



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION

SECRETARIA DE SALUD

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA

**“FRECUENCIA Y ETIOLOGÍA DEL SÍNDROME COLESTÁSICO
NEONATAL PRIMARIO EN EL DEPARTAMENTO DE
NEONATOLOGÍA DEL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA.
EXPERIENCIA DE 10 AÑOS.”**

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN QUE PRESENTA:

MARIA JOSE DE LOURDES PIANA DIAZ

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALIDAD EN:
PEDIATRÍA

TUTOR:

DRA. MARIA DEL CARMEN AVILA IGLESIAS

ASESORES METODOLÓGICOS:

DRA. PATRICIA CRAVIOTO QUINTANA
FIS. MAT .FERNANDO GALVAN CASTILLO

CIUDAD DE MÉXICO; NOVIEMBRE DEL 2016





Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

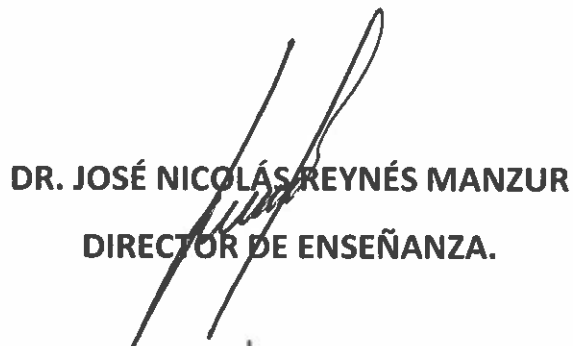
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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.

**“FRECUENCIA Y ETIOLOGÍA DEL SÍNDROME COLESTÁSICO NEONATAL
PRIMARIO EN EL DEPARTAMENTO DE NEONATOLOGÍA DEL INSTITUTO
NACIONAL DE PEDIATRÍA. EXPERIENCIA DE 10 AÑOS.”**



DR. ALEJANDRO SERRANO SIERRA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE
ESPECIALIZACIÓN EN PEDIATRÍA



DR. JOSÉ NICOLÁS REYNÉS MANZUR
DIRECTOR DE ENSEÑANZA.



DR. MANUEL ENRIQUE FLORES LANDERO
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POS GRADO.



DRA. MARIA DEL CARMEN AVILA IGLESIAS
TUTOR DE TESIS.



DRA. PATRICIA CRAVIOTO QUINTANA
FIS. MAT .FERNANDO GALVAN CASTILLO
ASESORA METODOLÓGICA.

ANTECEDENTES

La ictericia se define como la coloración amarilla de la piel, escleras y mucosas secundaria al depósito de bilirrubina en el cuerpo. Esto se produce cuando existe una alteración en cualquiera de las fases de su metabolismo: captación, conjugación y excreción. (4,5)

La mayoría de la bilirrubina (80%) proviene de la degradación de los eritrocitos, el resto de eritropoyesis ineficaz y el catabolismo de mioglobina y hemoproteínas hepáticas. Al destruirse los eritrocitos (alrededor de los 120 días de vida) en el sistema reticuloendotelial, su contenido es fagocitado por macrófagos en donde la hemoglobina se degrada en grupo heme- y globina. El grupo heme- se degrada a biliverdina, que a su vez posteriormente se degrada a bilirrubina por la enzima biliverdin-reductasa. Esta bilirrubina no conjugada o indirecta se libera al plasma en donde se une a la albúmina y es transportada al hígado. Esta porción no es soluble en agua y por lo mismo no se excreta en orina o bilis, es soluble en ambientes ricos en lípidos, atravesando la barrera hematoencefálica y placenta. (4,5)

En el hígado se separa de la albúmina, uniéndose a ligandina y se conjuga con ácido glucurónico por la enzima uridin difosfato glucoronil transferasa (UDP) volviéndola hidrosoluble. Una vez conjugada se excreta a la bilis por un canal específico. Al verse alterado este mecanismo de excreción, el pigmento regurgita al plasma, en donde puede ser filtrado en el glomérulo. Una vez excretada la bilis se convierte en utobilinógeno por bacterias intestinales, del cual 20% se reabsorbe por la circulación enterohepática y el resto se excreta por heces. (4,5)

Aproximadamente el 85% de los recién nacidos a término desarrollan ictericia, el porcentaje es mayor en los prematuros. Esta se observa clínicamente en los recién nacidos con valores superiores a los 7mg/dL. El 6.1% de los recién nacidos a término presentan cifras de bilirrubina mayor a 12.9mg/dL y 3% cifras mayores a 15mg/dL. En la mayoría de los recién nacidos, se encuentran niveles de 2mg/dL en la primera semana de vida, llegando hasta los 8mg/dL (en prematuros hasta 12mg/dL) al tercer día y disminuyendo sin que esto represente una anomalía en el metabolismo de la bilirrubina. (4,5,13)

En el recién nacido, este aumento que se considera fisiológico se debe a un mayor volumen de eritrocitos por kilo y menor vida media de los mismos, mayor eritropoyesis ineficaz, mayor circulación enterohepática, menor motilidad intestinal, déficit de la captación de la bilirrubina, déficit de conjugación de la misma por falta de maduración de uridil glucoronil transferasa y menor excreción hepática de la misma. (7,13)

La duración de esta ictericia clasificada como fisiológica, normalmente aparece al segundo día de vida y resuelve a los 14 días de vida. Por esto, todo neonato de 14 días de vida que presente ictericia, deberá ser estudiado para determinar la fracción de bilirrubina que se encuentra alterada y continuar abordaje diagnóstico. (7,8)

SINDROME COLESTÁSICO

Se define al síndrome colestásico neonatal como una bilirrubina directa que excede los 2.0 mg/dl (>25micromol/L de acuerdo a Guías NICE) o más del 10% (25% de acuerdo a BSPGHAN) de la bilirrubina sérica total. (1,6)

La hiperbilirrubinemia directa o conjugada es signo de disfunción hepatobiliar, apareciendo normalmente durante las primeras semanas de vida; por lo general cuando la hiperbilirrubinemia indirecta o no conjugada comienza a desaparecer. Traduce una disminución del flujo biliar secundaria a obstrucción intra o extrahepática. (1,6)

EPIDEMIOLOGIA

La incidencia del síndrome colestásico se reporta en la literatura mundial de aproximadamente 1 en 2500 – 5000 recién nacidos vivos. La hepatopatía crónica más frecuente causante de síndrome colestásico neonatal es la atresia de vías biliares con incidencia reportada en EUA de 1:8,000 – 12,000 recién nacidos vivos. (9)

En México no existe información epidemiológica confiable acerca de la incidencia del síndrome al igual que de las diferentes etiologías que la causan. Se han publicado pocas series de casos. En el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional de Occidente (IMSS), de 1986 a 1999 se reportaron 400 casos, de los cuales el 43.7% correspondía a Atresia de Vías Biliares, el 34.9% a Síndrome de hepatitis neonatal (en los que en la mayoría se detectaron anticuerpos para TORCH). Con menor incidencia se reportaron casos de quiste de colédoco en 6.8% , galactosemia 3.9% y Síndrome de Alagille 0.8%.

CLASIFICACIÓN Y ETIOLOGÍA

El síndrome colestásico se ha clasificado de varias formas, una de las más utilizadas es la localización patológica de la enfermedad, encontrando así a la colestasis intrahepática y la extrahepática. Otra forma de clasificarla es de acuerdo a los diferentes grupos etiopatogénicos de la misma. (13)

El diagnóstico diferencial del síndrome colestásico neonatal se describe en la siguiente tabla:

INFECCIOSAS	Virus: adenovirus, citomegalovirus, cosackievirus, Epstein- Barr; echovirus, enterovirus, hepatitis (A,B,C), herpes simple, VIH, parvovirus, reovirus, rubeola. Bacterias: Listeria, tuberculosis Espiroquetas: sífilis, leptospirosis Parasitos: toxoplasmosis, malaria, toxocariasis Histoplasmosis
ENDÓCRINAS	Hipotiroidismo, hipopituitarismo, Síndrome de McCune – Albright
ANATÓMICAS	Atresia de vías biliares, Enfermedad de Caroli, Quiste de Colédoco, Fibrosis hepática congénita, Síndrome de bilis espesa, Colangitis esclerosante neonatal, Litiasis biliar, Tumor.
GENÉTICAS/METABÓLICAS	Deficiencia de alfa-1 antitripsina, Síndrome de Alagille, Defectos en síntesis de ácidos biliares, defectos en síntesis de colesterol, Fibrosis quística, Síndrome de Dubin Johnson, Galactosemia, Alteraciones en ciclo de la urea. Trisomía 13, 18 y 21. Tirosinemia, Síndrome de Rotor, Enfermedad de Niemann-Pick tipo C, Enfermedad de depósito (Wolman, Gaucher, Farber).
OTRAS	Linfocitosis hemofagocítica, Hepatitis Idiopática Neonatal, Malignidad.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Un paciente que en el que se debe sospechar síndrome colestásico por lo general presenta un cuadro de ictericia prolongada más allá de la ictericia fisiológica, la cual resuelve a los 15 días de vida. (9,10)

La fracción directa de la bilirrubina es soluble en agua por lo que puede ser filtrada por el riñón y excretada por orina. Esto se manifiesta por orina oscura o coluria. La presencia de bilirrubinuria apoya el diagnóstico de colestasis. Por lo general se acompaña de heces claras o acólicas. (10,13)

Otras manifestaciones clínicas que nos pueden ayudar a establecer un diagnóstico diferencial son la hepatomegalia y esplenomegalia. Además se pueden asociar a una gran variedad de manifestaciones propias de los diferentes síndromes que causan colestasis. (10,13)

En los casos en los cuales la etiología de la enfermedad es progresiva, al igual que los casos en los que el tratamiento quirúrgico no es exitoso, se desarrolla malabsorción con desnutrición proteica.

Los efectos de la colestasis crónica son extensos y estos se mantienen con el desarrollo de cirrosis; lo cual de manera típica no se observa en la etapa de vida neonatal.

En la tabla se muestran las manifestaciones crónicas más comunes. (2,10,13)

ETIOLOGIA	MANIFESTACIONES CLINICAS
Disminución en la excreción de bilirrubina y ácidos biliares	Prurito e ictericia
Malabsorción de grasas	Esteatorrea, perdida de depósitos de grasa
Deficiencia de ácidos grasos esenciales	Rash cutáneo
Deficiencia de Vitamina A	Resequedad corneal y conjuntival, ceguera nocturna.
Deficiencia de Vitamina E	Neuropatía periférica, oftalmoplejía, ataxia hemolisis.
Deficiencia de vitamina D	Osteopenia, raquitismo, fracturas
Deficiencia de Vitamina K	Equimosis, epistaxis, coagulopatía
Hipercolesterolemia	Xantomas
Aumento del catabolismo protéico	Desgaste muscular, retraso en el desarrollo motor, fallo de medro.

(13)

EVALUACIÓN DEL PACIENTE CON COLESTASIS

Al encontrarnos con un paciente icterico de más de 2 semanas de vida se debe iniciar el abordaje en busca de un probable síndrome colestásico. Se deberán de tomar laboratorios que ayuden a confirmar el diagnóstico y tratar de llegar a una etiología específica.

Se deberá de identificar a la brevedad las anomalías corregibles de la vía biliar y los procesos que comprometen de manera aguda la vida como algunos trastornos metabólicos. (1,6)

Los datos clínicos, en especial la duración de la ictericia asociada a coluria, deberá hacernos sospechar del diagnóstico. Hay que recordar que la mayoría de los pacientes presentan adecuada talla y ganancia ponderal, al igual que buena apariencia, lo que puede engañar acerca de la gravedad del cuadro y por lo mismo retrasar el abordaje y manejo. (8)

El estudio de laboratorio para iniciar nuestro abordaje más importante es la medición de bilirrubinas séricas, para conocer la porción directa de la misma. Estos niveles se deberán de acompañar de pruebas de función hepática completas para evaluar la magnitud del daño hepático. Se evaluará la función de síntesis del hígado midiendo el tiempo de protrombina o INR, albúmina, glucosa y amonio. Si encontramos

hipoglucemia y coagulopatía que no responde a tratamiento, podemos encontrarnos ante falla hepática. Las transaminasas son útiles para valorar el daño hepatocelular, sin embargo no tienen valor pronóstico. (10)

La fosfatasa alcalina y la gamma glutamil transpeptidasa elevadas sugieren obstrucción biliar, siendo la segunda muy específica de daño a nivel del conducto biliar ya que se origina en las células epiteliales del árbol biliar.(10)

Para ayudar a diferenciar entre las causas metabólicas y atresia de vías biliares, en especial en el caso de alfa-1 antitripsina, se deberán tomar metabolitos específicos que se elevan en cada patología. (13)

De acuerdo a los resultados obtenidos y correlacionando con la clínica, se deberán de realizar estudios de laboratorio orientados a la sospecha diagnóstica. Dentro de estos se deberán incluir estudios endocrinológicos como el perfil tiroideo, metabólicos, serológicos e inmunológicos en busca de causas infecciosas e inclusive estudios citogenéticos o moleculares. (3,11)

Los estudios de imagen son parte fundamental del abordaje, pero en pocos casos se puede realizar diagnóstico con ellos. El ultrasonido abdominal es la primera herramienta a utilizar. Podremos observar quistes de colédoco, hipoplasia de la vía biliar o inclusive el signo de la cuerda tendinosa, sin embargo se deberán realizar más estudios para el diagnóstico definitivo. (10,12)

La gammagrafía hepática con marcadores como tecnecio 99 permiten demostrar la permeabilidad del árbol biliar al encontrarse este marcador en intestino. Es importante mencionar que de no encontrarse, no se puede descartar atresia de vías biliares, se deberán hacer otros estudios para visualizar el árbol biliar. Esto se puede hacer por colangiografía hepática percutánea o colangiografía retrógrada endoscópica. Otra opción imagenológica es la colangiografía resonancia. (12,13)

El estudio de más utilidad para el diagnóstico es la biopsia de hígado percutánea, con la cual, se llega al diagnóstico en más de 90% de los casos. Se debe tomar en cuenta que el momento de la enfermedad en la que se realiza, podrá afectar el resultado, por lo general dificultándose el diagnóstico antes de las 6 semanas de edad. (10,12)

CAUSAS ESPECÍFICAS DE SINDROME COLESTÁSICO NEONATAL

Infecciones: TORCH

El grupo de enfermedades infecciosas congénitas conocidas como TORCH comúnmente presenta manifestaciones similares como retraso en el crecimiento intrauterino, prematurez, rash, afección pulmonar ictericia y hepatoesplenomegalia.

La incidencia de cada uno varía de acuerdo a la localización geográfica y programa de inmunización. El citomegalovirus es la causa más común de infección neonatal por este

grupo de patógenos. La mayoría de los casos es asintomático. Es rara la afección hepática fulminante, sin embargo del 60 al 80% de los pacientes con la infección presenta ictericia.

Los demás virus asociados a TORCH, al igual que otras entidades infecciosas se deben considerar y descartar de manera temprana en el abordaje. (13)

Atresia de Vías Biliares

Se caracteriza por la ausencia de lumen de una porción o todo el conducto biliar extrahepático, causando colestasis crónica y fibrosis progresiva, que finalmente causa cirrosis hepática.

Tiene una incidencia aproximada de 1 por cada 15,000 RN presentándose en todas las razas.

Se desconoce la causa, sin embargo, se ha visto que existe mayor riesgo en personas con antecedente familiar, lo que sugiere factor genético al igual que se ha estudiado la asociación con ciertas infecciones virales como citomegalovirus y rotavirus C. (8)

Se han descrito 2 presentaciones de la enfermedad. La forma aislada es más común y se que puede presentar peri o postnatal. Existe también, la atresia de vías biliares asociada a situs inversus, asplenia o poliesplenia, malformaciones cardíacas y de los vasos hepáticos.

Los pacientes que presentan esta enfermedad nacen por lo general de término, y de manera inicial presentan adecuada ganancia ponderal. El 75% presentan evacuaciones acólicas persistentes. Se desarrolla ictericia persistente más allá de las 4 semanas de vida. De manera inicial se puede encontrar hepatomegalia sin embargo no es común que presenten alteraciones de la coagulación, esplenomegalia o ascitis, los cuales se desarrollarán en el transcurso de la enfermedad. (7,8)

Los estudios complementarios se caracterizan por presentar hiperbilirrubinemia directa, transaminasas elevadas, con GGT particularmente alta. En el USG por lo general no se encuentra vesícula biliar. Es característica la cuerda tendinosa, hallada en USG. El diagnóstico definitivo se realiza con la biopsia hepática (positiva en 94-97% de los casos).

El tratamiento consiste en la Hepatoportoenterostomía de Kasai, en donde se realiza una anastomosis del yeyuno con el hilio hepático posterior a remover el tejido obliterado.

El pronóstico de la enfermedad depende de muchos factores, siendo la edad al momento de realizar la cirugía y la resolución de la ictericia los más importantes. Si posterior al tratamiento quirúrgico se presenta resolución de la ictericia presentan sobrevividas a 10 años de 90%, mientras que, si esta no se resuelve, generalmente mueren o requieren trasplante hepático antes de los 8 años de edad. (1)

Deficiencia de alfa – 1 antitripsina

Constituye la causa más común heredable de síndrome colestásico neonatal. Incidencia de 1/1,600 – 2,000 RN vivos. Es una enfermedad autosómica recesiva con alteración en 14q.32.1.

La alfa-1 antitripsina es una glucoproteína producida en el hígado, con función proteasa cuya secreción se encuentra alterada en esta enfermedad. Esta alteración se produce cuando hay alteraciones en el gen codificante que se encuentra en el cromosoma 14, encontrando más de 75 fenotipos distintos (1).

Las manifestaciones hepáticas se dan por acumulación de la molécula alterada en el hígado. En adultos puede causar enfisema. El resto de manifestaciones se caracterizan por retraso del crecimiento intrauterino, coagulopatía y las manifestaciones propias del síndrome colestásico.

El diagnóstico se realiza con la medición de alfa – antitripsina en suero. El tratamiento es principalmente de soporte con apoyo nutricional. Si existe afección hepática importante, el trasplante hepático otorga supervivencia de alrededor de 90% a 1 año y 80% a 5 años. (7,13)

Colestasis Intrahepática Familiar Progresiva

Grupo de enfermedades autosómicas recesivas, caracterizadas por alteración en el transporte canalicular de la bilis. Los conductos biliares intra y extrahepáticos son normales.

Hay colestasis temprana. En los laboratorios se encuentra GGT normal o baja, al igual que colesterol bajo. Se puede acompañar de diarrea, pancreatitis e hipoacusia. Por lo general presentan prurito severo antes de los 12 meses de vida.

Se han descrito 3 tipos de la enfermedad, cada una con diferentes grados de severidad y porcentaje de progresión a cirrosis. (7,8)

Galactosemia

Enfermedad autosómica recesiva con incidencia de 1 en 50,000 recién nacidos vivos. Se caracteriza por defecto enzimático que altera el metabolismo de la galactosa. El diagnóstico se puede realizar por tamiz metabólico.

Se encuentran pacientes con fallo de medro, vómito, diarrea, cataratas. Presentan infecciones por e.Coli, ictericia con colestasis, hepatomegalia, e hipoglicemia. El tratamiento consiste en evitar alimentos que contengan galactosa. (8,13)

Síndrome de Alagille

Forma más común de colestasis intrahepática familiar. Presenta herencia autosómica dominante con penetrancia y expresividad variable. Se caracteriza por escasez de conductos biliares, los cuales disminuyen progresivamente con la edad.

Se presenta con síndrome colestásico, talla baja y además con características fenotípicas específicas como cardiopatía congénita, siendo la más común, estenosis pulmonar, anomalías vertebrales, renales y oculares además de facies característica. La supervivencia sin trasplante a 10 años es del 51%, con trasplante hepático aumenta a 68%. (13)

Enfermedades cromosómicas

- *TRISOMÍA 18* – Se asocia a RCIU, anomalías esqueléticas y cardiopatía compleja. Se ha encontrado con hepatitis de células gigantes y atresia biliar extrahepática.
- *TRISOMIA 21* – La asociación entre ambas no está bien establecida. Se ha encontrado asociado a pacientes con el síndrome que desarrollan trastornos mieloproliferativos transitorios. Esto hace pensar que la fibrosis hepática está asociada a las concentraciones de factor de crecimiento derivado de megacariocitos elevado. La coexistencia de alteraciones hepáticas con la leucemia transitoria se ha asociado a peor pronóstico.
- *CAT EYE SYNDROME* – Síndrome asociado a la duplicación de material genético del cromosoma 22. Se caracteriza por coloboma de iris y otras malformaciones faciales, atresia anal con fístula, cardiopatía compleja y malformaciones renales. (13)

Enfermedades Endocrínicas

- *HIPOFISITIS*: La disfunción pituitaria – adrenal se ha asociado a síndrome colestásico neonatal en un 30 – 70% de los pacientes. Las causas del hipofisitis son variables. El cuadro se caracteriza por hiperbilirrubinemia conjugada, hipoglucemia perinatal (sintomática y persistente) y displasia septo – óptica (malformaciones de cuerpo calloso o cuerpo pelúcido, hipoplasia de 1 o ambos nervios ópticos + hipofisitis). Puede tener malformaciones faciales de línea media, nistagmo y microgenitales en los varones. Se realiza diagnóstico con la determinación de cortisol a las 9:00am el cual se encontrará

extremadamente bajo, con TSH y T4 bajos. El tratamiento consiste en remplazo hormonal, sin él; habrá progresión a cirrosis e hipertensión porta. (13)

MANEJO DEL SÍNDROME COLESTÁSICO

El tratamiento del síndrome colestásico cambia de acuerdo a la etiología del mismo, por lo que es de gran importancia el diagnóstico temprano para mejorar el pronóstico y sobrevida del paciente.

El manejo médico es principalmente de soporte. Se debe mantener al paciente en las mejores condiciones generales, promover el crecimiento adecuado, tratar síntomas y evitar complicaciones que deterioren la vida del paciente y disminuyan el éxito al dar tratamiento definitivo.

Los pacientes con atresia de vías biliares tienen un gasto calórico basal aproximadamente 30% más alto que niños de la misma edad y género. Una de las principales complicaciones del síndrome colestásico es la desnutrición secundaria a malabsorción intestinal, principalmente de lípidos por la ausencia de bilis en el intestino. Hay deficiencia en absorción de vitaminas liposolubles. En los pacientes con síndrome colestásico se deberán suplementar estas a dosis altas por vía oral o de manera parenteral. Con esto podremos evitar enfermedad ocular (vitamina A), raquitismo (vitamina D), neuropatía (vitamina E) y alteraciones de la coagulación (vitamina K). (7,8,10)

Para evitar la desnutrición por malabsorción de lípidos, se deberá de suplementar con aminoácidos de cadena media. Se deberá aumentar el aporte calórico hasta 180-200kcal/kg ya que los pacientes con síndrome colestásico requieren aproximadamente el 120% de las calorías basales para la edad para cubrir sus demandas metabólicas. El ácido ursodesoxicólico se puede utilizar para mejorar la ictericia e inclusive se ha visto que desacelera la fibrosis en la colestasis intrahepática familiar progresiva. (10,12)

El prurito representa un síntoma muy común en los pacientes con síndrome colestásico. Se trata con rifampicina de 5 a 20mg/kg/día. También se pueden utilizar el fenobarbital y la colestiramina. (12)

Para patologías como la atresia de vías biliares el manejo quirúrgico deberá realizarse a la brevedad. El objetivo es realizar la cirugía de Kassai o portoenteroanastomosis. Se ha reportado el uso de corticoesteroides y ácido ursodesoxicólico en esta patología con el finalidad de modificar la fibrosis.

Si la causa del síndrome colestásico es un desorden metabólico, se deberá de estudiar si esta se beneficia con cambios dietéticos. La dieta de restricción en galactosemia y fructosinemia puede prevenir o revertir el daño hepático.

El trasplante hepático es el manejo curativo de los pacientes con patología crónica de hígado. La principal indicación es la atresia de vías biliares. Sin embargo, de no realizarse diagnóstico y manejo oportuno, debido al deterioro de la función y arquitectura hepática, este puede ser necesario a largo plazo en otras patologías. (7,8,13)

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El síndrome colestásico neonatal prolongado, es una entidad nosológica caracterizada por una disminución en el flujo biliar que se manifiesta de manera temprana como ictericia e hiperbilirrubinemia directa.

La evaluación diagnóstica de un paciente con colestasis es compleja debido a la variedad de patologías causantes del síndrome y a los mecanismos fisiopatológicos aún desconocidos de estas. El diagnóstico precoz es de vital importancia para iniciar de manera oportuna el manejo en las patologías que requieren tratamiento específico.

A nivel mundial la incidencia de Síndrome Colestásico Neonatal primario se reporta de 1 en 2500 a 5000 recién nacidos vivos. En cuanto a la etiología, difiere de acuerdo al lugar en donde se realiza el estudio, encontrando como las más frecuentes las causas infecciosas y la Atresia de vías biliares. En México no hay estudios que reporten la incidencia de la patología y la frecuencia de las etiologías que la causa. Esto dificulta el abordaje y manejo oportuno de los pacientes.

De no realizarse el diagnóstico oportuno, la supervivencia y la calidad de vida de los niños se ve comprometida por la retención de sustancias, como ácidos biliares que dependen de un adecuado flujo biliar para su excreción. Esto llevara a daño hepático con fibrosis, desarrollando cirrosis hepática e hipertensión porta.

El diagnóstico y manejo de los pacientes con esta patología por lo general se lleva a cabo en centros de alta especialidad, en donde se puede dar un manejo multidisciplinario de la misma. Es por esto que se debe conocer la frecuencia y etiología más común. Así podremos crear planes de abordaje diagnóstico que nos permitan dar manejo oportuno.

Es por esto que este estudio pretende contestar las siguientes preguntas de investigación:

¿Cuál es la frecuencia del síndrome colestásico neonatal primario en el Servicio de Neonatología del Instituto Nacional De Pediatría durante el periodo de enero de 2006 hasta agosto de 2016? ¿Cuál es la frecuencia de las diferentes etiologías que causan el síndrome en los pacientes que ingresan con este diagnóstico?

JUSTIFICACION

Hasta el momento, no se han realizado estudios en el país en Centros de Tercer nivel o en este Instituto que revelen cuántos pacientes son ingresados durante la etapa neonatal con diagnóstico de colestasis, ni se cuenta con datos de la frecuencia de cada una de las probables etiologías. Este estudio busca determinar la frecuencia y etiología del síndrome colestásico neonatal prolongado de los pacientes del Servicio de Neonatología del Instituto Nacional de Pediatría de los periodos de Enero de 2006 y Agosto de 2016

Por lo anterior es importante que se desarrollen estudios que busquen estos datos para poder generar planes de abordaje oportuno y manejo que eviten las complicaciones que llegan a presentar estos pacientes de no realizarse el diagnóstico a tiempo. Esto permitirá mejorar no solo la sobrevivencia de los pacientes, sino que también mejorar su calidad de vida.

OBJETIVOS

Determinar la frecuencia del síndrome colestásico neonatal primario en pacientes que ingresaron al Servicio de Neonatología del Instituto Nacional de Pediatría en el periodo de enero de 2006 a agosto de 2016 con la finalidad de en un futuro poder establecer abordajes diagnósticos para este que permitan dar manejo oportuno a las patologías que lo causan.

Objetivos específicos:

- Identificar las causas etiológicas que se presentan en estos pacientes.
- Estimar la frecuencia de cada una de estas diferentes etiologías.

METODOLOGÍA

El estudio será de tipo observacional, descriptivo y retrospectivo.

La población a estudiar serán los pacientes que estuvieron hospitalizados en el Instituto Nacional de Pediatría del 1 de enero de 2006 a el 30 de Agosto de 2016.

- Criterios de inclusión: Expedientes de los pacientes con diagnóstico de ingreso de Síndrome colestásico neonatal, colestasis neonatal o hiperbilirrubinemia directa.

- Criterios de exclusión: Expedientes de los pacientes que cuenten con diagnóstico de hiperbilirrubinemia indirecta ó expedientes de los pacientes que desarrollen colestasis durante el internamiento.

Se revisará la bitácora del servicio de Neonatología para identificar los los expedientes con diagnóstico de ingreso de: Hiperbilirrubinemia directa, Colestasis o Síndrome colestásico. Se recabaran datos demográficos al igual que la etiología del diagnóstico para determinar la frecuencia de los mismos.

Las variables que se incluirán en el estudio se enumeran a continuación:

Nombre de la Variable	Definición Conceptual	Tipo de Variable	Medición de la Variable
Edad Gestacional	Tiempo calculado de la gestación al momento del nacimiento.	Intervalo	Semanas de Gestación
Sexo	Genero asignado de acuerdo a los genitales externos del paciente.	Nominal	1= Hombre 2= Mujer 3= Indeterminado
Edad al Ingreso	Es el tiempo de vida desde el nacimiento hasta la fecha de ingreso al Servicio de Neonatología	Intervalo	Días
Peso al nacer	Peso medido inmediatamente posterior al nacimiento.	Intervalo	Gramos
Talla al nacimiento	Talla medida inmediatamente posterior al nacimiento.	Intervalo	Centímetros
Peso al Ingreso	Peso al ingreso al Servicio de Neonatología.	Intervalo	Gramos
Talla al ingreso.	Talla medida al ingreso al Servicio de Neonatología	Intervalo	Centímetros.
Etiología	Diagnóstico establecido como causa del Síndrome Colestásico	Nominal	1= TORCH 2= ATRESIA DE VIAS BILIARES 3= SX ALAGILLE 4= ALTERACION METABOLICA ETC.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se recabarán los datos en Excel de los expedientes de pacientes que cumplan con los criterios de inclusión del periodo de tiempo establecido (enero de 2006 a agosto de 2016). Se realizará análisis estadístico de medidas de dispersión con SPSS.

RESULTADOS

Se encontraron 22 cumplieron con los Se revisaron los excluyeron 7, 4 por secundaria a NPT y 3 realizar la revisión del no cumplían criterios síndrome colestásico. información de los resultados obtenidos siguientes tablas.

# DE PACIENTE	GENERO	EDAD		PESO NAC (GR)	TALLA NAC (CM)	APGAR	DÍAS DE VIDA		PESO AL INGRESO (GR)	TALLA AL INGRESO (CM)	BILIRRUBINA		DIAGNOSTICO
		GESTACIONAL					AL INGRESO	TOTAL (MG/DL)			DIRECTA		
1	F	37.3	NR	2780	NR	NR	5	2590	47	37.09	25.06	HEPATITIS NEONATAL IDIOPATICA	
2	M	32.0	42	2210	42	9	20	4550	45	14.43	6.03	PB GALACTOSEMIA	
3	M	38.0	48	2240	48	9	17	2300	46	18.1	10.68	SX COLESTASICO	
4	M	37.0	50	3160	50	9	21	2776	51	20.59	4	SX DOWN	
5	M	37.4	51	3650	51	9	14	3450	52	25	15.6	AVB	
6	F	37.0	46	2600	46	4	1	2600	42	10.43	4.47	PB HEPATITIS NEONATAL IDIOPATICA	
7	F	37.4	49	2540	49	9	2	2560	49	42.2	8.88	PB EIM	
8	M	37.0	NR	3200	NR	NR	17	3190	50	11.07	4.51	HEMANGIOMA HEPATICO	
9	M	37.0	48	2990	48	8	5	2600	48.5	11.81	7.37	HEPATITIS NEONATAL DE CELULAS GIGANTES	
10	M	36.0	51	2300	51	9	8	1990	47	7.19	3.77	QUISTE DE COLEDOCO	
11	F	38.2	48	2480	48	7	21	2610	46	8.3	7.8	AVB	
12	M	37.6	NR	2311	NR	NR	6	2630	50	12.6	6.8	PB EIM	
13	F	36.0	47	2600	47	NR	10	2020	42	6.95	4.02	PB EIM	
14	F	37.0	52	3690	52	9	20	3670	49	6.5	4.1	AVB	
15	F	36.0	46	1930	46	NR	22	2410	46	15.8	6.2	PB EIM	

expedientes que criterios de inclusión. expedientes y se presentar colestasis debido a que, al mismo, los pacientes diagnósticos de Se recolectó expedientes; los se encuentran en las

Tabla 1, Datos recolectados para análisis.

EDAD GESTACIONAL			PESO PARA EDAD GESTACIONAL		
PREMATURO	4	27%	PBEG	4	27%
TERMINO	11	73%	PAEG	10	67%
POSMADURO	0	0%	PEEG	1	6%

GENERO		
FEMENINO	7	47%
MASCULINO	8	53%

Tabla 2, 3 y 4. Datos demográficos de la población a estudiar

DIAS DE VIDA AL INGRESO		PESO AL INGRESO (GR)		TALLA AL INGRESO (CM)	
MINIMO	1	MINIMO	1990	MINIMO	42
MAXIMO	22	MAXIMO	4550	MAXIMO	52
MEDIA	12.6	MEDIA	2796.4	MEDIA	47.37
MEDIANA	14	MEDIANA	2600	MEDIANA	47
		DESVIACION ESTANDAR	671.23	DESVIACION ESTANDAR	2.98

Tabla 5,6 y 7. Características de los pacientes al ingreso.

NIVELES DE BILIRRUBINA		
TOTAL	MINIMO	6.5
TOTAL	MAXIMO	42.2
DIRECTA	MINIMO	3.77
DIRECTA	MAXIMO	25.06

MEDIA DE BILIRRUBINA	
TOTAL	16.54
DIRECTA	7.95
NIVEL MEDIO DE BILIRRUBINA (MEDIANA)	
TOTAL	13
DIRECTA	6.2

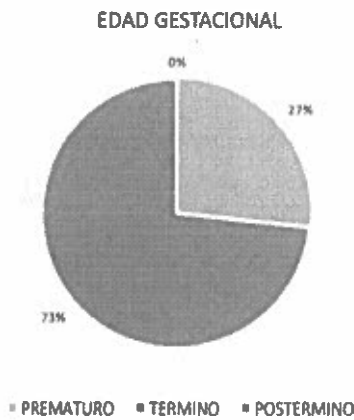
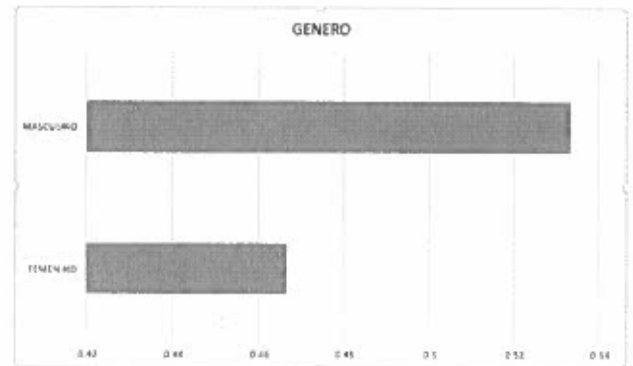
Tabla 8,9 y 10. Niveles de bilirrubina.

DIAGNOSTICO		
SX COLESTÁSICO	1	7%
HEPATITIS NEONATAL IDIOPATICA	2	13%
PB EIM	5	33%
AVB	3	20%
HEMANGIOMA HEPATICO	1	7%
QUISTE DE COLEDOCO	1	7%
SX DOWN	1	7%
HEPATITIS NEONATAL DE CELULAS GIGANTES	1	7%

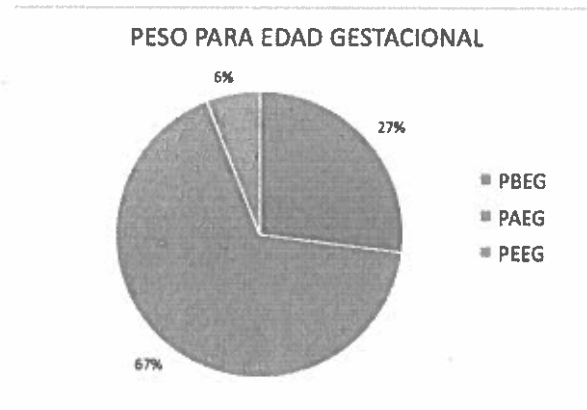
Tabla 11. Diagnosticos

ANALISIS DE RESULTADOS

De los 15 expedientes encontrados, el 47% de los neonatos fueron de género femenino mientras que 53% masculino. (GRAFICA 1) De ellos, la mayoría (73%) fueron recién nacidos de término (GRAFICA 2), y presentaron de acuerdo a lo referido en los expedientes peso adecuado para la edad gestacional (67%) (GRAFICA 3).

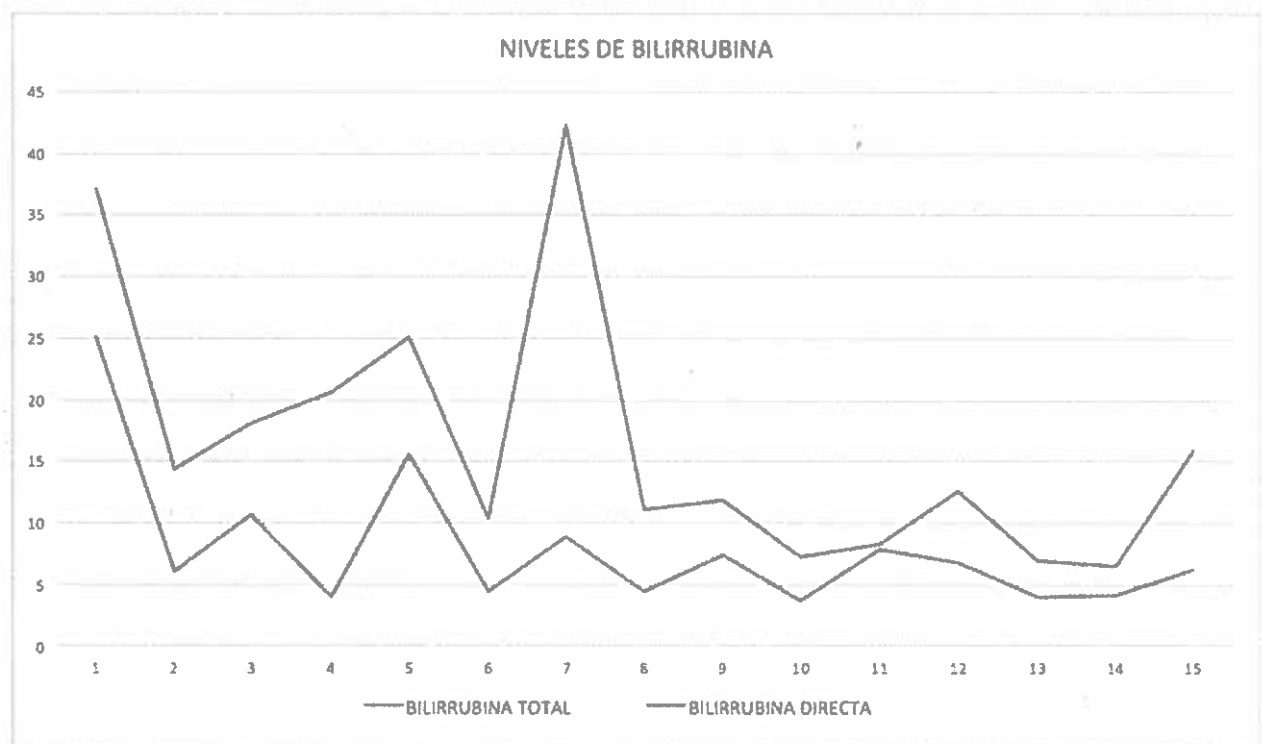


Gráfica 2



Gráfica 3

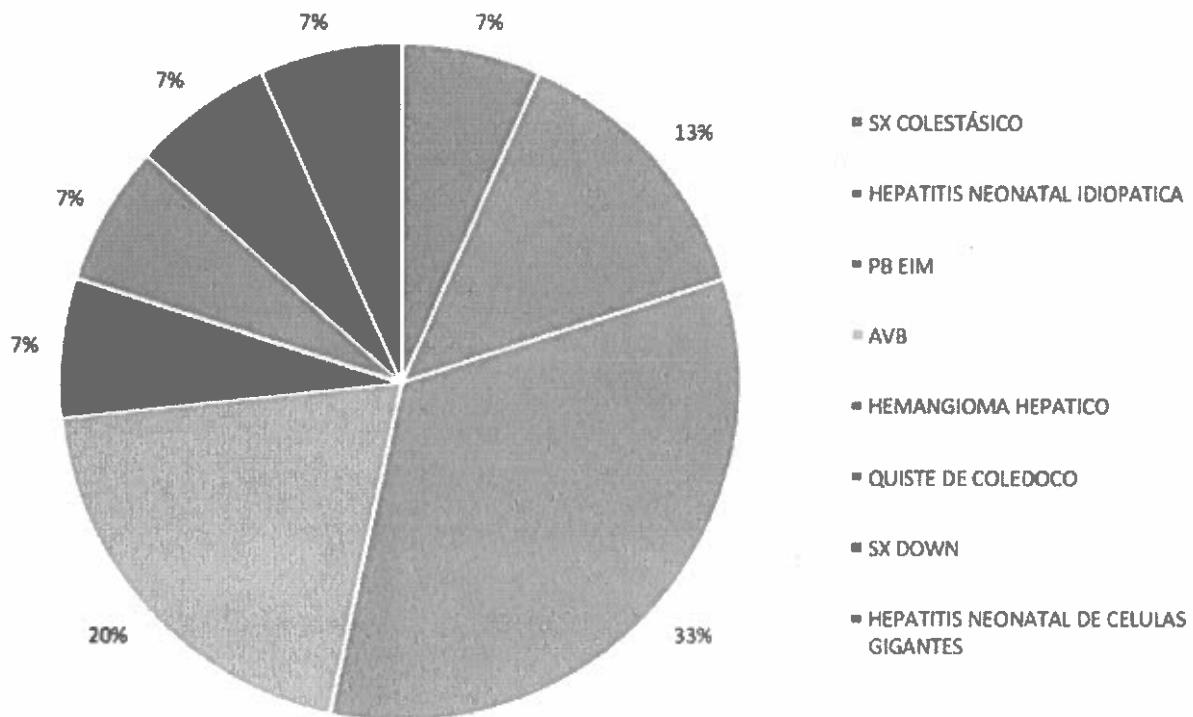
La edad media de vida en días al momento de ingreso al servicio de Neonatología fue de 12 días con pacientes que se presentaron tan pronto como al primer día de vida, y hasta 22 días de vida. Se reportaron niveles de bilirrubina total de entre 6.5mg/dl hasta 42.2mg/dl, con una media de 16.4mg/dl. Por su parte los niveles de bilirrubina directa se encontraron desde 3.77mg/dl hasta 25.06mg/dl con una media de 7.95mg/dl. (GRAFICA 4).



Gráfica 4

El objetivo del estudio, el identificar la causa del síndrome colestásico de los pacientes ingresados al servicio de Neonatología se encontró en los expedientes revisados, los cuales se pueden ver en la GRÁFICA 5 Como principal causa de este en los pacientes ingresados al servicio de Neonatología del INP destacan los Errores Innatos del Metabolismo y en segundo lugar las alteraciones anatómicas de la vía biliar. Cabe resaltar que en los expedientes estudiados no se encontraron las infecciones como principal causa de síndrome colestásico, que es lo mayormente reportado en la literatura mundial como causa del mismo. Uno de los casos continua sin diagnóstico definitivo de la causa del síndrome.

DIAGNÓSTICO



Gráfica 5

CONCLUSIONES

El estudio del síndrome colestásico en el neonato y lactante debe de realizarse de manera temprana, debido a que el tratamiento oportuno específico de las diferentes causas de síndrome colestásico pueden resultar en desenlaces fatales o de curación completa para el paciente. Si bien, la incidencia durante el periodo neonatal de síndrome colestásico en el INP es rara, únicamente encontrando 15 casos con ese diagnóstico de ingreso, no se debe de restar importancia al abordaje de este.

Llama la atención que en este trabajo no se encontrara al síndrome de TORCH y otras infecciones como causales del síndrome, siendo que en la literatura se mencionan a estas como principales causantes del síndrome colestásico. Esto es probablemente

debido a que los pacientes que presentan esta entidad tienen características asociadas que modifican el diagnóstico de ingreso de uno sindrómico a uno etiológico.

Debido a las múltiples causas de síndrome colestásico reportadas en la literatura, y a que para el diagnóstico de estas se requiere realizar un abordaje sistemático y profundo, es importante que los diagnósticos de ingreso de los pacientes al servicio de Neonatología, al igual que a cualquier otro servicio se realicen por síndromes, lo que permitirá sistematizar y agilizar abordajes; y en retrospectiva, realizar estudios de investigación que reflejen de manera más clara lo reportado en la literatura y la epidemiología del Instituto.

BIBLIOGRAFÍA

1. Girard M, Lacaille F. Diagnóstico de la colestasis neonatal. *Ann Nestle (Esp)* 2008;66:109-120.
2. Larrosa-Haro A, Madrazo de la Garza JA, Heller-Rouassant S, Coello-Ramirez P, Garcia-Aranda JA. Síndrome de Ictericia Colestásica en el Lactante. *Bol Med Hosp Infant Mex* Feb 2002; 59:138 – 143.
3. Manzanares J, Medina E. Colestasis en el Recién Nacido y Lactante. *Orientacion Diagnóstica. An Pediatr*, 2003;58(2):162-167.
4. Adam H, Meschan J. *Signs and Symptoms in Pediatrics*. USA. American Academy of Pediatrics. 1st ed;2015. 581-596.

5. Andreoli T, Benjamin I. Andreoli and Carpenter's Cecil Essentials of Medicine. China. Elsevier: 8edition;2010. 460-465
6. Frauca E, Muñoz G. Colestasis en el Lactante. Protocolos diagnostico-terapeuticos de Gastroenterología, Hepatología y Nutricion Pediátrica. SEGHP-AEP. España. Asociacion Española de Pediatría. 177 – 187.
7. Feldman A, Sokol R. Neonatal Cholestasis. Neo Reviews, Feb 2013 Vol 2: 63-73
8. Suchy F, Neonatal Cholestasis. Pediatrics in Review. Noviembre 2004: Vol 25 No 11: 388-396
9. Gartner L, Cholestasis of the Newborn (Obstructive Jaundice). Pediatrics in Review Diciembre 1983 Vol 5 No. 6: 166 – 171.
10. Bruyne R, Van Biervliet S. Neonatal Cholestasis, Eur J Pediatr, 2011; 170: 289 – 274
11. Haber B, Targa C, et al. Cholestasis, Current Issues and Plan for the Future. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. August 2008, Vol 47 No.2: 220-224.
12. Jagadisan B, Srivastava A. Child with Jaundice and Pruritus: How to Evaluate?, Indian J Pediatr, March 2016.
13. Kelly D, Diseases of the Liver and Biliary System in Children. Reino Unido. Blackwell Publishing 3rd ed; 2008: 57-105.

