



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ



TESIS

**FRECUENCIA, CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y
 PARACLÍNICAS Y EVOLUCIÓN DE LOS PACIENTES
 PEDIÁTRICOS CON COLESTASIS NEONATAL NO
 OBSTRUCTIVAS DEL HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO
 FEDERICO GÓMEZ**

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN
 PEDIATRÍA**

PRESENTA:

DR. LUIS EDUARDO LÓPEZ ARREOLA

DIRECTOR DE TESIS:

M. en C. RODRIGO VÁZQUEZ FRÍAS

**DEPARTAMENTO DE GASTROENTEROLOGÍA Y
 NUTRICIÓN**

FEBRERO 2014 MEXICO D.F.





Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

**FRECUENCIA, CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y PARACLÍNICAS Y EVOLUCIÓN
DE LOS PACIENTES PEDIÁTRICOS CON COLESTASIS NEONATAL NO
OBSTRUCTIVAS DEL HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ**

TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA MÉDICA

DR. LUIS EDUARDO LÓPEZ ARREOLA

**DIRECTORA DE ENSEÑANZA Y DESARROLLO ACADÉMICO DEL HOSPITAL
INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ**

DRA. REBECA GÓMEZ CHICO VELASCO

DIRECTOR DE TESIS:



M. en C. RODRIGO VÁZQUEZ FRÍAS

A Dios que me dio la vida, me bendice y da oportunidades a cada día. A mis padres y hermanos que me han apoyado incondicionalmente. A mi director de tesis por su paciencia, comprensión en cada una de las etapas del proyecto de tesis y por compartir sus conocimientos, experiencias y sobre todo tiempo. A mis amigos que hemos compartido risas y lágrimas. A mis maestros los que me han enseñado y guiado para continuar en este camino.

INDICE

Antecedentes.....	5
Marco Teórico.....	5
Planteamiento del problema.....	19
Pregunta de investigación.....	19
Justificación.....	19
Hipótesis.....	20
Objetivos.....	20
Material y métodos.....	21
Población.....	21
Tamaño de la muestra.....	21
Criterios de selección.....	22
Plan de análisis estadístico.....	22
Descripción de variable.....	23
Resultados.....	38
Discusión.....	43
Conclusión.....	46
Cronograma.....	47
Bibliografía.....	48
Limitación del estudio.....	53

Frecuencia, características clínicas y paraclínicas y evolución de los pacientes pediátricos con colestasis neonatal no obstructivas del Hospital Infantil de México Federico Gómez

Antecedentes

No hay indexado artículo sobre las características clínicas y evolución de los pacientes pediátricos con colestasis neonatal no obstructiva, sin embargo existen artículos que abordan la hepatitis neonatal por individual. (1) (2) (3) (4) (5)

En el Hospital Infantil de México se realizó una tesis en el año 2001 que llevó por título Hepatitis neonatal: Experiencia de 10 años en el Hospital Infantil de México Federico Gómez, refiere un grupo de pacientes causas de hepatitis neonatal revisando sólo algunos de las variables que se abordan en esta Tesis.

Marco teórico

Una de las muchas funciones del hígado consiste en la secreción de bilis en cantidades que oscila entre 600 y 1000 ml/día. La bilis ejerce dos funciones importantes:

En primer lugar, desempeña un papel importante en la digestión y absorción de grasas, no porque contenga ninguna enzima que las digiera, sino porque los ácidos biliares cumplen dos misiones: 1) ayudan a emulsionar las grandes partículas de grasa de los alimentos, a las que convierten en múltiples partículas diminutas que son atacadas por las lipasas secretadas en el jugo pancreático, y 2) favorecen la absorción de los productos finales de la digestión de las grasas a través de la mucosa intestinal. En segundo lugar, la bilis sirve como medio para la excreción de varios productos de desecho importantes procedentes de la sangre, entre los que se encuentra la bilirrubina, un producto final de la destrucción de la hemoglobina, y el exceso de colesterol. (6)

La bilirrubina es un pigmento tetrapirrólico que se produce durante la degradación del grupo hemo o hem (ferroprotoporfirina IX). Entre 70 y 80% de los 250 a 300 mg de bilirrubina que se forman cada día proceden de la degradación de la hemoglobina de los eritrocitos envejecidos. El resto proviene de la destrucción prematura de las células eritroides en la médula ósea y del recambio de las hemoproteínas (mioglobina y citocromos) presentes en los tejidos de todo el cuerpo. (7)

La bilirrubina se forma en las células reticuloendoteliales, principalmente el bazo y el hígado. La primera reacción está catalizada por la enzima hemooxigenasa, que separa por oxidación el puente alfa del grupo porfirina y abre el anillo del hemo. Los productos finales de esta reacción son biliverdina, monóxido de carbono y hierro. La segunda reacción, catalizada por la enzima del citosol reductasa de biliverdina, reduce el puente metileno central de la biliverdina y la convierte en bilirrubina. Esta bilirrubina formada en las células reticuloendoteliales es prácticamente insoluble en agua. La razón es el fuerte enlace hidrogénico interno de las fracciones hidrosolubles de la bilirrubina y los grupos carboxilo del ácido propiónico de una mitad dipirrólica de la molécula, con los grupos imino y lactámico de la mitad contraria. La configuración impide el acceso del solvente a los residuos polares de la bilirrubina y desplaza al exterior los residuos hidrófobos. Para ser transportada por la sangre la bilirrubina debe ser soluble, lo cual se logra por su unión no covalente reversible a la albúmina. La bilirrubina no conjugada ligada a albúmina es transportada hasta el hígado, donde los hepatocitos la captan (pero no a la albúmina) por un fenómeno en que participa por lo menos en parte el transporte por membrana mediado por portador. No se ha identificado un transportador específico de la bilirrubina. (7)

Una vez dentro del hepatocito, la bilirrubina no conjugada se liga a la proteína citosólica ligandina o a la transferasa B de glutatión S. Se pensaba que la ligandina era una proteína de transporte encargada de llevar la bilirrubina no conjugada desde la membrana plasmática hasta el retículo endoplásmico del hepatocito, pero parece ser que su acción disminuye la salida de bilirrubina para que vuelva al plasma. Los estudios sugieren que la bilirrubina no conjugada pudiera difundirse rápidamente por sí sola a través del citosol acuoso, entre las membranas. En el retículo endoplásmico la

bilirrubina se solubiliza al conjugarse con el ácido glucurónico, fenómeno que rompe las ligaduras de hidrógeno internas y genera el monoglucurónido y el diglucurónido de bilirrubina. La conjugación del ácido glucurónico en bilirrubina es catalizada por la glucuronosiltransferasa de uridindifosfato (uridine diphosphate-glucuronosyl transferase, UDPGT) de bilirrubina. Los conjugados de bilirrubina, ya entonces hidrófilos, se difunden desde el retículo endoplásmico hasta la membrana canalicular, sitio en el cual el monoglucurónido y el diglucurónido son transportados activamente en la bilis canalicular por un mecanismo que depende de energía y que incluye la proteína 2 de resistencia a múltiples fármacos. (7)

La bilirrubina conjugada que se excreta en la bilis pasa después al duodeno y a la parte proximal del intestino delgado sin ninguna otra transformación. Esta bilirrubina conjugada no se absorbe en la mucosa intestinal, y al llegar al íleon distal y al colon se convierte, por hidrólisis, en bilirrubina no conjugada por acción de las glucuronidasas beta bacterianas. Después, las bacterias normales del intestino reducen la bilirrubina no conjugada y forman un grupo de tetrapirroles incoloros llamados urobilinógenos. Entre 80 y 90% de estos productos se eliminan con las heces, sin transformar o convertidos por oxidación en derivados de color naranja llamados urobilinas. El restante 10 a 20% de los urobilinógenos se absorbe pasivamente, pasa a la vena porta y vuelve a eliminarse por el hígado. Sólo una pequeña parte (por lo común menos de 3 mg/100 ml) eluden la captación hepática, se filtran en el glomérulo renal y se eliminan por la orina. (7)

El hígado secreta la bilis en dos fases: 1) los hepatocitos, las principales células funcionales metabólicas, secretan la porción inicial, que contiene grandes cantidades de ácidos biliares, colesterol y otros componentes orgánicos, metabólicas componentes orgánicos. Esta bilis pasa a los diminutos canalículos biliares situados entre los hepatocitos. 2) A continuación, la bilis fluye por los canalículos hacia los tabiques interlobulillares, donde los canalículos desembocan en los conductos biliares terminales, éstos se unen en conductos progresivamente mayores hasta que acaban en el conducto hepático y el colédoco. Desde éste, la bilis se vierte directamente al

duodeno o es derivada durante minutos a horas hacia la vesícula biliar a través del conducto cístico. (6)

Los términos bilirrubina de reacción directa y de reacción indirecta se basan en el método original de van den Bergh. Este análisis, o una variedad del mismo, todavía se usa en la mayor parte de los laboratorios de bioquímica clínica para medir la bilirrubina sérica. En este análisis, la bilirrubina se pone en contacto con el ácido diazosulfanílico, y se separa en dos azopigmentos de dipirrilmeteno bastante estables que tienen una absorción máxima a 540nm, lo que permite su análisis por fotometría. La fracción directa es la que reacciona con el ácido diazosulfanílico sin necesidad de ninguna sustancia aceleradora, como el alcohol. Esta fracción directa es un índice aproximado de la bilirrubina conjugada del suero. La bilirrubina sérica total es la cantidad de este pigmento que reacciona después de añadir alcohol. La fracción indirecta es la diferencia entre la bilirrubina total y la fracción directa, y permite calcular la cantidad de bilirrubina no conjugada que contiene el suero. (7)

Medida por el método de van den Bergh, la concentración normal de bilirrubina sérica es de 17 $\mu\text{mol/L}$ (<1 mg/100 ml). Hasta 30% del total o 5.1 $\mu\text{mol/L}$ (0.3 mg/100 ml) pueden ser bilirrubina de reacción directa (conjugada). Las concentraciones séricas totales están entre 3.4 y 15.4 $\mu\text{mol/L}$ (0.2 y 0.9 mg/100 ml) en 95% de la población normal. (7)

La bilirrubina presente en el suero es el resultado de un equilibrio entre el paso (a la sangre) de la bilirrubina recién formada y la eliminación de este pigmento por el sistema hepatobiliar. La hiperbilirrubinemia puede deberse a: 1) formación excesiva de bilirrubina; 2) disminución de la captación, conjugación o eliminación de la bilirrubina, o 3) regurgitación de la bilirrubina conjugada o no conjugada, por los hepatocitos o por los conductos biliares lesionados. El aumento de la bilirrubina no conjugada en el suero se puede deber a producción excesiva, a un déficit de la captación, o a la falta de conjugación de la bilirrubina. La bilirrubina conjugada se eleva cuando disminuye su eliminación a los conductillos biliares o si hay fugas retrógradas del pigmento. Los primeros pasos del estudio de un paciente con ictericia intentarán averiguar: 1) si

predomina la hiperbilirrubinemia conjugada o no conjugada, y 2) si hay otras pruebas bioquímicas hepáticas anormales (7)

Colestasis

La ictericia en la etapa neonatal y en el primer semestre del primer año de vida es un evento frecuente. Durante los tres a cinco primeros días de vida, 30-50% de los recién nacidos sanos presentan hiperbilirrubinemia la cual en su mayoría es de bilirrubina no conjugada en forma de “ictericia fisiológica”, en una proporción variable, aunque mucho menos frecuente, otro grupo de lactantes presenta “ictericia asociada a lactancia materna” en el período neonatal tardío. (8)

La colestasis puede definirse como la falla en la cantidad normal de bilis que alcanza el duodeno. (9) La secreción de bilis normalmente va de los hepatocitos hacia los canalículos biliares y de ahí a los conductos biliares intra y extrahepáticos. (8) El incremento en la fracción conjugada de la bilirrubina prácticamente siempre refleja disfunción hepatocelular o alteración de las vías biliares. (9)

La colestasis es un proceso en que existe disminución del flujo biliar, evidencia histológica de depósito de pigmentos biliares en los hepatocitos y conductos biliares, aumento de la concentración sérica de los productos excretados en la bilis (bilirrubina, ácidos biliares, colesterol etc.). La colestasis puede presentarse a cualquier edad y la causa es la alteración de la formación de bilis por el hepatocito o la obstrucción del flujo en la vía biliar intrahéptica o extrahepática. Nos referimos a colestasis neonatal cuando se presenta en los primeros 3 meses de vida. (10)

La colestasis neonatal clínicamente se caracteriza por ictericia, acolia total o hipocolia, y coluria. Bioquímicamente hablamos de colestasis cuando se encuentra elevación de la bilirrubina directa o conjugada $> 2\text{mg/dl}$ o $>15\%$ de las bilirrubinas totales. (11) (12)

A nivel mundial la incidencia acumulada reportada de todos los procesos que causan colestasis oscila entre 1/2.500 y 1/5.000 nacidos vivos, aunque la frecuencia de cada trastorno individual varía según raza y género. (13)

Hasta el 15% de los niños amamantados experimentan ictericia que dura más de 3 semanas, por su parte, la colestasis neonatal se produce en el 0,04% al 0,2% de los nacidos vivos. (14) (15) (16)

El síndrome de ictericia colestásica del lactante es un problema poco frecuente en la práctica pediátrica de primer contacto; sin embargo, las enfermedades crónicas del hígado son un motivo relativamente común de consulta y hospitalización en centros pediátricos de tercer nivel de atención. En México no existe información epidemiológica confiable y solamente se cuenta con la experiencia publicada de series de casos de centros hospitalarios pediátricos de alta especialidad. (17) (3) La hepatopatía crónica más frecuente en niños, incluyendo a todas las edades pediátricas, es la atresia de vías biliares, y su incidencia se ha calculado en 1:8000 a 1:12000 nacidos vivos en los Estados Unidos de Norteamérica. (9) (17)

Los niveles de bilirrubina total y directa deben ser medidos en todo neonato que permanece con ictericia a las 2 a 3 semanas de edad según las recomendaciones de la Sociedad Pediátrica Canadiense, la Sociedad Norteamericana de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica, y la Academia Americana de Pediatría.

Una detección temprana es esencial para facilitar intervención oportuna y disminuir consecuencias adversas en varias condiciones, incluyendo atresia de vías biliares, hipotiroidismo y galactosemia. (18)

El diagnóstico diferencial de los procesos que causan colestasis en este período de la vida es difícil por la escasa expresividad del hígado y la superposición de los rasgos clínicos, datos de laboratorio y hallazgos histológicos. (10) (12)

Una guía de práctica clínica para la investigación de la ictericia colestásica ha sido recientemente propuesta por la Sociedad Norteamericana de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica, (14) con un algoritmo para guiar la investigación de los lactantes con ictericia colestásica. (14) (19) Una historia detallada y examen físico puede dar pistas para el diagnóstico. (20) La anamnesis debe ser completa, recogiendo información familiar, del periodo prenatal y neonatal inmediato. Datos como

consanguineidad (deficiencia de α -1-antitripsina), abortos en la madre (TORCHS), infección neonatal (infección de tracto urinario, sepsis), historia alimentaria, vómitos, diarrea e irritabilidad (galactosemia, trastornos metabólicos) (18)

Heces de color claro, acólicas sugieren un proceso obstructivo como la atresia de vías biliares, heces muy pigmentadas normalmente lo descarta. Los médicos deben observar las heces, ya que los informes de los padres podrían exagerar el grado de pigmentación. (20) El color de la orina es menos útil como signo de colestasis neonatal, la orina de un recién nacido normal suele ser incoloro, sin embargo, aunque la orina de color amarillo debe plantear la sospecha de una ictericia neonatal, la ausencia de orina de color oscuro, no descarta la enfermedad y debe asegurarse de realizar más pruebas. (14)

La exploración física ha de ser exhaustiva y muy cuidadosa, pues sus hallazgos pueden orientar la dirección de los estudios a solicitar (facies dismórfica, soplo pulmonar, microcefalia, malformaciones congénitas, rash, vigor, tono etc.) (18) Es esencial valorar la hepatomegalia (tamaño, características de la superficie y del borde, y consistencia del hígado), su situación en la cavidad abdominal y la esplenomegalia. La exploración neurológica en pacientes con colestasis es muy importante, pues en determinadas enfermedades los síntomas neurológicos pueden ser la primera manifestación (enfermedades mitocondriales, peroximales, displasia septo óptica). Otros síntomas como irritabilidad, letargia, vómitos o dificultad en la alimentación sugieren enfermedad metabólica. La hepatitis neonatal es más frecuente en varones y con bajo peso al nacer, con una incidencia familiar del 10-15%, mientras que la atresia de vías biliares es más frecuente en mujeres, con peso adecuado y no se refieren casos familiares. (21) Los pacientes con enfermedades metabólicas pueden cursar con acidosis metabólica y encefalopatías, además de cataratas y manifestaciones neurológicas en los pacientes con galactosemia. Los lactantes con deficiencia de alfa 1 antitripsina y con fibrosis quística pueden presentar manifestaciones respiratorias de neumopatía crónica y en los casos con síndrome de Alagille se pueden encontrar facies característica, soplo precordial, xantomas, embriotoxón posterior, anomalías vertebrales e hipercolesterolemia. (22)

El estudio bioquímico de la colestasis debe ser secuencial. En un primer nivel valorar la función hepática, descartar insuficiencia hepática aguda grave y efectuar el cribado de los trastornos más frecuentes. El segundo nivel estará orientado al diagnóstico de otros procesos menos frecuentes. En la colestasis, los parámetros de función hepática, bilirrubina, aminotransferasas, fosfatasa alcalina y lípidos están elevados de una manera variable e inespecífica, aunque el colesterol sérico puede tener un cierto poder discriminador. De todos los parámetros bioquímicos que se utilizan en la evaluación del lactante colestásico sólo la gammaglutamil transpeptidasa (GGT) sérica ha confirmado, desde hace ya varios años, valor en el diagnóstico diferencial. (23) Valores séricos por encima de 400-500 U/l en un recién nacido o lactante con colestasis se asocian con atresia de vías biliares extrahepáticas, ductopenia (síndrome de Alagille), déficit de alfa1-antitripsina, enfermedad de Niemann-Pick C15 u otras entidades que causan lesión del árbol biliar (quiste de colédoco, colangitis esclerosante). Entre otras formas de colestasis la elevación de la GGT es menor. Existe un grupo de pacientes con colestasis y valores normales de GGT, que actualmente se incluyen en el grupo de colestasis intrahepática familiar progresiva y ausente en los trastornos de la síntesis de ácidos biliares. (24)

La función hepática debe ser evaluada mediante la determinación de los niveles de albúmina, el INR (para monitoreo anticoagulante), amonio sérico, y glucemia. Concentración de alanina aminotransferasa y aspartato aminotransferasa evalúan mejor la extensión del daño hepatocelular y los niveles elevados de gammaglutamiltransferasa y fosfatasa alcalina indican posibles causas obstructivas de colestasis. Las concentraciones de enzimas hepáticas son malos predictores de la etiología (sensibilidad 68%, especificidad 43% para el diagnóstico de atresia de vías biliares), (25) pero puede brindar información útil si se combina con la evaluación clínica para guiar mejor la investigación. El ultrasonido vía abdominal puede ayudar a diagnosticar lodo biliar, bilis espesa, o cálculos biliares y diferenciar anomalías anatómicas como quiste de colédoco. Una vesícula biliar pequeña o ausente en un ultrasonido hepático sugiere atresia de vías biliares, pero una sensibilidad de hasta el 23% en estudios prospectivos recientes demuestra que el ultrasonido no puede

utilizarse para descartar dicho diagnóstico. (26) Estudios demuestran que el signo del triángulo, identificado en la porta hepatis durante el ultrasonido probablemente representa fibrosis de la porta, con sensibilidad entre 73% y 100% y especificidad de 98% al 100% para el diagnóstico de vías biliares. El rango de sensibilidad depende de la experiencia del operador.

Se distingue entre colestasis intra y extrahepática, según donde se localice la alteración al flujo biliar. En el primer caso la localización puede estar situada en cualquier punto entre el citoplasma de los hepatocitos y los conductos biliares de mediano calibre (100-400 μm). En las colestasis extrahepáticas la lesión obstructiva se encuentra en los conductos biliares grandes. (27)

Cuando el tipo de alteración de las pruebas hepáticas sugiere un problema colestático, el siguiente paso que se plantea es averiguar si la colestasis es intrahepática o extrahepática. Esta distinción puede resultar difícil, y a menudo los datos de las pruebas de laboratorio, la anamnesis y la exploración física carecen de utilidad. (7)

Los protocolos de diagnóstico en países desarrollados recomiendan descartar los llamados "críticos 6": Atresia de vías biliares, sepsis, urosepsis, galactosemia, tirosinemia e hipotiroidismo. (28) En países en desarrollo como el nuestro, probablemente habría que considerar a los del grupo TORCHS (toxoplasma, rubéola, citomegalovirus, herpes virus, sífilis) dentro del diagnóstico antes que las enfermedades metabólicas. (21)

La evaluación del recién nacido con colestasis debe realizarse de un modo sistemático, lógico, de lo no invasivo a lo invasivo y costo-beneficio. (29)

La utilidad de la gammagrafía hepática con derivados del ácido iminodiacético marcados con tecnecio-99m radica en la demostración de la permeabilidad del sistema biliar si se comprueba el paso del trazador al intestino. (30) La ausencia de excreción no es diagnóstica de atresia de vías biliares, sino que indica la necesidad de otros estudios para excluir una obstrucción anatómica. Se recomienda la realización de a prueba tras 5 días de tratamiento con fenobarbital (5mg/kg/día). En pacientes con

atresia de vías biliares, por lo menos al inicio del cuadro, la función parenquimatosa no está comprometida y la captación es normal, aunque no hay excreción al intestino. Por el contrario, en la hepatitis neonatal hay un retraso en la captación por la disfunción hepatocelular y sí hay excreción al intestino, aunque puede estar retrasada. La visualización de la vía biliar extrahepática puede ser necesaria para confirmar los diagnósticos de atresia de vías biliares extrahepática o quiste de colédoco. (31) La gammagrafía hepatobiliar es útil para distinguir los casos de colestasis obstructivos de los no obstructivos. La sensibilidad de la gammagrafía para el diagnóstico de atresia de vías biliares ha demostrado ser alta en 2 estudios retrospectivos (83 al 100% respectivamente) con virtualmente todos los pacientes afectados demostrando que no hay excreción, pero especificidad fue considerablemente menor, que van del 33% al 80%. (32) (33)

La ecografía puede detectar la colestasis extrahepática, pero rara vez descubre el lugar o la causa de la obstrucción. La porción distal del colédoco es un área especialmente difícil de apreciar en la ecografía, debido al gas intestinal interpuesto. Las siguientes pruebas que están indicadas son la tomografía computadorizada, colangiopancreatografía por resonancia magnética y la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica. La tomografía computadorizada es mejor que la colangiopancreatografía por resonancia magnética para explorar la cabeza del páncreas y para diagnosticar coledocolitiasis de la porción distal del colédoco, en particular cuando los conductos biliares no están dilatados. La colangiopancreatografía retrógrada endoscópica es la técnica más indicada para diagnosticar la coledocolitiasis; se efectúa introduciendo por la boca un endoscopio de visión lateral hasta el duodeno. Se puede identificar así la ampolla de Vater, a través de la cual se hace avanzar un catéter. Luego se inyecta un medio de contraste que permite observar el colédoco y el conducto pancreático. Este cateterismo se consigue en 80 a 95% de los casos, según la experiencia del explorador. Además de sus posibilidades diagnósticas, la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica permite realizar varias intervenciones terapéuticas, como la extracción de los cálculos del colédoco y la colocación de endoprótesis. En quienes no se han obtenido buenos resultados con

colangiopancreatografía retrógrada endoscópica y existe la gran posibilidad de que se necesite alguna intervención terapéutica, con la angiografía transhepática se puede obtener la misma información, y permite tal intervención. La colangiopancreatografía por resonancia magnética es una técnica no invasora que se practica ampliamente para mostrar los conductos biliar y pancreático; ha sustituido a la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica como el método inicial de diagnóstico en casos en que, según el médico, es pequeña la necesidad de una intervención. (7)

En los pacientes con evidente colestasis intrahepática, el diagnóstico suele basarse en pruebas serológicas y una biopsia hepática percutánea. Hay una larga lista de trastornos diferentes que producen colestasis intrahepática, y también existen enfermedades que suelen producir una lesión de tipo hepatocelular y que a veces se manifiestan con un patrón lesivo colestásico. (7)

La biopsia hepática percutánea es un procedimiento eficaz en la valoración de un paciente con colestasis. Es una técnica diagnóstica muy útil que puede hacerse con seguridad en los lactantes de cualquier edad, con sedación intravenosa y adecuada monitorización. Con un 100% de y 76% de especificidad de la biopsia hepática para el diagnóstico de atresia de vías biliares. La biopsia hepática puede sugerir un trastorno metabólico o una enfermedad de depósito como cuadro de colestasis. La microscopia electrónica puede revelar la ausencia de peroxisomas o la presencia de mitocondrias anormales. En ocasiones pueden identificarse inclusiones virales. (21)

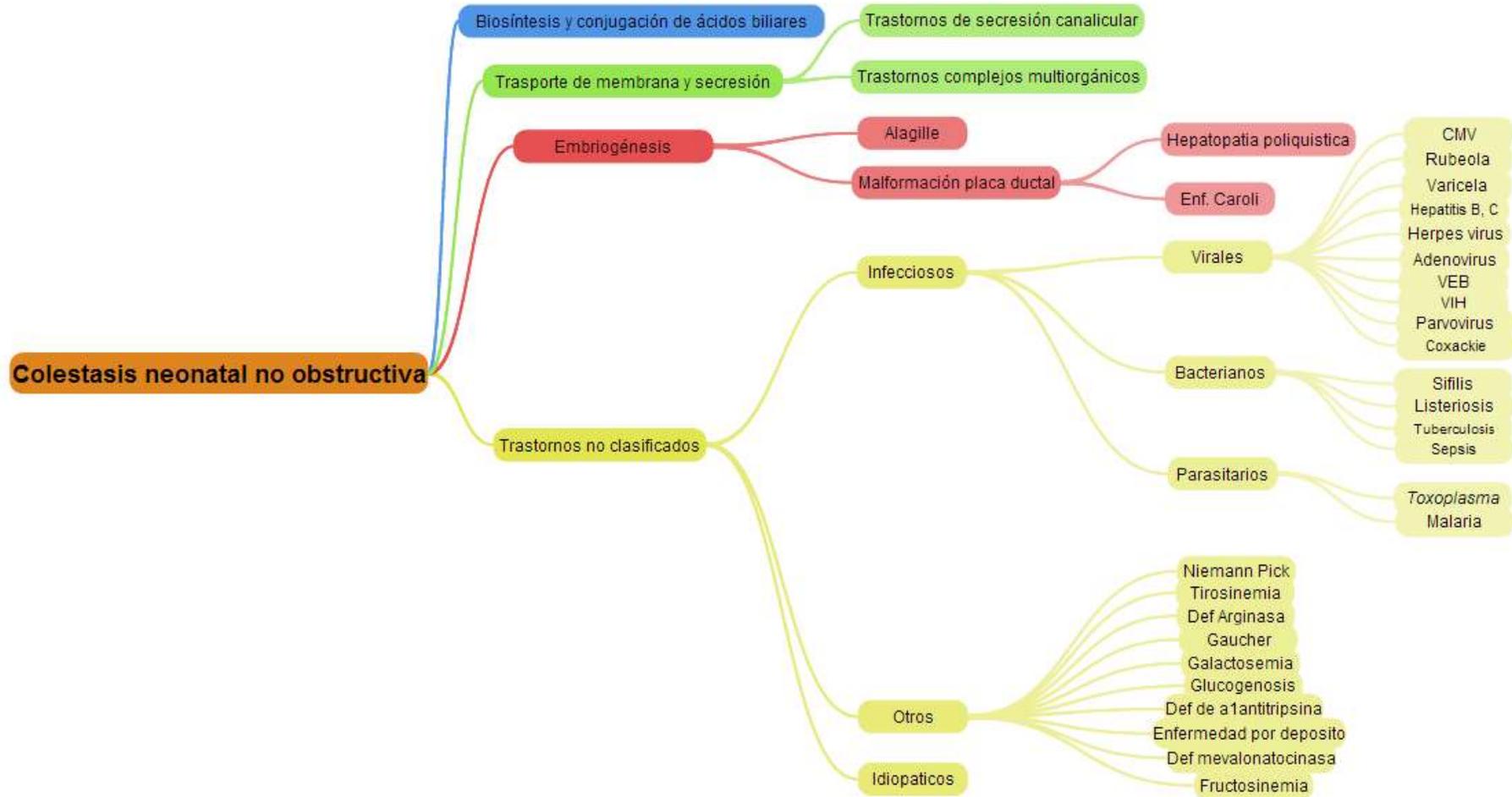
En los casos en los que no se ha podido realizar el diagnóstico de obstrucción biliar extrahepática con las técnicas anteriores, puede ser necesaria una minilaparotomía exploratoria con colangiografía intraoperatoria que hace el diagnóstico definitivo y se obtiene además una biopsia hepática a cielo abierto. (5)

Tabla 1. Causas de colestasis neonatal (34)

<p>Hepatitis neonatal</p>	<p>Idiopática Viral Citomegalovirus Rubéola Reovirus tipo 3 Herpes virus: simple 1 y 2, zóster, herpes virus humano tipo 6 Adenovirus Enterovirus Parvovirus B19 Coxsackie ECHO virus VIH Hepatitis B y C Bacteriana y parasitaria Sepsis bacteriana Infección urinaria (gramnegativos) Sífilis Listeriosis Toxoplasma Tuberculosis Malaria</p>
<p>Obstrucción biliar</p>	<p>Colangiopatías Atresia de vías biliares Quiste de colédoco Colangitis esclerosante neonatal Perforación espontánea de la vía biliar Estenosis biliar Fibrosis hepática congénita Enfermedad de Caroli Anomalías de la unión biliopancreática Síndrome de bilis espesa/tapón mucoso Colelitiasis Tumores/masas (intrínsecas/extrínsecas)</p>
<p>Síndromes colestásicos genéticos</p>	<p>Escasez de conductos intrahepáticos sindromática (Síndrome de Alagille) Escasez de conductos intrahepáticos no sindromática Colestasis intrahepática familiar progresiva (CIFP) CIFP 1: Defecto de ATPasa (Alteración del transporte aminofosfolípido) CIFP 2: Defecto de SGPG (Alteración del transporte del ácido biliar) CIFP 3: Defecto MDR3 (alteración del transporte fosfatidilcolina) Colestasis hereditaria con linfedema (Síndrome de Aagenaes) Colestasis familiar de los indios de Norteamérica Colestasis de los esquimales Colestasis recurrente benigna Síndrome de Dubin-Johnson neonatal (deficiencia de MRP2)</p>

Enfermedades metabólicas	<p>Déficit de α1-antitripsina</p> <p>Trastornos del metabolismo de los aminoácidos</p> <p>Tirosinemia</p> <p>Hipermetioninemia</p> <p>Deficiencia de mevalonatocinasa</p> <p>Trastornos del ciclo de la urea</p> <p>Deficiencia de arginasa</p> <p>Trastornos del metabolismo lipídico</p> <p>Enfermedad de Niemann-Pick A y C</p> <p>Enfermedad de Gaucher</p> <p>Enfermedad de Wolman</p> <p>Trastornos del metabolismo de los hidratos de carbono</p> <p>Galactosinemia</p> <p>Fructosinemia</p> <p>Glucogenosis tipo IV</p> <p>Trastornos de los ácidos biliares</p> <p>Déficit de 3-β-OH-d5-C27- esteroides deshidrogenasa / isomerasa</p> <p>Déficit de D4-3-oxosteroide 5β-reductasa</p> <p>Deficiencia enzima clivadora de 24,25 dihidroxicolanoico</p> <p>Trastornos peroximales</p> <p>Síndrome de Zellweger</p> <p>Enfermedad de Refsum neonatal</p> <p>Enfermedades mitocondriales (cadena respiratoria)</p> <p>Fibrosis quística</p> <p>Enfermedad por depósito de hierro neonatal</p>
---------------------------------	---

CAUSAS DE COLESTASIS NEONATAL NO OBSTRUCTIVA



Planteamiento del problema

En el Hospital Infantil de México se realizó una tesis en el año 2001 que llevó por título Hepatitis neonatal: Experiencia de 10 años en el Hospital Infantil de México Federico Gómez, en el cual se plasma algunas de las causas de hepatitis neonatal revisando sólo algunos de las variables que se abordan en esta Tesis sin embargo no se les dio seguimiento a estos pacientes y en vista de que han surgido nuevas herramientas diagnosticas que permiten establecer diagnósticos etiológicos específicos los estudios previos no están actualizados.

Pregunta de investigación

Derivado de lo anterior nos hacemos la siguiente pregunta de investigación

¿Cuál es la frecuencia, características clínicas y paraclínicas así como la evolución de los pacientes pediátricos con colestasis neonatal no obstructiva del HIMFG?

Justificación

No hay un trabajo nacional sobre las características clínicas y evolución de los pacientes pediátricos con colestasis neonatal no obstructiva, solamente existen artículos que abordan algunas etiologías en forma individual.

Este trabajo forma parte de un estudio multicéntrico (CMNSXXI, CMNO, CMNLR, INP, HIMFG) el cual tiene por objetivo agrupar el mayor número de pacientes con colestasis neonatal en población mexicana.

La importancia de este estudio radica en que da a conocer la frecuencia, características clínica y paraclínicas así como la evolución de la colestasis neonatal no obstructiva en el Hospital Infantil de México durante los últimos 3 años además de la etiología y los factores asociados y el pronóstico.

Hipótesis

Debido a la naturaleza descriptiva del estudio no se requiere de la formulación de hipótesis a contrastar.

Objetivos

Objetivo General

Enumerar las características clínicas, paraclínicas y complicaciones que presentan los pacientes pediátricos con colestasis neonatal no obstructiva.

Objetivos específicos

En los pacientes pediátricos con colestasis neonatal atendidos en el HMFG en un período de 2 años:

1. Obtener la frecuencia de causas no obstructivas.
2. Enlistar las etiologías identificadas
3. Describir las manifestaciones clínicas y paraclínicas de estos pacientes
4. Enlistar complicaciones que se encuentran en la evolución de estos pacientes
5. Establecer la proporción de pacientes que logran remitir el estado de colestasis

Material y Métodos

Estudio observacional, descriptivo, retrolectivo, del tipo serie de casos pediátricos. De acuerdo a la base de datos de bioestadística, se identificaron y analizaron los expedientes clínicos de los pacientes pediátricos tratados en el Hospital Infantil de México Federico Gómez en el periodo descrito y que presentaron colestasis neonatal de causa no obstructiva, en el periodo comprendido del 01 de enero de 2009 al 01 de noviembre de 2011.

Se recolectaron datos demográficos como edad, sexo, peso y talla al nacer, así como datos específicos relacionados con la patología, edad de inicio de síntomas, hallazgos clínicos, del laboratorio (bilirrubina total y directa, transaminasas, gamma glutamiltranspeptidasa (GGT), tiempos de coagulación, serologías para TORCH, CMV, VEB, alfa1 antitripsina), de gabinete (ultrasonido hepático, prueba de Greene, gammagrama hepático, colangiografía transoperatoria) y biopsia percutánea o abierta, así como de la evolución clínica de los síntomas y estudios de laboratorio de los pacientes.

Población

Pacientes con diagnóstico de colestasis neonatal no obstructiva que fueron atendidos en esta institución en el periodo antes descrito.

Fuente de información: Expedientes clínicos de pacientes registrados durante el periodo comprendido del 01 de enero de 2009 al 01 de noviembre de 2011.

Tamaño de la muestra

Por la naturaleza descriptiva del estudio no requiere de cálculo de tamaño de la muestra.

Criterios de Selección:

Criterios de Inclusión:

1. Diagnóstico de Colestasis Neonatal No obstructiva que empieza en los primeros tres meses de vida
2. Atendido en el HIMFG
3. Expediente completo

Criterios de Exclusión:

1. Ninguno

Plan de análisis estadístico

Se realizó estadística descriptiva través de cálculo de proporciones y frecuencias para variables categóricas y cálculo de estadísticos de agrupación y dispersión para variables cuantitativas. Se utilizará el programa SPSS en su versión 21.

Descripción de variables

- Variable: Grupo sanguíneo

Definición conceptual: Clasificación de la sangre de acuerdo con las características presentes o no en la superficie de los eritrocitos y en el suero. Las dos clasificaciones más importantes para describir grupos sanguíneos son los antígenos (el sistema ABO) y el factor Rh.

Definición operacional: Tipo sanguíneo según sistema ABO Rh

Tipo de variable: Cualitativa, nominal.

- Variable: Edad

Definición conceptual: tiempo de existencia desde el nacimiento

Definición operacional: tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta la fecha actual expresado en meses.

Tipo de variable: Cuantitativa, discreta.

- Variable: Peso

Definición conceptual: Fuerza con que atrae la Tierra o cualquier otro cuerpo celeste a un cuerpo.

Definición operacional: medición de la masa corporal a través de báscula Seca®, con un grado de precisión de hasta 10 gramos.

Tipo de variable: Cuantitativa, continua.

- Variable: talla

Definición conceptual: estatura o altura de las personas

Definición operacional: definido como la medición de la longitud de un niño, a través de estadímetro del hospital, altura expresada en centímetros

Tipo de variable: Cuantitativa, continua

- Variable: Prematuridad

Definición conceptual: nacimiento antes de la semana 37 de gestación.

Definición operacional: semanas de gestación por fecha de última menstruación.

Tipo de variable: Cuantitativa, continua.

- Variable: Consanguinidad

Definición conceptual: vínculo que une a las personas que descienden unas de otras o que tienen un ascendiente común, esto es, que se hallan unidas por una comunidad de sangre.

Definición operacional: Producto de una relación con algún parentesco.

Tipo de variable: Cualitativa dicotómica.

- Variable: Asfixia

Definición conceptual: La asfixia perinatal (APN) es un incidente grave en los neonatos por la hipoxia e isquemia generalizada que ocasiona cambios bioquímicos y funcionales de carácter sistémico, particularmente en el sistema nervioso central (SNC)

Definición operacional: 1. Gasometría del cordón umbilical con pH de 7.0 o menos.

2. Calificación de Apgar de 0 a 3 por más de 5 minutos.

3. Datos clínicos de encefalopatía hipóxico-isquémica

4. Evidencia bioquímica de disfunción orgánica múltiple

Tipo de variable: Cualitativa dicotómica.

- Variable: Acolia

Definición conceptual: Falta de coloración de las heces por ausencia de secreción de bilis por la vesícula biliar a través del colédoco hasta el intestino delgado.

Definición operacional: Evacuaciones blancas referidas por el familiar y expresado en el expediente.

Tipo de variable: Cualitativa dicotómica.

- Variable: Coluria

Definición conceptual: La coluria es la presencia de bilis en la orina.

Definición operacional: Orina muy oscura referida por el familiar y expresado en el expediente.

Tipo de variable: Cualitativa dicotómica.

- Variable: Hepatomegalia

Definición conceptual: Aumento patológico del tamaño del hígado.

Definición operacional: Hígado mayor o igual a 2cm por debajo de borde costal

Tipo de variable: Cualitativa dicotómica

- Variable: Esplenomegalia

Definición conceptual: Aumento patológico de tamaño del bazo.

Definición operacional: Bazo palpable por debajo de borde costal.

Tipo de variable: Cualitativa dicotómica.

- Variable: Malformación concomitante:

Definición conceptual: alteraciones anatómicas que ocurren en la etapa intrauterina y que pueden ser alteraciones de órganos, extremidades o sistemas, debido a factores medioambientales, genéticos, deficiencias en la captación de nutrientes, o bien consumo de sustancias nocivas

Definición operacional: alteración de algún órgano o sistema acompañante a la enfermedad en estudio.

Tipo de variable: Cualitativa nominal.

- Variable: Perímetro braquial

Definición conceptual: medida de la circunferencia del brazo.

Definición operacional: circunferencia del brazo en milímetros

Tipo de variable: Cuantitativa, continua.

- Variable: Colangitis

Definición conceptual: inflamación de los conductos biliares provocada por invasión bacteriana u obstrucción del árbol biliar a causa de un cálculo o un tumor. El proceso se caracteriza por la presencia de dolor intenso en el cuadrante superior derecho, ictericia y fiebre intermitente.

Definición operacional: Presencia de la triada caracterizada por fiebre, ictericia y dolor en el cuadrante superior derecho del abdomen.

Tipo de variable: Cualitativa, dicotómica

- Variable: Peritonitis

Definición conceptual: Inflamación de la membrana serosa que recubre la cavidad abdominal y los órganos contenidos en ella.

Definición operacional: Se establece por un cultivo positivo a bacterias y una cuenta de leucocitos polimorfonucleares mayor o igual a 250celulas/mm³

Tipo de variable: Cualitativa, dicotómica

- Variable: Sangrado de tubo digestivo

Definición conceptual: Pérdida de sangre intraluminal en cualquier sitio del tubo digestivo que ocurre por la ruptura de un vaso arterial o venoso.

Definición operacional: Evidencia de sangre procedente de algún sitio del tubo digestivo.

Tipo de variable: Cualitativa, dicotómica

- Variable: Síndrome hepatorenal

Definición conceptual: síndrome caracterizado por el desarrollo de falla renal en pacientes con enfermedad hepática avanzada, ocasionalmente hepatitis fulminante, que tienen hipertensión portal y ascitis.

Definición operacional: se define como enfermedad hepática aguda o crónica con falla hepática avanzada con hipertensión portal; concentración de creatinina en plasma mayor a 1.5mg/dL que progresa en días a semanas; ausencia de cualquier otra causa aparente de enfermedad renal, incluida choque, infección bacteriana, tratamiento actual o reciente con drogas nefrotóxicas y la ausencia de evidencia ultrasonográfica de obstrucción o enfermedad del parénquima renal.

Tipo de variable: Cualitativa, dicotómica

- Variable: Síndrome hepatopulmonar

Definición conceptual: Se considera presente cuando existe la triada de enfermedad hepática, inadecuada oxigenación y anormalidades pulmonares intravasculares referidas como dilataciones vasculares intrapulmonares.

Definición operacional: identificación de las siguientes tres anormalidades: enfermedad hepática, oxigenación inadecuada confirmada por gasometría arterial que demuestra un gradiente alveolo-arterial de oxígeno >15mmHg o una presión parcial de O₂ arterial (PaO₂) de 80mmHg respirando aire ambiente; dilataciones vasculares intrapulmonares identificadas mediante ecocardiografía, rastreo con macroagregados de albúmina marcados con Tc99 y arteriografía pulmonar.

Tipo de variable: Cualitativa, dicotómica

- Variable: Fractura

Definición conceptual: lesión traumática de un hueso caracterizada por interrupción de la continuidad del tejido óseo.

Definición operacional: presencia de lesión traumática con pérdida de la continuidad del tejido óseo.

Tipo de variable: Cualitativa, dicotómica

- Variable: Prurito

Definición conceptual: Sensación, habitualmente en la piel, que incita a rascarse.

Definición operacional: Sensación, habitualmente en la piel, que incita a rascarse.

Tipo de variable: Cualitativa, dicotómica

- Variable: Encefalopatía hepática

Definición conceptual: espectro de anormalidades neuropsiquiátricas potencialmente reversibles que se observan en pacientes con disfunción hepática después de haber excluido anormalidades neurológicas y metabólicas no relacionadas.

Definición operacional: espectro de anormalidades neuropsiquiátricas potencialmente reversibles que se observan en pacientes con disfunción hepática después de haber excluido anormalidades neurológicas y metabólicas no relacionadas.

Tipo de variable: Cualitativa, ordinal.

- Variable: ALT, Alanina aminotransferasa o Transaminasa glutámico pirúvica.

Definición conceptual: Enzima que transfiere grupos amino de glutamato a piruvato, se localiza fundamentalmente en el citosol del hepatocito denominada unilocular.

Definición operacional: Expresada en UI/L utilizado como indicador para detectar posibles patologías principalmente hepáticas.

Tipo de variable: Cuantitativa continua.

- Variable: AST, Aspartato aminotransferasa o Transaminasa glutámico oxalacética.

Definición conceptual: Enzima que transfiere grupos amino de glutamato a piruvato, se localiza fundamentalmente en el citosol del hepatocito denominada unilocular.

Definición operacional: Expresada en UI/L utilizado como indicador para detectar posibles patologías principalmente hepáticas.

Tipo de variable: Cuantitativa continua.

- Variable: Albúmina.

Definición conceptual: Proteína que se encuentra en gran proporción en el plasma sanguíneo, siendo la principal proteína de la sangre, se sintetiza en el hígado. La

albúmina es fundamental para el mantenimiento de la presión osmótica, necesaria para la distribución correcta de los líquidos corporales entre el compartimento intravascular y el extravascular

Definición operacional: Expresada en g/dl utilizado como indicador nutricional y de función hepática.

Tipo de variable: Cuantitativa continua.

- Variable: Proteínas totales.

Definición conceptual: El examen de proteína total mide la cantidad total de dos clases de proteínas encontradas en suero: albúmina y globulina.

Definición operacional: Expresada en g/dl utilizado como indicador nutricional y de función hepática.

Tipo de variable: Cuantitativa continua.

- Variable: Bilirrubinas totales.

Definición conceptual: La bilirrubina es un pigmento biliar de color amarillo anaranjado que resulta de la degradación de la hemoglobina. Esta degradación se produce en el hígado y estos pigmentos se almacenan en la vesícula biliar formando parte de la bilis. Es la suma de bilirrubina directa e indirecta.

Definición operacional: Expresada en g/dl. Se incrementa en diferentes patologías hepáticas y extrahepáticas, de la degradación de eritrocitos entre otras.

Tipo de variable: Cuantitativa continua.

- Variable: Bilirrubina directa o conjugada.

Definición conceptual: Bilirrubina que se encuentra unida con proteínas del hígado para luego ser acumulada en la vesícula biliar y constituir parte de la bilis, para su posterior eliminación.

Definición operacional: Expresada en g/dl, se incrementa en colestásis.

Tipo de variable: Cuantitativa continua.

- Variable: Bilirrubina indirecta o no conjugada.

Definición conceptual: Bilirrubina que se encuentra unida a la albúmina; y aún no ha sido posible unirse a proteínas en el hígado, para su eliminación; porque aún no ha tenido el proceso de degradación para formar parte de la bilis.

Definición operacional: Expresada en g/dl, se incrementa en hemolisis, infección, hepatopatías.

Tipo de variable: Cuantitativa continua.

- Variable: Tiempo parcial de tromboplastina (TPT)

Definición conceptual: mide el tiempo requerido para la formación de un coágulo de fibrina posterior a la adición de un activador de contacto in vitro a una muestra de plasma fresco citratado. La tromboplastina parcial, es sólo la fracción fosfolipídica de la tromboplastina, sin factor tisular.

Definición operacional: Expresada en segundos. Mide la capacidad de la sangre para coagular, específicamente la vía intrínseca (que implica al factor IX y cofactores) y la vía común (factores X y II, y cofactores) de la coagulación. Detecta deficiencias de los factores II, VIII, IX, X, XI, XII y fibrinógeno.

Tipo de variable: Cuantitativa continua.

- Variable: Tiempo de protrombina (TP)

Definición conceptual: Mide el tiempo requerido para la transformación del fibrinógeno en un coágulo de fibrina posterior a la adición de tromboplastina a una muestra de plasma fresco citratado.

Definición operacional: Expresada en segundos. Mide la capacidad de la sangre para coagular, específicamente la vía extrínseca de la coagulación. Detecta una deficiencia de uno o más de los factores específicos de la coagulación, II, V, VII, X y fibrinógeno.

Tipo de variable: Cuantitativa continua.

- Variable: INR, International Normalized Ratio, Relación Normalizada Internacional.

Definición conceptual: El INR se diseñó para estandarizar los resultados. Cada fabricante asigna un valor de ISI (Índice Internacional de Sensibilidad) para cualquier factor tisular que fabrican. El valor ISI indica cómo un lote particular de factor tisular se compara con una muestra normalizado a nivel internacional. El ISI está generalmente entre 1,0 y 2,0. El INR es la proporción del tiempo de protrombina del paciente a una normal (control) de la muestra, elevado a la potencia del valor ISI para el sistema de análisis utilizado.

Definición operacional: Expresada como relación. Es una forma de estandarizar los valores obtenidos a través del tiempo de protrombina. Se usa principalmente en el seguimiento del tratamiento anticoagulante.

Tipo de variable: Cuantitativa continua.

- Variable: Plaquetas

Definición conceptual: Fragmentos citoplasmáticos pequeños, irregulares y carentes de núcleo, derivados de la fragmentación megacariocitos. Involucradas en hemostasia y fuente de factores de crecimiento.

Definición operacional: Expresado en número de plaquetas por microlitro ($\times 10^9/L$), indicador de hemostasia primaria.

Tipo de variable: Cuantitativa discreta.

- Variable: Gammaglutamiltranspeptidasa.

Descripción conceptual: Enzima hepática que cataliza la transferencia de una porción de gammaglutamil de glutatión a un receptor que puede ser un aminoácido, un péptido o una molécula agua, juega un papel importante en la vía de síntesis y degradación de glutatión.

Descripción operacional: Expresada en U/L. Utilizado como marcador de hepatopatía, principalmente enfermedad de la vía biliar.

Tipo de variable: Cuantitativa continua.

- Variable: Fosfatasa alcalina.

Descripción conceptual: Enzima hidrolasa responsable de eliminar grupos de fosfatos de varios tipos de moléculas como nucleótidos, proteínas y alcaloides. Las fosfatasas alcalinas son enzimas que se encuentran presentes en casi todos los tejidos del organismo, siendo particularmente alta en huesos, hígado, placenta, intestinos y riñón.

Descripción operacional: Expresada en U/L. Utilizado como marcador de hepatopatías.

Tipo de variable: Cuantitativa continua.

- Variable: Colesterol.

Descripción conceptual: Lípido presente en todos los tejidos corporales con función estructural de la membrana plasmática, es precursor de vitamina D, de hormonas esteroideas y sales biliares.

Descripción operacional: Expresado en mg/dl. El colesterol sérico tiene un papel importante en la patogenia de la aterosclerosis.

Tipo de variable: Cuantitativa continua.

- Variable: Triglicéridos.

Descripción conceptual: son acilglicérols, un tipo de lípidos, formados por una molécula de glicerol, que tiene esterificados sus tres grupos hidroxílicos por tres ácidos grasos, saturados o insaturados. Constituyen la principal reserva energética del organismo y productores de calor metabólico.

Descripción operacional: Expresados en mg/dl. Los valores de triglicéridos son un indicador nutricional así como de riesgo cardiovascular.

Tipo de variable: Cuantitativa continua.

- Variable: Amonio.

Descripción conceptual: Metabolito de la degradación de aminoácidos.

Descripción operacional: Expresado en mcg/dl. Las concentraciones suelen ser altas en los enfermos con encefalopatía hepática, si bien no guardan relación con el grado de la enfermedad, por lo cual su medición se limita únicamente al seguimiento del paciente para valorar su respuesta al tratamiento. Es de esperarse que disminuyan los niveles de amonio sérico en los casos en que la terapia instituida sea efectiva.

Tipo de variable: Cuantitativa continua.

- Variable: Ácidos biliares.

Descripción conceptual: Componen la bilis, en la que se encuentra formando sales que actúan como detergentes en el intestino delgado, al disminuir la tensión superficial de las grasas, provocando la emulsión de las mismas, que se degradarán posteriormente por la acción de las lipasas.

Descripción operacional: Expresados en $\mu\text{mol/L}$. Se ven incrementados en la colestasis.

Tipo de variable: Cuantitativa continua.

- Variable: Deshidrogenasa láctica.

Descripción conceptual: Enzima que cataliza la conversión del piruvato a lactato y viceversa.

Descripción operacional: Expresado en U/L. Normalmente existen concentraciones relativamente bajas de esta enzima en la sangre. Pero cuando existe un daño a un tejido y las células se rompen, mayores cantidades de DHL entran al torrente sanguíneo. Así, se produce un incremento de los niveles de la DHL en sangre.

Tipo de variable: Cuantitativa continua.

- Variable: Child-Pugh

Descripción conceptual: Clasificación de severidad de enfermedad hepática se realiza de acuerdo al grado de ascitis, las concentraciones plasmáticas de bilirrubina y albúmina, el tiempo de protrombina, y el grado de encefalopatía.

Descripción operacional: Expresado con las letras A, B y C. Expresa la severidad de la enfermedad hepática.

Tipo de variable: Cualitativa ordinal.

- Variable: PELD (Pediatric End Stage Liver Disease).

Descripción conceptual: Este indica el riesgo o probabilidad de muerte dentro de 3 meses en pacientes que no han recibido trasplante hepático, es calculado en base a la albúmina, bilirrubinas y el INR así como el grado de falla en el crecimiento.

Descripción operacional: El rango va de 6-40. Diseñado para mejorar la asignación de órganos en el trasplante según la gravedad de la enfermedad hepática.

Tipo de variable: Cuantitativa discreta.

- Variable: Apoyo nutricional.

Descripción conceptual: Son técnicas de nutrición tanto enteral como parenteral, que tienen como objeto prevenir la desnutrición de los pacientes críticamente enfermos y recuperar a los desnutridos cuando ello no se puede lograr a través de una alimentación oral espontánea o suplementada.

Descripción operacional: Se refiere al requerimiento de alguna estrategia o técnica para prevenir o recuperar de la desnutrición.

Tipo de variable: Cualitativa dicotómica.

- Variable: Sonda enteral.

Descripción conceptual: Es la técnica que se emplea para administrar la nutrición a través de una vía o sonda directamente en el interior del tracto gastrointestinal.

Descripción operacional: Se refiere al requerimiento de alguna técnica para administrar nutrientes directamente al tracto gastrointestinal por medio de una sonda como nasogástrica, nasoduodenal, nasoyeyunal, gastrostomía, yeyunostomía, entre otras.

Tipo de variable: Cualitativa dicotómica.

- Variable: Ácido ursodesoxicólico.

Descripción conceptual: El ácido ursodesoxicólico reduce el contenido en colesterol de la bilis al reducir la síntesis hepática del colesterol y la reabsorción del mismo por el intestino. Además de solubilizar el colesterol en micelas el ácido ursodesoxicólico ocasiona la dispersión del colesterol en forma de cristales líquidos en medio acuoso. Al modificar la naturaleza de la bilis desde una situación en la que precipita el colesterol a una situación en la que este se disuelve, ácido ursodesoxicólico ocasiona un ambiente propicio para la disolución de los cálculos biliares. El ácido ursodesoxicólico retrasa la progresión a la cirrosis hepática de la cirrosis biliar primaria. El ácido ursodesoxicólico mejora las pruebas de la función hepática y alivia los síntomas clínicos como el prurito, aunque se ignora el mecanismo de esta acción. Se sabe que la acumulación de ácidos biliares en los hepatocitos en la colestasis daña las membranas de los orgánulos intracelulares. El ácido ursodesoxicólico podría actuar reduciendo la viscosidad de la bilis, aumentando su flujo y reduciendo la inflamación portal. Además, se ha observado que reduce las concentraciones intrahepáticas de los ácidos biliares hidrofóbicos y aumenta la hidrofilia global de la bilis. Igualmente, el ácido ursodesoxicólico interfiere con la circulación enterohepática de los ácidos biliares al inhibir su reabsorción en el íleo terminal. Finalmente, algunos estudios sugieren que el ácido ursodesoxicólico tendría un efecto inmunomodulador que inhibiría la producción de algunas citocinas tóxicas y, por lo tanto, una peroxidación lipídica en los hepatocitos.

Descripción operacional: medicamento colerético.

Tipo de variable: Cualitativa dicotómica.

- Variable: Antibióticos.

Descripción conceptual: Sustancia química producida por un ser vivo o derivada sintética de ella que mata o impide el crecimiento de ciertas clases de microorganismos sensibles, generalmente bacterias.

Descripción operacional: Se refiere a haber recibido tratamiento antibiótico en algún momento de la enfermedad.

Tipo de variable: Cualitativa dicotómica.

- Variable: Vitaminas liposolubles.

Descripción conceptual: Son aquellas que se pueden disolver en grasas y aceites, a diferencia de las vitaminas hidrosolubles que se disuelven en agua. Corresponden a la vitamina D (calciferol), vitamina E (tocoferol), vitamina K (naftokinona) y vitamina A (retinol). Requieren para su absorción la presencia de bilis y de enzimas pancreáticas lipolíticas (al igual que las grasas); por tanto, si hay un déficit de absorción de grasas, también se ven afectadas las vitaminas liposolubles.

Descripción operacional: Se refiere al inicio del tratamiento con vitaminas liposolubles en la enfermedad.

Tipo de variable: Cualitativa dicotómica.

- Variable: Derivación de la vía biliar.

Descripción conceptual: Procedimiento quirúrgico que consiste en anastomosar el porta hepatis con una parte del tracto digestivo, el más común es la derivación de Kasai que es una portoenteroanastomosis con Y de Roux, usando el asa distal de yeyuno.

Descripción operacional: Se refiere a si se realizó la derivación biliodigestiva.

Tipo de variable: Cualitativa dicotómica.

- Variable: Cirugía para hipertensión portal.

Descripción conceptual: Son procedimientos quirúrgicos que se utilizan para el tratamiento de la hipertensión portal, entre las que se encuentran:

1-Exéresis de várices (ligaduras)

.Transtorácica.

.Trasabdominal.

2-Desconexiones.

.Desvascularización gástrica.

.Transección esofágica.

.Transección gástrica.

3-Derivaciones.

.Porto-cava (T-L).

.Porto-cava (L-L).

Descripción operacional: Se refiere a haberse realizado algún procedimiento quirúrgico para el tratamiento de la hipertensión portal.

Tipo de variable: Cualitativa nominal.

- Variable: Grado de varices esofágicas.

Descripción conceptual: Las várices son un conjunto de venas longitudinales y tortuosas situadas preferentemente en el tercio inferior del esófago, que cursan a través de varios niveles desde la lámina propia hasta la submucosa profunda, pueden progresar hacia la parte superior del esófago o hacia el estómago¹, estas se comunican por medio de venas perforantes con una circulación colateral paraesofágica extensa y se forman como consecuencia de hipertensión portal.

Descripción operacional: Clasificación de Paquet

- Grado I: mínima protrusión en la pared esofágica, usualmente rectas, en un solo cuadrante o telangiectasias e hipervascularización capilar
- Grado II: presencia de nódulos o cordones moderadamente protruidos que ocupan dos cuadrantes, rectos o en rosario, calibre pequeño o mediano.
- Grado III: várices ocupan tres cuadrantes, tortuosas, tamaño mediano o grande, protrusión compromete hasta la mitad de la luz esofágica, pueden tener signos de color rojo.
- Grado IV: várices ocupan cuatro cuadrantes tortuosos, grandes, gruesos que ocupan más de la mitad de la luz esofágica y usualmente tienen signos de color rojo.

Tipo de variable: Cualitativa ordinal.

- Variable: Gastropatía.

Descripción conceptual: La Gastropatía Portal Hipertensiva, es considerada en la actualidad como una entidad clínica y endoscópica con hallazgos histológicos más o menos característicos y con funcionamiento alterado de la mucosa gástrica con capacidad de producir sangrado digestivo en el paciente cirrótico con hipertensión portal

Descripción operacional: Clasificación de McCormack

1. Gastropatía leve:

a. Rash tipo escarlatina

b. Pliegues enrojecidos superficialmente

C. Piel de culebra o patrón mosaico

2. Gastropatía severa:

a. Cherry red spots o puntos rojos similares a los descritos en el esófago con várices esofágicas.

b. Lesiones similares a la gastritis hemorrágica difusa.

Tipo de variable: Cualitativa ordinal.

Variable: Otro hallazgo de endoscopia.

Descripción conceptual: Otro hallazgo endoscópico excepto varices esofágicas y gastropatía hipertensiva, como ectasias vasculares entre otras.

Descripción operacional: Se refiere a los hallazgos en la endoscopia excepto varices esofágicas y gastropatía hipertensiva.

Tipo de variable: Cualitativa nominal.

- Variable: Escleroterapia.

Descripción conceptual: Procedimiento endoscópico que se realiza con el fin de tratar las varices esofágicas, que implica inyectar soluciones esclerosantes en venas varicosas, la solución irrita el recubrimiento interno de la vena provocando que se inflame y se adhieran sus paredes y la sangre en su interior se coagule, tiempo después se convierte en tejido fibroso y desaparece.

Descripción operacional: Expresa la realización del procedimiento de escleroterapia en pacientes con varices esofágicas.

Tipo de variable: Cualitativa dicotómica.

- Variable: Ligadura.

Descripción conceptual: Procedimiento endoscópico que se realiza con el fin de tratar las varices esofágicas, que implica colocar ligas en zonas de varices esofágicas, siendo tan efectiva como la escleroterapia con menor incidencia de complicaciones.

Descripción operacional: Expresa la realización del procedimiento de ligadura de varices esofágicas.

Tipo de variable: Cualitativa dicotómica.

- Variable: Paracentesis.

Descripción conceptual: Procedimiento médico por el cual se punciona el abdomen para extraer una muestra de ese líquido y poder así analizarlo. También existe la paracentesis evacuadora, que lo que busca es extraer el líquido de ascitis, cuando este es muy abundante, para aliviar el estado del paciente.

Descripción operacional: Expresa la realización del procedimiento de paracentesis en caso que haya sido necesario tanto diagnóstica como terapéutica.

Tipo de variable: Cualitativa dicotómica.

- Variable: Ingreso a Terapia intensiva.

Descripción conceptual: Unidad de cuidados

Descripción operacional: Necesidad de atención en terapia intensiva pediátrica por la evolución de la enfermedad.

Tipo de variable: Cualitativa dicotómica.

- Variable: Transfusión.

Descripción conceptual: Es una instalación especial dentro del área hospitalaria que proporciona medicina intensiva. Los pacientes candidatos a entrar en cuidados intensivos son aquellos que tienen alguna condición grave de salud que pone en riesgo la vida y que por tal requieren de una monitorización constante de sus signos vitales y otros parámetros, como el control de líquidos.

Descripción operacional: Se refiere al ingreso a la unidad de cuidados intensivos en algún momento de la enfermedad.

Tipo de variable: Cualitativa dicotómica.

- Variable: Estado actual.

Descripción conceptual: Estado de salud del paciente al momento del estudio.

Descripción operacional: 1) Resolución/mejoría 2) Defunción 3) Trasplante 4) Sigue igual/sin cambios 5) Abandono 6) Alta

Tipo de variable: Cualitativa ordinal.

Resultados

En el periodo comprendido entre 1 de enero de 2009 y 1 de noviembre de 2011, de acuerdo a los registros del archivo clínico del HIMFG se lograron identificar 128 pacientes con diagnóstico de colestasis neonatal, de los cuales 51 corresponden a casos de colestasis neonatal de causas no obstructivas. Con motivos de este estudio incluiremos solamente las causas no obstructivas.

Las características demográficas de los pacientes se muestran en la Tabla 1.

Sexo femenino (%)	43
Antecedente prematuridad (%)	41
Antecedente de asfixia al nacimiento (%)	29
Antecedente de consanguinidad manifiesta (%)	2
Antecedente familiar de colestasis (%)	6
Peso al nacimiento (n=51) $\bar{X} \pm DE$ kg	2.5 \pm 0.83
Talla al nacimiento (n=42) $\bar{X} \pm DE$ cm	46.4 \pm 5.6

Cabe destacar que en el protocolo de estudio de los pacientes con síndrome colestásico de causa no obstructiva el 39% no tienen determinación de grupo sanguíneo, y de los que tienen, fueron O positivo el 47%, A positivo 12% y O negativo 2%.

La media de la edad gestacional 35.5 \pm 3.4 semanas de gestación (SDG) con un mínimo de 28 SDG y máximo de 40 SDG.

El 47% de los pacientes tuvieron transfusiones en algún momento de su evolución.

El 51% tienen antecedente de sepsis en la primera evaluación. El 45% antecedente de nutrición parenteral total en la primera evaluación, apoyo nutricional con sonda enteral el 10%.

Se encontraron 6 pacientes con síndrome de Down (12%), todos estos presentan involucro de otros órganos (cardiopatías congénitas, malformación gastrointestinal).

Las manifestaciones clínicas con que se presentaron estos pacientes se muestran en la tabla 2, y las malformaciones concomitantes se muestran la tabla 3.

La ictericia se presentó en todos los pacientes, aunque sólo en 21 se refirió en que semana de vida inicio la ictericia, la mediana fue de 3 semanas. De los 12 pacientes que cursaron con acolia la mediana de presentación fue de 3 semanas.

Tabla 2 Manifestaciones clínicas (n=51)

Hepatomegalia (%)	29
Acolia (%)	24
Coluria (%)	14
Esplenomegalia (%)	10

Las malformaciones se presentan en el 71% de los pacientes, el 30% tuvieron dos o más malformaciones asociadas. Las malformaciones asociadas más comunes fueron las del aparato gastrointestinal (atresia intestinal en 2, atresia esofágica en 1, divertículo de Meckel en 1, defectos de la pared abdominal en 4, enfermedad de Hirschprung en 1, hernia diafragmática en 2, malformación anorrectal en 1 y enterocolitis necrozante en 4), después las cardiopatías congénitas (persistencia de conducto arterioso en 6, comunicación interauricular en 3, estenosis pulmonar en 1, comunicación interventricular con persistencia de conducto arterioso en 2)

Tabla 3 Frecuencia de malformaciones asociadas n=51

Ninguna % (n)	29 (15)
Gastrointestinal % (n)	29 (15)
Cardiaca % (n)	23 (12)
Genética % (n)	14 (7)
Neurológica % (n)	12 (6)
Oftálmica % (n)	8 (4)
Hematooncológica % (n)	8 (4)
Pulmonar % (n)	6 (3)
Renal % (n)	4 (2)
Ósea % (n)	4 (2)
Genitourinaria % (n)	4 (2)
Endocrina % (n)	2 (1)

Los estudios de laboratorio de la primera valoración por colestasis neonatal se muestran en la tabla 4. La edad mínima de la primera evaluación fue de 1 día y máximo 15 meses, media de 2 ± 3.1 meses mediana de 1 mes.

Tabla 4 Estudios de laboratorio basales n=51

	n	$\bar{X} \pm DE$	M_e
ALT (U/L)	51	132.6 ± 131.6	94
AST (U/L)	51	180.6 ± 165.6	139
Albumina (g/dl)	47	2.95 ± 0.79	3.0
Proteínas totales (mg/dl)	46	5.3 ± 1.32	5.5
Bilirrubina total (mg/dl)	51	11.2 ± 16.3	8.2
Bilirrubina directa (mg/dl)	51	6.3 ± 5.4	5.5
TP (seg)	33	13.1 ± 2.5	12.6
TPT (seg)	33	33.3 ± 14.3	31.2
INR	30	1.02 ± 0.15	1.04
Plaquetas	47	292085 ± 176832	300000
GGT (U/L)	29	270 ± 190.1	228
Fosfatasa alcalina (U/L)	35	617.1 ± 735.3	449
Colesterol (mg/dl)	28	153.5 ± 50.4	149.5
Triglicéridos (mg/dl)	24	138.8 ± 57.2	131
Amonio	4	54.5 ± 15.86	55
DHL	26	614 ± 722.9	386.5

Los métodos utilizados para el diagnóstico se muestran en la tabla 5. En el 49% de los casos no se utilizó ninguno de los métodos diagnósticos mencionados, el diagnóstico se basó sólo en los estudios de laboratorio.

Tabla 5 Métodos diagnósticos n=51

Biopsia hepática	33%
Gammagrama	28%
Colangiografía transoperatoria	12%
Prueba de Greene	2%

Los diagnósticos etiológicos se muestran en la tabla 6.

Tabla 6 Diagnósticos etiológicos n=51

Multifactorial % (n)	68 (35)
Hepatitis por Citomegalovirus % (n)	10 (5)
Enfermedad de Byler % (n)	6 (3)
Síndrome de Alagille % (n)	4 (2)
Hepatitis por virus de Epstein Barr % (n)	2 (1)
Rubeola congénita % (n)	2 (1)
Sífilis congénita % (n)	2 (1)
Galactosemia % (n)	2 (1)
Hipoplasia de vías biliares no sidromática % (n)	2 (1)
Colestasis familiar recurrente % (n)	2 (1)

Al 28 % se le inició tratamiento con ácido ursodesoxicólico desde la primera evaluación, al 57% con vitaminas liposolubles.

En algún momento de su evolución 3 pacientes presentaron sangrado de tubo digestivo, ningún paciente presentó encefalopatía hepática; un paciente desarrollo síndromes hepatorenal y hepatopulmonar. Cuatro pacientes requirieron que se les practicara endoscopia diagnóstica o terapéutica, de los cuales 3 reportaron varices esofágicas (grados I, III y IV). En dos pacientes se requirió escleroterapia, las dos se realizaron con polidocanol.

En el 62% de los pacientes con causa multifactorial la colestasis remitió, el 11% de este grupo falleció y el 27% abandonó el seguimiento antes de la remisión. En el grupo de pacientes con causa multifactorial la colestasis remitió con una media de 5 ± 2.3 meses de vida con un mínimo de 2 meses y máximo de 10 meses.

La mortalidad de pacientes con colestasis neonatal no obstructiva fue del 11%, (multifactorial 4, galactosemia 1 y enfermedad de Byler 1). Las causas de muerte fueron tres con choque séptico, uno de hemorragia pulmonar, uno de insuficiencia hepática y uno de sangrado de tubo digestivo.

Discusión

El Hospital Infantil de México Federico Gómez un hospital de tercer nivel de atención, centro de referencia nacional para trasplante hepático por lo que se cuentan con mayor frecuencia casos de colestasis neonatal que requieren protocolo de trasplante, que en su mayoría son de etiología obstructiva. A diferencia de lo encontrado en la literatura internacional reportando en el 2008 por Tufano et al (35) la mayoría de los casos de colestasis en neonatos en terapia intensiva neonatal son de etiología multifactorial.

No se encontró predisposición de género, como lo observado en estudios internacionales como el de Rabindran et al en la India reportado en 2013 (36) a diferencia de otros estudios donde el sexo masculino es el predominante (35) (2). No hay una proporción significativa de nacidos a término a diferencia de los encontrados en Rabindran et al (36) que encontró hasta 78% de nacidos a término.

La edad de inicio de los síntomas principalmente de la ictericia así como la duración de esta podría hacer la diferenciación entre algunas de las causas de ictericia y en este caso de colestasis. Normalmente la ictericia fisiológica se presenta entre el tercer y quinto día de vida. En nuestro estudio la edad de inicio tuvo una media 4.4 ± 3.5 semanas, que corresponde a los días en que aún se considera de origen fisiológico, por lo que se deben de usar otros parámetros para descartar la ictericia patológica. La acolia se puede llegar a considerar exclusiva de la colestasis obstructiva, en nuestro estudio encontramos hasta 24% con esta manifestación, por lo que la presencia de alguna de estas deben ser motivo suficiente para realizar exámenes de extensión y realizar abordaje completo e integral de la colestasis para así establecer oportunamente la ruta diagnóstica y el tratamiento correspondientes.

Tufano y cols (40) publicaron un grupo de 27 neonatos con colestasis neonatal en el cual 18 cursaron con ictericia, 10 con hepatomegalia, uno con acolia y uno con

coluria. Lo cual difiere de lo encontrado en nuestro estudio donde encontramos pacientes con mayor frecuencia de manifestaciones.

En el presente trabajo se encontró que la mayoría de los pacientes con colestasis neonatal también presentaban malformaciones concomitantes, muchas de ellas graves que requirieron tratamiento quirúrgico, ayuno prolongado, uso de fármacos, ventilación mecánica, nutrición parenteral, estancia en terapia intensiva neonatal, procedimientos invasivos, algunos de estos disparadores o factores para precipitar colestasis no obstructiva. No necesariamente con una asociación causal, si no por el hecho de presentar algunas de esas malformaciones era indicativo de hacer maniobras terapéuticas que pudieran condicionar la colestasis. Debido a la naturaleza del estudio no podemos establecer asociaciones causales. Tufano et al (35) encontraron que el 89% de los pacientes con colestasis neonatal tienen al menos un factor de riesgo como es prematuridad, asfixia, nutrición parenteral, anomalías cromosómicas, o sepsis).

La causa más común de colestasis neonatal no obstructiva es la multifactorial en la cual la nutrición parenteral total (NPT), la sepsis y medicamentos juegan un papel muy importante. Wilmore y Dudrick (37) fueron los primeros en reportar el uso de la NPT en niños en 1968, pronto los pediatras reconocieron los cambios que se producen a nivel hepático (38). Wright et al, reportaron que 17% de los niños que reciben NPT por ≥ 21 días tienen una bilirrubina directa $> 2\text{mg/dl}$ (39) y Kogelmeier et al, determinaron que al mantener NPT ≥ 28 días los niños desarrollan bilirrubina directa $> 2.9\text{mg/dl}$ (40). En nuestro estudio el 45% usaba NPT en su primera evaluación, el HIMFG al ser un centro de referencia pediátrica de tercer nivel recibe pacientes con patología compleja y muchos de ellos para tratamiento quirúrgico o con prematuridad extrema por lo que el ayuno prolongado aumenta el uso de NPT en estos pacientes, las hospitalizaciones por largos periodos de tiempo por la complejidad de la patología tratada puede predisponer a infecciones nosocomiales, sepsis y de la misma forma uso de antibióticos y otros fármacos que se relacionan con la colestasis.

La sepsis es un factor que se encontró en estos pacientes hasta el 51%, en Tufano et al publicó en el 2008 un grupo de 27 pacientes con colestasis neonatal de los cuales 21 (77%) padecieron sepsis durante su evolución, a diferencia de grupo control 1262 sin colestasis de los que 79 (6%) padecieron sepsis.

Algunos síndromes genéticos como es el Alagille son causa infrecuente de colestasis neonatal el cual se reporta con una frecuencia de 1 en 30 000 (41). En nuestro estudio encontramos 2 casos los cuales se caracterizaron por manifestaciones hepáticas y extrahepáticas, que concuerdan con lo reportado. Uno de ellos presentó estenosis pulmonar periférica que es la cardiopatía congénita más relacionada a este síndrome (42). A los dos casos se les diagnosticó embriotoxón posterior que está reportado hasta en el 90% de los pacientes con Alagille. (43)

La enfermedad de Byler es una causa rara de colestasis. La Colestasis intrahepática progresiva familiar es un grupo de enfermedades autosómicas recesivas a la que pertenece el Byler que es la forma más severa estas, los cuales se presentan con deficiencia de FIC1 (44)

La colestasis neonatal ocurre en un porcentaje significativo en pacientes con síndrome de Down, en nuestro estudio es el 12% de los casos, estos pacientes en especial tienen involucro de otros sistemas como el cardiovascular, el endócrino, el digestivo entre otros, que los predispone a sufrir colestasis en la etapa neonatal, de acuerdo con Arnell (1) y Henriksen (45).

La seropositividad para CMV en adultos es de 60-100%, en niños menores de 6 meses encima del 20% y en niños de un año 60% (46) El uso de serología tiene una baja especificidad para el diagnóstico de hepatitis por CMV (47) En nuestro estudio encontramos que el diagnóstico se estableció en la mayoría con IgM positivo en la serología, una pequeña porción se confirmó con PCR.

Conclusiones

La principal causa de colestasis neonatal en el HIMFG son las obstructivas.

La causa más frecuente de colestasis neonatal no obstructiva es la multifactorial y dentro de esta la asociada a uso de nutrición parenteral total

La presencia de acolia no es patognomónica de procesos obstructivos

La mayor proporción de los pacientes con colestasis neonatal no obstructiva, multifactorial remite en el primer semestre de la vida.

Las complicaciones de hipertensión porta, várices esofágicas, sangrado variceal y ascitis no son frecuentes en este grupo de pacientes.

Cronograma

	Jun 11- Dic 12	Ene 12- Jun 12	Jul 12 Oct 12	Nov 12 – May 13
Revisión Bibliográfica	X			
Revisión de expedientes	X	X		
Análisis de resultados		X	X	
Redacción de manuscrito				X

Limitaciones del estudio

De acuerdo a su naturaleza descriptiva no podrán hacerse extrapolaciones a la población general, sin embargo será generadora de nuevas hipótesis de estudio.

Bibliografía

1. *Population-Based Study of Incidence and Clinical Outcome of Neonatal Cholestasis in Patients with Down Syndrome.* **Arnell H., Fischler B.** Estocolmo, Suecia : J Pediatr, 2012, Vol. 161;5. 899-902.
2. *Colestasis neonatal no obstructiva asociada a infección por citomegalovirus. Seguimiento a largo plazo de una serie de casos del Hospital Infantil de México Federico Gómez.* **Consuelo A., Baca L., Roque L., Valencia P. D.F.,** México : Bol Med Hosp Infant Mex, 2009, Vol. 66;2. 141-152.
3. *Colestasis neonatal e infección por citomegalovirus. Presentación clínica de una serie de casos.* **Delgado, J, y otros, y otros.** 2, Mexico : Rev Gastroenterol, 1998, Vol. 4, pág. 80.
4. *Parenteral Nutrition-Associated Conjugated Hyperbilirrubinemia in Hospitalized Infants.* **Klein C, Ravenis M, Kusenda C, Scavo L.** s.l. : J Am Diet Assoc, 2010, Vol. 110, págs. 1684-1695.
5. *Biliary atresia: an update on our understanding of the disorder.* **Narkewicz, M.** s.l. : Current Opinios Pediatrics, 2001, Vol. 13, págs. 435-440.
6. **Guyton, AC y Hall, JE.** *Tratado de fisiología médica.* 11. Mississippi : Elsevier, 2008.
7. Ictericia. [aut. libro] AS Fauci, y otros, y otros. *Harrison Principios de Medicina Interna.* s.l. : Mc Graw-Hill, 2010.
8. **Roberts, EA.** The jaundiced baby. [aut. libro] DA Kelly. *Diseases of the liver and biliary system in children.* Oxford : Black-well Science Ltd, 1999, págs. 11-45.
9. **Mowat, AP.** *Liver disorders in childhood.* Londres : Butterworth & Co Publishers, 1979. pág. 69.

10. **Suchy, FJ.** Approach to the infant with cholestasis. [aut. libro] Sokol RJ, Balistreri WF Suchy FJ. *Liver diseases in children*. Philadelphia : Lippincott, Williams and Wilkins, 2001, págs. 187-94.
11. *Physiologic cholestasis: Elevation of primary bile acid concentration in normal infants.* **Suchy, FJ.** s.l. : Gastroenterology, 1981, Vol. 80, págs. 1037-41.
12. **Balistreri, WF.** Liver disease in infancy and childhood. [aut. libro] ER Schiff, MF Sorrell y WC Madrey. *Schiff's diseases of the liver*. Philadelphia : Lippincott-Raven, 1999, págs. 1357-512.
13. *Liver disease in ninfancy: A 20-year perspective.* **Mieli-Vergani, G, Howard, ER y Mowat, AP.** 123-8, s.l. : Gut, 1991, Vol. 32.
14. *Guideline for the evaluation of colestatic jaundice in infants: recommendations of the North American Society for Pediatric.* **Moyer, V, y otros, y otros.** 3, s.l. : J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2004, Vol. 39, págs. 115-28. 306.
15. *Clinical study of prolonged jaundice in breast- and bottle-fed babies.* **Winfield, CR y MacFaul, R.** 6, s.l. : Arch Dis Child, 1978, Vol. 53, págs. 506-7.
16. *Screening of newborn infants for cholestatic hepatobiliary disease with tandem mass spectrometry.* **Mushtaq, I, y otros, y otros.** 7208, s.l. : BMJ, 1999, Vol. 319, págs. 471-7.
17. *Etiología del síndrome de ictericia colstásica en lactantes.* **Cervantes, R, y otros, y otros.** 1, México : Rev Gastorenterol, 1987, Vol. 52, pág. 285.
18. *Guideline for the evaluation of Cholestatic Jaundice in Infants: Recomendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology. Hepatology and Nutricion.* **NASPGHAN.** s.l. : J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2004, Vol. 39, págs. 115-28.

19. *Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. Hyperbilirubinemia., American Academy of Pediatrics Subcommittee on.* s.l. : 114, 2004, Vol. 1, págs. 297-316.
20. *Identification of infants with biliary atresia in Japan.* **Matsui, A y Ishikawa, T.** 8902, Tokio : Lancet, 1994, Vol. 343. 925.
21. *Colestasis neonatal: enfoque diagnóstico.* **Maruy Saito, Aldo.** Lima : Rev Peruana de Pediat, 2005, págs. 28-32.
22. *Variable morbidity in Alagille syndrome: a review of 43 cases.* **Quiros, RE, Ament, ME y Hayman, MB.** s.l. : J Pediatr Gastroenterol Nut, 1999, Vol. 29, págs. 431-437.
23. *Diagnostic value of serum gamma-glutamyltranspeptidase activity in liver diseases in children.* **Maggiore, G, y otros, y otros.** s.l. : J Pediatr Gastroenterol Nutr, 1991, Vol. 12, págs. 21-6.
24. *Inborn errors of bile acid biosynthesis and transport; Novel form of metabolic liver diseases.* **Balistreri, WF.** s.l. : Gastroenterol Clin North Am, 1999, Vol. 28, págs. 145-72.
25. *Comparison of different diagnostic methods in infants with cholestasis.* **Dehghani, SM, y otros, y otros.** 36, s.l. : World J Gastroenterol, 2006, Vol. 12, págs. 5893-51.
26. *Biliary atresia: US diagnosis.* **Humphrey, TM y Stringer, MD.** 3, s.l. : Radiology, 2007, Vol. 244, págs. 845-51.
27. **McIntyre, N.** Cholestasis. [aut. libro] J Bircher, J-P Benhamou y N McIntyre. *Oxford textbook of Clinical Hepatology.* 2th. Oxford : Oxford Medical. Publications., 1999, págs. 1574-9.
28. *1-month-old with prolonged jaundice.* **Mathews, RP y Brown, KA.** 2, s.l. : Pediatric case review, 2003, Vol. 3, págs. 63-74.

29. *Colestasis en el recién nacido y lactante*. **Manzanares, JA y Medina, E.** 2, s.l. : An Pediatr, 2003, Vol. 59, págs. 162-7.
30. *Biliary scintigraphy with DISIDA-a simpler way of showing bile duct patency in suspected biliary atresia*. **Dick, MC y Mowat, AP.** s.l. : Arch Dis Child, 1986, Vol. 61, págs. 191-2.
31. *MR cholangiography in the evaluation of cholestatic jaundice in infancy*. **Jaw, TS, y otros, y otros.** s.l. : J Pediatr, 1985, Vol. 107, págs. 253-4.
32. *Biliary atresia in infants with prolonged cholestatic jaundice: diagnostic accuracy of hepatobiliary scintigraphy*. **Esmaili, J, y otros, y otros.** 2, s.l. : Abdom Imaging, 2007, Vol. 32, págs. 243-7.
33. *Outcome of hepatobiliary scanning in neonatal hepatitis syndrome*. **Gilmour, SM, y otros, y otros.** 8, s.l. : J Nucl Med, 1997, Vol. 38, págs. 1279-82.
34. *Liver disease in infancy; A 200-year perspective*. **Mieli-Vergani, G, Howard, ER y AP, Mowat.** s.l. : Gut, 1991, Vol. 32, págs. 123-8.
35. *Neonatal Cholestasis in Neonatal Intensive Care Units*. **Tufano M, Verrico A, Esposito M, Maddaluno S, Rinaldi S, Minichiello S, Cirillo F, Vajro P, Iorio R.** s.l. : Digestive and Liver Disease, 2008, Vol. 40, págs. A41-A118.
36. *Neonatal Cholestasis: A 3 year experience in a Single Centre*. **Rabindran C., Kiranmayi M., et al.** Hyderabad, India : Journal of Clinical and Experimental Hepatology, 2013, Vol. 3;1. S34-S35.
37. *Growth and development of an infant receiving all nutrients exclusively by vein*. **Wilmore DW, Dudrick SJ.** s.l. : JAMA, 1968, Vol. 203. 860-864.
38. *Total parenteral nutrition*. **Peden VH, Witzleben CL, Skelton MA.** s.l. : J Pediatr, 1971, Vol. 78, págs. 180-181.

39. *Increase incidence of parenteral nutrition-associated cholestasis with aminosyn PF compared to trophamine.* **Wright K, Ernst KD, Gaylord MS, Dawson JP, Burnette TM.** s.l. : J Perinatol, 2003, Vol. 23, págs. 444-450.
40. *Clinical outcome in patients from a single region who were dependent on parenteral nutrition for 28 days or more.* **Koglmeier J, Day C, Puntis JW.** s.l. : Arch Dis Child, 2008, Vol. 93, págs. 300-302.
41. *The frequency and outcome of biliary atresia in the UK and Ireland.* **McKiernan PJ, Baker AJ, Kelly DA.** s.l. : Lancet, 2003, Vol. 40, págs. 891-5.
42. *Analysis of cardiovascular phenotype and genotype-phenotype correlation in individuals with JAG1 mutation and/or Alagille syndrome.* **McElhiney DB, Krantz ID, Bason L, et al.** s.l. : Circulation, 2002, Vol. 106, págs. 2567-74.
43. *Ocular abnormalities in Alagille syndrome.* **Hingorani M, Nischal KK, Daves A, et al.** 2, s.l. : Ophthalmology, 1999, Vol. 106, págs. 330-7.
44. *Pediatric Cholestatic Disorders.* **Morotti R, Jain D.** s.l. : Surgical Pathology Clinics, 2013.
45. *Cholestatic jaundice in infancy: the importance of familial and genetic factors in aetiology and prognosis.* **Henriksen NT, drablos PA, Aagenae O.** s.l. : Arch Dis Child , 1981, Vol. 56. 622-7.
46. *Congenital and perinatal infections with cytomegalovirus.* **Trincado DE, Rawlinson WD.** s.l. : J Pediatr Child Health, 2001, Vol. 37, págs. 187-92.
47. *Quantitative evaluation of cytomegalovirus DNA in infantile hepatitis.* **Funato T, Satou N, Abukawa D, Satou J, Abe Y, Ishii KK et al.** s.l. : J Viral Hepat, 2001, Vol. 8, págs. 217-22.