

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO FACULTAD DE MEDICINA**



**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO “DR EDUARDO LICEAGA”**

---

---

**PREVALENCIA Y FACTORES ASOCIADOS A COLESTASIS NEONATAL EN LA  
UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS NEONATALES Y UNIDAD DE TERAPIA  
INTERMEDIA NEONATAL**

**T E S I S**

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

**PRESENTA:**

**SANDRA TAPIA DEL RÍO**

**DIRECTOR DE TESIS:**

**M.C. MARÍA DEL CARMEN ESPINOSA SOTERO**

**MÉDICO ADSCRITO A PEDIATRÍA**

**DRA. ROSANA HUERTA ALBARRÁN**

**MÉDICO ADSCRITO A PEDIATRÍA**



**CIUDAD DE MÉXICO, 2019**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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



---

DR. CARLOS FERNANDO MOSQUEIRA MONDRAGÓN  
JEFE DEL SERVICIO DE PEDIATRÍA HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO "DR.  
EDUARDO LICEAGA"



---

DRA. MARÍA TERESA CHAVARRÍA JIMÉNEZ  
COORDINADORA DE EDUCACIÓN MÉDICA, SERVICIO DE PEDIATRÍA,  
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO "DR. EDUARDO LICEAGA"



---

DRA. MARÍA DEL CARMEN ESPINOSA SOTERO  
COORDINADORA DE TESIS, MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE  
PEDIATRÍA, HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO "DR. EDUARDO LICEAGA"



---

DRA. ROSANA HUERTA ALBARRÁN  
COORDINADORA DE TESIS, MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE  
PEDIATRÍA, HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO "DR. EDUARDO LICEAGA"

## DEDICATORIA

A Dios, por guiar mi camino, por darme luz en momentos difíciles, por permitirme realizar un sueño más, por darme tan hermosa familia.

A mis padres, Luis y Rosy, sin ustedes, no podría haber logrado esto, son mi fuerza, mis guías, mis amigos y los mejores consejeros, por su amor, paciencia, por creer en mí en cada momento. Gracias.

A mis hermanas y cuñado, Vero, Moni y Carlos, por seguir caminando a mi lado, por su enorme apoyo en cada instante, por esos días que hemos podido estar ausentes y presentes en momentos importantes.

A mis tutores, Dra. María del Carmen Espinosa Sotero y Dra. Rosana Huerta Albarrán, por su apoyo, confianza y por sus consejos, por ayudarme a lograr este sueño, y a cada persona que ayudo a la realización de este proyecto, y que ha caminado conmigo en este sueño.

A mis amigos, por permitirme aprender más de la vida junto a ustedes.

A cada pacientito que nos enseña el valor de la vida, de lucha y de sabiduría, una forma diferente de ver la vida.

*¡Gracias!*

## ÍNDICE

Resumen.....	5
Antecedentes.....	6
Planteamiento del problema.....	9
- Justificación.....	10
- Hipótesis.....	10
- Objetivos.....	11
Metodología.....	11
- Tipo y diseño de estudio.....	11
- Población y tamaño de muestra.....	11
- Cálculo de tamaño de muestra.....	12
- Criterios de inclusión, exclusión y eliminación.....	12
- Variables.....	13
- Análisis estadístico.....	18
- Procedimiento.....	19
- Flujograma.....	20
Cronograma de actividades.....	21
Aspectos éticos y de bioseguridad.....	21
Relevancia y expectativas.....	22
Recursos disponibles (Humanos, materiales y financieros).....	22
Recursos necesarios.....	23
Resultados.....	23
Discusión .....	31
Conclusiones .....	34
Bibliografía.....	35
Anexos.....	38

## **Prevalencia y factores asociados a colestasis neonatal en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales y Unidad de Terapia Intermedia Neonatal**

### **RESUMEN**

**ANTECEDENTES:** La colestasis neonatal (CN) es el resultado de un multitudinario, complejo y heterogéneo grupo de trastornos hepatobiliares, genéticos o metabólicos que producen disfunción en el flujo canalicular biliar, lo que genera una acumulación de metabolitos biliares, principalmente en la sangre y otros tejidos extrahepáticos, con importantes repercusiones en el pronóstico, mortalidad y calidad de vida de los pacientes. A pesar de considerarse una entidad poco frecuente en población general, en los pacientes hospitalizados en la Unidad de Cuidados Neonatales (UCIN) su prevalencia puede llegar a ser 50 veces mayor. No obstante, la información disponible en la literatura mundial sobre estos pacientes es escasa y en México sólo contamos con algunos reportes en tesis del Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga (HGM) con una prevalencia reportada de 6.6% por cada 1000 recién nacidos vivos, además en 2003 con tesis del HIM en donde se determina las causas de colestasis en su población es principalmente por Hepatitis Neonatal, seguida de atresia de vías biliares y de quiste de colédoco.

**OBJETIVO:** Establecer la prevalencia y los factores que se han asociado a la CN en pacientes ingresados a la UCIN y Terapia Intermedia Neonatal (UTIN) del HGM “Dr. Eduardo Liceaga”.

**METODOLOGÍA:** Observacional, transversal, retrolectivo, retrospectivo, descriptivo. Se revisará la libreta de ingresos de UCIN y UTIN, de los expedientes que cubran los criterios de colestasis y de selección durante el 2018 se determinarán variables clínicas y bioquímicas. Se empleará el porcentaje como medida de proporción para las variables categóricas y la media como la medida de tendencia central y la desviación estándar como medida de dispersión en las variables cuantitativas. La prevalencia se determinará dividiendo el número de casos de colestasis neonatal en la UCIN y UTIN entre el total de nacimientos en el HGM durante el año 2018, multiplicando el resultado por 100 para reportarlo en porcentaje. **Palabras clave:** colestasis, recién nacidos, Nutrición parenteral

## Prevalencia y factores asociados a colestasis neonatal en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales y Unidad de Terapia Intermedia Neonatal

### 1. ANTECEDENTES

La colestasis neonatal (CN) se define como una entidad nosológica en la cual existe una reducción en el flujo de la bilis a través de los conductos biliares extrahepáticos o intrahepáticos, debido a una alteración en la síntesis de ácidos y sales biliares, por parte del parénquima hepático o por una obstrucción de la vía canalicular biliar, como consecuencia de un grupo heterogéneo de trastornos hepatobiliares, metabólicos o genéticos poco frecuentes, que se presentan al nacimiento o en el transcurso de los primeros meses de vida extrauterina (VEU) en los seres humanos, lo que da como resultado una acumulación de metabolitos biliares (bilirrubina, ácidos biliares y colesterol) en la sangre y en tejidos extrahepáticos (1–3). El desarrollo de este trastorno bajo ninguna circunstancia se considera «normal o fisiológico» y su presencia puede conducir a consecuencias tales como disfunción o insuficiencia hepática crónica, alteración en la calidad de vida, la necesidad de trasplante hepático o la muerte del individuo (4).

A pesar de que la hiperbilirrubinemia directa y la colestasis son dos términos diferenciados, las características del primero, como su accesibilidad, disponibilidad, la baja complejidad en su determinación y el exiguo costo del estudio, así como la retención anormal sérica *sine qua non* de la bilirrubina directa en la CN, la convierten en un marcador sustituto confiable y reproducible (5). Por lo anterior, la CN paraclínicamente se define como una concentración sérica de bilirrubina conjugada o directa  $> 17 \mu\text{mol/L}$  (1 mg/dL) cuando la concentración de bilirrubina total es  $< 85.5 \mu\text{mol/L}$  (5 mg/dL) o cuando la bilirrubina conjugada es  $> 20 \%$  de la bilirrubina total si la concentración sérica de esta última es  $> 85.5 \mu\text{mol/L}$  (1,6). Algunos estudios sugieren que durante los primeros 5 días de VEU los umbrales para establecer la sospecha de CN, a través de las concentraciones de la bilirrubina directa o conjugada, podrían ser tan bajos como  $5 \mu\text{mol/L}$  (0.3–0.4 mg/dL) o un 10 % de la bilirrubina total (7,8).

Se han identificado innumerables causas potenciales para la CN (v. gr. infecciones, obstrucciones anatómicas del sistema biliar, endocrinopatías, trastornos genéticos y metabólicos, exposición a toxinas y medicamentos, anomalías cardiovasculares, mitocondriales, colestasis neonatal transitoria [CNT, anteriormente conocida como hepatitis neonatal idiopática (9)] y otras causas misceláneas) (1,10). Asimismo, esta lista aumenta con la mejora y actualización de las herramientas de diagnóstico y de laboratorio (5). De acuerdo con un metaanálisis de 2015, que incluyó 17 estudios con 1,692 lactantes analizados, se observó, como causa de la CN, la CNT en el 26 %, la atresia biliar extrahepática en el 26 %, las infecciones en el 12 %, la colestasis asociada a nutrición parenteral total (NPT) en el 6.5 %, las enfermedades metabólicas en el 4.37 %, la deficiencia de la  $\alpha$ 1-antitripsina en el 4.14 % y la hipoxia/isquemia perinatal en el 4 % de los lactantes. Entre las infecciones y los trastornos metabólicos, el citomegalovirus (CMV, en el 33.5 % de los pacientes con etiología infecciosa) y la galactosemia (37 % de los trastornos metabólicos) fueron las causas identificables más comunes, respectivamente (11). En el Hospital Infantil de México Federico Gómez en el 2003, se determinaron las causas más frecuentes de colestasis en su población como sigue: principalmente por Hepatitis Neonatal, seguida de atresia de vías biliares y de quiste de colédoco (12)

Clínicamente, la colestasis se manifiesta con ictericia prolongada, heces pálidas (acolia) y orina oscura (coluria). Algunos neonatos y lactantes pueden presentar coagulación alterada debido a una deficiencia de factores de coagulación o deficiencia de vitamina K (4). El enfoque general para la evaluación de un lactante con colestasis es excluir invariablemente la atresia biliar y otras afecciones tratables, para garantizar que no haya resultados de «bandera roja» en el examen físico, en el historial familiar o en la imagen que pueda sugerir un diagnóstico específico, posteriormente valorar la presencia de síntomas comunes y finalmente determinar condiciones menos frecuentes que carecen de abordaje curativo (1). El diagnóstico temprano de la atresia biliar es particularmente importante porque la intervención quirúrgica temprana por hepatopuertoenterostomía (cirugía de Kasai) antes de los 2 meses de edad se correlaciona con un mejor pronóstico a largo plazo (13,14).

Las evaluaciones secundarias de laboratorio, posteriores a la identificación de la CN, pueden incluir determinaciones séricas de alanina aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST),  $\gamma$ -glutamil transpeptidasa (GGT), fosfatasa alcalina, tiempo de protrombina, el *International Normalized Ratio* (INR) y albúmina. La imagen diagnóstica inicial debe incluir una ecografía abdominal (USG), la cual puede identificar las causas anatómicas u obstructivas congénitas de la CN, incluidos los quistes y cálculos biliares del colédoco, detectar anomalías vasculares y mostrar evidencia de hipertensión portal, como la esplenomegalia. La biopsia hepática asiduamente proporciona información crítica para la evaluación diagnóstica de neonatos con colestasis (15). El reconocimiento temprano de la CN es esencial para asegurar el tratamiento oportuno y mejorar el pronóstico, así como para determinar la necesidad de realizar estudios complementarios especializados al paciente o su familia (16).

La ictericia neonatal tiene una prevalencia alta en América del Sur, por ejemplo en Bolivia es de 76.3%, y Chile de 69,2%; sin embargo, en México se ha reportado una prevalencia de hasta el 17%, pero la colestasis neonatal sólo es una de sus causas y no la más frecuente, de ella se ha reportado una prevalencia que varía entre 1: 2,500 y 1: 5,000 por cada recién nacido vivo en población abierta (1,4,5,13,16–19,). No obstante, la información disponible en la literatura mundial sobre estos pacientes con colestasis neonatal es escasa y en México sólo contamos con algunos reportes aislados. En una tesis del HGM “Dr. Eduardo Liceaga” en el 2003, se reportó una prevalencia de 6.6% por cada 1000 recién nacidos vivos (20). Sin embargo, esta cifra es mucho más alta en el contexto de las Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN), donde la mayoría de los estudios describen prevalencias 50 veces más altas que en la población general (18). Asimismo, se describe que la incidencia de CN en pacientes nacidos antes de las 28 semanas de gestación (SDG) es 100-200 veces mayor en comparación con los recién nacidos a término, y que los lactantes de muy bajo peso al nacer son particularmente susceptibles al desarrollo de colestasis debido a la inmadurez de su tracto biliar (21). Además, la colestasis multifactorial es mucho más común en los recién nacidos prematuros ingresados en la UCIN, debido a su vulnerabilidad a enfermedades graves comunes y situaciones con mayor estrés oxidativo, como asfixia, restricción del crecimiento intrauterino

(RCIU), sepsis, enterocolitis necrotizante (ECN), cirugías e inestabilidad hemodinámica (IH) (18). Conjuntamente con los factores asociados a la CN en el paciente ingresado a la UCIN mencionados previamente, de acuerdo con Liu *et al.* (3), la concentración sérica de la bilirrubina directa o total está estrechamente relacionada con la duración de la CN ( $r > 0.5$ ,  $p < 0.05$ ), la infección bacteriana ( $OR$  9.375, intervalo de confianza del 95 % [IC del 95 %] 1.035-84.902,  $p = 0.047$ ), la infección por CMV ( $OR$  7.909, IC del 95 % 1.181-52.972,  $p = 0.033$ ), la NTP ( $> 7$  días,  $OR$  11.333, IC del 95 % 1.187-108.199,  $p = 0.035$ ) y el parto prematuro ( $OR$  11.333, 1.187-108.199,  $p = 0.035$ ). Todos ellos fueron factores de riesgo significativos que afectan el pronóstico de la CN. En nuestro país, el grupo de Karsi-Bocanegra encontró que el ayuno prolongado, la prematurez extrema, la sepsis y el retraso en alcanzar una adecuada alimentación enteral fueron las principales causas que favorecen el desarrollo de la CN en pacientes con NPT en la UCIN (22).

## **2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:**

La CN es el resultado de un multitudinario, complejo y heterogéneo grupo de trastornos hepatobiliares, genéticos o metabólicos, que producen disfunción en el flujo canalicular biliar, lo que genera una acumulación de metabolitos biliares, principalmente en la sangre y otros tejidos extrahepáticos, con importantes repercusiones en el pronóstico, mortalidad y calidad de vida de los pacientes. Esta condición adquiere una particular relevancia en los individuos hospitalizados en la UCIN y UTIN, donde se asocia a múltiples condiciones, como sepsis, asfixia neonatal, apnea, prematurez, eclampsia, RCIU, ECN, IH, malformaciones congénitas, entre otras. No obstante, la información disponible en la literatura mundial sobre estos pacientes es escasa y en México no se encuentran disponibles series que describan la prevalencia y factores asociados de esta entidad en un contexto independiente a la etiología, sólo contamos con dos reportes en tesis en el 2003, el primero del HGM con una prevalencia reportada de 6.6% por cada 1000 recién nacidos vivos (19) y el segundo del Hospital Infantil de México Federico Gómez, en donde se determina dentro de las causas de colestasis en su población como sigue: principalmente por Hepatitis Neonatal, seguida de atresia de vías biliares y de quiste de colédoco (20).

Dentro de los principales factores asociados en nuestra población es el uso prolongado de NPT y ayuno prolongado; sin embargo, cada vez se intenta disminuir el tiempo de inicio de la vía enteral, así como se ha adquirido mayor experiencia en el manejo de la NPT para disminuir el riesgo de desarrollo de colestasis, lo que pudiese haber generado un cambio en la prevalencia actual.

### **3. JUSTIFICACIÓN**

La CN se traduce invariablemente como un proceso patológico que puede producir graves secuelas, como disfunción hepática crónica, necesidad de trasplante hepático o muerte, si no se diagnostica y trata oportunamente. A pesar de considerarse una entidad poco frecuente en población general, en los pacientes hospitalizados en la UCIN y UTIN su prevalencia puede llegar a ser 50 veces mayor, por lo que también se valorará dicha prevalencia en la Unidad de Terapia Intermedia Neonatal (UTIN). Asimismo, se presenta en un contexto multifactorial de mayor estrés oxidativo, complejas comorbilidades y deterioro físico y metabólico, al que estos pacientes se encuentran sometidos, agravando su pronóstico. Por lo tanto, describir sus características epidemiológicas y factores asociados en esta población vulnerable, en su contexto local, podría mejorar el abordaje y manejo de esta condición y sus complicaciones asociadas, así como promover estrategias de prevención en los factores asociados modificados.

### **4. HIPÓTESIS:**

Si la colestasis neonatal es mayor en los niños en UCIN y UTIN, entonces encontraremos una prevalencia mayor a la reportada en nuestra institución previamente, la cual fue de 6.6% por cada 1000.

## **5. OBJETIVOS:**

Establecer la prevalencia de la CN en pacientes ingresados a la UCIN y UTIN del HGM “Dr. Eduardo Liceaga” en el periodo comprendido del 1 de enero del 2018 al 31 de diciembre del 2018 (12 meses).

### **5.1. Objetivos específicos:**

1. Describir las características clínicas reportadas en los expedientes de pacientes con colestasis neonatal en la UCIN y UTIN del HGM “Dr. Eduardo Liceaga” en el 2018.
2. Determinar la frecuencia de factores asociados a la colestasis neonatal: semanas de gestación, peso al nacimiento, ayuno prologando, uso de NPT, complicaciones maternas, sepsis neonatal, hipoxia/asfixia, TORCH, ECN, complicaciones perinatales, ultrasonido de hígado y vías biliares, estancia prolongada en la UCIN y UTIN.

## **6. METODOLOGÍA:**

### **6.1 Tipo y diseño de estudio**

Estudio de prevalencia.

Observacional, transversal, retrolectivo, descriptivo, retrospectivo.

La recolección de la información se realizará a través de las libretas de ingreso del servicio de UCIN y UTIN, posteriormente se revisarán las pruebas de función hepático de los números de expedientes reportados como internados en esos servicios en el 2018, para posterior revisión de los expedientes que cumplan con los criterios de inclusión y exclusión.

### **6.2 Población y tamaño de la muestra**

El universo de trabajo consistirá en la totalidad de los expedientes de los pacientes que cubran con criterios diagnósticos de colestasis neonatal que estuvieron internados en el servicio de la UCIN y UTIN del HGM “Dr. Eduardo Liceaga”, del 1.º de enero al 31 de diciembre de 2018.

### 6.3 Calculo de tamaño de muestra

Esta se calculará a partir de la fórmula para variables finitas y categóricas (21):

$$n = \frac{N * Z_{\alpha}^2 * (P * [1 - P])}{d^2 * (N - 1) + Z_{\alpha}^2 * (P * [1 - P])}$$

Donde:

n es el tamaño de la muestra.

N es el tamaño de la población elegible, correspondiente al número total de pacientes nacidos en el HGM durante el 2018 = 3132

P es la proporción de eventos de interés de la población seleccionada. De acuerdo con Carneiro *et al.* (17), la prevalencia de CN en pacientes hospitalizados en la UCIN de un hospital de tercer nivel brasileño, de una serie de 19 años, fue del 1 %. (P = 0.01) (22).

d es el error de estimación máximo tolerado, establecido en 5 %.

Z<sub>α</sub> es el valor Z, que para un nivel de significancia (α) de 0.05, tiene un valor crítico de 1.96.

Quedando un total de 15 expedientes con diagnóstico de colestasis, sin embargo, se revisará el total de expedientes que cumplan con criterios de inclusión durante el periodo comprendido del 1 de enero de 2018 al 31 de diciembre del 2018.

### 6.4 Criterios de inclusión, exclusión y eliminación

Inclusión:

1. Expedientes de pacientes hospitalizados y registrados en la UCIN y UTIN del HGM durante el 2018 con diagnóstico de colestasis neonatal (recién nacido a 28 días de vida extrauterina) con dos mediciones de bilirrubinas durante su internamiento.

Exclusión:

1. Expedientes incompletos.

Eliminación:

1. No requiere de criterios de eliminación ya que la información se obtendrá de expedientes.

## 6.5 Variables.

Independiente: Colestasis neonatal.

Dependientes: Variables perinatales, clínicas y bioquímicas que se muestran a continuación.

**Tabla de operacionalización de las variables**

<b>Variable</b>	<b>Definición conceptual</b>	<b>Unidad de Medición</b>	<b>Tipo de variable</b>	<b>Codificación</b>
<b>EDAD</b>	Edad cronológica a partir del momento de la concepción hasta el momento de su registro en el estudio.	En días de vida extrauterina.	Cuantitativa discreta	No aplica
<b>GÉNERO</b>	Fenotipo masculino o femenino de la persona	Femenino Masculino	Cualitativa nominal dicotómica	Femenino: 0. Masculino: 1.
<b>SEMANAS DE GESTACIÓN (SDG)</b>	Edad del RN al nacimiento, expresado en SDG y clasificándose en recién nacido:  Recién nacido extremadamente prematuro (<28 semanas) =1	Recién nacido extremadamente prematuro (<28 semanas)  Recién nacido muy prematuro (28 a <32 semanas)	Cualitativa nominal ordinal	Recién nacido extremadamente prematuro (<28 semanas) =1  Recién nacido muy prematuro (28 a <32 semanas) =2

	<p>Recién nacido muy prematuro (28 a &lt;32 semanas) =2</p> <p>Recién nacido pretérmino moderado a tardío (32 a &lt;37 semanas) = 3</p> <p>Recién nacido a término: 37 a 41.6 SDG= 4</p> <p>Recién nacido postérmino: más de 42 SDG = 5</p>	<p>Recién nacido pretérmino moderado a tardío (32 a &lt;37 semanas)</p> <p>Recién nacido a término: 37 a 41.6 SDG</p> <p>Recién nacido postérmino: más de 42 SDG</p>		<p>Recién nacido pretérmino moderado a tardío (32 a &lt;37 semanas) = 3</p> <p>Recién nacido a término: 37 a 41.6 SDG= 4</p> <p>Recién nacido postérmino: más de 42 SDG = 5</p>
<b>PESO AL NACIMIENTO</b>	<p>Masa del recién nacido registrado en el lapso más cercano al nacimiento clasificado a la edad gestacional.</p> <p>Peso extremadamente bajo: menos de 750 gr = 0</p> <p>Peso muy bajo: 751-1500 grs = 1</p> <p>Peso bajo: 1501-2499 grs = 2</p> <p>Peso adecuado: 2500-3499 grs = 3</p> <p>Peso grande: mayor a 3500 grs = 4</p>	<p>Peso extremadamente bajo: menos de 750 gr</p> <p>Peso muy bajo: 751-1500 grs</p> <p>Peso bajo: 1501-2499 grs</p> <p>Peso adecuado: 2500-3499 grs</p> <p>Peso grande: mayor a 3500 grs</p>	Cualitativa nominal ordinal	<p>Peso extremadamente bajo: 0</p> <p>Peso muy bajo: 1</p> <p>Peso bajo: 2</p> <p>Peso adecuado: 3</p> <p>Peso grande: 4</p>

<p><b>COMPLICACIONES MATERNAS</b></p>	<p>Grupo de enfermedades que aumentan el riesgo de malos resultados obstétricos y que se presentan durante el embarazo.</p>	<p>Ninguna Diabetes gestacional. Estados hipertensivos del embarazo. Corioamnionitis o infección puerperal. Hipotiroidismo. Otros.</p>	<p>Cualitativa nominal</p>	<p>Ninguna: 0 Diabetes gestacional: 1 Estados hipertensivos del embarazo: 2 Corioamnionitis o infección puerperal: 3 Hipotiroidismo: 4 Otros: 5</p>
<p><b>ESTANCIA EN UCIN/UTIN PROLONGADA</b></p>	<p>Hospitalización &gt; 7 días.</p>	<p>SI NO</p>	<p>Cualitativa nominal dicotómica</p>	<p>Si: 0 No: 1</p>
<p><b>COLESTASIS NEONATAL</b></p>	<p>Diagnosticado clínicamente con base en lo redactado en los antecedentes con criterios de: concentración sérica de bilirrubina conjugada o directa &gt; 17 <math>\mu\text{mol/L}</math> (1 mg/dL) cuando la concentración de bilirrubina total es &lt; 85.5 <math>\mu\text{mol/L}</math> (5 mg/dL) o cuando la bilirrubina conjugada es &gt; 20 % de la bilirrubina total si la concentración</p>	<p>Ausente Presente</p>	<p>Cualitativa nominal dicotómica</p>	<p>Ausente: 0. Presente: 1</p>

	sérica de esta última es > 85.5 $\mu\text{mol/L}$			
<b>NUTRICION PARENTERAL TOTAL</b>	Número de días con alimentación a través de una solución extraenteral, usualmente intravenosa desde inicio hasta diagnóstico de colestasis.	Días.	Cuantitativa discreta	No aplica.
<b>TIEMPO DE AYUNO</b>	Suspensión de la dieta enteral o parenteral.	Días con esta restricción nutricional.	Cuantitativa discreta	No aplica.
<b>SEPSIS NEONATAL</b>	Infección sistémica de etiología diversa, documentada o no por cultivo.	Ausente Presente	Cualitativa nominal dicotómica	Ausente: 0. Presente: 1.
<b>ASFIXIA NEONATAL</b>	Se considera en presencia de acidosis ( $\text{pH} < 7$ ), APGAR a los 5 min 0-6, encefalopatía hipóxica-isquémica o disfunción multiorgánica.	Ausente Presente	Cualitativa nominal dicotómica	Ausente: 0. Presente: 1.
<b>ENTEROCOLITIS NECROTIZANTE</b>	Estadio $\geq 2A$ , diagnosticada y clasificada de acuerdo con la clasificación de Bell.	Ausente Presente	Cualitativa nominal dicotómica	Ausente: 0. Presente: 1.

<p><b>SINDROME DE TORCH</b></p>	<p>El acrónimo TORCH se utiliza en forma universal para caracterizar aquel feto o RN que presenta un cuadro clínico compatible con una infección congénita.</p> <p>Toxoplasma gondii, Virus de la rubéola, Citomegalovirus (CMV), virus herpes simplex (VHS) otros agentes (enterovirus, Listeria monocytogenes, Mycobacterium tuberculosis, parvovirus B-19, Treponema pallidum, Trypanozoma cruzi, virus de hepatitis B, virus de inmunodeficiencia humana, virus varicela-zoster).</p>	<p>Toxoplasma gondii, Virus de la rubéola, Citomegalovirus (CMV), virus herpes simplex (VHS) otros agentes (enterovirus, Listeria monocytogenes, Mycobacterium tuberculosis, parvovirus B-19, Treponema pallidum, Trypanozoma cruzi, virus de hepatitis B, virus de inmunodeficiencia humana, virus varicela-zoster)</p> <p>Ausente</p> <p>No realizado</p>	<p>Cualitativa nominal</p>	<p>Toxoplasma gondii: 0</p> <p>Virus de la rubéola: 1</p> <p>CMV: 2</p> <p>VHS: 3</p> <p>Otros:4</p> <p>Ausente:5</p> <p>No realizado: 6</p>
<p><b>ULTRASONIDO HEPATICO Y DE VÍAS BILIARES</b></p>	<p>Prueba de imagen que se realiza, con la intención de discriminar si el paciente presenta una enfermedad hepatocelular o de</p>	<p>No cuenta con USG</p> <p>Hepatomegalia</p> <p>Atresia de vías biliares</p> <p>Sin alteraciones</p>	<p>Cualitativa nominal</p>	<p>No cuenta con USG: 0</p> <p>Hepatomegalia: 1</p> <p>Atresia de vías biliares: 2</p>

	los conductos biliares.	Otros		Sin alteraciones:3Otros: 4
<b>COMPLICACIONES PERINATALES</b>	Toda aquella complicación que se presente en el periodo neonatal (recién nacido hasta los 28 días de vida), excepto hipoxia/asfixia, sepsis neonatal, enterocolitis necrotizante, infección por TORCH.	Hemorragia intraventricular, Inestabilidad hemodinámica, Síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), Displasia broncopulmonar (DBP), Retinopatía del prematuro (RDP), Cirugías, Malformaciones congénitas o coagulopatías.  Otras	Cualitativa nominal	Hemorragia intraventricular: 0 Inestabilidad hemodinámica: 1 Síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA): 2 Displasia broncopulmonar (DBP): 3 Retinopatía del prematuro (RDP): 4 Cirugías: 5 Malformaciones congénitas: 6 Coagulopatías: 7 Otras: 8

### 6.6. Análisis estadístico

Se utilizará estadística descriptiva para los datos generales del estudio y las características clínicas y bioquímicas recabadas. Se empleará el porcentaje como medida de proporción para las variables categóricas (cualitativas) y la media como la medida de tendencia central y la desviación estándar como medida de dispersión en

las variables cuantitativas. El intervalo de confianza de 95 % será empleado como medida de variabilidad de la media.

La razón de prevalencia puntual se expresará en porcentaje y se calculará como se muestra a continuación:

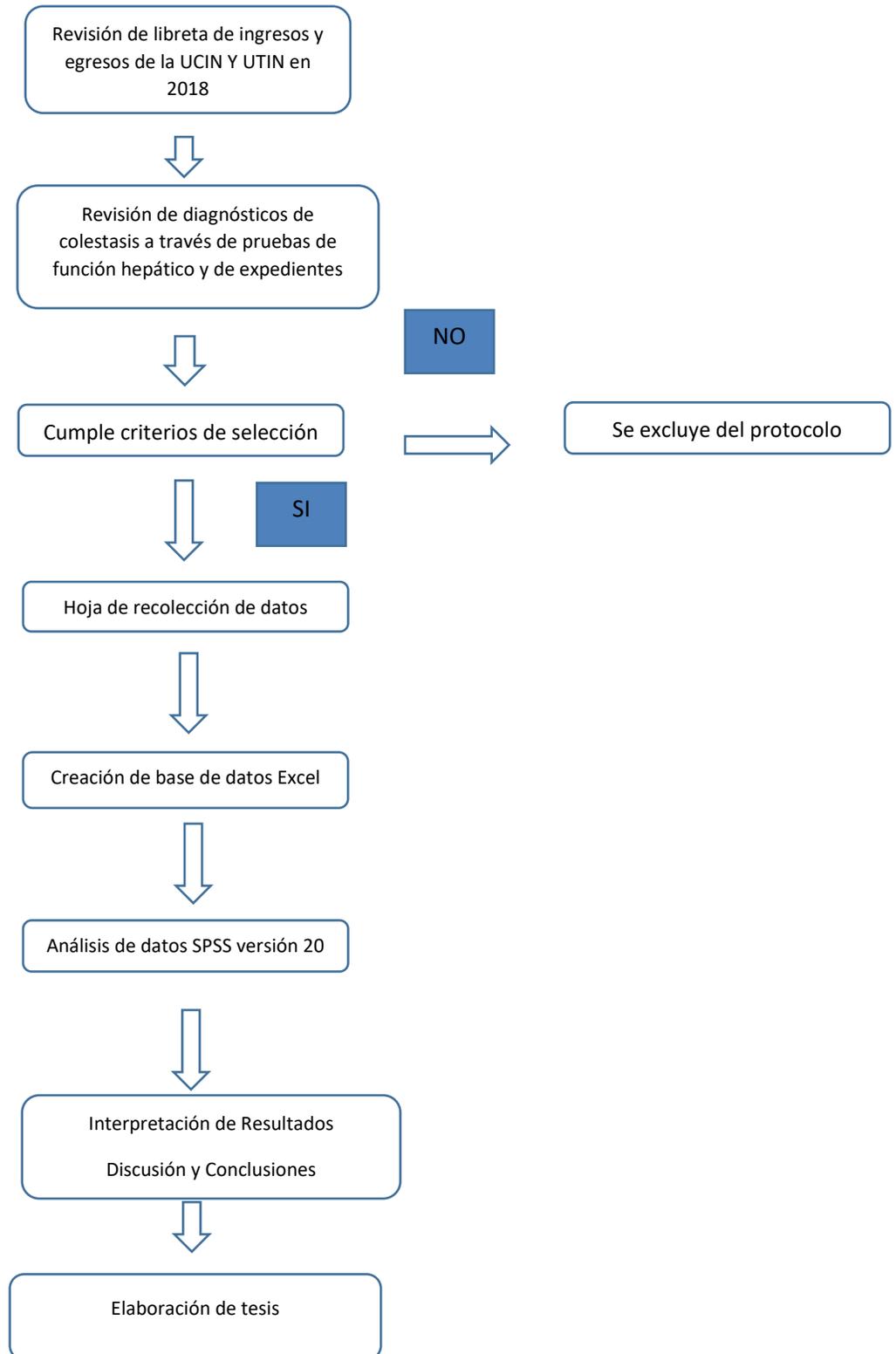
$$\text{Prevalencia} = \frac{\text{Casos con diagnóstico de CN}}{\text{Total de participantes incluidos en el estudio}} \times 100$$

## **6.7 Procedimiento**

Se revisarán las libretas de ingreso y egresos de UCIN y UTIN del 2018 y se contemplarán los expedientes de aquellos pacientes que cumplan con los criterios de inclusión y exclusión posterior a revisión de pruebas de función hepática.

Se recolectará la información en una hoja de recolección de datos para posterior elaboración de la hoja de cálculo de Microsoft® Excel® y se realizará el análisis estadístico descrito en la sección anterior con el programa IBM® SPSS® versión 20 para Windows® y con ello el análisis de datos, discusión y conclusiones.

## Flujograma:



## 7. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Actividad	2019								
	Ene	Feb	Mar	Abr	May	Jun	Jul	Ago	Sept
Elaboración del marco teórico	■	■							
Redacción del resto del protocolo	■	■	■						
Solicitud de Registro a Comité de Protocolos Retrospectivos				■					
Aprobación del protocolo					■	■	■		
Recolección de datos*							■		
Análisis estadístico*							■	■	■
Redacción de tesis*							■	■	■
Presentación de resultados preliminares*							■	■	■
Entrega de tesis								■	■

**\*Una vez aceptado el protocolo por Comité de protocolos Retrospectivos.**

## 8. ASPECTOS ÉTICOS Y DE BIOSEGURIDAD

De acuerdo con:

Código de Núremberg (1947), el código protege la integridad del sujeto de investigación, estableció condiciones para la conducta ética de la investigación en seres humanos, destacó su consentimiento voluntario para la investigación y prohíbe la investigación en seres humanos en aquellos casos en donde se supone a priori que ocurrirán daños irreversibles o la muerte del sujeto de experimentación.

Declaración Universal de los Derechos Humanos, donde dicta que nadie será sometido a tortura ni penas o tratos crueles, inhumanos degradantes, en particular, nadie será sometido sin su libre consentimiento a experimentos médicos o científicos.

Código de Helsinki (1964), formulado por la Asociación Médica Mundial, es el documento internacional fundamental en el campo de la ética de la investigación biomédica y ha influido en la legislación y códigos de conducta internacionales, regionales y nacionales, la cual, con su revisión del año 2000, establece pautas éticas

para los médicos involucrados en investigación biomédica, tanto clínica como no clínica.

Este estudio no representa un riesgo para la salud, al tratarse de un estudio retrolectivo. Por esto, la necesidad de obtención del consentimiento informado podría dispensarse, como establece la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, Título Segundo, Capítulo I, Artículo 17, Categoría II.

La base de datos que concentrará la información personal de los participantes, así como su información de contacto, existirá en una única copia resguardada por el investigador principal y será manejada con estricta confidencialidad. De la misma forma, ningún producto de la investigación expondrá la identidad de los individuos partícipes y estos solo serán utilizados para fines académicos y de investigación, en concordancia con lo establecido por la Ley General de Protección de Datos Personales en Posesión de Sujetos Obligados.

## **9. RELEVANCIA Y ESPECTATIVAS**

El objetivo del presente trabajo en primer lugar es obtener el título de posgrado de la especialidad en Pediatría. Dependiendo de los resultados se podrá proponer medidas de prevención factores modificables. La magnitud de estos factores deberá ser evaluado en estudios longitudinales y prospectivos.

## **10. RECURSOS DISPONIBLES (HUMANOS, MATERIALES Y FINANCIEROS)**

1. Humanos: Investigador responsable, tutor de tesis y personal de archivo clínico del HGM.

Materiales: Expedientes clínicos, material bibliográfico recopilado, hojas de recolección de datos, base de datos, papelería, computadora, impresora, paquetes para el análisis estadístico y material de oficina (varios).

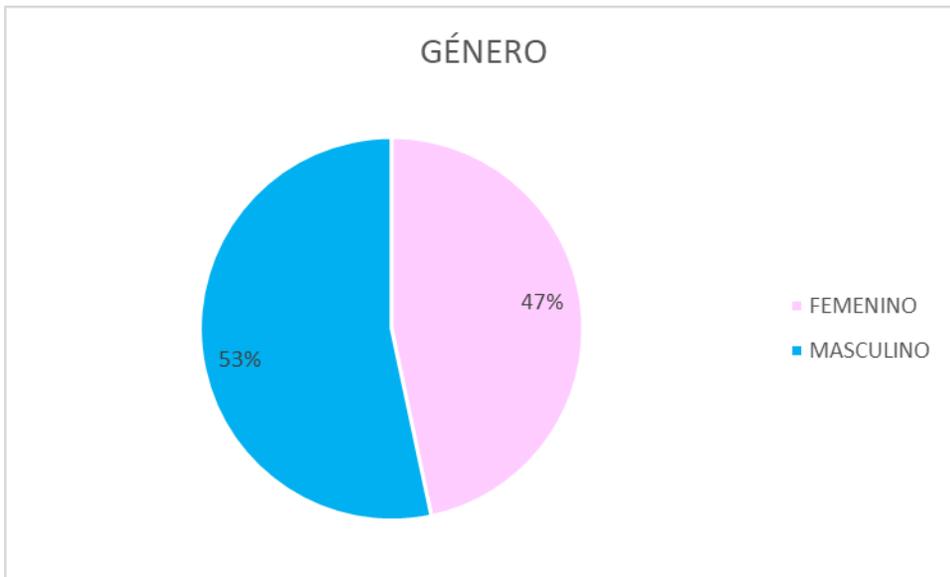
Financieros: Propios de la tesista.

## 11. RECURSOS NECESARIOS

Se requiere de autorización para la revisión de la libreta de ingresos y egresos, así como de los expedientes y laboratorios.

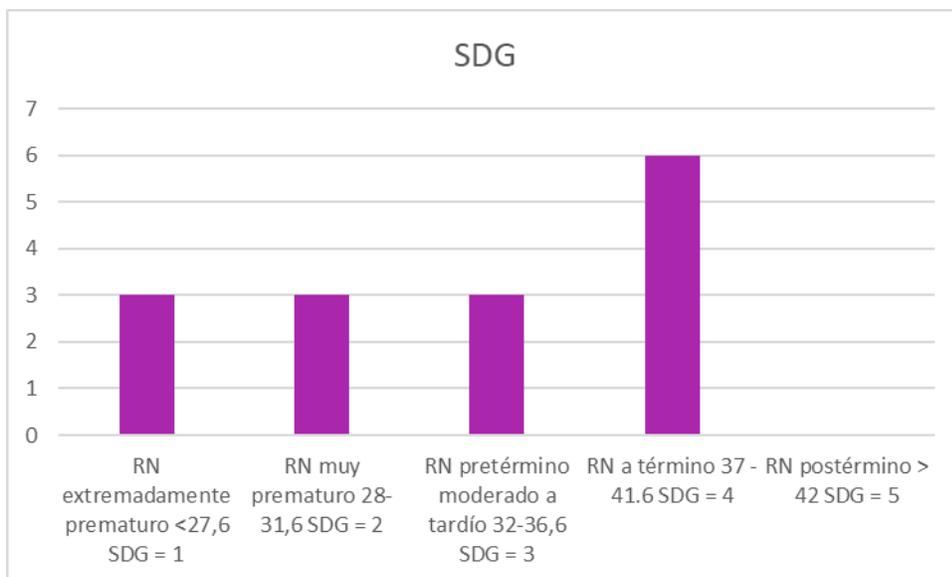
## 12. Resultados

Se revisaron los expedientes que cumplían criterios de inclusión del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga” en el período comprendido entre 1° de enero de 2018 al 31 de diciembre de 2018, a completar 15 expedientes. Se registró un total de nacimientos de 3004, de los cuales 251 se ingresaron a la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales y 536 se ingresaron a la Unidad de Terapia Intermedia Neonatal. Se obtiene los siguientes resultados:



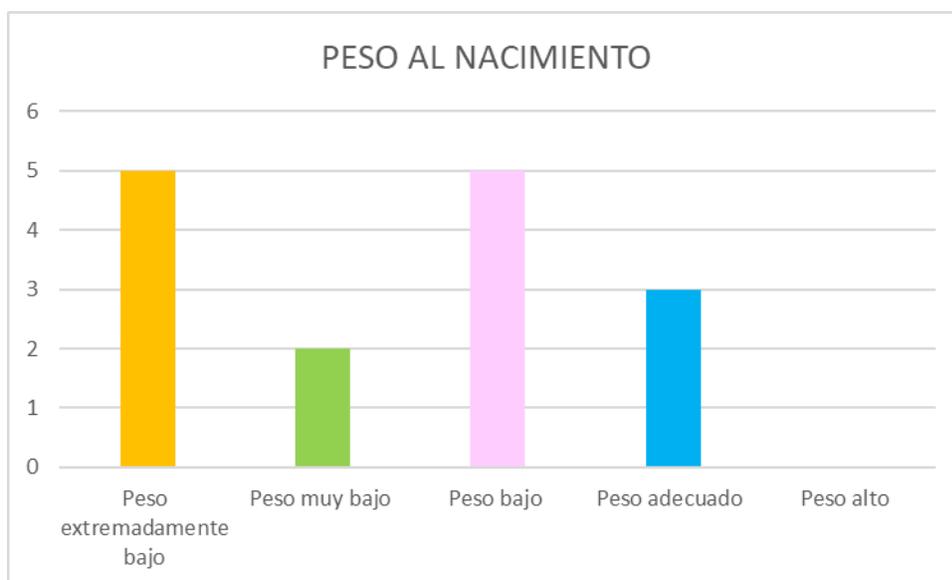
Porcentajes por género  
Gráfica 1.

Del total de expedientes obtenidos que cumplen criterios de inclusión, se encontró que el 53% (8) fueron del sexo masculino y 47% (7) del sexo femenino. (Gráfica 1).



Número de pacientes de acuerdo a semanas de gestación.  
Gráfica 2.

Del total de nuestros pacientes, el 20% (3) fueron recién nacidos extremadamente prematuros menores a 27.6 SDG, 20% (3) se clasifican como muy prematuros entre 28 a 31.6 SDG, 20%(3) prematuros moderados o tardíos entre 32 a 36.6 SDG, y el 40% (6) fueron recién nacidos a término entre las 37 a 41.6 SDG, sin encontrarse colestasis neonatal en pacientes postérmino o mayores de 42 SDG. (Gráfica 2).

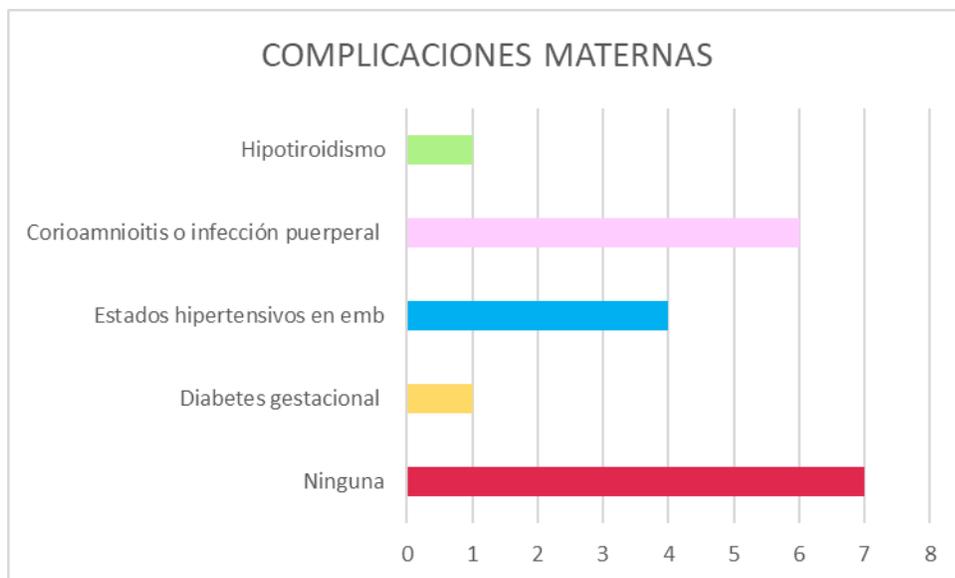


Peso al nacer. Gráfica 3.

De los recién nacidos incluidos en el estudio, el 33.3% (5) nacieron con

peso extremadamente bajo, 13% (2) se clasificaron con peso muy bajo al nacimiento,

33.3% (5) con peso bajo al nacimiento y sólo el 20% (3) con peso adecuado al nacimiento. (Gráfica 3).



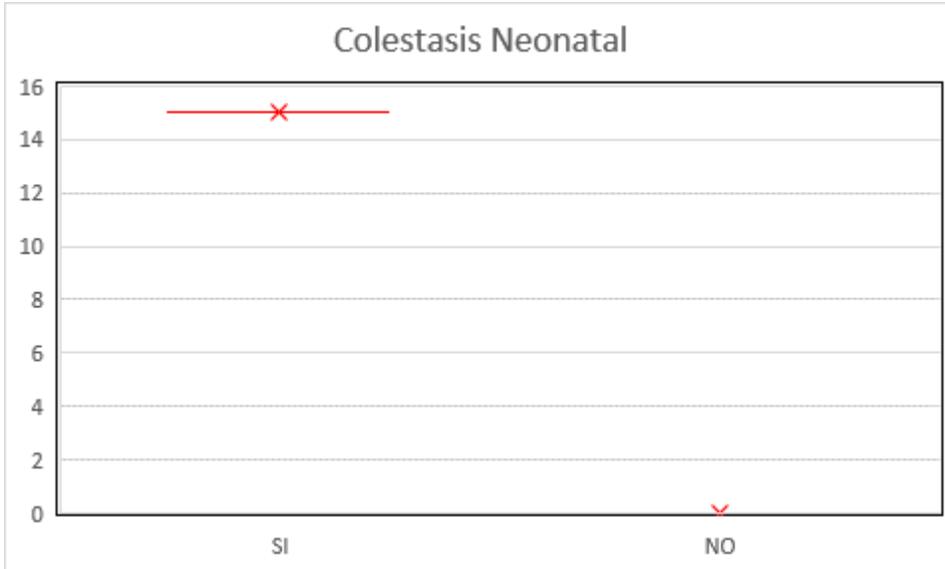
Complicaciones maternas.  
Gráfica 4.

Dentro de las complicaciones maternas más frecuentes en nuestra unidad, se logró identificar el hipotiroidismo 6.6% (1), corioamnionitis o infección puerperal 40% (6), estados hipertensivos en el embarazo 26.6% (4) y diabetes gestacional 6.6%; sin embargo, el 46.6% (7) no presenta ninguna patología relacionada con el embarazo. (Gráfica 4).



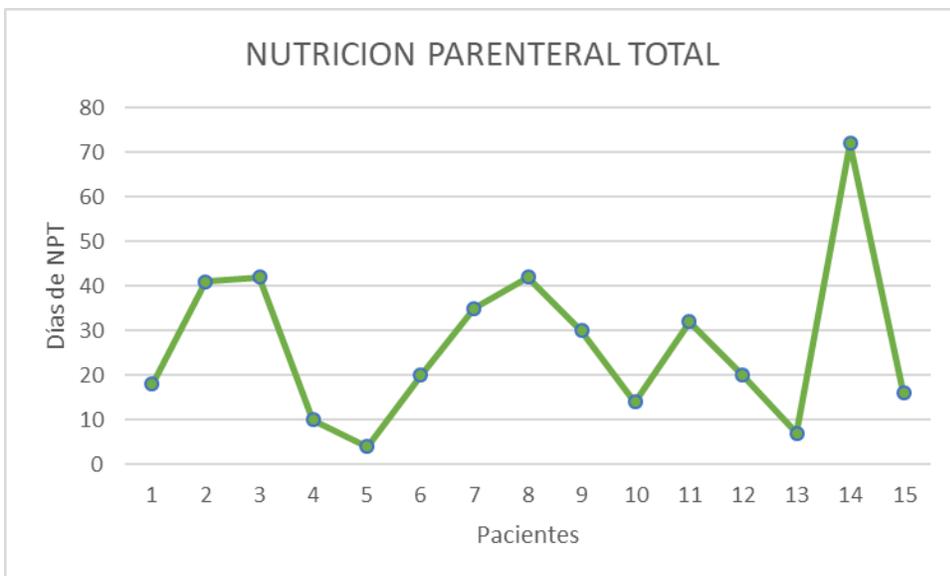
Estancia prolongada en UCIN/UTIN.  
Gráfica 5.

Se logró identificar que el 93% (14) tuvieron una estancia prolongada en las diferentes unidades de UCIN y UTIN y solo el 7% (1) tuvo una estancia menor a 7 días en estas unidades, a pesar del diagnóstico de Colestasis Neonatal. (Gráfica 5).



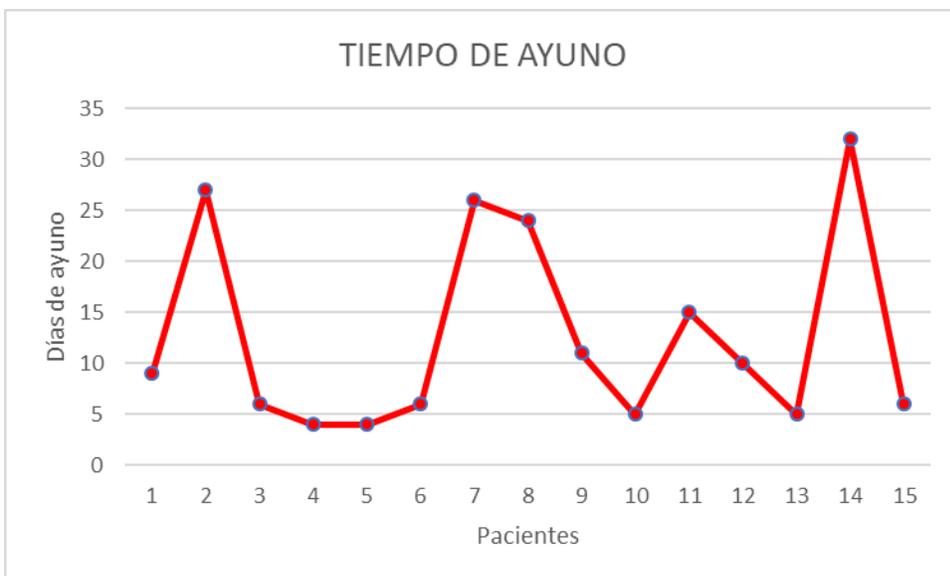
Colestasis Neonatal.  
Gráfica 6.

El 100% de nuestros pacientes incluidos en el estudio tuvieron el diagnóstico de colestasis Neonatal durante su estancia en UCIN o UTIN. (Grafica 6).



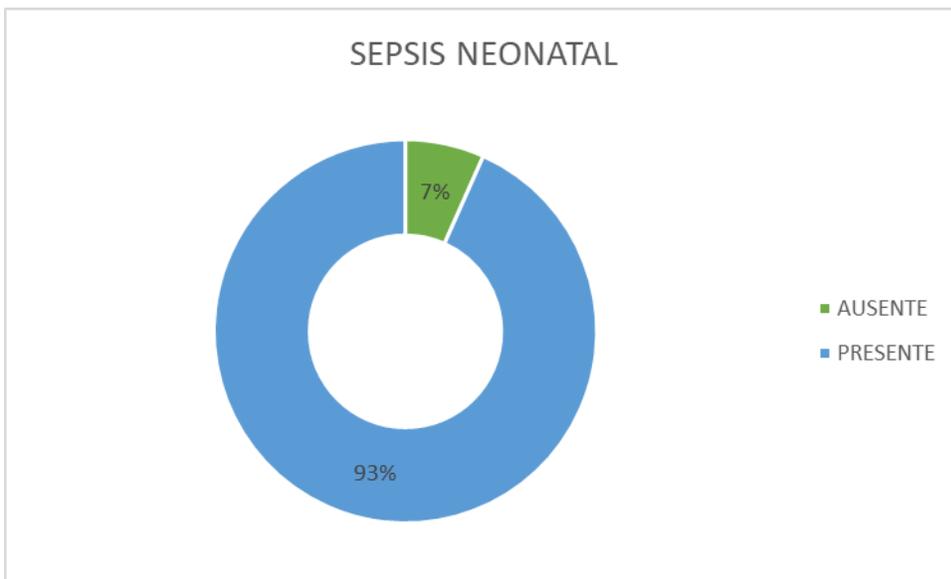
Días de  
Nutrición  
parenteral.  
Gráfica 7.

La nutrición parenteral total se presentó en el 100% de nuestros pacientes incluidos en el estudio, de estos, se tiene un promedio de días de NPT de 26.8 días por paciente, siendo el máximo de 72 días con NPT y mínimo de 4 días. (Gráfica 7).



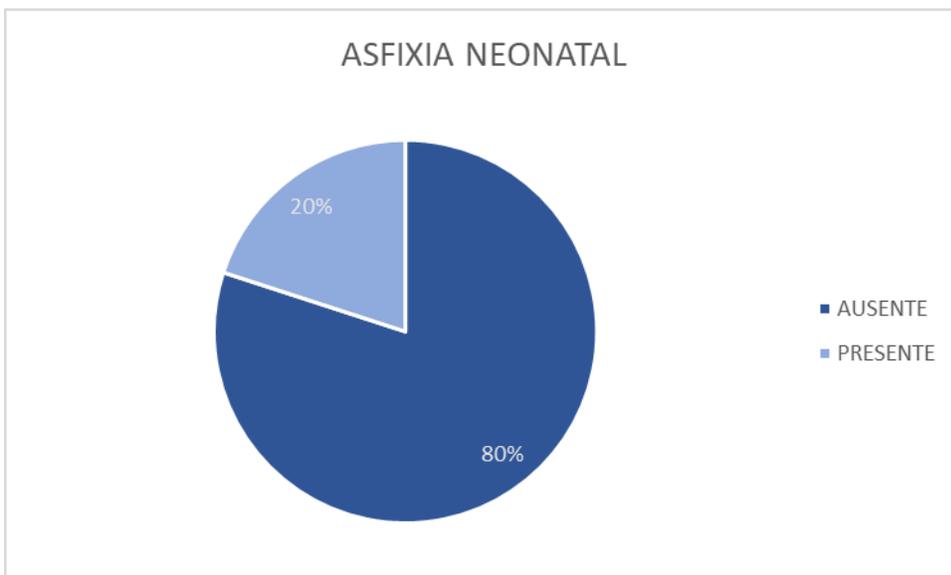
Días de  
ayuno. Gráfica  
8.

Al igual que los días de NPT, el tiempo de ayuno con o sin nutrición parenteral fue evaluada en este estudio, con un promedio de ayuno de 12.6 días, con un máximo de 32 días y mínimo de 4 días. (Gráfica 8).



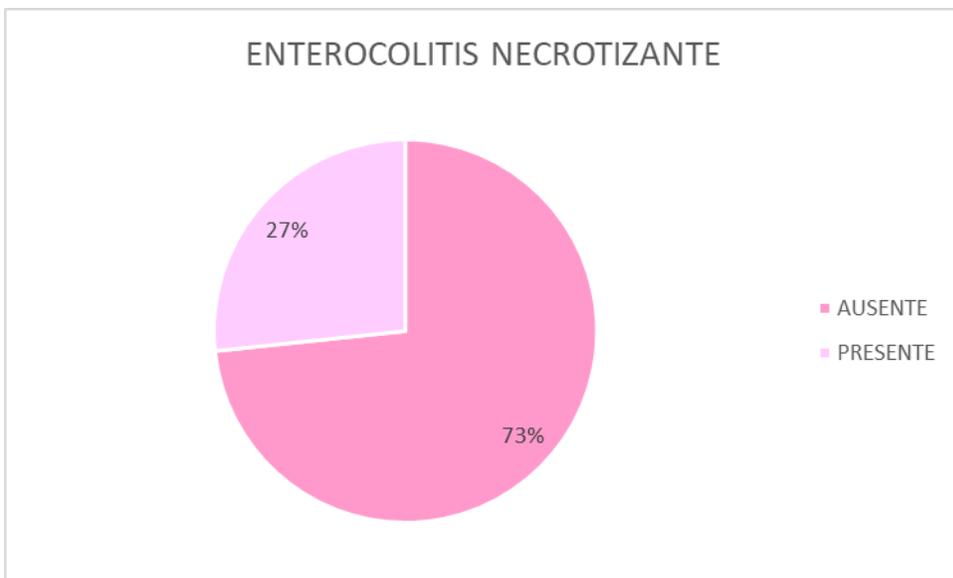
Sepsis Neonatal.  
Gráfica 9.

Se registró sepsis neonatal en el 93% (14) de nuestros pacientes, de los cuales cursan con varios esquemas antimicrobianos, y sólo el 7% (1) sin diagnóstico de sepsis neonatal durante su estancia en UCIN o UTIN. (Gráfica 9).



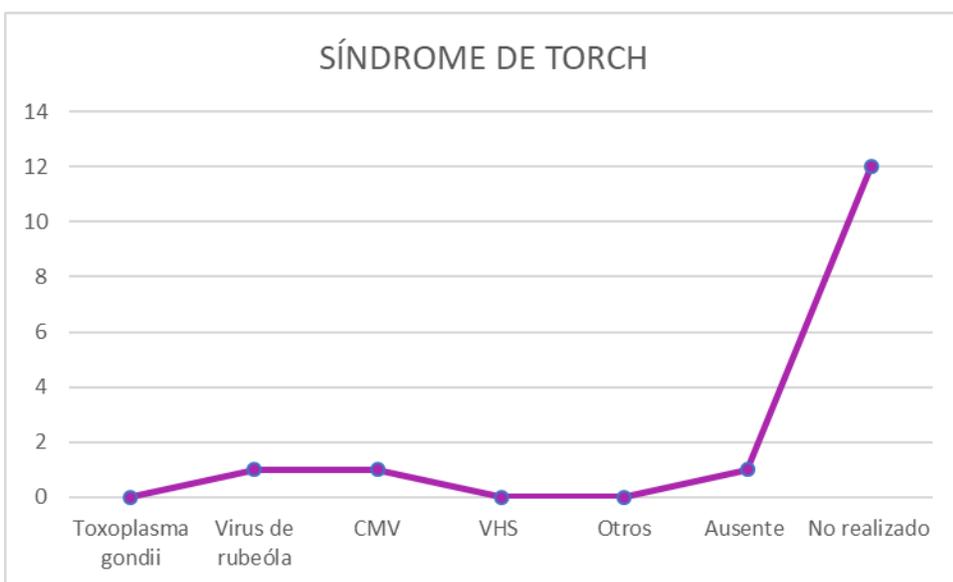
Asfixia neonatal.  
Gráfica 10.

La asfixia neonatal en nuestros recién nacidos se presentó en el 80% de los pacientes, el 20% no se relacionó con esta patología. (Gráfica 10).



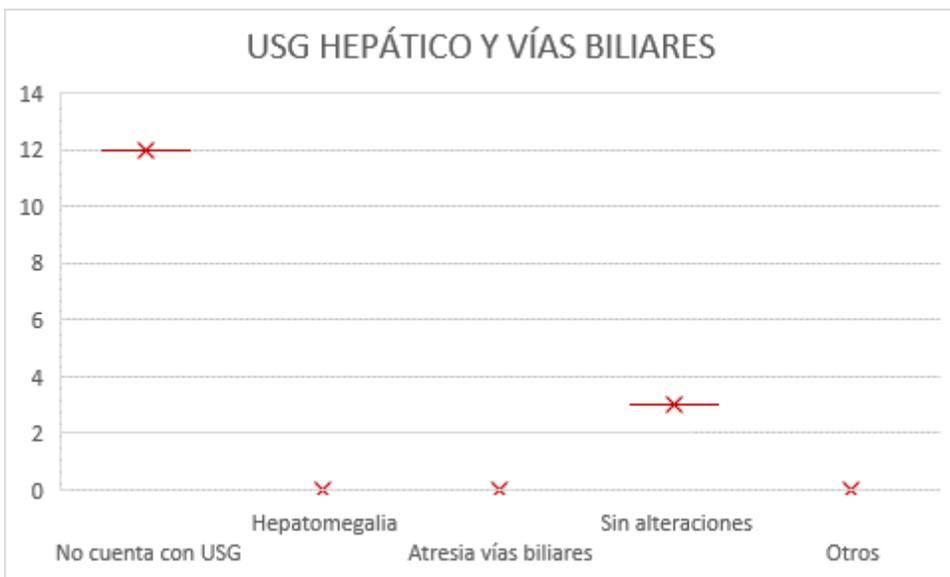
Enterocolitis necrotizante.  
Gráfica 11.

Sólo se reportaron 4 casos (27%) de enterocolitis necrotizante en los recién nacidos ingresados a la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales y Unidad de Terapia Intermedia Neonatal, y en el 73% (11) ausencia de esta. (Gráfica 11).



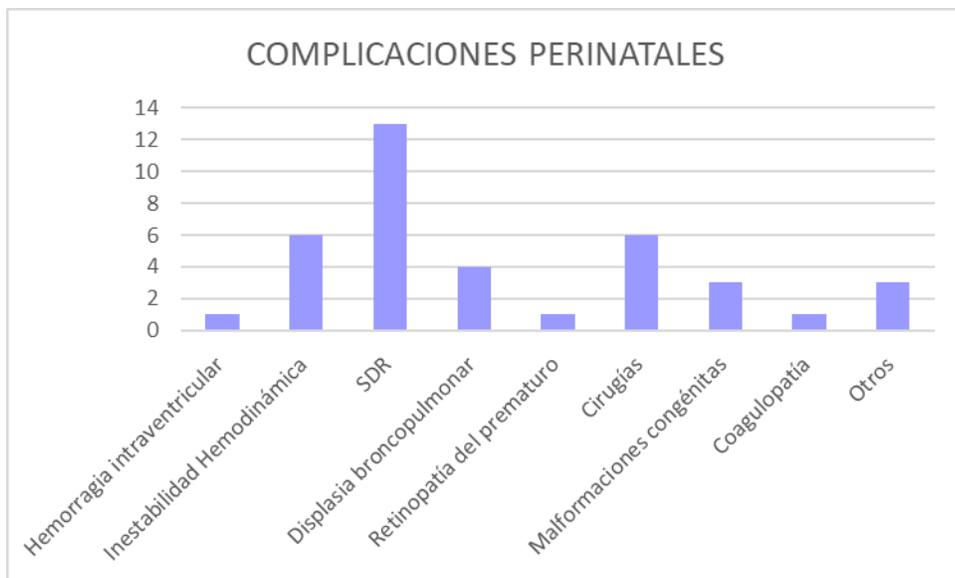
Síndrome de TORCH.  
Gráfica 12.

Dentro del síndrome de TORCH se tomó medición de anticuerpos IgG e IgM, los cuales resultaron positivos para rubéola y citomegalovirus en un caso respectivamente, en el 80% (12) no se realizó la prueba de TORCH. (Gráfica 12).



USG Hepático y de vías biliares.  
Gráfica 13.

El ultrasonido hepático y de vías biliares se realizó en 3 pacientes (20%) en donde se reporta sin alteraciones, en el 80% (12) no cuentan con el estudio durante su estancia en UTIN o UCIN. (Gráfica 13).



Complicaciones perinatales.  
Gráfica 14.

Dentro de las complicaciones perinatales encontramos la presencia de inestabilidad hemodinámica en el 40% (6), síndrome de dificultad respiratoria en el 80% de los casos, displasia broncopulmonar en el 26.6%, y pacientes con cirugías en el 40%, malformaciones congénitas en el 20%. (Gráfica 14).

### **13. Discusión.**

La colestasis neonatal es una entidad frecuente en las unidades de cuidados intensivos neonatales, en nuestro hospital contamos con este servicio donde nacen 3,004 al año, de los cuales se ingresan 787 recién nacidos durante el 2018 en los servicios de UCIN y UTIN. En la literatura se menciona que existe predisposición por sexo con una relación masculino-femenino de 2:1. En nuestro estudio encontramos que no existe esta relación ya que el 53% (8 pacientes) son del género masculino y 47% (7 pacientes) corresponde al género femenino.

La prematurez es un factor de riesgo identificado para el desarrollo de colestasis neonatal, este factor es de 100 a 200 veces mayor en los recién nacidos pretérmino o menores de 28 semanas de gestación, en nuestro estudio dentro de la clasificación para los recién nacidos, se encontró que el 20% correspondieron a recién nacidos extremadamente prematuros, o menores de 27.6 SDG, 20% a recién nacidos muy prematuros o de 28 a 31.6 SDG, y el 20% a recién nacidos pretérmino moderado o tardío (32 a 36.6 SDG), y sólo el 40% fueron recién nacidos a término, con lo cual podemos determinar que la prematurez sigue siendo un factor de riesgo para desarrollar la colestasis neonatal. (21).

La literatura menciona que el peso al nacimiento es otro factor de riesgo, especialmente los de muy bajo peso (21), en nuestro estudio se encontró que dentro de nuestra población el 33.3% (5 pacientes) tuvieron un peso al nacimiento extremadamente bajo, 13.3% (2 pacientes) nacieron con peso muy bajo, 33.3% (5 pacientes) con peso bajo al nacimiento y el 20% (3 pacientes) nacieron con peso adecuado, por lo cual, al igual que en la literatura revisada, el peso al nacimiento sigue siendo un factor de riesgo debido a la inmadurez del tracto biliar y la necesidad de nutrición parenteral.

En nuestro estudio valoramos las complicaciones maternas, encontrado que el 40% (5 pacientes) presentaron corioamnionitis materna o infección puerperal, 26.6% (4 pacientes) tuvieron como comorbilidad estados hipertensivos asociados a el embarazo, 6.6% (1 paciente) diabetes gestacional, el hipotiroidismo materno se presentó en el 6.6% (1 caso), y el 46.6% (7 pacientes) no se asociaron a patología materna, por lo que en nuestras pacientes, el factor de riesgo más importante fue el desarrollo de infección puerperal o corioamnionitis, factor que aumenta el riesgo de parto pretérmino.

La estancia en unidades de cuidados intensivos neonatales o unidad de terapia intermedia neonatal, está relacionada con las semanas de gestación al nacimiento, ya que todos nuestros pacientes en estudio tuvieron una estancia mayor a 7 días, y sólo el 7% (1 paciente) tuvo una estancia en la UTIN prolongada, por lo cual el 93% (14 pacientes) permanecieron en UCIN la mayor parte de su estancia intrahospitalaria, con esto, se determina que al igual que en otros estudios revisados, la estancia en estas unidades aumenta la prevalencia de colestasis neonatal. (18).

La nutrición parenteral estuvo presente en todos nuestros pacientes ingresados a la Unidad de Terapia Intensiva Neonatal y en la Unidad de Terapia Intermedia Neonatal, el promedio de días de NPT fue de 27 días, con un máximo de 72 días y mínimo de 4 días, esto es compatible con lo encontrado en la literatura, en donde existe correlación de NPT con la presencia de colestasis neonatal, a lo que se añade la prematurez, por requerir mayor estancia en dichas unidades hospitalarias. (11, 22)

El tiempo de ayuno tuvo un promedio de 12.6 días, con un máximo de 32 días y mínimo de 4 días, de acuerdo con las diferentes patologías propias del recién nacido, en donde se reporta con mayor frecuencia la presencia de gastrosquisis y datos de dificultad respiratoria, además de la prematurez de los pacientes, y posterior presencia de enterocolitis necrotizante en el 27% o el diagnóstico de asfixia perinatal, con un porcentaje de 80% con dicha patología, aumentando por ende la indicación de ayuno o el retraso en el inicio de la vía enteral, perpetuando la administración de nutrición parenteral y/o el ayuno.

La sepsis neonatal se presentó en el 93% de los recién nacidos, sin reporte de aislamiento específico de microorganismos, quienes recibieron varios esquemas antimicrobianos, en nuestro estudio y la literatura se menciona esta patología como un factor predisponente para la colestasis neonatal. Otro factor de riesgo asociado es el síndrome de TORCH, siendo positivo para rubéola y citomegalovirus en un paciente respectivamente, en el 80% restante no se realizó la búsqueda intencionada de estas patologías, por lo que no podemos concluir si el resto presentó dicha asociación.

Dentro de las complicaciones perinatales que se lograron identificar en nuestros pacientes y que son factores predisponentes para el desarrollo de colestasis neonatal se encuentra la inestabilidad hemodinámica presente en el 40%, síndrome de dificultad respiratoria presente en el 86.6% de nuestros pacientes condicionando ingreso a UCIN, displasia broncopulmonar en el 26.6%, retinopatía del prematuro en el 6.6%, cirugías 40% en su mayoría por gastrosquisis o hernia diafragmática, malformaciones congénitas presentes en el 20% y coagulopatía en el 6.6%, otros como cardiopatías congénitas o hipotiroidismo en el 20%, todos ellos factores mencionados en la literatura. (18).

El ultrasonido de hígado y vías biliares, estudio fundamental para la colestasis neonatal obstructiva, se realizó sólo en el 20% de nuestros casos sin reporte de alteraciones, el 80% no cuenta con dicho estudio, lo cual contrasta con la importancia de su realización para determinar la causa de colestasis neonatal y su posterior tratamiento en caso de ser obstructiva.

Dicha patología, colestasis neonatal, se presentó en el 100% de nuestros pacientes, de donde se estudiaron los factores asociados a la misma, para determinar la etiología específica, sin embargo, este proceso en nuestro hospital aún no está bien descrito, por lo que se recomienda realizar aún más protocolos de estudio y algoritmos de diagnóstico.

## **14. Conclusiones**

La colestasis neonatal es una patología frecuente en los recién nacidos, principalmente en los recién nacidos pretérmino o con estancia prolongada en unidades de cuidados neonatales.

Las patologías que se encontraron con mayor frecuencia son la gastrosquisis, síndrome de dificultad respiratoria, sepsis neonatal y enterocolitis necrotizante.

Dentro de los factores que se logran identificar como predisponentes se encuentra el uso prolongado de nutrición parenteral y el ayuno.

No se encontró relación entre la patología materna y la aparición de colestasis neonatal, a excepción de ser un factor importante para partos pretérmino y como consecuencia el riesgo aumentado de aparición de colestasis.

## 15. BIBLIOGRAFIA

1. Feldman AG, Sokol RJ. Neonatal cholestasis: emerging molecular diagnostics and potential novel therapeutics. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. 2019; 16: 346-360.
2. Shetty NS, Shah I. Neonatal cholestasis due to primary sclerosing cholangitis. *Journal of Family Medicine and Primary care*. 2016;5(4):863–864.
3. Liu P, Guo L, Huang L, Zhao D, Zhen R, Hu X, et al. Analysis of factors affecting the prognosis of neonatal cholestasis. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8(5):8005–9.
4. D'Amato M, Ruiz P, Aguirre K, Gómez Rojas S. Colestasis en pediatría. *Revista colombiana de gastroenterología*. 2018;31(4):409-417.
5. Pandita A, Gupta V, Gupta G. Neonatal Cholestasis: A Pandora's Box. *Clinical Medicine Insights Pediatrics*. 2018;12:1-6.
6. Catzola A, Vajro P. Management options for cholestatic liver disease in children. *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology*. 2017;11(11): 1019-1030.
7. Harpavat S, et al. Newborn Direct or Conjugated Bilirubin Measurements As a Potential Screen for Biliary Atresia. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2016;62(6):799–803.
8. Harpavat S, Garcia-Prats JA, Shneider BL. Newborn Bilirubin Screening for Biliary Atresia. *New England Journal of Medicine*. 2016;375(6):601–605.
9. Ledesma-Ramírez S. Hepatitis neonatal idiopática. *Revista Mexicana de Pediatría*. 2016;83(6):208–214.
10. Ananth R. Neonatal Cholestasis: A Primer of Selected Etiologies. *Pediatric Annals*. 2018;47(11):433–439.
11. Gottesman LE, Del Vecchio MT, Aronoff SC. Etiologies of conjugated hyperbilirubinemia in infancy: a systematic review of 1692 subjects. *BMC Pediatr*. 2015;15:192.
12. Vázquez Orihuela, H. *Causas de colestasis neonatal y metodología diagnóstica*

*en el Hospital Infantil de México Federico Gómez*. [tesis de especialidad]. Especialidad en Gastroenterología y Nutrición Pediátrica. Universidad Nacional Autónoma de México; 2003.

13. Götze T, Blessing H, Grillhösl C, Gerner P, Hoerning A. Neonatal Cholestasis - Differential Diagnoses, Current Diagnostic Procedures, and Treatment. *Frontiers in Pediatrics*. 2015;3:43.
14. Shneider BL, Moore J, Kerkar N, Magee JC, Ye W, Karpen SJ, et al. Initial assessment of the infant with neonatal cholestasis-Is this biliary atresia?. *PLoS One*. 2017;12(5):e0176275.
15. Lane E, Murray KF. Neonatal Cholestasis. *Pediatric Clinics of North America*. 2017;64(3):621–639.
16. López Panqueva R del P, Jaramillo Barberi LE. Colestasis neonatal e infantil: Aproximación al diagnóstico histopatológico. *Revista Colombiana de Gastroenterología*. 2014;29(3):304–311.
17. Hoerning A, Raub S, Dechêne A, Brosch MN, Kathemann S, Hoyer PF, et al. Diversity of disorders causing neonatal cholestasis - the experience of a tertiary pediatric center in Germany. *Frontiers in Pediatrics*. 2014;2(65):1-8.
18. Carneiro C, Pissarra S, Flor-de-Lima F, Costa S, Guimarães H. Cholestasis in the newborn: experience of a level III Neonatal Intensive Care Unit during 19 years. *Journal of Pediatric and Neonatal Individualized Medicine*. 2017;6(1):1-9.
19. Ñacari-Vera Miguel. Prevalencia de ictericia neonatal y factores asociados en recién nacidos a término. *Revista médica panacea*. 2018;7(2): 63-68
20. Ortiz Zetina, L. *Factores asociados a colestasis neonatal en el servicio de pediatría del Hospital General de México*. [tesis de especialidad]. Especialidad en Pediatría Médica. Universidad Nacional Autónoma de México; 2003.
21. Fischler B, Lamireau T. Cholestasis in the newborn and infant. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology*. 2014;38(3):263–267.

22. Carsi-Bocanegra EE, Rafael-Alemán B, Yazmín B, -Quintero M. Colestasis secundaria a nutrición parenteral en recién nacidos con peso menor a 2 kg. Prevalencia en una Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales. Rev española médico quirúrgica. 2014;19:261–266.

## 16. ANEXOS

«Prevalencia y factores asociados a colestasis neonatal en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales y Unidad de Terapia Intermedia Neonatal».

### SERVICIO DE PEDIATRÍA

#### HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

<b>INICIALES DEL PACIENTE:</b>	
EDAD: _____ días de vida extrauterina.	
<b>GÉNERO:</b>	
- FEMENINO: 0	
- MASCULINO: 1	
<b>SEMANAS DE GESTACIÓN: _____ SDG</b>	
- Recién nacido extremadamente prematuro (<28 semanas)	=1
- Recién nacido muy prematuro (28 a <32 semanas)	=2
- Recién nacido pretérmino moderado a tardío (32 a <37 semanas)	=3
- Recién nacido a término: 37 a 41.6 SDG	=4
- Recién nacido postérmino: más de 42 SDG	=5
<b>PESO AL NACER: _____ GRS</b>	
- PESO EXTREMADAMENTE BAJO	= 0
- PESO MUY BAJO	= 1
- PESO BAJO	= 2
- PESO ADECUADO	= 3
- PESO GRANDE	= 4
<b>NPT: _____ DIAS</b>	
<b>COMPLICACIONES MATERNAS:</b>	
- NINGUNA	= 0
- DIABETES GESTACIONAL	= 1
- ESTADOS HIPERTENSIVOS DEL EMBARAZO	= 2
- CORIOAMNIOITIS O INFECCION PUERPERAL	= 3

- HIPOTIROIDISMO	= 4
- OTROS	= 5
<b>ESTANCIA UCIN/UTIP PROLONGADA:</b>	
- SI = 0	
- NO = 1	
<b>COLESTASIS NEONATAL</b>	
- AUSENTE = 0	
- PRESENTE = 1	
- TIEMPO DE AYUNO: _____ DIAS	
<b>SEPSIS NEONATAL:</b>	
- AUSENTE = 0	
- PRESENTE = 1	
<b>ASFIXIA NEONATAL:</b>	
- AUSENTE = 0	
- PRESENTE = 1	
<b>ENTEROCOLITIS NECROZANTE:</b>	
- AUSENTE = 0	
- PRESENTE = 1	
<b>COMPLICACIONES PERINATALES</b>	
- HEMORRAGIA INTRAVENTRICULAR	= 0
- INESTABILIDAD HEMODINÁMICA	= 1
- SÍNDROME DE DIFICULTAD RESPIRATORIA AGUDA (SDRA)	= 2
- DISPLASIA BRONCOPULMONAR (DBP)	= 3
- RETINOPATÍA DEL PREMATURO (RDP)	= 4
- CIRUGÍAS	= 5
- MALFORMACIONES CONGÉNITAS	= 6
- COAGULOPATÍAS	= 7
- OTRAS	= 8

## Laboratorios clínicos y exámenes de gabinete

<b>USG ABDOMINAL</b>	Reporte: No cuenta con USG = 0 Hepatomegalia = 1 Atresia de vías biliares = 2 Sin alteraciones = 3 Otros = 4
<b>TORCH</b>	- Toxoplasma gondii = 0 - Virus de la rubéola = 1 - CMV = 2 - VHS = 3 - Otros = 4 - Ausente = 5 - No realizado = 6