa, así como actividades de fosfatasa alcalina y presencia de sales biliares en el suero. Es importante distinguir entre la ictericia de la insuficiencia hepática y la ictericia colestática (en esta situación, el tiempo de protrombina se normaliza tras la inyección de vitamina K. En la colestasis se presenta malabsorción de las vitaminas liposolubles y carencia de vitamina K, que predispone a la hemorragia; la inyección de vitamina K no debe omitirse nunca y realizarse ecografía abdominal en todos los lactantes colestáticos.

ETIOLOGIA

Enfermedades extrahepáticas

Las causas exclusivamente extrahepáticas de la colestasis neonatal son raras (5%) y pueden diagnosticarse fácilmente por ecografía. Las evacuaciones pueden ser permanente o transitoriamente acólicas. La litiasis del conducto biliar común puede causar una colestasis grave y su manifestación puede consistir en evacuaciones acólicas intermitentes. Los factores predisponentes son la hiperhemólisis o la nutrición parenteral. La eliminación espontánea del cálculo es frecuente. Por el contrario, una colecistografía percutánea puede permitir la eliminación del cálculo. En principio, no se producen recidivas. La perforación espontánea del conducto biliar es muy rara y aparece a menudo en la unión del conducto biliar común y el conducto cístico. La presentación clínica consiste en peritonitis biliar, acumulación de bilis o estenosis biliar. El tratamiento es quirúrgico. Un quiste de colédoco se descubre en raras ocasiones durante el periodo neonatal, si bien es la segunda causa quirúrgica más frecuente de la colestasis neonatal. En el periodo neonatal, la presentación clínica es habitualmente similar a la de la atresia biliar, pero puede consistir también en un inicio súbito de colestasis o colangitis con dolor abdominal y pancreatitis. El diagnóstico se establece por ecografía o tomografía axial computarizada. El tratamiento es quirúrgico con ablación total del quiste residual para evitar una transformación maligna ulterior. El pronóstico a largo plazo es muy favorable, con función hepática normal³.

Causas extrahepáticas e intrahepáticas

Atresia biliar

La atresia biliar es la causa más frecuente de colestasis neonatal y representa casi el 50% de los casos. Es la primera indicación de trasplante hepático en niños. La incidencia es de 1 caso por cada 10.000 recién nacidos vivos.

Resulta de una obliteración del conducto biliar que se inicia en el útero o en el periodo postnatal muy precoz. La alteración del conducto biliar (destrucción inflamatoria) afecta a todo el árbol biliar en el 80% de los casos. Aunque la causa de atresia biliar sigue siendo desconocida, en algunos casos puede sospecharse un origen genético debido a la asociación de algunos elementos heterotáxicos, como inversión visceral abdominal o torácica, con poliesplenia en alrededor del 20% de los casos y una incidencia elevada (6 veces superior) en algunas poblaciones.

El niño puede presentar también colangitis, ictericia e insuficiencia hepática crónica, así como fallo hepático agudo; un trasplante hepático es a menudo necesario en una etapa posterior. Sin trasplante hepático, sólo el 10% de los niños permanecen con vida a los 20 años. Debido a la gravedad y a la importancia del diagnóstico precoz, debe sospecharse sistemáticamente la presencia de una atresia biliar en casos de colestasis neonatal. La sospecha diagnóstica es alta si el niño presenta permanentemente evacuaciones acólicas (especialmente a partir del nacimiento) con hepatomegalia dura, si existen elementos heterotáxicos, si se observa un quiste biliar en el hilio y si la vesícula biliar es pequeña y dismórfica después del ayuno. Aunque la ecografía puede contribuir al diagnóstico, éste se establece realmente por colangiografía practicada bien sea en el momento de una laparoscopia o directamente en la laparotomía, ambos procedimientos seguidos de la intervención de Kasai si procediera⁴.

Colangitis esclerosante neonatal

La colangitis esclerosante neonatal es una enfermedad muy rara, diferente de la colangitis esclerosante primaria que se observa en niños mayores asociada a enfermedad intestinal inflamatoria. La presentación clínica consiste en colestasis neonatal grave con evacuaciones acólicas, que puede remedar la atresia biliar. El diagnóstico se establece por colangiografía, que muestra conductos intrahepáticos permeables, si bien un estrechamiento irregular de los conductos biliares extrahepáticos o intrahepáticos.

Habitualmente, no se detecta enfermedad intestinal en estos pacientes. Frecuentemente se observa una resolución de la ictericia, aunque con cirrosis e hipertensión portal precoces; pocos niños necesitan un trasplante hepático. Algunas observaciones permiten suponer un origen genético debido a la existencia de casos familiares. Unos pocos casos asociados a ictiosis están ligados a una mutación del gen *Claudin-1*, que codifica una

molécula de unión intercelular hermética. Se han descrito otros casos de este síndrome de ictiosis-colangitis esclerosante neonatal (ICEN), que muestran una expresión clínica variable en el fenotipo cutáneo y hepático. No obstante, la mayoría de niños con colangitis esclerosante neonatal no presentan ictiosis, lo que da a entender que la enfermedad es heterogénea⁵.

Colangitis esclerosante con inicio postnatal

La colangitis puede asociarse a otras enfermedades, como histiocitosis X, síndrome de inmunodeficiencia, enfermedad intestinal inflamatoria crónica o hepatitis autoinmune y psoriasis congénita. No obstante, en algunos casos, no se detecta ninguna enfermedad asociada

Causas intrahepáticas

La colestasis intrahepática representa casi el 50% de las causas de colestasis neonatal y comprende un grupo heterogéneo de enfermedades.

Enfermedades infecciosas

Las causas clásicas son fetopatías (infecciones de rubéola congénita, toxoplasmosis, citomegalovirus y sífilis), frecuentemente asociadas a bajo peso al nacer y síntomas neurológicos o hematológicos. Las infecciones bacterianas (la más frecuente es la infección de las vías urinarias por *Escherichia coli*, pueden inducir la inhibición del transporte canalicular de ácidos biliares y causar colestasis.

Causas tóxicas

El agente tóxico más frecuente para el hígado durante el periodo neonatal es la nutrición parenteral. Los mecanismos son probablemente complejos, con asociación de infecciones recurrentes, respuesta inflamatoria, contenido inapropiado de la nutrición parenteral, ausencia de circulación enterohepática e inmadurez del transporte biliar. En algunos casos, los niños con colestasis muy grave inducida por la nutrición parenteral pueden presentar insuficiencia hepática. La lesión farmacológica puede ser un factor adicional de las alteraciones hepáticas. Un polimorfismo asociado a una disminución de la expresión de la *BESB* hepática fue significativamente más frecuente en la colestasis inducida por fármacos en pacientes adultos, lo que permite suponer el papel que, en los recién nacidos, podrían desempeñar también factores genéticos en la inducción de la hepatopatía por nutrición parenteral.

Isquemia

La isquemia en recién nacidos se acompaña frecuentemente de colestasis, sin síntomas distintos de la colestasis no complicada. La colestasis se asocia a varios factores contributivos relacionados con la gravedad del trastorno neonatal. Los niños nacidos antes de 35 semanas de edad presentan un mayor riesgo (tres veces superior) de colestasis neonatal⁶.

Enfermedades genéticas

Síndrome de Alagille

El síndrome de Alagille es un trastorno dominante autosómico que recibe también el nombre de 'hipoplasia sindrómica de los conductos biliares'. Afecta a todos los grupos étnicos. Se caracteriza por ictericia neonatal, colestasis intrahepática y trastornos del desarrollo, que afectan al hígado, el corazón, las vértebras, los ojos y la cara. El síndrome de Alagille representa del 10 al 15% de la colestasis neonatal y su frecuencia es de 1 caso por cada 100.000 recién nacidos vivos. El diagnóstico clínico se basa en la asociación de dismorfia facial (frente prominente, ojos hundidos, hipertelorismo y mentón puntiagudo pequeño; con embriotoxon posterior, vértebras en forma de mariposa, estenosis periférica de la arteria pulmonar (u otra cardiopatía) y colestasis debida a la escasez de conductos biliares interlobulares. La herencia es dominante, con penetrancia variable y una gran heterogeneidad en las manifestaciones clínicas, que permite suponer la importancia de varios factores en la patogénesis. El pronóstico es peor en niños que presentan ictericia colestática neonatal, cuya resolución es infrecuente. Una mayoría de ellos necesitarán trasplante hepático en la infancia. No obstante, las complicaciones hepáticas graves son también posibles en la hepatopatía de inicio tardío, que exige un seguimiento durante toda la vida. El diagnóstico molecular es posible: el 70% de los pacientes presentan una mutación en el gen *jagged-1* que codifica un receptor Notch que participa en la diferenciación y el desarrollo celulares. El mecanismo consiste probablemente en una haplo insuficiencia. No existe una correlación genotipo-fenotipo. No se observan agrupamientos y la mayoría de las mutaciones son de tipo específico familiar.

Los casos esporádicos son los más frecuentes (70%) en relación con la elevada tasa de mutaciones de novo.

Se registra una tasa elevada de mutaciones nuevas, que dificulta el diagnóstico molecular⁷.

Deficiencia de antitripsina

La deficiencia de antitripsina es un trastorno recesivo corriente, que afecta a 1 caso de cada 2.000 nacidos vivos. El diagnóstico se sustenta en una electroforesis proteínica con un pico ausente de globulinas y se confirma por la determinación específica de antitripsina en el suero y el análisis de proteínas fenotípicas. La proteína antitripsina es sintetizada en el hígado y exportada al pulmón, en cuyo órgano actúa como una antiproteasa, evitando la lesión alveolar causada por la elastasa leucocítica. La proteína anormal posee un fenotipo 'Z', no puede ser exportada fuera del hígado y polimeriza en el retículo endoplasmático. La acumulación intrahepática de la proteína Z mutante en el hígado induce la activación de autofagia, lesión de las mitocondrias y activación de la caspasa, con el consiguiente daño hepatocelular. Sólo los pacientes con genotipo ZZ presentan colestasis en la infancia o neumopatía y hepatopatía en la edad adulta. La hepatopatía puede aparecer en cualquier edad. La mayoría de los niños están libres de disfunción hepática significativa y sólo una pequeña proporción de niños ZZ homocigóticos (10 a 15%) presentan colestasis durante el periodo neonatal. La variable presentación clínica permite suponer una contribución importante por parte de modificadores genéticos y ambientales. Aunque el estado de portador heterocigótico para el gen Z mutante, presente en el 1,5 al 3% de la población, no es causa de lesión hepática, puede constituir un gen modificador para otras hepatopatías. La característica clínica de la presentación neonatal puede ser muy similar a la de la atresia biliar. No se dispone de tratamiento específico y el desenlace es variable: en el 50% de los niños desaparece la anomalía hepática en la edad adulta, el 10% seguirán siendo colestáticos y necesitarán un trasplante hepático y algunos de los niños (40 a 50%) presentarán una hepatopatía compensada con alteraciones leves y la posibilidad de necesitar un trasplante hepático en la edad adulta⁸.

Fibrosis quística

La fibrosis quística es una de las enfermedades hereditarias más frecuentes en los de la raza blanca (1 caso de cada 2.000 nacidos vivos en Europa). La presentación clínica puede ser variable. La colestasis neonatal es una manifestación clínica primaria característica, pero rara, en la fibrosis quística, y lo más frecuente es que se asocie a un íleo meconial. El mecanismo consiste probablemente en la obstrucción de los conductillos biliares por secreciones mucoides anormales. Los pacientes pueden presentar una colestasis completa que imita la atresia biliar. En pacientes con fibrosis quística y colestasis neonatal, 1/3 presentan otra condición, lo que incrementa el riesgo de colestasis, como deficiencia de antitripsina, hipopituitarismo, asfixia perinatal y nutrición parenteral total.

Colestasis intrahepática familiar progresiva

La colestasis intrahepática familiar progresiva (CIFP) es un grupo heterogéneo de enfermedades que representa el 10% de colestasis neonatal. La presentación clínica consiste en colestasis neonatal o infantil con prurito. Evoluciona hacia la cirrosis o la insuficiencia hepática en la infancia, que a menudo obliga a realizar un trasplante hepático. La herencia es autonómica recesiva. Recientemente se han identificado tres grupos de enfermedades con características fenotípicas particulares. La CIFP-1 y la CIFP-2 se caracterizan por colestasis precoz con insuficiencia hepática frecuente y prurito intenso; la actividad de la gamma GT es siempre normal. La CIFP-1 se debe a una mutación en el gen *FIC1*, que codifica una ATPasa presente en el polo canalicular del hepatocito, que desempeña un papel todavía desconocido en la formación de bilis. Algunos pacientes pueden experimentar un deterioro de otros órganos, excepto el hígado, como diarrea, insuficiencia renal, pancreatitis y sordera. La CIFP-2 se debe a una mutación en el gen *BES*, que participa en la exportación de sales biliares en los canalículos. La evolución es a menudo más grave que en la deficiencia de CIFP-1. La CIFP-3, debida a una mutación en el gen *PRFM3*, es un transportador transmembránico de fosfolípidos hepatocíticos. En comparación con los dos primeros procesos, la deficiencia de CIFP-3 se caracteriza por menos prurito, hipertensión portal frecuente, insuficiencia hepática tardía y actividad de gamma GT elevada. La mitad de los pacientes con CIFP responden bien al ácido ursodesoxicólico. Algunos niños pueden beneficiarse de un tratamiento de derivación biliar externa parcial (exceptuando los afectados de deficiencia de *PRFM3*). Los niños que respondan sólo parcialmente o los que no respondan necesitarán un trasplante hepático. Si se dispone de un diagnóstico molecular para la familia, en algunos laboratorios es posible establecer un diagnóstico prenatal.

Errores congénitos de la síntesis de ácidos biliares

Los errores congénitos de la síntesis de ácidos biliares son trastornos específicos de los enzimas que participan en las reacciones que convierten el colesterol en los ácidos cólico y quenodesoxicólico. En el nacimiento los pacientes afectados presentan ictericia colestática, carencia de vitaminas liposolubles y evacuaciones acólicas o grasas (esteatorrea). Las transaminasas séricas suelen estar elevadas, la actividad gamma GT es normal y a menudo está presente una hiperbilirrubinemia conjugada. Aunque las biopsias hepáticas pueden revelar alteraciones inespecíficas, como transformación de los hepatocitos en células gigantes, inflamación y fibrosis, la actividad gamma GT es normal y la colestasis canalicular y hepatocítica es habitual. La identificación de trastornos de la síntesis de ácidos biliares se basa en el análisis por espectrometría de masa de la orina y el suero para establecer la ausencia o la reducción notable de determinados ácidos biliares primarios, los ácidos cólico y quenodesoxicólico, al mismo tiempo que la presencia de excesivas cantidades de ácidos biliares y esteroides atípicos, sintetizados como

consecuencia de la deficiencia enzimática. Hasta la fecha se han identificado mutaciones de varios genes. Deficiencia de 3 hidroxil-C27-esteroide deshidrogenasa oxidoreductasa (HSD3B7); deficiencia de 4-3- oxosteroide 5 reductasa (AKR1D1); deficiencia de oxisterol 7-hidroxilasa (CYP7B1); deficiencia de 2-metilacil-CoA racemasa; deficiencia de esterol 27-hidroxilasa (CYP27A1); deficiencia de ácido biliar-CoA:aminoácido N-aciltransferasa (BAAT); deficiencia de colesterol 7 hidroxilasa (CYP7A1). El diagnóstico precoz es importante porque los pacientes pueden ser tratados satisfactoriamente mediante la administración oral de ácido cólico. La normalización de las enzimas hepáticas y la bilirrubina en suero, así como la resolución de la lesión histológica, son respuestas coherentes al tratamiento con ácidos biliares, y la necesidad de trasplante hepático puede evitarse en la mayoría de los casos. Los trastornos biosintéticos de los ácidos biliares, en particular la deficiencia de 3-hidroxil-C27-esteroide deshidrogenasa oxidoreductasa, puede causar también colestasis crónica de inicio tardío; en estos sujetos, la historia clínica suele revelar una pauta de transaminasas ligeramente elevadas en la lactancia que, a menudo, se resuelve, sólo para reaparecer posteriormente con raquitismo por deficiencia de vitamina D de inicio precoz⁹.

Enfermedad de Niemann-Pick de tipo C

La enfermedad de Niemann-Pick de tipo C es un raro trastorno autosómico recesivo de almacenamiento de lípidos, que se caracteriza por neurodegeneración progresiva. La presentación clínica es heterogénea y la edad de inicio varía entre el periodo perinatal y la edad adulta. En el recién nacido se presentan frecuentemente hepatomegalia y esplenomegalia, asociadas a ictericia colestática prolongada. Aunque lo habitual es que la ictericia desaparezca espontáneamente, en ocasiones aparece un fallo hepático rápidamente letal. La edad en el momento del inicio de los síntomas neurológicos y su evolución determinan la gravedad del proceso. La enfermedad de Niemann Pick se diagnostica en el 8% de los lactantes que se evalúan por colestasis; debe considerarse en todos los lactantes con colestasis, sobre todo en los que presentan esplenomegalia o síntomas neurológicos asociados. Se sospecha el diagnóstico cuando se detectan células espumosas cargadas de lípidos en la médula ósea y el hígado. El gen mutado participa en el transporte intracelular de colesterol y causa la acumulación de colesterol no esterificado en los lisosomas. El diagnóstico se establece demostrando estas anomalías en fibroblastos cultivados. Cabe la posibilidad de establecer también un diagnóstico molecular. Participan dos genes, *NPC1* y *NPC2*, que permiten un diagnóstico prenatal. No se dispone de ningún tratamiento específico.

Trastornos de las mitocondrias

Los trastornos de las mitocondrias pueden manifestarse como fallo hepático agudo neonatal, esteatohepatitis, colestasis o cirrosis con insuficiencia hepática crónica de inicio insidioso. Habitualmente, se presentan síntomas neuromusculares significativos,

afectación multisistémica y acidemia láctica. La hepatopatía suele ser progresiva y por último letal. Con la posibilidad del diagnóstico genético y prenatal, en los últimos años se han identificado varios trastornos moleculares (mutaciones en genes nucleares, como *SCO1*, *BCS1L*, *POLG*, *DGUOK* y *MPV17* y eliminación o reordenación del ADN mitocondrial). El tratamiento médico actual de las hepatopatías mitocondriales es en gran medida ineficaz y el pronóstico es habitualmente ominoso. El papel del trasplante hepático en pacientes con insuficiencia hepática continua siendo mal definido por la naturaleza sistémica de la enfermedad, con posibilidad de afectación de otros órganos que el hígado.

Galactosemia

La galactosemia se caracteriza por una deficiencia del metabolismo de la galactosa con resultado de una acumulación de galactosa-1-fosfato. Es un trastorno autosómico recesivo y afecta a 1 caso de cada 35.000 recién nacidos. Los síntomas clínicos aparecen durante los primeros días de vida y entre ellos destacan vómito, ictericia, letargia, hepatomegalia e insuficiencia hepática en un bebé amamantado o alimentado con una fórmula láctea que contiene lactosa. Si se deja sin tratamiento, el proceso evoluciona rápidamente hacia una insuficiencia hepática y renal con sepsis causada por bacterias gramnegativas. Después de varios días o semanas aparecen cataratas que se tornan rápidamente irreversibles. El diagnóstico se basa en la detección de la acumulación de galactosa-1-fosfato en los eritrocitos (prueba de spot), medición de la actividad de la galactosa-1-fosfato uridiltransferasa en los eritrocitos, determinación de una deficiencia en una de las enzimas de la vía metabólica e identificación de la mutación génica. En la vía metabólica de la galactosa participan tres enzimas siguientes: galactosa-1-fosfato uridiltransferasa (el más corriente); galactocinasa; uridin difosfato galactosa-4-epimerasa.

El diagnóstico precoz es importante con objeto de iniciar una dieta exenta de lactosa. La insuficiencia hepática desaparece en el curso de unos pocos días. La dieta libre de lactosa tiene que mantenerse por toda la vida. En caso contrario, aparecen durante la infancia complicaciones neurológicas (disminución de los rendimientos intelectuales con la edad) e hipogonadismo hipergonadotrópico (disfunción ovárica). A pesar de una dieta estricta, las complicaciones a largo plazo, como retraso mental, dispraxia verbal, anomalías motoras e hipogonadismos, son frecuentes. Se ha sugerido que estas complicaciones pueden ser el resultado de la síntesis endógena de galactosa o de una galactosilación anormal. Nuevas estrategias terapéuticas destinadas a la prevención de la producción de galactosa-1-fosfato deben desarrollarse¹⁰.

Tirosinemia de tipo I

La tirosinemia de tipo I es un trastorno autosómico recesivo debido a la deficiencia del fumarilacetoacetato, una enzima implicada en el catabolismo de la tirosina. En la forma neonatal aguda, el inicio se produce entre 2 y 6 semanas de edad, con síntomas de

insuficiencia hepatocelular entre los que destacan vómito, diarrea, ictericia, hipoglucemia, edema, ascitis y hemorragia. La septicemia es una complicación frecuente. El diagnóstico se confirma por la detección de ácido γ -aminolevulínico y succinilacetona en la orina y por la medición de la actividad enzimática en los fibroblastos. El tratamiento se basa en una dieta con restricción de tirosina y la administración de NTBC [(2-nitro-4-trifluorometilbenzoi)- ciclohexano-1,3-diona], que inhibe la tirosin oxidasa y evita la acumulación de la succinil acetona tóxica. A pesar de este tratamiento, algunos pacientes presentan hepatoma con elevación de alfafetoproteína y pasan a ser candidatos de un trasplante hepático. El diagnóstico prenatal se basa en el análisis de los metabolitos, el estudio enzimático o la detección de la mutación cuando es conocida.

Trastornos peroxisomales

Numerosos trastornos peroxisomales ejercen un impacto sobre la síntesis de ácidos biliares. El síndrome de Zellweger, que se define por un número reducido de peroxisomas, se caracteriza por rasgos craneofaciales dismórficos, hipotonía intensa, convulsiones, así como disfunciones hepáticas y renales. Se observan hepatomegalia y colestasis con fibrosis progresiva. El diagnóstico bioquímico se basa en el estudio de los ácidos grasos de cadena muy larga. Este deterioro metabólico resulta en la acumulación de metabolitos tóxicos y daña a las células en fase de desarrollo. La enfermedad se transmite como rasgo autosómico recesivo. La mayoría de los lactantes afectados por el síndrome de Zellweger fallecen en el curso del primer año de vida como consecuencia de apnea o neumopatía en relación con una infección o una convulsión intratable.

Síndromes de glucoproteínas deficientes de hidratos de carbono

Los síndromes de glicoproteínas deficientes de hidratos de carbono (GDHC) son un grupo de trastornos de la síntesis de las glicoproteínas caracterizados por afectación multivisceral. El síndrome de GDHC de tipo Ib se caracteriza por manifestaciones hepáticas e intestinales (diarrea, vómito, hepatomegalia con fibrosis hepática) y la ausencia de afectación neurológica. La fibrosis hepática puede evolucionar hacia la cirrosis y la insuficiencia hepática. Esta forma de síndrome de GDHC puede ser tratada satisfactoriamente con manosa por vía oral. El diagnóstico biológico se basa en la demostración de la glucosilación anormal de las glucoproteínas séricas, la medición de las actividades de los enzimas leucocíticos y mutaciones en los genes correspondientes. Existe una posibilidad de diagnóstico prenatal del síndrome de GDHC.

Colestasis neonatal transitoria

La colestasis neonatal transitoria representa del 5 al 10% de las colestasis neonatales. A menudo recibe el nombre de 'hepatitis neonatal', si bien no se ha detectado ningún agente infeccioso. La evolución es siempre favorable hacia la resolución. El diagnóstico debe establecerse con cautela después de un seguimiento cuidadoso. Cuando se realiza una biopsia hepática se observa una hepatitis de células gigantes multinucleadas, con leve proliferación de los conductillos y fibrosis inflamatoria portal moderada. El mecanismo es probablemente multifactorial: inmadurez de la secreción de ácidos biliares en el periodo neonatal, lesión fetal hepática (isquemia, infección), ayuno prolongado (nutrición parenteral) y posiblemente, factores genéticos que predisponen a la colestasis. Antes de establecer este diagnóstico es necesario excluir las demás causas de colestasis neonatal.

DIAGNOSTICO

En casos de sospecha de colestasis, el dato principal y más importante en la evaluación es el color de las evacuaciones. Si las evacuaciones son acólicas, la atresia biliar debe ser diagnosticada o excluida. Si se excluye una patología obstructiva del árbol biliar extrahepático, el diagnóstico de atresia biliar es probable. Deben efectuarse una colangiografía y una biopsia hepática. Si la vía biliar no es permeable debe practicarse una intervención de Kasai. Por el contrario, si la vía biliar es permeable debe considerarse otro diagnóstico y una posible colangitis esclerosante.

Con objeto de no pasar por alto la atresia biliar debe considerarse lo siguiente:

(1) La colestasis neonatal es una atresia biliar hasta que no se demuestre definitivamente lo contrario; (2) el diagnóstico de atresia biliar es una urgencia; (3) no debe pensarse primero en la ictericia por lactancia materna; (4) preguntar a los padres el color de las evacuaciones; (5) no debe suponerse que un crecimiento normal excluye una hepatopatía grave; (6) no deben suspenderse las exploraciones después de detectar citomegalovirus en la orina; (7) no debe pensarse que la bilirrubinemia es siempre muy elevada en la atresia biliar; (8) efectuar una biopsia hepática si el diagnóstico es ambiguo; (9) organizar una colangiografía operatoria cuando no se ha excluido la atresia biliar y transcurre el tiempo. Si las evacuaciones son claras pero no acólicas, las pruebas bioquímicas (relacionadas con las diversas causas de colestasis neonatal) o una biopsia hepática contribuirán al diagnóstico. Son importantes parámetros diferentes, como la dilatación de las vías biliares y el nivel de la actividad gamma GT.

TRATAMIENTO

Una vez identificada la causa existen varias posibilidades terapéuticas:

1. *Tratamiento específico.* Sólo es posible en un pequeño número de enfermedades (p. ej., restricción de la ingesta de galactosa en la galactosemia).
2. *Tratamiento quirúrgico.* Puede ser curativo (coledocolitiasis, trasplante hepático en el déficit de α 1-antitripsina) o paliativo (hepatoportoenterostomía en la atresia biliar).
3. *Tratamiento inespecífico médico y nutricional.* Es un tratamiento sintomático orientado a mejorar el flujo biliar y a prevenir o tratar las consecuencias médicas o nutricionales de la colestasis crónica. La mayoría de los pacientes con colestasis se benefician de este tratamiento sea cual sea la enfermedad causal. En la presente revisión nos referiremos en exclusiva a estos tratamientos médicos y nutricionales.

TRATAMIENTO NUTRICIONAL

La malnutrición es muy frecuente en los niños con colestasis crónica, sobre todo cuando la enfermedad se manifiesta desde el período de lactante. El origen de la misma es multifactorial:

1. Malabsorción de grasa, vitaminas liposolubles, calcio y magnesio.
2. Disminución de la ingesta calórica debido a anorexia o a dificultades mecánicas (compresión por visceromegalia o ascitis a tensión).
3. Aumento de los requerimientos energéticos por infecciones intercurrentes, sangrado gastrointestinal y estado hipercatabólico.
4. Déficit de ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga (PUFA), como consecuencia de la malabsorción grasa, alteración del metabolismo hepático, aumento de la peroxidación lipídica y disminución de la ingesta.

En la evolución de los niños con enfermedad colestática grave puede estar indicado el trasplante hepático. Se ha descrito que la malnutrición influye de forma negativa en el pronóstico del niño trasplantado (mayores tasas de infección, más complicaciones quirúrgicas y mayor mortalidad).

Los objetivos del tratamiento nutricional son: prevenir deficiencias nutricionales, conseguir un desarrollo ponderoestatural adecuado y mejorar el pronóstico del trasplante hepático en aquellos pacientes que lo precisen¹¹.

Energía

Se debe aportar una dieta hipercalórica (125-150 % de las calorías recomendadas para la edad). Esta ingesta se puede obtener aumentando el volumen de la fórmula láctea o añadiendo suplementos: dextrinomaltosa o triglicéridos de cadena media (MCT).

A causa de la anorexia y del aumento de los requerimientos, en ocasiones la alimentación por vía oral es insuficiente y se debe considerar la alimentación enteral nocturna por sonda nasogástrica o gastrostomía. En un pequeño número de pacientes puede ser necesaria una alimentación parenteral para mantener un aporte calórico adecuado, sobre todo en aquellos que no toleran los elevados aportes enterales que precisan o cuando aparecen complicaciones, como hemorragia gastrointestinal. Debido a que el hígado colestático retiene cobre y manganeso se recomienda eliminar esos minerales de las fórmulas parenterales si las concentraciones séricas de los mismos son normales o elevadas. El soporte nutricional enteral o parenteral debe ser más intensivo en aquellos niños en espera de trasplante para conseguir que lleguen a la cirugía con el mejor estado nutricional posible.

Proteínas

La ingesta proteica debe ser de 2-3 g/kg/día. Con este aporte se puede compensar el estado hipercatabólico y mejorar el crecimiento. Sólo en caso de encefalopatía hepática, situación clínica poco frecuente en niños, debe restringirse la ingesta de proteínas a 0,5-1 g/kg/día. Con los conocimientos actuales no se recomienda el empleo rutinario de suplementos de aminoácidos de cadena ramificada en los niños con colestasis crónica. Sólo estarían indicados en un grupo muy seleccionado de pacientes con insuficiencia hepática y desequilibrio del perfil sérico de aminoácidos.

Lípidos

El 30-50 % del aporte lipídico debe ser en forma de MCT, que se absorben bien en situaciones de colestasis porque son transportados directamente a la circulación portal sin necesitar de la formación de micelas en la luz intestinal. Estas dietas con fórmulas ricas en MCT deben contener también PUFA en cantidades que representen al menos el 10 % de la ingesta calórica para evitar deficiencias.

Vitaminas liposolubles

Los pacientes con colestasis están particularmente predispuestos al déficit de vitaminas liposolubles.

Vitamina A

En la enfermedad hepática colestática se han descrito varias alteraciones del metabolismo de la vitamina A. La falta de flujo biliar ocasiona malabsorción y depleción de los depósitos de esta vitamina. Si hay malnutrición, deficiencia de cinc o disminución de la función sintética hepática, la secreción de proteína transportadora del retinol (RBP) puede estar

disminuida y esto conduce a valores plasmáticos bajos de vitamina A y a una alteración de la liberación de la misma en los órganos diana.

Vitamina D

Los factores que condicionan el déficit de vitamina D son la baja concentración intestinal de sales biliares y la ingestión de resinolestiramina para el prurito. Un factor adicional puede ser la reducción de la exposición a la luz solar.

Vitamina K

La colestasis, aunque sea de corta duración, puede asociarse a bajos niveles de vitamina K debido a que las reservas de esta vitamina son pequeñas.

Su déficit produce un alargamiento del tiempo de protrombina por alteración de la síntesis de los factores de coagulación II, VII, IX y X. Se ha especulado sobre el posible papel del déficit de vitamina K en la génesis de la osteoporosis asociada a la colestasis, aunque no se ha logrado demostrar claramente la relación entre el mismo y la baja densidad mineral ósea.

La monitorización analítica del estado de la vitamina K se hace midiendo el tiempo de protrombina.

Vitamina E

La inadecuada concentración intraluminal de ácidos biliares en el paciente colestático ocasiona una malabsorción casi absoluta de vitamina E, debido a su naturaleza extremadamente hidrofóbica. Su malabsorción y deficiencia prolongadas conducen a una neuromiopatía degenerativa caracterizada por la aparición secuencial de hiporreflexia, ataxia truncal y, si no se trata, neuropatía periférica, oftalmoplejía y disfunción retiniana.

Vitaminas hidrosolubles y minerales

Se deben suministrar suplementos de vitaminas hidrosolubles que aporten el doble de las recomendaciones diarias. La malabsorción intestinal de minerales debe ser compensada con suplementos rutinarios de calcio (25-100 mg/ kg/día) y, en caso de déficit, fósforo (25-50 mg/kg/día) y cinc (1 mg/kg/día) . Algunos autores recomiendan también la suplementación con selenio y magnesio.

Fenobarbital

Es inductor de los enzimas microsomales hepáticos y tiene una acción colerética al aumentar el flujo biliar independiente de las sales biliares. Su capacidad para reducir el prurito no se sabe si se debe a su acción sobre el flujo biliar o a su efecto sedante. La dosis oral es de 3-5 mg/kg/día repartida en 3 tomas.

Ácido ursodesoxicólico

Además de su efecto antipruriginoso se ha demostrado un efecto favorable sobre los parámetros bioquímicos de la colestasis. Pero no se sabe si el tratamiento a largo plazo puede modificar la historia natural de las distintas enfermedades colestáticas.

Su mecanismo de acción es múltiple: efecto citoprotector y estabilizador de la membrana del hepatocito gracias al aumento de los ácidos biliares hidrofílicos, que desplazan a los hidrofóbicos, que son hepatotóxicos; induce una coleresis rica en bicarbonato; reduce la reabsorción intestinal de ácidos biliares; inhibe la expresión de antígeno de histocompatibilidad (HLA) de clase I por los hepatocitos y modula la producción de citocinas¹¹.

JUSTIFICACIÓN

La Colestasis Neonatal tiene una incidencia a nivel mundial de 1 por cada 1500 o 2500 nacidos vivos lo cual no pareciera una cifra significativa además de las múltiples complicaciones agudas y crónicas; sin embargo en nuestro medio se trata de un problema con mayor frecuencia y por la carencia de recursos existe una limitación para realizar protocolos de estudio por lo cual es importante entender la magnitud de dicho problema así como lo trascendencia en el Neonato.

En nuestro medio no se cuenta con estudios en donde se observe la prevalencia, las principales causas de dicho problema, así como la falta de apoyo nutricional adecuado para estos pacientes.

Por lo cual surge la necesidad de obtener la prevalencia de esta enfermedad para así de esta forma lograr entender la importancia en los pacientes internados en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital General de México para de esta forma tratar de prevenir los factores desencadenantes más comunes y así brindarles el tratamiento más adecuado.

OBJETIVOS DEL ESTUDIO

- Conocer la prevalencia de la Colestasis Neonatal en Recién Nacidos del Hospital General de México ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales de la Unidad de Neonatología.
- Identificar cual es la causa más frecuente de Colestasis Neonatal en nuestro medio.
- Observar la relación que existe entre Colestasis Neonatal y el uso de Nutrición Parenteral.

HIPOTESIS

La Colestasis Neonatal es una patología más común en nuestra población en comparación con lo registrado por la literatura a nivel mundial, debido al uso indiscriminado de Nutrición Parenteral.

VARIABLES

Variable dependiente: Neonatos con Síndrome Colestasico y con factores de riesgo.

Variable independiente: Neonatos ingresados a la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales.

MATERIALES Y METODOS

Se realizó un estudio transversal, descriptivo y retrospectivo en Neonatos nacidos en el Hospital General de México y que fueron ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales en el periodo de Julio a Diciembre del 2009.

Se revisaron expedientes clínicos, los criterios de inclusión fueron los siguientes:

Neonatos nacidos en el Hospital General de México que hayan requerido internamiento en Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales.

Los criterios de exclusión fueron aquellos recién nacidos sin factores de riesgo y aquellos que no requirieron internamiento en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales y que ingresaron a la Terapia Intermedia Neonatal, Cunero Patológico y Alojamiento Conjunta.

Se realizó la cuantificación de bilirrubina total, directa e indirecta en el Laboratorio Central de Hospital General de México mediante flujometría con equipo Synchron y reactivo azobilirrubina.

Se utilizó una hoja de llenado de datos a recabarse durante la revisión de expedientes obtenidos en el archivo clínico.

Las cifras para el diagnóstico de colestasis neonatal, fueron valores totales de bilirrubina directa mayor o igual de 2 gr/dl o mayor del 15% de la cifra total de bilirrubina total.

Se calculó la edad gestacional al momento del nacimiento mediante Capurro para los mayores de 32 semanas de gestación y para los menores se utilizó el método de Ballard, ver anexo 1 y 2.

RESULTADOS

En el periodo de julio a Diciembre del 2009 se ingresaron 117 pacientes a la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital General de México y que cumplieron con los criterios de inclusión de este estudio. Los principales diagnósticos de ingreso fueron los siguientes en orden de frecuencia: prematurez, síndrome de dificultad respiratoria y asfixia perinatal.

De los 117 pacientes que ingresaron, 17 de ellos presentaron Colestasis Neonatal (14.53%) (grafica 1) cumpliendo los criterios de inclusión del presente estudio.

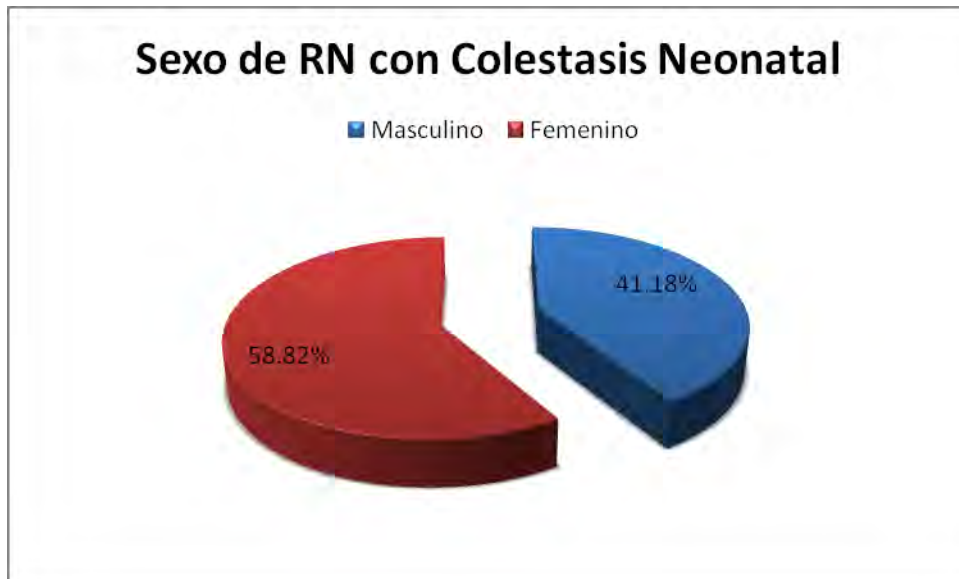


Grafica 1. Ingresos a la UCIN de julio a diciembre del 2009

De los 17 pacientes que presentaron Colestasis Neonatal, 58.82% (n=10) fueron del sexo femenino y 41.18% (n=7) (grafica 2) fueron del sexo masculino. La edad promedio gestacional de los 17 pacientes fue de 35.0 semanas de gestación \pm 2.18 semanas de gestación y un rango de 29 a 38.4 semanas de gestación, del sexo femenino una edad gestacional promedio de 35.08 semanas de gestación \pm 2.57 semanas de gestación (rango de 29 a 38.4 semanas de gestación), y del sexo masculino una edad gestacional promedio de 34.9 semanas de gestación \pm 1.64 semanas de gestación (rango de 33.1 a 37.4 semanas de gestación). (Graficas 3, 4 y 5).

De estos 17 pacientes el 82.35% (n=14) fueron de pretermino (nacimiento antes de las 37 semanas de gestación) y el 17.65% (n=3) fueron a término. (Grafica 6).

Del grupo de pacientes con Colestasis Neonatal el 94.12% (n=16) nacieron mediante cesárea y el 5.88% (n=1) nació por vía vaginal. (Grafica 7).



Grafica 2. Recién Nacidos con Colestasis Neonatal por sexo



Grafica 3. Edad Gestacional de Recién Nacidos con Colestasis Neonatal



Grafica 5. Edad Gestacional sexo femenino

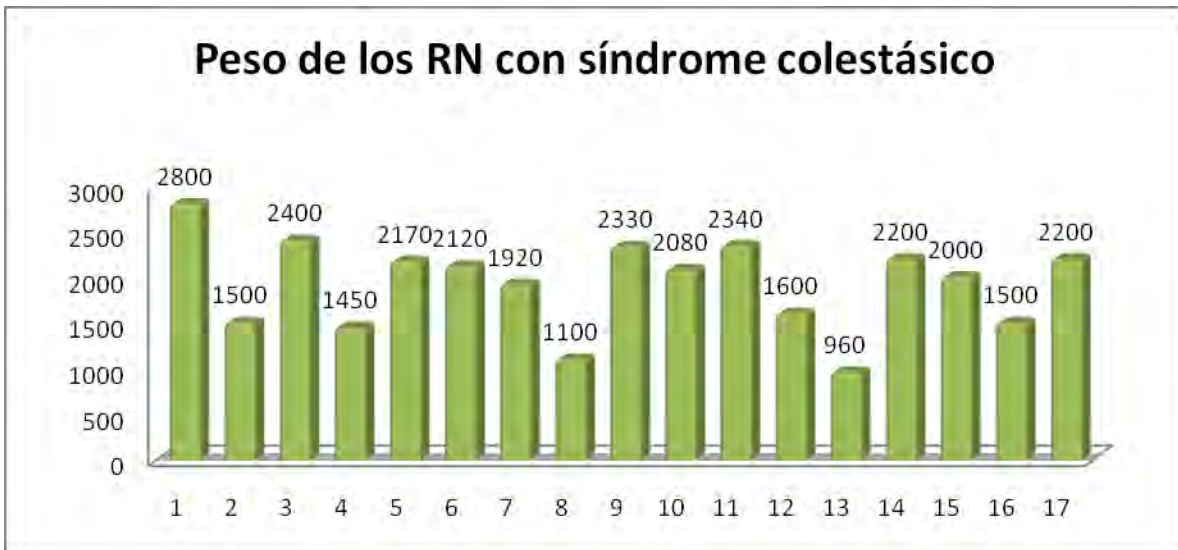


Grafica 6. Edad Gestacional Sexo Masculino



Grafica 7. Tipo de Nacimiento en Recién Nacidos con Colestasis Neonatal

En el grupo de estudio el peso promedio al nacimiento fue de 1921.76 grs \pm 494.38 grs (rango de 960 grs a 2800 grs) , en el sexo femenino el peso promedio al nacimiento fue de 1937 grs \pm 571.27 grs (rango de 960 a 2800 grs) y para el sexo masculino el peso promedio al nacimiento fue de 1900 grs \pm 401.62 gramos (rango de 1450 grs a 2400 grs) (grafica 8, 9 y 10).



Grafica 8. Peso de los Recién Nacidos con Colestasis Neonatal



Grafica 9. Peso de los Recién Nacido de Sexo Femenino con Colestasis Neonatal



Grafica 10. Peso de los Recién Nacidos de Sexo Masculino con Colestasis Neonatal

Del grupo de estudio el 70.59% (n=12) presento sepsis neonatal y el 29.41% no presento sepsis (n=5) (grafica 11). Por ende, el 70.59 % (n=12) recibieron tratamiento antimicrobiano y el 29.41% no recibieron tratamiento antimicrobiano.



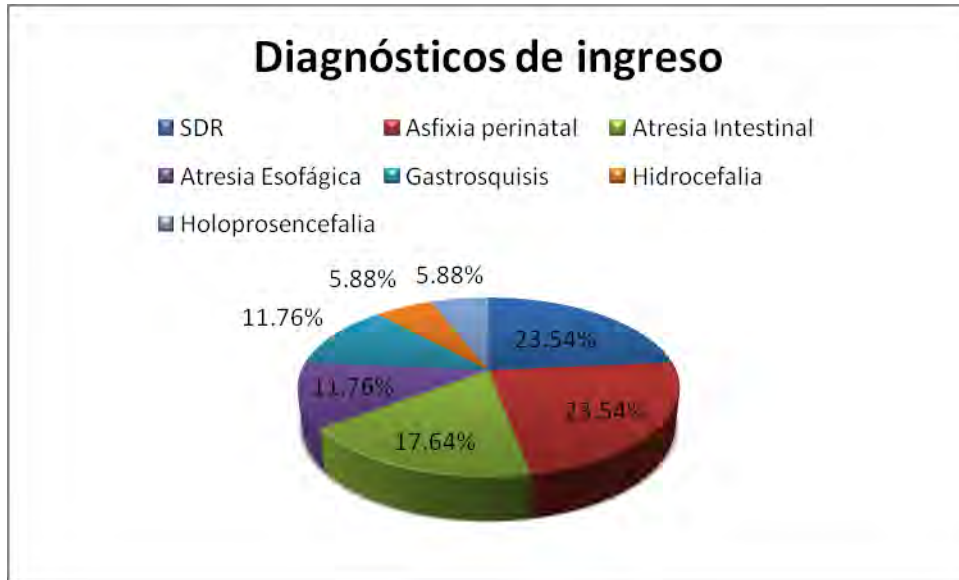
Grafica 11. Recién Nacidos con Colestasis Neonatal que presentaron o no Infección



Grafica 12. Recién Nacidos con Colestasis Neonatal que recibieron y no recibieron antimicrobiano

Del grupo de estudio, el 100% (n=17) recibió nutrición parenteral (NPT) por un tiempo promedio de 28.47 días \pm 16.84 días (rango de 7 a 70 días), y tuvieron un tiempo de estancia promedio en la UCIN de 45.41 días \pm 21.47 días (rango de 3 a 81 días).

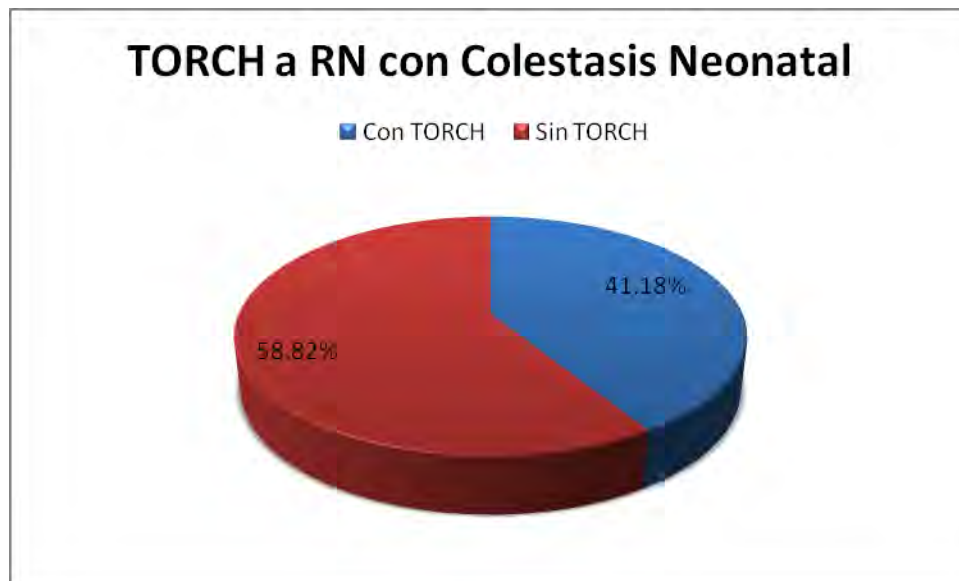
Los diagnósticos al ingreso del grupo de estudio en orden de frecuencia fueron: Síndrome de Dificultad Respiratoria 23.54% (n=4), asfixia perinatal 23.54% (n=4), atresia intestinal 17.54% (n=3), atresia esofágica 11.76% (n=2), gastrosquisis 11.76% (n=2), hidrocefalia 5.88% (n=1) y holoprosencefalia 5.88% (n=1) (grafica 13).



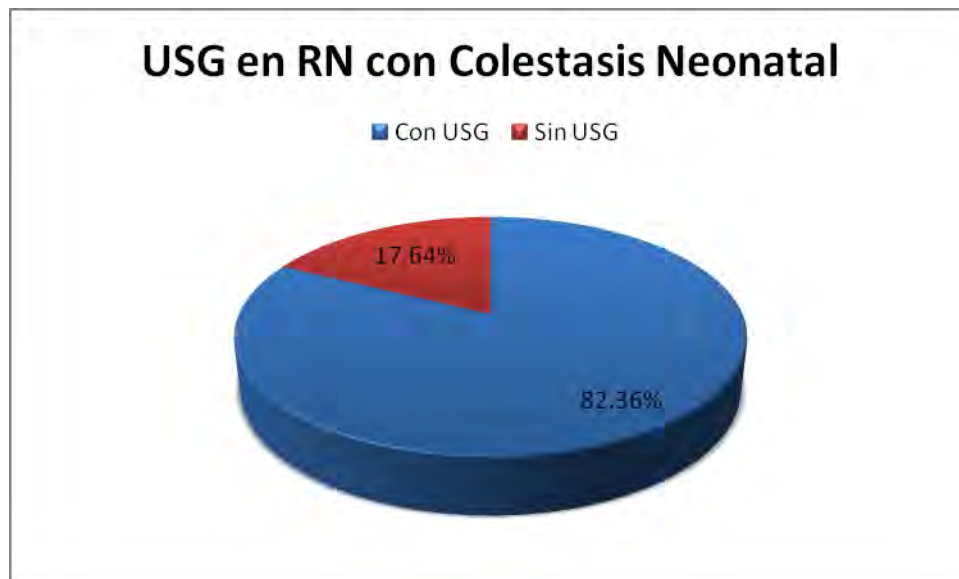
Grafica 13. Diagnósticos de ingreso de los RN con Colestasis Neonatal

De los 17 pacientes del grupo de estudio, a 7 se les realizó TORCH (41.18%), reportándose de estos 1 positivo para IgM para Citomegalovirus (5.88%); y a 10 no se les realizó TORCH (58.82%). (Grafica 14). Así mismo de los 17 pacientes a 14 se les realizó Ultrasonido de Hígado y vías Biliares (82.36%) reportados si alteraciones y a 3 (17.64%) no se les realizó Ultrasonido (Grafica 15).

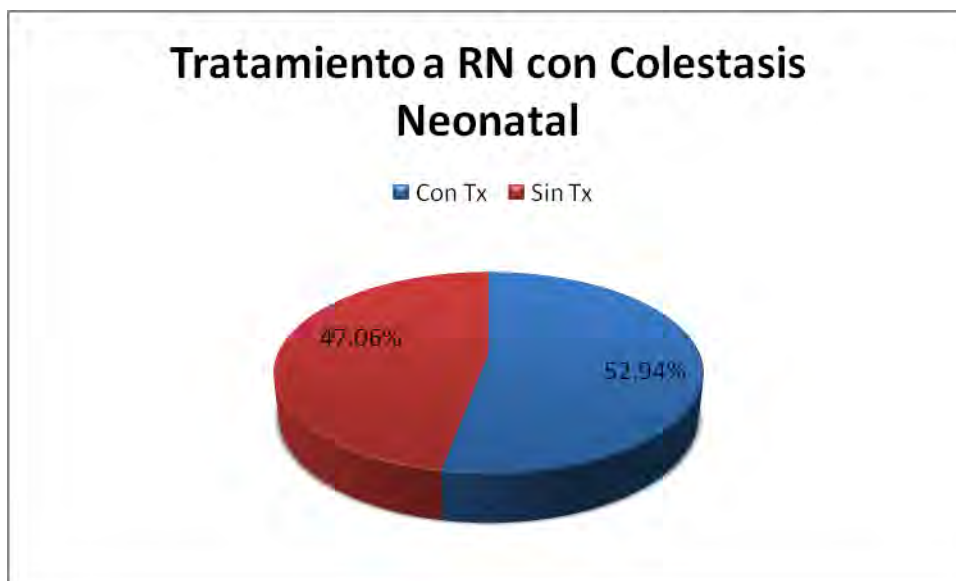
A los 17 pacientes del grupo de estudio, 9 recibieron tratamiento (52.94%) con ácido ursodesoxicólico y 8 (47.06%) no recibieron tratamiento. (Grafica 16).



Grafica 14 Recién Nacidos con Colestasis Neonatal a los que se les realizo TORCH



Grafica 15. Recién Nacidos con Colestasis Neonatal a los que se les realizo USG



Grafica 17. Recién Nacidos con Colestasis Neonatal que recibieron Tratamiento

Es de llamar la atención que aproximadamente al 50% de los pacientes no se les realizó el protocolo de estudio adecuado ya que solo al 58.8% se les realizó la prueba de TORCH y solo al 82% se les realizó ultrasonido de hígado y vías biliares, siendo que según los reportes de la literatura la atresia de vías biliares es la causa más común de esta patología, por lo cual a todos los pacientes se les debió realizar dicha prueba; además, el 100% de los neonatos que presentaron colestasis neonatal recibieron NPT en un tiempo promedio de 28.47 días \pm 16.84 días (rango de 7 a 70 días); lo cual no permite encontrar otra etiología asociada y por ende no recibieron el tratamiento adecuado y se encontró como única etiología asociada al uso de Nutrición parenteral.

DISCUSIÓN

En este estudio la prevalencia encontrada de Colestasis Neonatal fue 14.53% , es decir 363 por cada 2500 nacidos vivos lo cual es muy superior a lo que se reporta en la literatura manejándose de 1 en 1500 a 2500 nacidos vivos según Bernard y cols¹². Existiendo un predominio en el sexo femenino (58.8%) y para el sexo masculino (41.18%) sin contarse con reportes en la literatura para esta tendencia.

De los 17 pacientes que presentaron Colestasis Neonatal se encontró como causa principal el uso de Nutrición Parenteral con un 100% del total contrario a lo reportado por Chardot y cols² quienes identifican como causa principal a la atresia de vías biliares.

De los 17 pacientes con Colestasis Neonatal solo al 41.18 % (n=7) se les realizo la prueba de TORCH y de estos solo uno resulto positivo para IgG de Citomegalovirus lo cual no concuerda con la literatura ya que Pérez y cols reportan en su estudio de hasta un 20% de etiología viral para la Colestasis Neonatal, sin embargo este resultado no es válido ya que solo a menos de la mitad se les realizo la prueba de TORCH lo cual imposibilita identificar la verdadera etiología.

A su vez de los 17 pacientes que padecieron la enfermedad solo al 82.36% (n=14) se les realizo ultrasonido de hígado y vías biliares y de estos todos se reportaron sin alteraciones aparentes lo cual no concuerda con el estudio realizado por Chardot y cols. En donde la atresia de vías biliares representa aproximadamente el 50% de todos los casos.

De los 17 pacientes la edad promedio fue de 35.2 semanas de Gestación y de estos el 23.54% ingresaron a la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales por asfixia perinatal, lo cual concuerda con el estudio realizado por Herzog y cols^{13, 14} en donde reporta que los Neonatos menores a las 35 semanas de gestación y con antecedentes de asfixia perinatal presentan un riesgo 3 veces más que los otros recién nacidos.

CONCLUSIONES

Es de vital importancia identificar los datos clínicos de la Colestasis Neonatal además de conocer la etiología, para así abordar al paciente con dicha patología de una forma adecuada y completa. Por lo cual a todo neonato que curse con Colestasis se le deberá realizar Ultrasonido de Hígado y vías biliares para descartar la atresia de vías biliares además de la realización de TORCH y perfil viral para hepatitis, no solo al neonato al identificarse Colestasis sino a que forme parte de los estudios realizados a la madre durante su control prenatal para así brindar un tratamiento oportuno y prevenir serias complicaciones.

Por otro lado durante este estudio se observo que todos los pacientes que cursaron con Colestasis Neonatal se les administro Nutrición Parenteral por tiempos prolongados, muchos de ellos porque la vial oral o enteral estaba contraindicada, sin embargo debemos de prestar atención a este aspecto y no minimizar los efectos adversos de la Nutrición parenteral y no usarla como algo inocuo, que si bien no se puede concluir que esta haya sido la única causa de Colestasis al menos si es la única causa demostrada en este estudio.

Los resultados de este estudio nos demuestran que en nuestro medio no se realiza un adecuado abordaje y no se realiza un buen protocolo de estudio a los pacientes con Colestasis Neonatal, por lo cual debemos tomar esto en cuenta para mejorar la atención de estos pacientes.

Prevalencia de Colestasis Neonatal en Pacientes Hospitalizados en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital General de México en el periodo de Julio a Diciembre del 2009

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

ACTIVIDAD	FECHA DE REALIZACIÓN
Elección del Tema	Julio 2010
Recopilación de la Información bibliográfica	Julio a septiembre 2010
Elaboración del Protocolo de Investigación	Julio del 2010
Estudio de Campo	01 de Agosto a 31 de Octubre
Análisis de Resultados	1 Noviembre al 15 de Noviembre
Realización del Informe Final	16 de Noviembre al 10 Diciembre

BIBLIOGRAFIA

1. Bernard O: Early diagnosis of neonatal cholestatic jaundice. *Arch Pediatr* 2003; 5: 1031–1035
2. Suchy FJ. Approach to the infant with cholestasis Liver diseases in children 2nd ed. Philadelphia, Williams and Wilkins, 2001; p. 94-187.
3. Jacquemin E: Development and physiopathology of biliary secretion. *Arch Fr Pediatr* 1992; 49: 741–748.
4. Chardot C, Carton M, Spire-Bendelac N, et al: Epidemiology of biliary atresia in France: a national study. *J Hepatol* 2001; 31: 1006– 1013.
5. Chardot C, Carton M, Spire-Bendelac N, et al: Prognosis of biliary atresia in the era of liver transplantation: French national study from 1986 to 1996. *Hepatology* 1999; 30: 606–609
6. Debray D, Parient D, Urvoas E, et al: Sclerosing cholangitis in children. *J Pediatr* 1994; 54- 59
7. Crosnier C, Driancourt C, Raynaud N, et al: Mutations in JAGGED1 gene are predominantly sporadic in Alagille syndrome. *Gastroenterology* 1999; 116: 1141– 1148.
8. Teckman JH: Alpha1-antitrypsine deficiency in childhood. *Semin Liver Disease* 2007; 27: 274–281.
9. Setchell KD, Heubi JE: Defects in bile acid biosynthesis – diagnosis and treatment. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006; 43: 17–22.
10. Bosch AM: Classical galactosemia revisited. *J Inherit Metab Dis* 2006; 29: 516–525.
11. Manzanares J, Urruzuno P, Medina E. Tratamiento médico del niño con enfermedad colestática crónica. Soporte nutricional y tratamiento sustitutivo. *An Esp Pediatr* 1998;(Supl 116):18-21.
12. Balistreri WF. Liver disease in infancy and childhood. En: Schiffer, Sorrell MF, Maddrey WC, editors. *Schiff's diseases of the liver*, 8th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1999; p. 1357-512.
13. Herzog D, Chessex P, Martin S, Alvarez F: Transient cholestasis in new born infants with perinatal asphyxia. *Can J Gastroenterol* 2003; 17: 179–182.
14. Vajro P, Amelio A, Stagni A, et al: Cholestasis in new born infants with perinatal asphyxia. *Acta Pediatr* 1997; 86: 895–898.

Prevalencia de Colestasis Neonatal en Pacientes Hospitalizados en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital General de México en el periodo de Julio a Diciembre del 2009

ANEXO 1

Á S O M A T I C O K= 204 días	FORMA DEL PEZÓN:	Pezón apenas visible. No se visualiza Areola.	Pezón bien definido. Areola. 0.75 cm.	Areola bien definida. No sobresaliente. 0.75 cm.	Areola sobresaliente. 0.75 cm.	
	TEXTURA DE LA PIEL:	Muy fina. Gelatinosa.	Fina y Lisa.	Lisa y moderadamente gruesa. Descamación superficial.	Gruesa, rígida surcos superficiales. Descamación superficial.	Gruesa y Apergaminda.
	FORMA DE LA OREJA:	Plana o sin forma.	Inicio engrosamiento del borde.	Engrosamiento incompleto sobre mitad anterior.	Engrosada e incurvada totalmente.	
	TAMAÑO DEL TEJIDO MAMARIO:	No palpable	Diámetro 0.5 cm.	Diámetro 0.5-1.0 cm.	Diámetro > 1.0 cm.	
	FLIEGUES PLANTARES:	Ausentes	Pequeños surcos rojos en mitad anterior	Surcos rojos definidos en mitad ant. Surcos 1/3 anterior.	Surcos sobre mitad anterior.	Surcos profundos que sobresalen 1/2 anterior.
		0	5	10	15	22
		0	5	10	15	24
		0	5	10	15	20

Prevalencia de Colestasis Neonatal en Pacientes Hospitalizados en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital General de México en el periodo de Julio a Diciembre del 2009

ANEXO 2

Neuromuscular Maturity

Score	-1	0	1	2	3	4	5
Posture							
Square window (wrist)							
Arm recoil							
Popliteal angle							
Scarf sign							
Heel to ear							

Physical Maturity

Skin	Sticky, friable, transparent	Gelatinous, red, translucent	Smooth, pink; visible veins	Superficial peeling and/or rash; few veins	Cracking, pale areas; rare veins	Parchment, deep cracking; no vessels	Leathery, cracked, wrinkled
Lanugo	None	Sparse	Abundant	Thinning	Bald areas	Mostly bald	Maturity Rating
Plantar surface	Heel- toe 40-50 mm: -1 < 40 mm: -2	> 50 mm, no crease	Faint red marks	Anterior transverse crease only	Creases, anterior 2/3	Creases over entire sole	
Breast	Imperceptible	Barely perceptible	Flat areola, no bud	Stippled areola, 1-2 mm bud	Raised areola, 3-4 mm bud	Full areola, 5-10 mm bud	-10 20
Eye/Ear	Lids fused loosely: -1 tightly: -2	Lids open; pinna flat; stays folded	Slightly curved pinna; soft; slow recoil	Well curved pinna; soft but ready recoil	Formed and firm, instant recoil	Thick cartilage, ear stiff	-5 22
							0 24
Genitals (male)	Scrotum flat, smooth	Scrotum empty, faint rugae	Testes in upper canal, rare rugae	Testes descending, few rugae	Testes down, good rugae	Testes pendulous, deep rugae	5 26
							10 28
Genitals (female)	Clitoris prominent, labia flat	Clitoris prominent, small labia minora	Clitoris prominent, enlarging minora	Majora and minora equally prominent	Majora large, minora small	Majora cover clitoris and minora	15 30
							20 32
							25 34
							30 36
							35 38
							40 40
							45 42
							50 44