

112405³

HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO
"FEDERICO GOMEZ"
S.S.A.

CAUSAS DE COLESTASIS NEONATAL
Y METODOLOGÍA DIAGNÓSTICA EN EL
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO
"Federico Gómez".


T E S I S


PARA OBTENER EL TITULO DE
GASTROENTEROLOGÍA Y NUTRICION

REALIZADA POR:
DR. HUMBERTO VAZQUEZ ORIHUELA

TUTORES DE TESIS


Dra. Alejandra Consuelo Sánchez.


DIRECCION DE
ENSEÑANZA


Dr. Pedro Valencia Mayoral.

ABRIL 2003.


DIRECCION DE ENSEÑANZA
HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO
"FEDERICO GOMEZ"
S.S.A.

TESIS CON
FALLA EN LA ENTREGA



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

**TESIS
CON
FALLA DE
ORIGEN**

Asunto a la Dirección General de Bibliotecas
UNAM a difundir en formato electrónico e
contenido de [illegible]

Nombre: Dr. Humberto Magués
Quinella

Fecha: 22/06/03

Firma: _____



TESIS C
FALLA DE [illegible] EN

INDICE

I. MARCO TEÓRICO	5
a) Antecedentes	5
b) Justificación	10
c) Planteamiento del problema	11
d) Objetivo general	12
e) Objetivos específicos	12
II. MATERIAL Y MÉTODO	14
a) Tipo de estudio	14
b) Definición del universo	14
c) Tamaño de la muestra	14
d) Definición de variables y unidades de medida	14
e) Criterios de inclusión	21
f) Criterios de exclusión	21
g) Selección de fuentes de información	21
h) Análisis estadístico	21
III. RESULTADOS	23
IV. DISCUSIÓN	38
V. CONCLUSIONES	48
VI. BIBLIOGRAFÍA	51

TESIS C
FALLA DE

TESIS C
FALLA DE IN

I. MARCO TEORICO

a) Antecedentes

Definición

Se considera colestasis a la elevación de la bilirrubina conjugada más de 2mg/dl o igual o mayor a 20% del total de la bilirrubina que fisiológicamente se traduce como la disminución en el flujo biliar hacia el intestino con la consecuente elevación de bilirrubinas y ácidos biliares en sangre y tejidos extrahepáticos que histológicamente se acompaña de pigmento biliar tanto en los hepatocitos como en los conductos biliares y que clínicamente se presenta como ictericia, coluria y acolia (1-5). Dado que todos estos cambios pueden deberse a alteraciones congénitas o adquiridas el término de colestasis neonatal abarca desde el nacimiento hasta los 90 días de vida (6).

Etiología

Existe una amplia variedad de enfermedades que condicionan colestasis neonatal; éstas pueden clasificarse considerándose el nivel en donde se encuentra la alteración en obstructivas y no obstructivas como se observa en la Tabla 1 (1, 3).

Mecanismos fisiopatológicos

En condiciones normales los neonatos corren riesgo de absorber bilirrubina del intestino por que

- Su bilis contiene elevadas concentraciones de monoglucuronidos de bilirrubina que facilitan la conversión a bilirrubina.
- Tienen en la luz intestinal cantidades relevantes de glucuronidasa beta que hidroliza los conjugados de bilirrubina en bilirrubina, misma que se absorbe más fácilmente en el intestino
- Carecen de flora intestinal que convierta los conjugados de bilirrubina en urobilinoides.
- El meconio contiene cantidades relevantes de bilirrubina y de beta-glucuronidasa, por los trastornos que retrasan la salida del meconio (enfermedad de Hirschsprung, ileo meconial, síndrome de tapón de meconio) conllevan hiperbilirrubinemia.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Tabla 1. CAUSAS DE COLESTASIS NEONATAL

I. ALTERACIONES ANATOMICAS

A. Extrahepáticas

1. Atresia de vías biliares
2. Hipoplasia biliar
3. Quiste de colédoco

B. Intrahepáticas

1. Hepatitis neonatal idiopática
2. Colestasis intrahepática persistente
 - Síndrome de Alagille
 - Hipoplasia de vías biliares no sindrómica
 - Colestasis intrahepática severa con enfermedad hepatocelular progresiva
 - o Enfermedad de Byler
 - o Síndrome de Nielsen
3. Colestasis intrahepática recurrente
 - Colestasis familiar benigna recurrente
 - Síndrome de Aagaens

II. ALTERACIONES METABÓLICAS

A. Alteraciones en el metabolismo de los carbohidratos

1. Galactosemia
2. Fructosemia
3. Glucogenosis

B. Alteración en el metabolismo de los aminoácidos

1. Tirosinemia
2. Hipermetioninemia

C. Alteración en el metabolismo de los lípidos

1. Enfermedad de Gaucher
2. Enfermedad de Niemann-Pick
3. Enfermedad de Wolman
4. Enfermedad por almacenamiento de ésteres de colesterol

D. Trastornos de la síntesis de ácidos biliares

E. Trastornos metabólicos diversos

1. Deficiencia de alfa 1-antitripsina
2. Fibrosis quística
3. Hipotiroidismo
4. Enfermedades por depósito de hierro

III. ALTERACIONES QUE CONDICIONAN HEPATITIS

A. Infecciosas

1. Citomegalovirus
2. Virus de la hepatitis B y C
3. Rubéola
4. Virus de inmunodeficiencia humana
5. Herpes virus
6. Virus ECHO y Coxsackie
7. Parvovirus B19
8. Toxoplasmosis
9. Sífilis
10. Tuberculosis
11. Listeriosis

B. Tóxicas

1. Colestasis asociada con nutrición parenteral
2. Sepsis con endotoxemia

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Además de esto, los neonatos cuentan con diversos factores de riesgo para presentar colestasis como las infecciones bacterianas principalmente por gérmenes Gram-negativos, ya que se ha demostrado que bacterias como *Escherichia coli*, que comúnmente infectan primariamente las vías urinarias, producen una endotoxina que disminuye el flujo biliar (7). Otro factor importante es la inmadurez de la circulación enterohepática, ya que al nacer hay un insuficiente transporte celular de ácidos biliares que condiciona la elevación de la bilirrubina conjugada (8). La hipoxia (9) y la hipoperfusión al nacer condicionan un bajo aporte sanguíneo hacia el hígado provocando disminución en el flujo biliar y así en la excreción de sales biliares (8); además existen otros factores que contribuyen tanto a la disminución del flujo biliar como al daño directo del hepatocito como son la nutrición parenteral, ayuno y el empleo de medicamentos hepatotóxicos (6-10).

Diagnóstico

Es prioritario en el abordaje diagnóstico del paciente con colestasis neonatal identificar si la causa de ésta es una obstrucción del flujo biliar extrahepática o una enfermedad intrahepática ya que el tratamiento en las formas obstructivas debe realizarse ante de las 8 semanas de vida, pues después de esta edad el éxito en el reestablecimiento del flujo biliar disminuye considerablemente. Lal y colaboradores proponen un protocolo de estudio de 3 días con una precisión diagnóstica del 96.8% (11).

A través de los años se han intentado correlacionar los hallazgos clínicos de los pacientes con colestasis neonatal y su etiología; así se ha observado que los tres datos más sensibles en la obstrucción extrahepática son el peso normal al nacimiento, el inicio de la ictericia antes de las 2 primeras semanas de vida y la persistencia de acolia por más de 10 días continuos (4, 8, 12-13), mientras que el peso bajo al nacer, el inicio de ictericia después de las 2 primeras semanas de vida y la presencia de acolia por un tiempo menor o en forma intermitente sugieren la presencia de una enfermedad intrahepática.

Desde el punto de vista bioquímico no se ha demostrado alguna correlación entre las pruebas de funcionamiento hepático y la causa de la colestasis neonatal (8, 12-13).

En el escrutinio de las causas obstructivas y no obstructivas de la colestasis neonatal, se utilizan diversas pruebas diagnósticas, no obstante, solo la colangiografía que es un método invasivo y no siempre accesible tiene una sensibilidad y/o especificidad del 100%.

TESIS CON
FALLA DE NACER

Dentro de las pruebas diagnósticas con las que se cuenta y que han demostrado mayor utilidad en el diagnóstico etiológico de la colestasis neonatal están:

- La prueba del sondeo duodenal descrita por Greene (14) en la que se recolecta líquido duodenal por 24 horas y se observa si hay bilis. Se ha reportado en diversos estudios con alta sensibilidad y especificidad ($>90\%$) (4, 11, 15).
- El ultrasonido hepático y de vías biliares es un método no invasivo que se emplea con el fin de evaluar el tamaño del hígado, su ecogenidad, de visualizar la vesícula biliar y de identificar la presencia de litos, de dilatación de la vía biliar intra y extrahepática así como para detectar la presencia de tumores que comprometan la vía biliar. La sensibilidad de este estudio en el diagnóstico de la atresia de vías biliares se ha reportado en un 69% cuando se realiza con 6 horas mínimo de ayuno y una especificidad de 85.7% (11).
- El gamagrama hepático se emplea como otra prueba complementaria en el diagnóstico de colestasis neonatal, actualmente empleando análogos del ácido imidoacético que son captados por el hepatocito y excretado con la bilis, realizando el rastreo por 24-48 horas después de su administración intravenosa y en la que se espera observar tanto captación del radiótopo en el hígado como su excreción hacia el intestino; la ausencia en la excreción no es diagnóstica de enfermedad obstructiva y el paciente debe prepararse 5 días antes con fenobarbital 5mgkd para favorecer la excreción de la bilis e incrementar su sensibilidad (4, 8). El uso de esta prueba en forma rutinaria es controversial ya que tanto la sensibilidad como la especificidad de ésta son menores comparados con las del sondeo duodenal por lo que su uso en forma rutinaria es controversial (16-17).
- Recientemente se ha reportado el empleo de la colangio-resonancia magnética como otro de los recursos diagnósticos en el estudio de colestasis neonatal, con la desventaja de que se requiere tanto de la infraestructura como de personal capacitado para obtener los mejores resultados, hasta ahora se ha reportado una sensibilidad del 90% y especificidad de 77% (18-19).

TESIS C
FALLA DE EN

- La biopsia hepática percutánea con aguja de Menghini es el método que ha demostrado tener los mejores valores predictivos positivo y negativo así como la mayor precisión diagnóstica (>95%) en el diagnóstico de atresia de vías biliares (4, 8, 12), por lo que hasta ahora, es el método de elección en el diagnóstico diferencial de enfermedad obstructiva y no obstructiva permitiendo identificar a los pacientes que deben ser sometidos a una exploración quirúrgica de las vías biliares extrahepáticas, con el objetivo de documentar obstrucción biliar extrahepática y consecuentemente realizar la derivación hepatoyeyunal. Es importante mencionar que los patrones histopatológicos que se observan en la colestasis neonatal son:

- 1) *Patrón de obstrucción al flujo biliar.*- Con edema de los espacios porta, proliferación de colangiolos, tapones de bilis en ellos, células inflamatorias periductulares y fibrosis periportal; en el parénquima hepático se encuentran cambios secundarios a colestasis.
- 2) *Patrón inflamatorio.*- Principalmente con alteraciones en los hepatocitos, infiltrado inflamatorio intralobulillar, depósitos de hemosiderina e hipertasia de las células de Kupffer, hematopoyesis extramedular y degeneración gigancocelular con gran variedad de inflamación portal.
- 3) *Patrón metabólico.*- Caracterizado por depósitos intracitoplasmicos diversos, esteatosis macro y microvesicular con infiltrado inflamatorio del espacio portal, dependiendo de lo avanzado de la enfermedad puede acompañarse de puentes de fibrosis, gran variedad de colestasis y de regeneración (3)

No es raro encontrar estos patrones histológicos sobrepuestos, no obstante generalmente existe predominio de uno de ellos, información que generalmente es lo suficientemente útil para permitir establecer un diagnóstico al realizar la asociación de todos los demás hallazgos clínicos y laboratoriales.

TESIS C.
FALLA DE IN

b) Justificación

Se sabe que la frecuencia de presentación de colestasis neonatal es de 1:2500/5000 recién nacidos vivos, cifra que varía de acuerdo a la serie reportada (4, 20). En orden de frecuencia (1, 2, 12-13, 20-21) las tres principales causas a nivel mundial son:

1. Atresia de vías biliares
2. Hepatitis neonatal
3. Deficiencia de alfa 1-antitripsina

En México las series de casos de colestasis neonatal, indican que la atresia de vías biliares es la primera causa (5, 10), seguida de la hepatitis neonatal y en tercer lugar el quiste de colédoco (6). Llama la atención que la deficiencia de alfa 1-antitripsina no figura dentro de las causas principales de colestasis neonatal reportadas en nuestro país.

El Hospital Infantil de México "Federico Gómez" es un hospital de referencia nacional, al que acude un gran número de pacientes con diagnóstico de colestasis, por lo que constituye una fuente rica de información para conocer las causas más frecuentes de colestasis neonatal en nuestros pacientes.

Debido a que la colestasis neonatal está dada por una gran diversidad de causas no existe una prueba diagnóstica ideal. En general se requiere de la combinación de los datos obtenidos en la historia clínica junto con la información de los datos de laboratorio y gabinete realizados así como de los estudios histopatológicos. El abordaje diagnóstico es controversial en el sentido de que existen métodos diagnósticos que son de fácil acceso pero que tienen una baja sensibilidad y especificidad, por lo que se realizan de manera rutinaria sin que aporten una contribución adecuada al diagnóstico final. Hay estudios que cuentan con una adecuada sensibilidad y especificidad, pero que no siempre es posible realizarlos debido a que se requiere de recursos humanos y materiales de no fácil acceso, no obstante pueden reemplazarse por otros que pueden ser igualmente sensibles y específicos. Además la edad en la que acude el paciente para su estudio es trascendental ya que a mayor edad del paciente menos tiempo se tiene para definir si se trata de un problema obstructivo o no, por lo que se debe de abreviar el protocolo de estudio. Por estas razones es importante conocer las pruebas diagnósticas que se han utilizado en los pacientes con colestasis neonatal.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

c) Planteamiento del problema

Debido a que existe controversia en las causas que condicionan colestasis neonatal en México con respecto a lo reportado en otras series mundiales, es importante conocer si en el Hospital Infantil de México "Federico Gómez" que es un centro de referencia nacional coincide la frecuencia de las causas de colestasis neonatal con las otras series nacionales. Por otro lado, dado que el abordaje diagnóstico de la colestasis neonatal es diferente en cada centro hospitalario debido a la diversidad de recursos con los que se cuenta en cada sitio y a que en muchas ocasiones los pacientes son estudiados bajo la influencia de la edad a la que llegan al hospital para su manejo, es necesario conocer:

1. ¿Cuáles son las tres causas más frecuentes de colestasis neonatal en el Hospital Infantil de México "Federico Gómez"?
2. ¿Cuál es la edad de los pacientes al iniciar el estudio de colestasis neonatal?
3. ¿Cuál es la sensibilidad y especificidad de la duración de la ictericia, la edad de inicio de la ictericia y el peso al nacimiento?
4. ¿Qué métodos diagnósticos se han empleado en el diagnóstico de colestasis neonatal en el Hospital Infantil de México "Federico Gómez"?
5. ¿Cuál es la sensibilidad y especificidad del sondeo duodenal, el ultrasonido y el gammagrama hepatobiliar así como la biopsia hepática percutánea en el diagnóstico de colestasis neonatal?

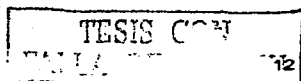
TESIS CON
FOLIO DE ORIGEN

d) Objetivo general

- Describir la frecuencia de las distintas etiologías de colestasis neonatal, las pruebas diagnósticas utilizados y el momento en el que se realizan a partir del inicio del estudio, la sensibilidad y especificidad de las manifestaciones clínicas así como de los métodos diagnósticos referidos como útiles en el diagnóstico diferencial de colestasis neonatal obstructiva y no obstructiva.

e) Objetivos específicos

- Establecer la frecuencia de las distintas enfermedades condicionantes de colestasis neonatal en pacientes del Hospital Infantil de México "Federico Gómez".
- Identificar el promedio de edad a la que acuden los pacientes con colestasis neonatal al Hospital Infantil de México "Federico Gómez" para su estudio.
- Determinar la sensibilidad y especificidad de la duración de la ictericia, el peso al nacimiento y el inicio de la ictericia en la diferenciación de causas obstructivas y no obstructivas de colestasis neonatal.
- Describir las pruebas diagnósticas utilizadas en el abordaje diagnóstico de colestasis neonatal así como el día en el que se realizaron.
- Establecer la sensibilidad y especificidad del sondeo duodenal, gamagrama y ultrasonido hepatobiliar así como de la biopsia hepática percutánea en el diagnóstico de enfermedad obstructiva y no obstructiva en la colestasis neonatal.



TELECOM
FALLA DE ORIGEN

II. MATERIAL Y METODOS

a) Tipo de estudio

Se trata de un estudio retrospectivo y descriptivo.

b) Definición del Universo

Expedientes del archivo de la Clínica de Hígado del Hospital Infantil de México "Federico Gómez" en el periodo entre 1990-2000.

c) Tamaño de la muestra

Se incluirán en el estudio todos los expedientes clínicos con diagnóstico al ingreso de colestasis neonatal.

d) Definición de variables y unidades de medida

Las variables consideradas en el presente estudio serán:

1. **Edad al inicio del diagnóstico.-** Días de vida con que contaba el paciente al iniciar el estudio de colestasis neonatal.
2. **Duración de la acolia.-** Días que el paciente se mantuvo con acolia durante el estudio de colestasis neonatal.
3. **Inicio de ictericia.-** Edad a la que el paciente presentó ictericia.
4. **Peso al nacimiento.-** Definido como normal cuando sea mayor de 2500gr en los recién nacidos a término y para recién nacidos pretérmino el peso normal se definirá de acuerdo a las tablas para su edad gestacional. Peso bajo al nacimiento se define cuando el peso se encuentra por debajo de la percentila 3 para su edad gestacional (22).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

5. Etiología:

- Causas obstructivas.- Aquellas que condicionen obstrucción del flujo biliar hacia el intestino y que histológicamente tengan un patrón obstructivo.
 - Atresia de vías biliares.- Ausencia de conductos biliares extrahepáticos (23).
 - Quiste de colédoco.- Dilatación congénita de la vía biliar extrahepática (24-25).
- Causas no obstructivas.- Aquellas en las que exista disminución del flujo biliar por lesión intrahepática, de origen metabólico, inflamatorio o anatómico.
 - Hepatitis neonatal.- Ictericia, coluria, acolia, transaminasemia y evidencia histológica de un patrón inflamatorio dentro de los primeros 90 días de vida.
 - a. Idiopática. Presencia de hepatitis neonatal sin documentar una causa infecciosa o metabólica.
 - b. Específica.- Evidencia de hepatitis secundaria a un proceso infeccioso específico que puede ser viral (hepatitis A, B, C, citomegalovirus, rubeola, herpesvirus, virus ECHO o coxsackie), bacteriano (bacterias Gram-negativas) o parasitario (toxoplasma).
 - Enfermedades metabólicas.- Caracterizadas por colestasis neonatal secundaria a deficiencias enzimáticas, documentado a través de un reporte de tamiz neonatal sérico y/o urinario anormal y un patrón histopatológico sugestivo de enfermedad metabólica, incluyendo:
 - a. Galactosemia.- Positividad para la prueba de Beutler en el tamiz metabólico sérico o la deficiencia de la enzima galactosa 1-uridil transferasa verificada en los eritrocitos.
 - b. Tirosinemia.- Aminoacidopatía secundaria a una deficiencia enzimática con elevación de tirosina, metionina o fenilalanina 2 veces por arriba del valor normal en el tamiz metabólico o la presencia de succinilacetona urinaria

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

- c. *Deficiencia de alfa 1-antitripsina.*- Disminución en la concentración sérica de la enzima alfa 1-antitripsina (menor a 50mg/dl) asociado a un patrón histopatológico con tinción de PAS positiva, glóbulos resistentes a diastasa en el retículo endoplásmico, inclusiones eosinofílicas en los hepatocitos y datos sugestivos de un patrón inflamatorio.
- d. *Enfermedad de Byler.*- Definida como aquel trastorno del metabolismo de los ácidos biliares que condiciona colestasis neonatal, niveles normales de gama glutamiltransferasa y presencia histológica de colestasis hepatocelular y canalicular con transformación pseudoacinar además de diversos grados de fibrosis.
- *Alteraciones anatómicas.*- Hipoplasia de vías biliares definida como la disminución en la relación entre los conductos biliares intrahepáticos y los espacios porta menor a 0.5 (3).
- a. *Sindromática.*- Llamada también displasia arteriohepática o síndrome de Alagille, con presencia de malformaciones extrahepáticas (fascias triangular con frente amplia, hipertelorismo, y cara aplanada, embriotoxon posterior, vértebras lumbares en alas de mariposa y estenosis pulmonar) e hipoplasia de vías biliares en la biopsia hepática.
- b. *No sindromática.*- Hepatopatía neonatal con hipoplasia de vías biliares acompañada o no de malformaciones congénitas extrahepáticas diferentes a las descritas en la hipoplasia de vías biliares como parte de un fenómeno asociado a cualquier otra lesión hepática.
7. *Pruebas diagnósticas.*- Métodos bioquímicos, de gabinete o quirúrgicos que fueron empleados en el diagnóstico etiológico de colestasis neonatal. (Registrando el día en que se efectuó la prueba):

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

- Pruebas generales.- Incluye la determinación de los niveles séricos de las pruebas de función hepática como bilirrubina total y directa, proteínas totales, fosfatasa alcalina, tiempo de protrombina, tiempo parcial de tromboplastina (variables cuantitativas continuas) además del examen general de orina (EGO), el urocultivo (variables cualitativas con dos variantes: normal o anormal) (Tablas 2 y 3) y en casos sospechosos la toma de hemocultivos.
- Serologías.- Búsqueda intencionada de Inmunoglobulina M (IgM) en el suero del paciente para los diferentes agentes infecciosos causantes de colestasis neonatal:

 - Virus.- Hepatitis A, B, C, citomegalovirus, Epstein-Barr virus, rubeola, herpesvirus, coxsackie, ECHO.
 - Parásitos.- Toxoplasma.
- Estudios metabólicos.- Alteraciones en el metabolismo de los carbohidratos y proteínas con valores por arriba de lo referido como normal en el tamiz metabólico (Tabla 4).
- Pruebas dirigidas a evaluar la vía biliar.- Referida a aquellas pruebas diagnósticas de fácil acceso y adecuada sensibilidad.

 - Prueba del sondeo duodenal: Siendo positiva cuando por observación directa o con tira reactiva se determina la presencia de bilis y negativa cuando se documenta ausencia de bilis.
 - Ultrasonido hepatobiliar: Considerado como anormal cuando se reportó cualquiera de las siguientes alteraciones:
 - a) Ausencia de vesícula biliar.
 - b) Alteración anatómica de cualquier índole.
 - Gamagrama hepatobiliar: Siendo anormal cuando se demuestra que no hay excreción del medio de contraste hacia el intestino.
 - Colangiografía por laparotomía.- Reportada como normal cuando hay permeabilidad en toda la vía biliar y anormal cuando no hay excreción del medio de contraste hacia el intestino.

TESIS COM
 FALLA DE ...

Tabla 2. Valores normales de laboratorio

<i>Prueba</i>	<i>Valores normales</i>
<i>Bilirrubina total</i>	0-1 mg/dl
<i>Bilirrubina directa</i>	< 20% del valor de la bilirrubina total
<i>Alanino aminotransferasa</i>	1-25 UI/L
<i>Aspartato aminotransferasa</i>	15-40 UI/L
<i>Tiempo de protrombina</i>	11-15 segundos
<i>Tiempo parcial de tromboplastina</i>	28-50 segundos
<i>Fosfatasa alcalina</i>	60-130 UI/L
<i>Colesterol total</i>	115-199 mg/dl
<i>Triglicéridos</i>	24-128 mg/ml

Tabla 3. Interpretación del examen general de orina y el urocultivo

<i>Prueba</i>	<i>Resultado anormal</i>
<i>Examen general de orina (EGO)</i>	<p>Sedimento urinario con:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bacterias negativo • Nitritos negativo • Leucocitos menor a 10 por campo
<i>Urocultivo</i>	<p>Cuando se cumple uno de los 2 criterios:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Más de 100,000 UFC de un solo tipo de bacteria (tomado por sonda). • Cuando existe un EGO anormal y se cuenta con más de 100,000 UFC de un solo tipo de bacteria (tomado por bolsa).

TESIS
FALLA DE INGEN

**Tabla 4. Valores normales de aminoácidos en plasma
por cromatografía líquida**

Aminoácido	Valores normales (μM)
<i>Glutámico</i>	50-150
<i>Serine + glutamina</i>	323-1010
<i>Citrulina</i>	1-46
<i>Arginina</i>	10-140
<i>Glicina</i>	127-341
<i>Treonina</i>	35-226
<i>Alanina</i>	152-547
<i>Tirosina</i>	24-115
<i>Valina</i>	74-321
<i>Metionina</i>	7-47
<i>Isoleucina</i>	22-107
<i>Triptófano</i>	0-79
<i>Leucina</i>	49-216
<i>Fenilalanina</i>	26-91
<i>Ornitina</i>	10-163
<i>Lisina</i>	48-284

1550 C
FALLA DE SEN

□ Estudios histopatológicos.-

- Biopsia hepática: Procedimiento invasivo en el que se obtiene tejido hepático para su revisión histológica y que dependiendo de la técnica puede ser:
 - a) Percutánea.- Con aguja de Menghini o trucut.
 - b) En cuña.- Cuando se realizó laparotomía exploradora y se obtuvo un fragmento del hígado.

Considerando los patrones histopatológicos previamente establecidos para colestasis (3) pueden clasificarse en:

- Patrón de obstrucción al flujo biliar.
- Patrón inflamatorio.
- Patrón metabólico (3).

□ Valoraciones complementarias.- Reporte de las valoraciones por:

- Cardiología.- En búsqueda intencionada de defectos anatómicos por exploración física, electrocardiograma y ecocardiograma. (comunicación interventricular, persistencia de conducto arterioso, estenosis pulmonar, comunicación inter-auricular, tetralogía de Fallot o dextrocardia).
- Oftalmología.- Descartando la presencia de embriotoxon posterior, coriorretinitis o catarata, uni o bilateral.
- Radiografía de columna lumbar.- Anormal cuando se reporte la presencia de hemivértebras lumbares u osteopenia generalizada.

Al final, tanto para pruebas clínicas como pruebas diagnósticas se harán pruebas de sensibilidad y especificidad tomando como estándar de oro el diagnóstico final al que se ha llegado en cada paciente después de haber realizado todo el escrutinio diagnóstico.

TESIS C
FALLA DE ENTEN

e) Criterios de inclusión

- Pacientes de cualquier género entre 1 y 90 días de vida.
- Diagnóstico sindromático de colestasis neonatal corroborada por clínica y laboratorio al ingreso al Hospital entre el 1° de enero de 1990 y el 31 de Diciembre de 2000.
- Pacientes pertenecientes a la Clínica de Hígado del Hospital Infantil de México "Federico Gómez".

f) Criterios de exclusión

- Expedientes con datos incompletos.

g) Selección de fuentes de información

Expedientes del Hospital Infantil de México "Federico Gómez" de los pacientes pertenecientes a la Clínica de Hígado obtenidos en el banco de datos del Departamento de Bioestadística de la misma Institución.

h) Análisis estadístico

Se empleó estadística descriptiva y medidas de tendencia central.

TESIS CON
FALLA DE CUBIEN

TESIS C. ...
FALLA DE ...

III. RESULTADOS

Se revisaron 202 expedientes clínicos de pacientes pertenecientes al archivo de la Clínica de Hígado del Hospital Infantil de México en el período comprendido entre 1990 y 2000, los cuales contaron con la información requerida.

DATOS DEMOGRAFICOS

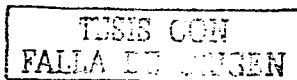
Para el análisis estadístico los pacientes se dividieron en 2 grupos: el primero de 128 casos con alteraciones intrahepáticas y que incluyó principalmente hepatitis neonatal, síndrome de Alagille y colestasis multifactorial. El grupo de las alteraciones extrahepáticas contó con 74 casos y fue constituido por el diagnóstico de atresia de vías biliares y quiste de colédoco.

Al realizar el análisis estadístico con medidas de tendencia central se observó que la distribución de todas las variables cuantitativas tuvo una distribución anormal por lo que todos los resultados de dichas variables se expresaron utilizando moda y mediana así como valor máximo y mínimo.

Considerando que la edad en la que se inicia el estudio de estos pacientes es trascendental para el tratamiento, se analizó la proporción de pacientes que acudieron antes de los 3 meses de vida encontrando que en general el 90% de los pacientes llegaron antes de esta edad (Cuadros 1 y 2), ambos grupos alrededor de los 60 días de vida. Llama la atención que los pacientes con alteraciones intrahepáticas llegaron en mayor proporción antes de los 2 meses de vida que los que cursaron con alteraciones extrahepáticas (Cuadro 3).

Cuadro 1. Colestasis neonatal
Edad al inicio del estudio

<i>Días</i>	<i>Número</i>	<i>%</i>
0-30	28	12.8
31-60	84	41.5
61-90	65	32.5
91-120	13	6.4
>120	14	6.8



Cuadro 2. Colestasis neonatal
Edad al inicio del estudio

	<i>Moda</i>	<i>Mediana</i>	<i>Valor máximo</i>	<i>Valor mínimo</i>
<i>Extrahepático</i> <i>(n=74)</i>	60	70	222	15
<i>Intrahepático</i> <i>(n=128)</i>	60	54	180	6
TODOS	60	60	222	6

Cuadro 3. Colestasis neonatal
Edad al inicio del estudio

	<i>Extrahepático</i>		<i>Intrahepático</i>	
	<i>Número</i>	<i>%</i>	<i>Número</i>	<i>%</i>
<i><60 días</i>	26	35	85	66
<i>>60 días</i>	48	65	43	34

Dentro del protocolo de estudio se consideraron el sexo, el peso al nacimiento, la presencia de ictericia persistente (definida así cuando ésta persistió más de 10 días) y la edad de inicio de ictericia como datos relevantes para el diagnóstico de colestasis neonatal. De esta forma se observó una leve diferencia del peso al nacimiento entre los grupos de estudio, destacando que el grupo de las alteraciones intrahepáticas tuvo un menor peso al nacimiento (Cuadro 4).

TESIS CON
FALLA DE ...

**Cuadro 4. Colestasis neonatal
Peso al nacer**

	<i>Moda</i>	<i>Mediana</i>	<i>Valor máximo</i>	<i>Valor mínimo</i>
<i>Extrahepático (n=74)</i>	3000	3000	4250	2000
<i>Intrahepático (n=128)</i>	2800	2675	4750	900
TODOS	3200	2875	4750	900

En general la relación entre masculinos-femeninos fue de 1.4:1, no obstante la distribución del género se modificó de acuerdo al grupo de estudio. De esta forma en las alteraciones intrahepáticas la mayoría fueron masculinos con una relación 2.2:1 mientras que en las alteraciones extrahepáticas más de la mitad fueron femeninos, con una relación 1.3:1 (Cuadro 5).

**Cuadro 5. Colestasis neonatal
Sexo**

	<i>Extrahepático</i>		<i>Intrahepático</i>	
	<i>Número</i>	<i>%</i>	<i>Número</i>	<i>%</i>
<i>Masculino (n=120)</i>	31	42	89	69.5
<i>Femenino (n=82)</i>	43	58	39	30.5
TODOS	74	100	128	100

La ictericia inició en la primera semana de vida en los niños con alteraciones extrahepáticas mientras que en los pacientes con alteraciones intrahepáticas ésta se presentó en la segunda semana de vida (Cuadro 6).

**Cuadro 6. Colestasis neonatal
Edad de inicio de la ictericia**

	<i>Moda</i>	<i>Mediana</i>	<i>Valor máximo</i>	<i>Valor mínimo</i>
<i>Extrahepático (n=74)</i>	1	2.5	30	1
<i>Intrahepático (n=128)</i>	30	12	80	1
TODOS	1	6	80	1

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

La presencia de acolia persistente fue más frecuente en los padecimientos extrahepáticos. (Cuadro 7).

**Cuadro 7. Colestasis neonatal
Acolia persistente**

	Extrahepático		Intrahepático	
	Número	%	Número	%
<i>Presente</i>	72	97	16	12.5
<i>Ausente</i>	2	3	112	87.5
TODOS	74	100	128	100

METODOS DIAGNOSTICOS

En el Cuadro 8 se muestran todas las pruebas utilizadas en el abordaje diagnóstico de los pacientes. Los estudios que se realizaron en más del 80% de los pacientes fueron: estudios de evaluación general (que incluyeron biometría hemática, pruebas de funcionamiento hepático, examen general de orina y urocultivo), el estudio metabólico representado por el tamiz neonatal, los estudios serológicos que incluían serologías virales (TORCH, hepatitis A, B y C, ECHO y coxsackie), estudios de imagen constituidos por ultrasonido, gamagrama y colangiografía y finalmente estudios histopatológicos. Como se observa en el Cuadro 8 el tiempo que se utilizó para efectuar todo el protocolo de estudio fue entre 10 y 12 días y dentro de las primeras 48 horas del estudio se efectuó la toma de exámenes generales, la serología viral, el tamiz neonatal, la realización del sondeo duodenal y del ultrasonido abdominal siendo la biopsia hepática el último estudio diagnóstico realizado. A continuación se reportan cada uno de los resultados de dichas pruebas diagnósticas.

Estudios de evaluación general

En el Cuadro 9 se aprecia que además de la alteración en las cifras de bilirrubinas, aminotransferasas y fosfatasa alcalina, no se observaron más alteraciones en el resto de los exámenes de laboratorio. No obstante existió mayor colestasis, incremento de la fosfatasa alcalina y elevación de alanino-aminotransferasa (ALT) en los pacientes con alteraciones extrahepáticas.

Se estableció el diagnóstico de infección de vías urinarias en el 5.4% de los pacientes (11/202) y se comprobó que los agentes etiológicos fueron *Escherichia coli* (78%) y *Klebsiella pneumoniae* con 22%. El 82% (9/11) de los pacientes con infección urinaria correspondió a los pacientes con alguna alteración intrahepática:

TESIS CON
FALLA DE URGEN

**Cuadro 8. Colestasis neonatal
Pruebas diagnósticas solicitadas**

	TODOS		N° días en realizar exámenes	
	Número de pacientes	%	Moda	Mediana
<i>Biometría hemática</i>	202	100	1	1
<i>Pruebas de función hepática</i>	202	100	1	1
<i>Colesterol</i>	140	69	1	1
<i>Triglicéridos</i>	134	66	1	1
<i>Exámen general de orina</i>	192	95	1	1
<i>Urocultivo</i>	181	90	1	1
<i>Ultrasonido</i>	201	99.5	2	3
<i>Serologías</i>	192	95	1	1
• <i>CMV, EBV, toxoplasma, hepatitis A, B, C</i>	52	27	1	1
• <i>CMV, EBV, toxoplasma, hepatitis A, B, C, herpes</i>	58	30	1	1
• <i>CMV, EBV, toxoplasma, hepatitis A, B, C, herpes, ECHO/coxsackie</i>	35	18	1	1
• <i>CMV, EBV, toxoplasma, hepatitis A, B, C, herpes, ECHO/coxsackie, rubeola</i>	47	25	1	1
<i>Biopsia hepática</i>	174	86	1	1
• <i>Biopsia percutánea</i>	68	33.6	10	12
• <i>Biopsia por laparotomía</i>	93	46	10	10
• <i>Biopsia percutánea + laparotomía</i>	13	6.4	10	10
<i>Tamiz</i>	173	85.6	2	2
<i>Sondeo duodenal</i>	111	54.9	0	0
<i>Colangiografía</i>	109	53.9	10	10
<i>Gamagrama</i>	107	52.9	8	6

I. S. S. C. S.
FALLA DE ORIGEN

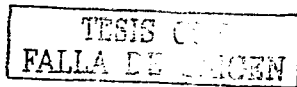
**Cuadro 9. Colestasis neonatal
Resultados de los exámenes de evaluación general**

<i>Prueba</i>	<i>Valores</i>			
	<i>Moda</i>	<i>Mediana</i>	<i>Valor máximo</i>	<i>Valor mínimo</i>
<i>Biometría hemática</i>				
o <i>Hemoglobina</i>	10.3	10.3	17	8.7
o <i>Leucocitos</i>	10,400	12,000	38,200	5000
o <i>Plaquetas</i>	420,000	295,000	420,000	56,000
<i>Pruebas de función hepática</i>				
o <i>Bilirrubina total</i>	10	13	52.6	3.3
o <i>Bilirrubina directa</i>	4.5	7.6	30.7	2.3
o <i>ALT</i>	50	86.5	465	11
o <i>Albúmina</i>	3.3	3.4	5.1	1.3
o <i>Fosfatasa alcalina</i>	280	317	1388	78
o <i>Tiempo de protrombina</i>	12	12.7	56	9.3
<i>Colesterol</i>	166	133	430	69
<i>Triglicéridos</i>	98	94	242	36

Serologías

Se consideró que el perfil serológico era completo cuando incluyó los gérmenes del complejo TORCH, el perfil de hepatitis y los virus ECHO, coxsackie y Epstein-Barr. Este perfil serológico se realizó solo en el 25% de los pacientes; no obstante el 95% de los pacientes estudiados tuvieron serologías para toxoplasma, citomegalovirus y hepatitis.

En el 35% de los pacientes estudiados se obtuvo positividad para anticuerpos IgM de alguna de las pruebas serológicas realizadas. Como se observa en el Cuadro 10 la primera causa fue el citomegalovirus seguida de la hepatitis A y Epstein-Barr.



**Cuadro 10. Colestasis neonatal
Positividad de IgM en serologías solicitadas**

	CMV		Hepatitis A		EBV		Toxoplasma		Herpes	
	Número	%	Número	%	Número	%	Número	%	Número	%
Extrahepáticas (n=21)	15	37.5	3	19	1	11	1	33	1	33
Intrahepáticas (n=50)	25	62.5	13	81	8	89	2	67	2	67
TOTAL (n=71)	40	100	16	100	9	100	3	100	3	100

Estudios metabólicos

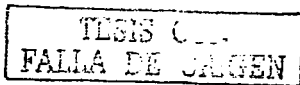
Se efectuó el estudio del tamiz neonatal en todos los casos, que consistió en la cromatografía de aminoácidos en suero y orina, la cromatografía de azúcares en suero y realización de la prueba de Beutler; en todos los casos el tamiz metabólico fue normal. Para los casos reportados con aminoaciduria generalizada se realizó la cuantificación de aminoácidos en plasma por cromatografía líquida, que en todos los casos fue negativo.

Sondeo duodenal

En el Cuadro 11 se observa que dicha prueba se realizó en el 55% de los pacientes incluidos. Hubo 2 pacientes dentro del grupo de alteraciones extrahepáticas que tuvieron bilis que finalmente correspondieron a quistes de colédoco; llama la atención que en un 25% de los pacientes con alteraciones intrahepáticas no se obtuvo bilis.

**Cuadro 11. Colestasis neonatal
Reporte del sondeo duodenal**

	Extrahepáticas		Intrahepáticas	
	Número	%	Número	%
Bilis + (n=53)	2	5	51	75
Bilis - (n=58)	41	95	17	25
TOTAL (n=111)	43	100	68	100



Ultrasonido hepático

El ultrasonido se realizó bajo condiciones de ayuno en todos los pacientes, sin embargo la duración de este fue muy variable y no estuvo consignado con precisión en todos los expedientes por lo que no se incluyó en el análisis. A través de este estudio la vesícula biliar se observó en una tercera parte de los casos con alteraciones extrahepáticas, mientras que en los pacientes con alteraciones intrahepáticas se observó en más del 70%. Todos los pacientes con dilatación de la vía biliar correspondieron a quiste de colédoco (Cuadro 12), no obstante solo el 50% de los pacientes con este diagnóstico mostraron esta alteración en el ultrasonido.

**Cuadro 12. Colestasis neonatal
Ultrasonido hepático**

	<i>Extrahepáticas</i>		<i>Intrahepáticas</i>	
	<i>Número</i>	<i>%</i>	<i>Número</i>	<i>%</i>
<i>Vesícula + (n=119)</i>	23	31	96	76
<i>Vesícula - (n=78)</i>	47	63.5	31	24
<i>Dilatación de la vía biliar (n=4)</i>	4	5.5	0	0
TOTAL (n=201)	74	100	127	100

Gamagrama hepático

El gamagrama se realizó en todos los casos con tecnecio 99, desafortunadamente no fue posible obtener la información con respecto a si se realizó alguna preparación previa con fenobarbital, y de ser así la dosis y el tiempo de administración de éste por lo que esta variable no se utilizó en el análisis. Como se observa en el Cuadro 13 hubo 4 pacientes dentro del grupo de alteraciones extrahepáticas que tuvieron excreción a través del gamagrama y todos ellos correspondieron a los casos de quiste de colédoco. El 15% de los que tenían alteraciones intrahepáticas no presentaron excreción biliar hacia el intestino (Cuadro 13).

TESIS CON
FALLA DE CALIFICACIÓN

**Cuadro 13. Colestasis neonatal
Gamagrama hepático**

	Extrahepáticas		Intrahepáticas	
	Número	%	Número	%
Excreción + (n=66)	4	12	62	85
Excreción - (n=41)	30	88	11	15
TOTAL (n=107)	34	100	73	100

Colangiografía

A todos los pacientes a los que se les realizó colangiografía se les efectuó biopsia hepática en cuña excepto en 3 casos, en los cuales se desconoce si realmente no se efectuó la biopsia o la muestra se extravió ya que no se encontró el reporte histológico ni en el expediente clínico ni en los archivos de Patología. Los 8 pacientes del grupo de alteraciones extrahepáticas que excretaron a través de la colangiografía correspondieron a quiste de colédoco (Cuadro 14).

**Cuadro 14. Colestasis neonatal
Colangiografía**

	Extrahepáticas		Intrahepáticas	
	Número	%	Número	%
Excreción + (n=68)	8	12	41	100
Excreción - (n=41)	60	88	0	0
TOTAL (n=109)	68	100	41	100

En el Cuadro 15 se muestran la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo de las diferentes pruebas empleadas en el estudio con respecto al diagnóstico final de atresia de vías biliares, donde se observa que el ultrasonido es la prueba diagnóstica con el valor predictivo positivo más bajo mientras que la colangiografía es el estudio que tiene el valor predictivo mayor; con relación al valor predictivo negativo también el ultrasonido tiene el valor más bajo mientras que tanto la acolia persistente como el resto de los estudios mostraron un valor predictivo negativo del 100%.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Cuadro 15. Sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo de la acolia persistente y de diversas pruebas diagnósticas para la atresia de vías biliares considerando como estándar de oro el resultado de la evaluación general final.

	Sensibilidad %	Especificidad %	Valor predictivo positivo %	Valor predictivo negativo %
<i>Acolia persistente</i>	100	87	80	100
<i>Ultrasonido</i>	67	75	59	80
<i>Sondeo duodenal</i>	100	75	70	100
<i>Gamagrama</i>	100	84	73	100
<i>Colangiografía</i>	100	100	100	100
<i>Biopsia percutánea</i>	100	81	57	100
<i>Biopsia en cuña</i>	100	80	89	100

REPORTE HISTOLÓGICO

Se realizaron 187 biopsias hepáticas, de las cuales 81 (43%) fueron percutáneas utilizando la técnica y aguja de Menghini y 106 (57%) se realizaron en quirófano por laparotomía exploradora. En el Cuadro 16 se muestran los patrones histopatológicos destacando que el predominio fue el de obstrucción al flujo biliar y se aprecia que dentro de estos hubo una alta proporción de hepatitis neonatales acompañadas de ductopenia como epifenómeno.

Según el tipo de biopsia realizada se observa que el patrón histológico predominante en la biopsia percutánea fue el sugestivo de hepatitis y el de la biopsia por laparotomía fue el de obstrucción al flujo biliar (Cuadro 17). Los 13 pacientes que fueron sometidos a 2 biopsias correspondieron a pacientes con obstrucción al flujo biliar en la biopsia percutánea.

TESIS CON
FALLA DE CENGEN

**Cuadro 16. Colestasis neonatal
Diagnósticos histológicos**

<i>Patrón histológico</i>	TODOS	
	Número	%
<i>Obstrucción al flujo biliar</i>	88	47
<i>Hepatitis</i>	67	36
<i>Metabólico</i>	0	0
<i>Hepatitis + ductopenia</i>	18	9.5
<i>Obstrucción + hipoplasia</i>	13	7
<i>Enf. Venó-oclusiva</i>	1	0.5
TOTAL	187	100

**Cuadro 17. Colestasis neonatal
Patrón histológico según el tipo de biopsia**

<i>Patrón histológico</i>	<i>Percutánea</i>		<i>Laparotomía</i>		<i>Ambas</i>	
	Número	%	Número	%	Número	%
<i>Obstrutivo</i>	28	34.5	73	69	11	85
<i>No obstructivo</i>	53	65.5	33	31	2	15
TOTAL	81	100	106	100	13	100

Debido a que hubo 28 pacientes con un patrón histológico de obstrucción al flujo biliar en la biopsia percutánea, en 16 pacientes se complementó su estudio con colangiografía y en el resto de los casos la evolución clínica y el complemento de la evaluación documentó otros diagnósticos (Cuadro 18).

TESIS CON
FALLA EN EL TIPO EN

Cuadro 18. Pacientes con diagnóstico de obstrucción al flujo biliar por biopsia percutánea

<i>Método diagnóstico complementario</i>	<i>Número</i>	<i>Diagnóstico final</i>	<i>Número</i>
<i>Colangiografía</i>	3	Atrésia de vías biliares Quiste de colédoco	2 1
<i>Colangiografía + biopsia hepática en cuña</i>	13	Atrésia de vías biliares Colestasis multifactorial Hepatitis neonatal	9 2 2
<i>Clínica</i>	12	Atrésia de vías biliares Síndrome de Alagille Colestasis multifactorial	5 5 2

Más de 85% de los pacientes estudiados fueron valorados complementariamente por Cardiología y Oftalmología además de efectuar estudios de rayos X dentro de la primera semana (Cuadro 19).

**Cuadro 19. Colestasis neonatal
Valoraciones adicionales**

<i>Valoración</i>	<i>Número</i>	<i>%</i>	<i>N° de días en realizar la valoración</i>	
			<i>Moda</i>	<i>Mediana</i>
<i>Cardiología</i>	180	89	5	4
<i>Oftalmología</i>	174	86	2	4
<i>Rayos X</i>	175	87	2	2

La valoración cardiológica comprendió la toma de radiografía de tórax, electrocardiograma y ecocardiograma. Los pacientes con alteraciones intrahepáticas fueron los que presentaron con más frecuencia algún tipo de cardiopatía predominando la estenosis pulmonar sobre los defectos de pared ventricular o auricular, la dextrocardia, la persistencia del conducto arterioso o las valvulopatías (insuficiencia mitral y estenosis aórtica) (Cuadro 20).

TESIS CON
FALLA DE CUBIEN

**Cuadro 20. Colestasis neonatal
Tipo de cardiopatía**

<i>Diagnóstico</i>	<i>Extrahepático</i>		<i>Intrahepático</i>	
	<i>Número</i>	<i>%</i>	<i>Número</i>	<i>%</i>
<i>Ninguna</i>	60	96.8	96	81.4
<i>Estenosis pulmonar</i>	1	1.6	6	5
<i>Otras</i>	1	1.6	15	13.6
TOTAL	62	100	118	100

La valoración oftalmológica fue realizada a través de la exploración externa general, el examen oftalmoscópico para determinar alteraciones en el fondo de ojo y de la exploración biomicroscópica con lámpara de hendidura evaluando las diversas estructuras del ojo. El embriotoxon posterior se describe con una frecuencia de hasta el 10% de la población en general, sin embargo es una alteración que conforma el síndrome de Alagille; nosotros lo encontramos en el 57% de todos los pacientes con este diagnóstico y solo hubo un caso con esta alteración sin pertenecer a este grupo. No se documentaron casos de coriorretinitis o catarata.

Dentro de las alteraciones óseas se observó que la osteopenia generalizada afectó principalmente al grupo de alteraciones extrahepáticas y todos los casos con hemivértebras correspondieron a pacientes con diagnóstico de síndrome de Alagille (Cuadro 21).

**Cuadro 21. Colestasis neonatal
Tipo de alteración ósea**

<i>Diagnóstico</i>	<i>Extrahepático</i>		<i>Intrahepático</i>	
	<i>Número</i>	<i>%</i>	<i>Número</i>	<i>%</i>
<i>Ninguna</i>	52	83.9	101	90.1
<i>Hemivértebras</i>	0	0	5	4.4
<i>Osteopenia generalizada</i>	10	16.1	5	4.4
<i>Espina bífida</i>	0	0	2	1.1
TOTAL	62	100	112	100

TESIS CON
FALLA DE COEN

Como se observa en el Cuadro 22 los 3 diagnósticos finales más frecuentes fueron la hepatitis neonatal, la atresia de vías biliares y el quiste de colédoco. Dentro del grupo de hepatitis neonatal el 24% tuvieron serologías con IgM positiva para algún agente infeccioso y 14.3% de los pacientes con diagnóstico de hepatitis neonatal tuvieron ductopenia como epifenómeno. Llama la atención que hubo un paciente con enfermedad de Byler y otro con enfermedad veno-oclusiva en esta serie.

**Cuadro 22. Colestasis neonatal
Diagnóstico final**

<i>Diagnóstico</i>	<i>Número</i>	<i>%</i>
Hepatitis neonatal	112	55.3
• <i>Hepatitis neonatal idiopática</i>	49	24
• <i>Hepatitis neonatal específica</i>	47	23.3
• <i>Hepatitis neonatal idiopática + ductopenia</i>	14	6.9
• <i>Hepatitis neonatal específica + ductopenia</i>	2	1
Atresia de vías biliares	66	32.7
Quiste de colédoco	8	4
Síndrome de Alagille	7	3.5
Colestasis multifactorial	7	3.5
Enfermedad de Byler	1	0.5
Enfermedad veno-oclusiva	1	0.5
TOTAL	202	100

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

IV. DISCUSIÓN

El término colestasis se refiere fisiológicamente a la disminución del flujo biliar hacia el intestino con la consecuente elevación de bilirrubinas y ácidos biliares en sangre y tejidos extrahepáticos que histológicamente se acompaña de pigmento biliar tanto en los hepatocitos como en los conductos biliares y que clínicamente se presenta como ictericia, coluria y acolia. Se sabe que puede tener diversas etiologías sin embargo no se ha establecido hasta el momento actual que exista algún dato clínico, de laboratorio o imagen patognomónico de alguna de las enfermedades que condicionen la presencia de colestasis neonatal; no obstante se ha mencionado que existen algunos indicadores sugestivos de que el problema que condiciona la enfermedad se encuentra o no a nivel de las vías biliares extrahepáticas. Se sabe que existen algunas alteraciones que pueden ser tratadas, sin embargo el tratamiento puede no tener efecto si no se realiza en forma oportuna, es decir idealmente antes de las 8 semanas de vida y máximo antes de las 12 semanas de vida, especialmente en los casos que presentan obstrucción al flujo biliar como la atresia de vías biliares, por lo que el diagnóstico temprano es prioritario (3, 4).

Lai y colaboradores proponen un protocolo de estudio de 3 días con una precisión diagnóstica del 96.8% (11). En el Hospital Infantil de México la mayoría de las pruebas diagnósticas se realizaron dentro de las primeras 48 horas del ingreso, incluyendo la toma de exámenes generales de laboratorio y serologías, tamiz metabólico, realización de ultrasonido abdominal y sondaje duodenal; el gamagrama se realizó dentro de la primera semana de estudio y la biopsia hepática se realizó entre la primera y segunda semana. Se observó que hubo predominio de biopsias por laparotomía en el grupo de alteraciones extrahepáticas asociado a la edad tardía con que contaba este grupo de pacientes. Llama la atención que si bien la mayoría de estudios se hicieron en la primera semana de estancia intrahospitalaria la biopsia hepática se realizó hasta la segunda semana, situación que no tiene una clara explicación ya que ésta pudo haberse realizado igualmente en la primera semana de estudio pues en general las pruebas diagnósticas son independientes una de otra a excepción del ultrasonido el cual es necesario realizarlo antes de efectuar una biopsia hepática, sobre todo si esta es percutánea. Es posible que este retraso haya sido por causas ajenas a la toma de decisiones médicas.

Dentro de las manifestaciones clínicas que permitan tener alguna idea del diagnóstico están reportadas el género, el peso al nacimiento y la acolia persistente. Al igual que en otras referencias (3, 4) el peso más bajo fue reportado dentro de las alteraciones intrahepáticas, donde hubo dos pacientes catalogados como prematuros, con peso bajo al nacimiento, y que posteriormente presentaron sepsis, fueron transfundidos y requirieron nutrición parenteral total.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

En este estudio se documentó que la mayoría de los pacientes (87%) iniciaron su estudio antes de las 12 semanas de vida y solo la mitad de los pacientes de nuestra serie llegó en condiciones ideales, antes de las 8 semanas de vida.

Con respecto al género y coincidiendo con lo reportado por la literatura el sexo femenino predominó en las alteraciones extrahepáticas y el masculino en las hepatitis neonatales (3, 4, 12).

En general, tanto la ictericia como la acolia se presentaron de manera más temprana en los padecimientos de origen extrahepático, predominantemente dentro de la primera semana de vida, lo que puede ser explicado por las alteraciones anatómicas congénitas y coincidiendo con otros autores (3, 8, 11, 13).

La acolia persistente se presentó en todos los pacientes con atresia de vías biliares, no siendo así en los quistes de colédoco y solo en el 12.5% de las alteraciones intrahepáticas, misma observación que Ferry y cols (12). Se comprobó que la presencia de acolia persistente fue un marcador altamente sugestivo de atresia de vías biliares, con una sensibilidad y un valor predictivo negativo del 100% lo que indica que todos los pacientes con atresia de vías biliares tienen acolia persistente y que el no presentarla prácticamente descarta la posibilidad de atresia de vías biliares. Es importante destacar que la acolia persistente tuvo una especificidad y valor predictivo positivo incluso mayor que la gamagrafía y el sondeo duodenal por lo que en muchas ocasiones podría obviarse la realización de estos dos estudios pues no se obtendría una información adicional en estos pacientes.

Dentro del abordaje diagnóstico empleado para colestasis neonatal se cuenta con diversos estudios de laboratorio y gabinete ya que no existe una prueba diagnóstica ideal que sea lo suficientemente sensible, específica, accesible y poco invasiva para establecer un diagnóstico preciso en el menor tiempo posible. En nuestro estudio pudimos comprobar que la combinación de la obtención fidedigna de datos clínicos asociada a la realización de biometría hemática, pruebas de función hepática, ultrasonido abdominal, examen general de orina, urocultivo, serologías, tamiz metabólico y biopsia hepática conforman un protocolo de estudio eficaz para el diagnóstico de obstrucción al flujo biliar en los pacientes ya que estos estudios fueron practicados en más del 90% de los casos e incluso en determinado momento pudiera obviarse alguno de estos siempre y cuando se cuenta con todos los restantes.

Diversos estudios han intentado demostrar una correlación entre las alteraciones de los exámenes generales y alguna entidad específica sin haberlo conseguido; en el presente estudio tampoco se encontraron diferencias entre los grupos de estudio en los valores de hemoglobina, de leucocitos o en las plaquetas.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

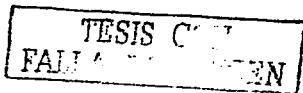
Las concentraciones séricas de bilirrubina directa no han sido de gran ayuda en el diagnóstico diferencial de las entidades causales de colestasis neonatal, aunque existen reportes donde concentraciones mayores de 4 mg/dl predominan en pacientes con atresia de vías biliares (11, 13, 21). En este estudio si bien la elevación de la bilirrubina directa por arriba de 4 mg/dl se reportó predominantemente en las alteraciones extrahepáticas (97%) la proporción de pacientes con alteraciones intrahepáticas también fue importante (87%) aunque menor que en el grupo anterior.

Habitualmente la fosfatasa alcalina se encuentra elevada en todas las situaciones condicionantes de colestasis, ya que al encontrarse tanto en la membrana de los canalículos como en el epitelio de los conductos biliares, cualquier alteración en la síntesis biliar o en el transporte anormal de esta desde los hepatocitos hacia el plasma producirá esta alteración. Se han reportado valores mayores de 600 UI/L en neonatos asociado a alteraciones obstructivas de la vía biliar (3, 21); en nuestra serie las alteraciones extrahepáticas mostraron cifras mayores a 400 UI/L en tanto que las alteraciones intrahepáticas se mantuvieron por debajo de las 300 UI/L.

A diferencia de los hallazgos de Ferry y cols (12), la elevación de alanino-aminotransferasa (ALT) en las alteraciones extrahepáticas fue hasta 61% mayor que en las intrahepáticas y sin haber en este grupo un predominio de serologías positivas que indicaran que existieran infecciones perinatales sobreagregadas, antecedentes transfusionales, empleo de nutrición parenteral o procesos sépticos condicionantes de esta elevación; llama la atención que aunque la ALT se ha reportado por el mismo autor elevada hasta 6 veces del valor normal en las alteraciones extrahepáticas y hasta 7 veces del valor normal en las hepatitis neonatales en este estudio el grupo con la mayor elevación fue el de las alteraciones extrahepáticas y solo la presentó 2.5 veces arriba del valor normal.

En general, no hubo alteración en el colesterol y triglicéridos a excepción de los pacientes con diagnóstico de síndrome de Alagille, donde todos los valores de colesterol estuvieron por arriba de 250mg/dl y de triglicéridos por arriba de 150mg/dl, lo cual era esperado y reafirma que la alteración en dichos valores es un indicador altamente sugestivo de esta entidad asociada a colestasis neonatal.

Se sabe que una de las causas que pueden condicionar la presencia de colestasis es la infección de vías urinarias, principalmente por gérmenes Gram-negativos siendo *E. coli* la primera causa y sin conocer la frecuencia con la que esto ocurre (1-3, 12-15, 29). En este estudio se documentó que 5.4% de todos los pacientes presentaron infección de vías urinarias, afectando predominantemente a los pacientes con diagnóstico de colestasis multifactorial o hepatitis neonatal y que en todos los casos fueron gérmenes Gram-negativos los causales, predominando *E. coli* y seguido de *Klebsiella pneumoniae*.



La proporción de infecciones virales asociadas a colestasis neonatal en otras series es de aproximadamente 20% para hepatitis neonatal y aunque no se ha reportado la frecuencia para atresia de vías biliares se sabe que infecciones virales como las producidas por reovirus o rotavirus se han asociado fuertemente a esta entidad (4, 22, 30). En este estudio una tercera parte de los pacientes mostraron IgM positiva para algún tipo de germen, siendo citomegalovirus (CMV), hepatitis A y virus de Epstein Barr los más frecuentes. Se ha descrito que la proporción de casos en donde se ha documentado la infección por virus como CMV, rubéola y herpes como causa de hepatitis neonatal es muy baja, aproximadamente entre el 3-5% para el primero (2, 33) y en 1% para los segundos, sin embargo no se precisa de que forma se ha establecido el diagnóstico de estas infecciones (2). Llama la atención que en nuestra serie la proporción de casos con hepatitis neonatal y anticuerpos positivos IgM fue mucho mayor documentándose en el 20% de los pacientes; no obstante no puede establecerse el diagnóstico de infección por CMV ya que no se realizó antigenemia en los casos que se reportaron positivos ni se observaron inclusiones de este virus en los hepatocitos.

Con respecto al virus de la hepatitis A, este no se ha reportado claramente asociado a colestasis neonatal aunque la adquisición del virus por vía parenteral se encuentra descrita (3). Nosotros encontramos que el 8% de los pacientes incluidos presentaron IgM positiva para este virus y la más alta frecuencia se encontró en las hepatitis neonatales, aunque en estos pacientes no se buscó infección por el mismo virus en la madre ni se realizó posteriormente un monitoreo de anticuerpos para definir si realmente se trató o no de una infección activa. Llama la atención el reportar 3 casos de atresia de vías biliares con IgM positiva para virus de hepatitis A, de los cuales en dos casos existió antecedente postransfusional y en un caso la toma de la serología fue después de los 150 días de edad y por lo que la asociación entre esta infección y el desarrollo de colestasis neonatal no queda claro.

Existe poca evidencia en la literatura con respecto a la participación del virus de Epstein-Barr (EBV) en colestasis neonatal (31). Dicha infección se ha descrito en medios socioeconómicamente bajos y aunque a los 6 años de edad más del 80% de los pacientes cuentan ya con inmunidad para este virus, las infecciones por EBV pueden ocurrir en el período perinatal, hasta el momento sin poder concluir si produce o no daños en el producto (26); no se encuentra descrito que este virus produzca daño a los hepatocitos de manera temprana y que de esta manera condicione colestasis neonatal. En nuestra serie el 5% de los pacientes tuvieron IgM positiva para EBV, lo cual puede explicarse debido a que el método empleado para la detección fue la serología, que detecta anticuerpos circulantes y que es menos específica que la demostración de antígenos virales o la detección del mismo por reacción en cadena de polimerasa. Esta prueba se realiza en esta Institución solo en pacientes con situaciones especiales dado su elevado costo.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Diferentes autores han reconocido que *Toxoplasma gondii* puede producir colestasis neonatal (2-4, 25-27) y aunque no se menciona la frecuencia, la mayoría de los recién nacidos cursan con infecciones asintomáticas. En nuestra serie solo el 1.5% de los casos contó con IgM positiva para este gérmen, por lo que se asoció a hepatitis neonatal y no fue considerada dentro de las 3 principales causas de colestasis neonatal; en todos los casos los pacientes recibieron tratamiento con una evolución favorable.

Dentro de los estudios realizados para evaluar la vía biliar extrahepática se encuentra el sondeo duodenal, el cual se realizó dentro de las primeras 24 horas de estancia intrahospitalaria según la técnica descrita por Greene y cols. (14-15) observando que en las alteraciones extrahepáticas se practicó en el 58% de los casos; en este grupo hubo 2 pacientes sin acolia desde su ingreso, sondeos duodenales con presencia de bilis y con la vía biliar permeable en la colangiografía en quienes el reporte final fue quiste de colédoco. De los pacientes con alteraciones intrahepáticas a quienes se les practicó la prueba un 25% reportaron ausencia de bilis con colangiografías permeables y/o con reportes histológicos con ausencia de un patrón obstructivo, por lo que muy probablemente la técnica empleada no fue la adecuada. Finalmente, para el diagnóstico de atresia de vías biliares esta prueba contó con 100% tanto de sensibilidad como de valor predictivo negativo, con lo que se concluye que el observar bilis en esta prueba descarta el diagnóstico de atresia de vías biliares, valores mayores a los reportados previamente (15).

El ultrasonido abdominal se ha reportado previamente con sensibilidad del 69%, especificidad de 86% y valor predictivo negativo de 81% con más de 6 hrs. de ayuno (11). En esta serie se encontró que la sensibilidad fue de 75%, pero la especificidad de 68% ya que no se estandarizó el ayuno mayor a 6 hrs. previas a la prueba; se contó con un valor predictivo negativo de 59%, pero se sabe que además del ayuno influyen otros factores como el no contar con una resolución óptima de la máquina de ultrasonido y una adecuada experiencia del ultrasonografista, lo que hace que estos valores se modifiquen y sean más bajos que los reportados con anterioridad; lo anterior comprueba que el observar la vesícula biliar no descarta la presencia de atresia de vías biliares.

Al igual que lo reportado por Johnson y col. (16) el gamagrama contó con un 100% de sensibilidad, misma que el sondeo duodenal y demostró que todos los pacientes con alteraciones extrahepáticas a los que se les realizaron ambas pruebas y no presentaron excreción hacia el intestino tuvieron diagnóstico de atresia de vías biliares. Llama la atención que el valor predictivo positivo y la especificidad fueron muy similares tanto en el sondeo duodenal como en el gamagrama, siendo estos parámetros solo discretamente mayores para el gamagrama. Además es aún más relevante el valor predictivo negativo de ambos, pues el hecho de que se documente excreción por cualquiera de estos dos métodos descarta completamente la atresia de vías biliares.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Las posibilidades de que tanto el gamagrama como el sondeo duodenal reporten o no falsos positivos radica en 3 situaciones: la primera es el empleo de fenobarbital 5 días previos para favorecer la excreción biliar, la segunda es el tiempo en que se obtiene el resultado y la tercera es la accesibilidad; desafortunadamente en nuestros pacientes estas variables no pudieron ser controladas.

La colangiografía se practicó en más de la mitad de todos los pacientes; si bien la mayoría de estos pacientes tenían una edad muy cercana a las 8 semanas de vida o incluso rebasaban esta edad, hubo un 11% de pacientes que tenían menos de 50 días y en consecuencia podría ser cuestionable la realización de biopsia hepática por laparotomía y colangiografía dado que podría haberse obtenido suficiente información con la biopsia percutánea y el resto de la valoración. Es importante mencionar que solo 9% de los pacientes con alteraciones extrahepáticas no contaron con dicho estudio (6 casos) de los cuales 4 tuvieron una edad mayor a 210 días, uno no aceptó el procedimiento y se egresó de manera voluntaria y uno cursó con neumonía y choque séptico que le condicionó la muerte antes de que se le pudiera hacer este estudio. En todos ellos se sospechaba fuertemente que el diagnóstico final fuera atresia de vías biliares, ya que cursaban con ictericia de inicio temprano, acolia mayor a 10 días, sondeos duodenales sin bilis y gamagramas que no mostraban excreción, además de biopsias percutáneas con reporte histológico de obstrucción al flujo biliar.

De los pacientes a los que se les efectuó biopsia hepática percutánea hubo 28 casos con patrón obstructivo de los cuales a 16 se les realizó colangiografía, documentándose atresia de vías biliares en 11 de ellos; en los 12 pacientes a quienes no se les efectuó el estudio complementario de colangiografía y biopsia hepática hubo 5 que tuvieron una evolución clínica y laboratorial altamente sugestiva de atresia de vías biliares; los 7 restantes tuvieron alteraciones intrahepáticas, 5 con síndrome de Atagile documentado tanto por clínica como por el resto de la evaluación y 2 se catalogaron como colestasis multifactorial debido a las alteraciones que presentaron y la evolución hacia la mejoría que tuvieron.

Es muy posible que las biopsias percutáneas que se reportaron con un diagnóstico histopatológico compatible con un patrón obstructivo y que no correspondieron finalmente a atresia de vías biliares y si a alguna alteración intrahepática haya sido consecuencia de varias circunstancias; en primer lugar los patrones histológicos en la colestasis neonatal pueden sobreponerse, por lo que de esta forma el patrón obstructivo puede acompañar a cualquier patrón ya sea inflamatorio o metabólico. En segundo lugar el patrón obstructivo no es exclusivo de la atresia de vías biliares ya que puede observarse en los pacientes con empleo de nutrición parenteral por un periodo mayor de 2 semanas o bien ser un componente frecuente de la hipoplasia de vías biliares. En tercer lugar si la muestra de hígado recabada es pequeña es muy posible que no sea factible identificar toda la alteración histopatológica real y solo se aprecie el patrón histológico predominante o incluso no sea posible diferenciar si existe o no hipoplasia de vías biliares por falta de suficientes espacios porta.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

El 24% de los pacientes con diagnóstico final de hepatitis neonatal no fueron sometidos a ningún tipo de biopsia hepática ya que en su mayoría la edad a la que se inició su estudio fue menor a las 8 semanas de vida y porque tanto la evaluación clínica como las pruebas diagnósticas complementarias sugirieron fuertemente que no se trataba de alguna alteración extrahepática que ameritara cirugía a corto plazo.

En diferentes reportes de la literatura se menciona la importancia de la biopsia hepática como parte del diagnóstico final (11, 12). La biopsia percutánea se refiere con una sensibilidad de entre 93 y 98%, que en este estudio fue del 100%, con especificidad de 81% y con un valor predictivo negativo del 100%, lo que confirma que el contar con un reporte sin patrón histológico de obstrucción al flujo biliar descarta la posibilidad de que se trate de atresia de vías biliares, sin requerir exploraciones quirúrgicas posteriores.

La cardiopatía congénita más frecuente en la población en general es la comunicación interventricular (27) con una frecuencia del 25 al 30%, siendo este porcentaje más bajo en una serie de 85 casos con atresia de vías biliares (30) y según Ambrosius-Diener se reportan diversas cardiopatías en el 21% de las alteraciones extrahepáticas en una serie del Hospital Infantil de México "Federico Gómez" sin precisar el tipo de cardiopatía presentada (5). Dentro del contexto de la colestasis neonatal, la atresia de vías biliares es la alteración que se ha reportado con mayor frecuencia asociada con cardiopatías, especialmente con heterotaxia visceral; en nuestro estudio no se encontró algún paciente con este tipo de cardiopatía además de que la frecuencia de cardiopatías fue menor que la reportada con anterioridad probablemente porque los pacientes no contaron con una búsqueda intencionada de malformaciones anatómicas como en las autopsias e incluso fue menor a la reportada en la población en general ya que el 11% del total presentó algún tipo de alteración, asociado fundamentalmente a las alteraciones intrahepáticas, con el mismo número de casos de comunicación interventricular que de estenosis pulmonar, cardiopatía reportada en 6 de 7 pacientes con síndrome de Alagille.

Debido a que la presencia de bilis es indispensable para la absorción de vitaminas liposolubles, aproximadamente el 66% de la vitamina D que se suplementa en los pacientes con colestasis neonatal no es absorbida, condicionando alteraciones en el metabolismo del calcio y consecuentemente en la mineralización ósea (3). En base a lo anterior se reportó osteopenia generalizada en las radiografías de columna vertebral y huesos largos en el 20.5% de nuestros pacientes, siendo más evidente este hallazgo en aquellos con atresia de vías biliares y mayores de 70 días muy probablemente como consecuencia de la ausencia total de bilis y de contar con mayor tiempo de evolución con colestasis.

TESIS CON
FALLA DE CENGEN

La principal causa de colestasis neonatal en el presente estudio fue la hepatitis neonatal, afectando al 55.3% de los pacientes incluidos en el estudio, cifra que se refiere en algunos reportes desde el 30 hasta el 40% (3, 11, 20) y en la única serie mexicana se menciona una frecuencia del 34.9% (6). La forma idiopática fue más frecuente que la específica y aunque el 8% de los casos fueron reportados con ductopenia, clínicamente su evolución fue favorable. Esta ductopenia es un epifenómeno del cual se desconoce la frecuencia y que previamente se ha mencionado como consecuencia del daño ocasionado por la inflamación de las células epiteliales de los conductos biliares, ocasionando disminución de estos conductos en los espacios porta y que eventualmente es revertida (3).

El diagnóstico de atresia de vías biliares se reporta a nivel mundial con una frecuencia del 25 al 30% y en México del 43.7% lo que la ubica como la primera causa de colestasis neonatal (6). En esta serie se encontró que dicha entidad se presentó en el segundo lugar de frecuencia y afectó a un 32.7% de la población estudiada.

Llama la atención que el quiste de colédoco a nivel mundial no se reporta como causa frecuente de colestasis neonatal, a diferencia de lo encontrado en este estudio, donde fue la tercera causa con 4% de los casos y ocupando el mismo sitio en la serie de Larrosa-Haro (8) donde el 8% de los pacientes tuvieron este diagnóstico; Ambrosius-Diener (5) reportó en 1987 que en el Hospital Infantil de México "Federico Gómez" existía una frecuencia del 7%, situación que al parecer no se ha modificado.

La frecuencia reportada por Fischler para el síndrome de Alagille es de 3% (20) y en México está reportada en 0.8% (6). Se hizo diagnóstico de síndrome de Alagille en 7 casos (3.4%) ya que clínicamente se encontraron con 3 ó más criterios clínicos (fascies característica, alteraciones oculares, cardiopatía y presencia de hemivértebras) asociado a la alteración hepática característica que corresponde a la hipoplasia de vías biliares intrahepáticas que se asocia a un patrón histopatológico de obstrucción al flujo biliar. En todos los casos se documentó que la relación espacios porta-conductos biliares fue menor a 0.5. A pesar de encontrarse descritas otras alteraciones en diferentes órganos (3) como páncreas (insuficiencia pancreática exócrina), riñón (agenesia renal, riñones ectópicos, bifurcación de la pelvis renal, duplicación ureteral, riñones poliquísticos, acidosis tubular) o sistema nervioso central (retraso mental, hipertensión intracraneana), no fueron reportadas en esta serie.

La deficiencia de alfa 1-antitripsina está reportada dentro de las primeras causas de colestasis neonatal. A diferencia de lo encontrado en otras series (4, 7-8) nosotros no encontramos casos con esta enfermedad, coincidiendo con el referido otra serie (6). Llama la atención el no haber encontrado un solo caso de enfermedad metabólica si bien se reporta una frecuencia baja de este tipo de enfermedades como causales de colestasis neonatal.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Existen pacientes que reciben nutrición parenteral más allá de 2 semanas y que pueden presentar un patrón de obstrucción al flujo biliar, así como desarrollar infecciones de vías urinarias o sepsis producida por gérmenes Gram-negativos que puede condicionarles un daño hepático secundario caracterizado por inflamación pero que incluso pueden tener un componente histopatológico mixto y por lo tanto no patognomónico de obstrucción al flujo biliar ni de inflamación pura, por lo que decidimos catalogarlo como colestasis multifactorial, denominando así a aquellos pacientes que contaron con antecedentes de sepsis neonatal, transfusiones, empleo de nutrición parenteral más allá de 15 días, y que mostraron permeabilidad de la vía biliar intra y extrahepática además de una evolución clínica favorable.

La colestasis intrahepática familiar progresiva está descrita dentro de las causas de colestasis neonatal (1-4, 32), sin embargo esta entidad es rara. En este estudio se presentó en un paciente, el cual inicialmente fue catalogado con el diagnóstico de hipoplasia de vías biliares no sindrómica ya que contaba con historia de ictericia desde la segunda semana de vida, acolia persistente, gamagrama sin excreción hacia el intestino, y colangiografía permeable pero con reporte histopatológico compatible con un patrón obstructivo más hipoplasia de vías biliares, por lo que después de comprobar que hubo antecedente de diarrea persistente en los primeros meses de vida, detención del crecimiento y desnutrición, electrolitos en sudor inicialmente alterados y posteriormente normales, niveles de gama glutamil-transpeptidasa dentro del valor esperado para la edad, persistencia de colestasis, de coagulopatía y deficiencia de vitamina E, se llegó a la conclusión varios meses después de que el diagnóstico final era enfermedad de Byler.

Finalmente, hubo un paciente que presentó ictericia de inicio temprano, sin acolia, sondeo duodenal con bilis, ultrasonido sin alteraciones, colangiografía permeable y con reporte histológico que no correspondió a un patrón inflamatorio, de obstrucción al flujo biliar o metabólico, pues había presencia de dilatación sinusoidal intensa, con eritrocitos que salían de los vasos e invadían cordones de hepatocitos y con la vena central rodeada de fibrosis con extravasación de eritrocitos compatible con enfermedad veno-oclusiva pero sin haber realizado portografía hepática que corroborara el diagnóstico y sin seguimiento posterior. Esta causa no se encuentra reportada dentro de las series de colestasis neonatal, por lo que el seguimiento era indispensable para comprobar la evolución.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

V. CONCLUSIONES

1. La mediana de edad en la que acuden los pacientes con colestasis neonatal al Hospital Infantil de México "Federico Gómez" es de 60 días, 55% de los casos antes de los primeros 60 días de vida y 87% antes de los 3 meses de edad, favoreciendo así el pronóstico de vida al realizar un diagnóstico temprano.
2. Tanto el género femenino como el inicio de la ictericia antes de las 2 primeras semanas de vida, la presencia de acolia por más de 10 días y un peso adecuado para la edad gestacional son los datos clínicos más frecuentemente observados en las alteraciones extrahepáticas, principalmente en la atresia de vías biliares.
3. En el 99% de los pacientes se realizó al menos alguna de las pruebas diagnósticas como los exámenes generales séricos, el ultrasonido abdominal, las serologías y el tamiz neonatal. Por lo menos el sondeo duodenal, el gamagrama y la colangiografía fueron métodos empleados en más del 50% de los casos. No se realizó biopsia hepática en el 0.4% de los casos con alteraciones extrahepáticas y en el 21% de las alteraciones intrahepáticas.
4. Llama la atención que el valor predictivo negativo para atresia de vías biliares es similar en la acolia persistente, el sondeo duodenal con bilis +, el gamagrama y la colangiografía que excretan. El valor predictivo negativo de la acolia persistente es altamente significativo para el diagnóstico de atresia de vías biliares.
5. La biopsia hepática percutánea es una herramienta diagnóstica útil para atresia de vías biliares pues el no observar un patrón histopatológico de obstrucción al flujo biliar descarta esta entidad.
6. El patrón histopatológico del hígado permite precisar el diagnóstico etiológico de la colestasis neonatal al relacionarlo con toda la evaluación general previamente realizada.

TESIS CON
FALLA DE CUBRIR

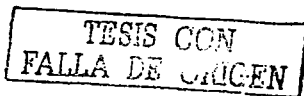
7. A diferencia de los reportes nacionales (6), La principal causa de colestasis neonatal en el Hospital Infantil de México "Federico Gómez" es la hepatitis neonatal, seguida de la atresia de vías biliares y del quiste de colédoco.
8. Aproximadamente el 20% de las hepatitis neonatales se asocian a algún agente infeccioso. La proporción de pacientes con atresia de vías biliares que cuentan con anticuerpos positivos para algunos virus asociados a colestasis neonatal es del 30%.
9. Con todo lo anterior se observa que en el Hospital Infantil de México "Federico Gómez" los pacientes cuentan con un diagnóstico al finalizar la segunda semana de hospitalización, lográndolo en su gran mayoría con pruebas hechas dentro de las primeras 48 horas de haber ingresado y decidiendo así el tipo de biopsia a efectuarse, por lo que la referencia temprana a esta Institución favorece que el diagnóstico se acelere y el tratamiento tenga mejores resultados.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

VI. BIBLIOGRAFÍA

1. Wyllie R. Hepatitis neonatal. En: Gastroenterología pediátrica. 2° ed. México: McGraw-Hill Interamericana; 2001. p. 621.
2. Walker WA. Neonatal colestasis. En: Pediatric gastrointestinal disease. 3° ed. U.S.A.: Mosby; 2001. p. 999.
3. Suchy FJ. Liver disease in children. 2° ed. E.U.A.: Lippincott Williams & Wilkins; 2001. p. 239-253.
4. Haber BA, Lake AM. Cholestatic jaundice in the newborn. Clinics in Perinatology 1990; 17: 483-502.
5. Ambrosius-Diener K, López-Varela V. Alteraciones de las vías biliares extrahepáticas y su relación con malformaciones. Bol Med Hosp Infant Mex 1984; 41: 426-430.
6. Larrosa-Haro A, Madrazo-de la Garza A, Sélter-Rouassant S, Coello-Ramírez P, García-Aranda JA. Síndrome de ictericia colestásica en el lactante. Bol Med Hosp Infant Mex 2002; 59: 138-43.
7. Fitzgerald JF. Cholestatic disorders of infancy. Ped Clin North Am 1988; 35: 357-70.
8. Ballistreri WF. Neonatal cholestasis. J Pediatrics 1985; 106: 171-182.
9. Vajro P, Amelio A, Stagni A, Paludetto R, Genovese E, Giuffrè M, DeCurtis M. Cholestasis in newborn infants with perinatal asphyxia. Acta Paediatr 1997; 86: 895-8.
10. Bribiesca-Godoy F, Trejo-Bellido J, Coello Ramírez P, Larrosa-haro A. Nuevas expectativas en la atresia de vías biliares. Bol Med Hosp Infant Mex 1984; 41: 404-408.
11. Lai MW, Chang MH, Hsu SC, Hsu HC, Su CT, Kao CL, Lee CY. Differential diagnosis of extrahepatic biliary atresia from neonatal hepatitis: a prospective study. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1994; 18: 121-127.
12. Ferry GD, Selby ML, Udall J, Finegold M, Nichols B. Guide to early diagnosis of biliary obstruction in infancy. Clinical Pediatrics 1985; 24: 305-311.
13. Mowat AP, Psacharopoulos HT, Williams R. Extrahepatic biliary atresia versus neonatal hepatitis. Arch Dis Child 1976; 51: 763-70.
14. Greene HL, Helinek GL, Moran R, O'Neill J. A diagnostic approach to prolonged obstructive jaundice by 24-hour collection of duodenal fluid. J Pediatrics 1979; 95: 412-414.
15. Larrosa-Haro A, Caro-López AM, Coello-Ramírez P, Zavala-Ocampo J, Vázquez-Camacho G. Duodenal tube test in the diagnosis of biliary atresia. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2001; 32: 311-315.
16. Johnson K, Alton HM, Chapman S. Evaluation of mebrofenin hepatoscintigraphy in neonatal-onset jaundice. Pediatr Radiol 1998; 28: 937-941.
17. Gilmour SM, Hershkop M, Reifen R, et al. Outcome of hepatobiliary scanning in neonatal hepatitis syndrome. J Nucl Med 1997; 38: 1279-1282.
18. Colangiografía por resonancia magnética en la evaluación de colestasis neonatal. Radiology 2002; 222: 687-691.



19. Jaw TS, Kuo YT, Liu GC. Magnetic resonance cholangiography in the evaluation of neonatal cholestasis. *Radiology* 1999; 212: 249-256.
20. Fischler B, Papadogiannakis N, Nemeth A. Aetiological factors in neonatal cholestasis. *Acta Paediatr* 2001; 90: 88-92.
21. Whittington PF. Chronic cholestasis of infancy. *Ped Clin North Am* 1996; 43: 1-17.
22. Babson SG, Benda GI. Growth groups for the clinical assessment of infants of varying gestational age. *J Pediatr* 1976; 89: 815.
23. Narkewicks MR. Biliary atresia: an update on our understanding of the disorder. *Current Opinion in Pediatrics* 2001; 13: 435-440.
24. McEvoy CF, Suchy FJ. Biliary tract disease in children. *Pod Clin North Am* 1998; 43: 75-93.
25. Mews C, Sinatra FR. Colestasis in infancy. *Pediatr Rev.* 1994; 15: 233-240.
26. Feiging R. Epstein-Barr virus. En: *Textbook of pediatric Infectious diseases.* 4^o ed. U.S.A.: W.B. Saunders Company; 1998. p. 1757-1759
27. Behrman RE. Cardiopatías congénitas. En: *Nelson Tratado de pediatria.* 15^o ed. México: McGraw-Hill Interamericana; 1997. p. 1611
28. Salas M, Angulo O, Esparza H. Atresia congénita de las vías biliares. *Boi Med Hosp Infant Mex* 1961; 18:249.
29. Garcia FJ, Nager AL. Jaundice as an early diagnostic sign of urinary tract infection in infancy. *Pediatrics* 2002; 109: 846-851.
30. Fischler B, Haglund B, Hjern A. A population-based study on the incidence and possible pre and perinatal etiologic risk factors of biliary atresia. *J Pediatr* 2002; 141: 217-222.
31. D'Agata ID, Balistreri WF. Evaluation of Liver Disease in the Pediatric Patient. *Pediatr Rev.* 1999; 20: 376-390.
32. Fischler B. Clinical aspects on neonatal cholestasis based on observations at a Swedish tertiary referral centre. *Acta Paediatr* 2001; 90: 171-8.
33. Tarr P, Haas J, Christine D. Biliary atresia, cytomegalovirus and age at referral. *Pediatrics.* 1996; 97: 828-831.
34. Shapira E. *Biochemical Genetics; A Laboratory Manual.* P. 100.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN