



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS TRABAJADORES DEL
ESTADO

HOSPITAL REGIONAL "GRAL. IGNACIO ZARAGOZA"

**INCIDENCIA DE COLESTASIS EN RECIÉN NACIDOS PRETÉRMINO EN EL
HOSPITAL REGIONAL "GENERAL IGNACIO ZARAGOZA" EN EL LAPSO DEL
PRIMERO DE FEBRERO 2018 A 30 DE NOVIEMBRE 2019**

TESIS
QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE
ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA

PRESENTA:
ANDRÉS TENORIO GUZMÁN

TUTOR O TUTORES PRINCIPALES
DRA. MA DE LA LUZ TIZAPA GONZÁLEZ

CIUDAD UNIVERSITARIA, CD.MX., DICIEMBRE 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.

Indice	
Indice	ii
Resumen	iii
1. Introducción	1
1.1. Colestasis Neonatal.	1
1.2. Fisiopatología	2
1.3. Epidemiología.	3
1.4. Diagnóstico.	4
2. Planteamiento del Problema	6
3. Justificación	6
4. Hipótesis	7
5. Objetivos	8
6. Metodología	8
6.1. Tamaño de la muestra	8
6.2. Criterios de selección	9
6.2.1. Criterios de inclusión	9
6.2.2. Criterios de exclusión	9
6.2.3. Criterios de eliminación	9
7.1. Variables	10
7.2. Análisis estadístico	11
7.3. Consideraciones Éticas	11
7.4. Cronograma de actividades	13
8. Resultados	14
8.1 Incidencia de colestasis	14
9. Conclusiones	16
10. Referencias Bibliográficas	17

Resumen

La colestasis neonatal es una entidad clínica de carácter benigno en la gran mayoría de los casos, su etiología es multifactorial y continúa siendo una patología común en las Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN) en nuestro país. Gracias a los nuevos métodos diagnósticos y terapéuticos de los que se benefician los recién nacidos prematuros hoy en día, contamos con nuevas patologías que suponen un gran reto para el crecimiento y desarrollo de nuestros pacientes, como es el caso de la colestasis neonatal.

Palabras Clave: *Colestasis neonatal, incidencia, prematuros.*

1. Introducción

1.1. Colestasis Neonatal.

El término colestasis se define como una alteración del flujo biliar, que provoca la retención en sangre de bilis y sus componentes, como bilirrubina directa, sales biliares, colesterol, etc. Lo que da paso a al cuadro clínico caracterizado por principalmente por ictericia, coluria, hipo o acolia, y a sus hallazgos bioquímicos como el aumento de la bilirrubina directa, gamma glutamil transpeptidasa, fosfatasa alcalina y colesterol.

La ictericia suele ser la forma clínica de debut de la hepatopatía en los lactantes. En todo recién nacido con ictericia prolongada (más de 15 días), deberá ser descartada una colestasis mediante la determinación de bilirrubina directa en sangre.

El diagnóstico diferencial de las distintas entidades puede ser complicado; ya que, a menudo, se solapan los rasgos clínicos, bioquímicos e histológicos. Se aconseja ingreso hospitalario para observación y diagnóstico más rápido, ya que es prioritario el diagnóstico precoz de aquellas entidades con posibilidad de tratamiento específico (atresia biliar, galactosemia, tirosinemia, pan hipopituitarismo, etc.). Asimismo, será importante iniciar medidas para prevenir y tratar las consecuencias médicas y nutricionales del cuadro colestático.

1.2. Fisiopatología

La colestasis se caracteriza por la acumulación en sangre y tejidos de productos excretados por las bilis (bilirrubina, ácidos biliares y colesterol). Puede ocurrir como resultado de un trastorno en la producción de bilis o por una obstrucción del flujo biliar. En contraste con la hiperbilirrubinemia indirecta, las ictericias causadas por incremento de la bilirrubina directa siempre indican enfermedad. Esto justifica que las enfermedades hepáticas en este grupo de edad se manifiesten con ictericia, y que entidades sistémicas como el estado de choque y la sepsis se puedan acompañar de colestasis. En recién nacidos y lactantes sanos se presenta una alteración fisiológica del flujo biliar hasta completarse la madurez anatómica y funcional del hígado. Como consecuencia de la inadecuada cantidad de bilis en el tubo digestivo, hay malabsorción de grasas y vitaminas liposolubles (A, D, E y K), con la consiguiente deficiencia de vitaminas, nutrición insuficiente y retraso de crecimiento. (1)

En el caso de las hiperbilirrubinemias conjugadas por obstrucción del flujo biliar se atribuyen a un proceso inflamatorio y esclerosante que lesiona y destruye la vía biliar extrahepática previamente desarrollada. El proceso es panductal y dinámico, lo que explica la evolución hacia la lesión hepática irreversible e insuficiencia hepática terminal, incluso cuando se consigue restablecer el flujo biliar tras la cirugía.

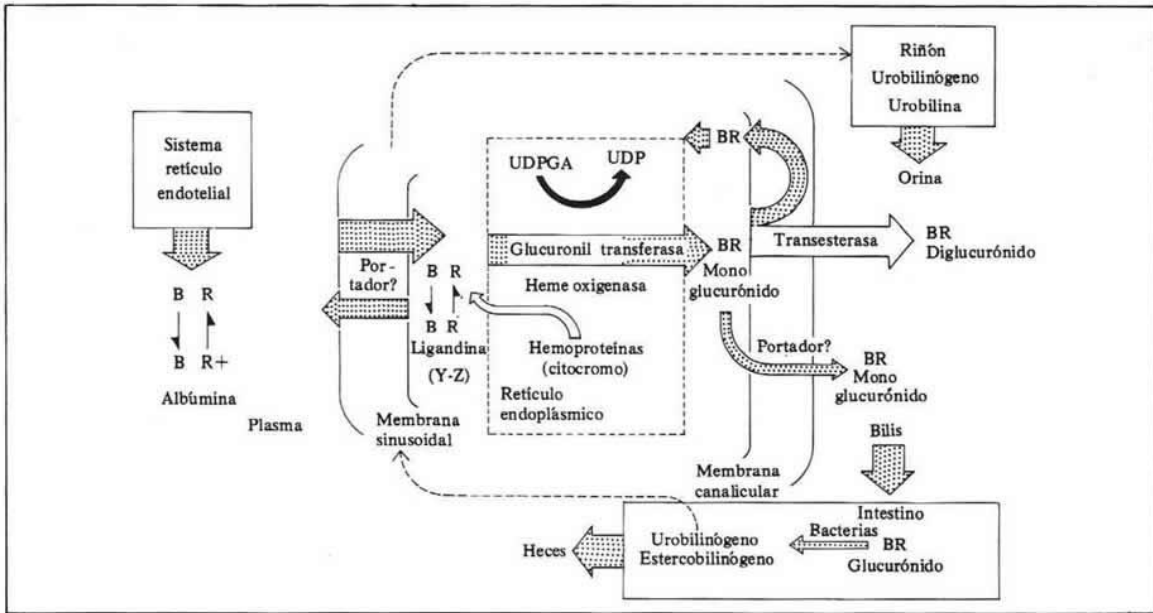


Figura 1: Metabolismo de las Bilirrubinas

1.3. Epidemiología.

La incidencia de colestasis neonatal en México se estima entre 1/2.500 y 1/5.000 recién nacidos. La causa más frecuente es la inmadurez hepática asociada a diferentes causas, como prematuridad, cardiopatía, infecciones, cirugía, nutrición parenteral, etc. En el recién nacido o lactante sin patología neonatal, las causas más frecuentes son: en primer lugar, la atresia biliar extrahepática y, en segundo lugar, el déficit de alfa-1-antitripsina, seguidas del síndrome de Alagille y de la colestasis intrahepática familiar progresiva.

1.4. Diagnóstico.

El primer paso para realizar el diagnóstico de un recién nacido con ictericia prolongada es confirmar la presencia de colestasis y diferenciarla de las hiperbilirrubinemias directas. El paso siguiente es diferenciar entre una hiperbilirrubinemia directa intrahepática o extrahepática. Tomando en cuenta la atresia de vías biliares como causa más común en recién nacidos o lactantes sin patología neonatal nos apoyamos de estudios de imagen no invasivos como el USG abdominal, se deberá descartar la presencia de una obstrucción biliar extrahepática y la necesidad o no de realizar una biopsia hepática, decidir una exploración quirúrgica para restablecer el flujo biliar, así como tener en cuenta otras posibles anomalías corregibles del árbol biliar como: quiste de colédoco, perforación espontánea de la vía biliar, cálculos, etc. Cabe mencionar que el pronóstico mejora cuando el flujo biliar se reestablece antes de los 2 meses de vida.

Una vez realizado el diagnóstico de colestasis, se deberá tomar en cuenta la intensidad de la disfunción hepática y excluir procesos potencialmente tratables (infecciosos, endocrinos y metabólicos). Cuando la colestasis se acompaña de insuficiencia hepática en recién nacidos y lactantes se deberá sospechar de enfermedades metabólicas (hipotiroidismo, panhipopituitarismo y los errores innatos del metabolismo) e infecciones virales (STORCH).

El interrogatorio debe ser minucioso y deberá contener antecedentes familiares y perinatales. Síntomas como irritabilidad, letargia, vómitos o dificultad a la alimentación sugieren enfermedad metabólica. El comienzo tardío de ictericia y

acolia es más frecuente en las enfermedades intrahepáticas. La hepatitis neonatal es más frecuente en varones con peso bajo y antecedentes familiares, mientras que la atresia de vías biliares es más común en mujeres con peso adecuado y sin antecedentes familiares.

La exploración física deberá ser enfocada y con búsqueda intencionada de facies dismórfica, microcefalia, malformaciones congénitas, etc. Es muy importante valorar hepatomegalia y sus características, así como la presencia o no de esplenomegalia. La exploración neurológica es importante ya que suelen aparecer signos neurológicos como primeras manifestaciones en enfermedades mitocondriales y peroxisomales. Las heces deben ser examinadas por el médico para confirmar la presencia de acolia.

El estudio bioquímico deberá ser secuencial mediante la determinación de los parámetros de pruebas funcionales hepáticas, perfil de bilirrubinas, aminotransferasas, fosfatasa alcalina y colesterol.

De los parámetros bioquímicos utilizados solamente la gammaglutamiltranspeptidasa (GGT) sérica ayuda a dar un diagnóstico diferencial, ya que valores por encima de 400-500U/L se asocian a atresia biliar, síndrome de Alagille, enfermedad de Niemannn-Pick tipo C y otras entidades que causan lesión del árbol biliar.

2. Planteamiento del Problema

Existe bibliografía muy limitada que reporta la incidencia y etiología de esta entidad clínica en México, sin embargo, no conocemos la incidencia de dicha patología en la UCIN del centro de estudio de este trabajo, por lo que surge la necesidad de investigar datos que sean comparables con la literatura existente y así lograr ubicarnos epidemiológicamente con el fin de verificar si la práctica se lleva a cabo con las recomendaciones actuales a nivel nacional e internacional.

3. Justificación

La colestasis neonatal es una enfermedad de etiología multifactorial que de acuerdo con la bibliografía es asociada muy comúnmente a estancias intrahospitalarias prolongadas, uso de nutrición parenteral, inicio tardío de la alimentación enteral, transfusiones sanguíneas, bajo peso al nacer, etc.

En México la incidencia de colestasis en las Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN) no es ampliamente conocida y existen factores infravalorados que pudieran ser clave en el diagnóstico y tratamiento oportuno de esta entidad clínica.

Se espera encontrar una incidencia congruente con la bibliografía ya reportada, siendo uno de los factores de riesgo más importantemente asociados a colestasis neonatal el ayuno prolongado y el retardo o falta de alimentación enteral con leche humana exclusiva, por lo que la instalación de bancos de leche impactaría de forma

positiva y disminuiría la incidencia de la enfermedad de forma considerable. Así mismo es importante mencionar que el estado de salud crítico y nutricional de los pacientes los hace vulnerables y provoca la exposición progresiva a múltiples agentes hepatotóxicos como medicamentos, hemoderivados, nutrición parenteral, etc. Los cuales tendrán que ser indicados de acuerdo a las recomendaciones actuales, verificando dosis de medicamentos, relación calórico proteica en nutrición parenteral y exposición a otros tóxicos.

4. Hipótesis

La incidencia de colestasis en el centro de estudio es similar a la que se reporta en la literatura nacional e internacional. La etiología de la colestasis neonatal es multifactorial, existen factores no modificables como la edad gestacional, peso al nacer y la propia inmadurez hepática del neonato prematuro que da curso a la presentación clásica de esta patología. Existen factores modificables en común como el uso de nutrición parenteral, transfusiones sanguíneas, sepsis, etc., que se subestiman y retrasan el tratamiento oportuno de la enfermedad.

La identificación de factores de riesgo ya definidos en la literatura modificarán el manejo actual de los pacientes, evitando que su asociación incremente la incidencia de la patología.

5. Objetivos

5.1. Objetivo General

El objetivo de este trabajo es determinar la incidencia de colestasis e identificar factores de riesgo referidos en la literatura, para poder modificar prácticas y reducir su incidencia.

5.2. Objetivos Específicos

1. Determinar la incidencia de colestasis en la población de estudio.
2. Determinar cuáles de los factores de riesgo referidos en la literatura se observan en la población de estudio.
3. Sugerir la evaluación integral e individual de cada paciente para identificar las prácticas modificables que impacten en la remisión de la enfermedad.

6. Metodología

6.1. Tamaño de la muestra

Se toma en cuenta la totalidad de recién nacidos vivos en el Hospital Regional General Ignacio Zaragoza en el período comprendido del primero de febrero de 2018 al 30 de noviembre de 2019. Los sujetos incluidos al estudio son todos los recién nacidos prematuros con diagnóstico de colestasis hospitalizados en el servicio de Neonatología del hospital en el período de tiempo definido

6.2. Criterios de selección

La selección de los pacientes para este estudio se realiza considerando los siguientes criterios.

6.2.1. Criterios de inclusión

Pacientes recién nacidos prematuros menores de 37 semanas de gestación con diagnóstico de colestasis en el servicio de Neonatología del Hospital Regional General Ignacio Zaragoza en el período comprendido del primero de febrero de 2018 al 30 de noviembre de 2019.

6.2.2. Criterios de exclusión

Recién nacidos de término con diagnóstico de colestasis.

Recién nacidos prematuros con hiperbilirrubinemia de tipo indirecta.

6.2.3. Criterios de eliminación

7. Pacientes con expedientes incompletos o extraviados en archivo clínico.

7.1. Variables

Variable	Definición operativa	Tipo de variable	Enfoque de medición	Unidades de medición
Sexo	Condición orgánica que distingue el género, ya sea masculino o femenino.	Nominal	Cualitativa	Masculino Femenino
Edad	Tiempo que ha vivido una persona desde su nacimiento.	Ordinal Numérica	Cuantitativa	Días
Semanas de gestación	Tiempo que transcurre entre la implantación en el útero del óvulo fecundado y el momento del parto. Medido en semanas y estimado mediante valoraciones aproximadas como Fecha de última regla o bien escalas como Capurro o Ballard.	Ordinal Numérica	Cuantitativa	Semanas de Gestación (SDG)
Uso de Nutrición Parenteral (NP)	Días de administración de Nutrición Parenteral endovenosa.	Ordinal Numérica	Cuantitativa	Días
Bilirrubina Directa	Cantidad de bilirrubina indirecta medida en mg/dL.	Continua	Cuantitativa	mg/dL
Transfusiones sanguíneas	Administración intravenosa de algún hemoderivado medido en mililitros por kilogramo (ml/kg).	Continua	Cuantitativa	ml/kg
Días de ayuno	Tiempo medido en días que transcurren sin dar aporte de leche humana o fórmula láctea por vía enteral a un paciente.	Ordinal	Cuantitativa	Días (1, 2, 3, etc.)
Sepsis	Diagnóstico de sepsis definido por cultivo positivo o la presencia de datos de respuesta inflamatoria sistémica.	Ordinal	Cuantitativa	Número de episodios (1, 2, 3, etc.)

7.2. Análisis estadístico

Se recolectara la información en la hoja de recolección de datos, con la cual se creara una base de datos. Los datos se analizaran con el programa de estadística GraphPad Prism versión 6.00 para Windows, GraphPad Software. Se utilizaran Graficas de Frecuencia y medianas para describir la incidencia así como graficas con las medias de las variables de interés.

7.3. Consideraciones Éticas

Este estudio está adherido a los siguientes escritos internacionales, en torno a la ética en la realización de protocolos de investigación, como son:

Declaración del Helsinki:

- La investigación médica está sujeta a normas éticas que sirven para promover y asegurar el respeto a todos los seres humanos y para proteger su salud y sus derechos individuales.
- Aunque el objetivo principal de la investigación médica es generar nuevos conocimientos, este objetivo nunca debe tener primacía sobre los derechos y los intereses de la persona que participa en la investigación.
- En la investigación médica, es deber del médico proteger la vida, la salud, la dignidad, la integridad, el derecho a la autodeterminación, la intimidad y la

confidencialidad de la información personal de las personas que participan en investigación

Código de Núremberg:

- El experimento debe diseñarse y basarse en los resultados obtenidos mediante la experimentación previa con animales y el pleno conocimiento de la historia natural de la enfermedad o del problema en estudio, de modo que los resultados anticipados justifiquen la realización del experimento. El experimento debe ser conducido de manera tal que evite todo sufrimiento o daño innecesario físico o mental. El experimento debe realizarse con la finalidad de obtener resultados fructíferos para el bien de la sociedad que no sean asequibles mediante otros métodos o medios de estudio, y no debe ser de naturaleza aleatoria o innecesaria.

Norma Oficial Mexicana 012-SSA3-2012:

- La investigación científica, clínica, biomédica, tecnológica y biopsicosocial en el ámbito de la salud, son factores determinantes para mejorar las acciones encaminadas a proteger, promover y restaurar la salud del individuo y de la sociedad en general, por lo que resulta imprescindible orientar su desarrollo en materias específicas y regular su ejecución en los seres humanos.

Reglamento de la ley General de Salud:

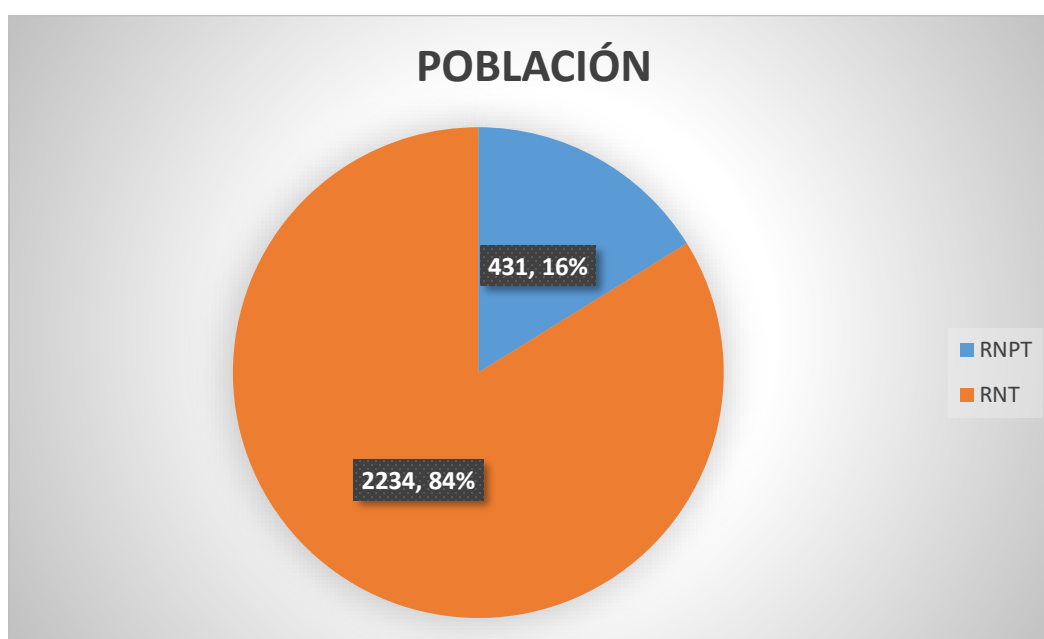
- De acuerdo al reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación, para la salud, Títulos del primero al sexto y noveno 1987. Norma Técnica No. 313 para la presentación de proyectos e informes técnicos de investigación en las instituciones de Atención a la Salud.

7.4. Cronograma de actividades

	Septiembre 2019	Octubre 2019	Noviembre 2019	Diciembre 2019	Enero 2020
Presentación del Protocolo	X				
Recolección de datos		X	X		
Análisis de datos				X	
Presentación de Trabajo final					X

8. Resultados

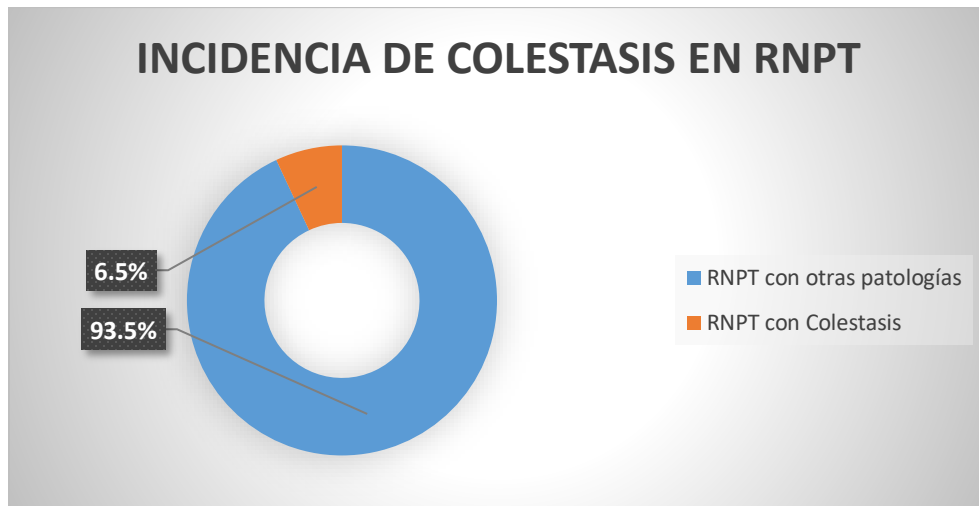
Durante el período de febrero de 2018 a noviembre de 2019 se registraron 2665 recién nacidos vivos en el área de tococirugía de la unidad de estudio, de ellos 2234 (83.8%) fueron pacientes a término (RNT) y 431 (16.2%) fueron pretérmino (RNPT). (Gráfica 1)



Gráfica 1.

8.1 Incidencia de colestasis

La incidencia de colestasis neonatal en el centro de estudio considerando a todos los recién nacidos vivos fue del 1%. De los 431 pacientes prematuros ingresados a la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN), se diagnosticaron 28 casos de colestasis neonatal. Obteniendo una incidencia del 6.5%. (Gráfica 2).



Gráfica 2.

De los pacientes prematuros con diagnóstico de colestasis, el rango de edad gestacional fue desde las 25 a las 35 semanas de gestación (SDG). La media fue de 30 SDG. (Tabla 1). Dividiendo a la población por género, 7 pacientes (25%) fueron mujeres, y 21 (75%) fueron hombres. (Gráfica 3).

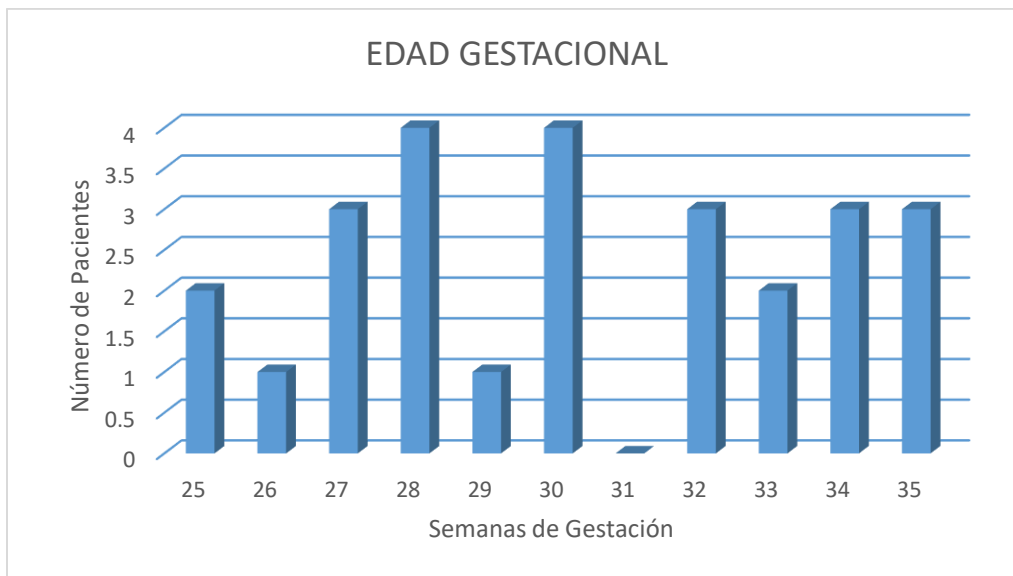
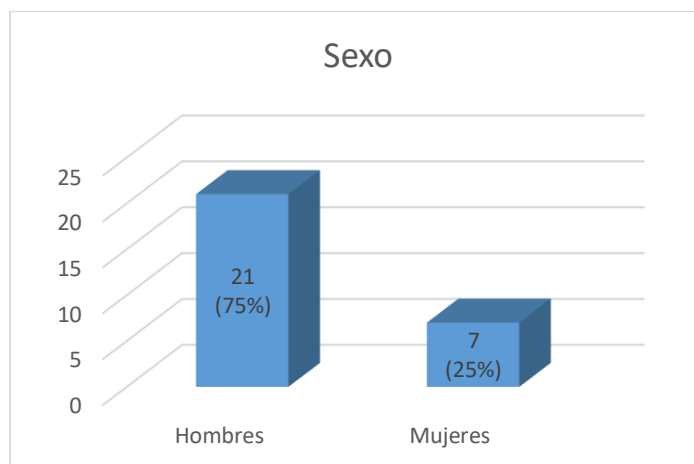


Tabla 1.



Gráfica 3.

El manejo de la colestasis fue a base del uso de nutrición parenteral con emulsión lipídica con triglicéridos de cadena media, cuando el aporte enteral era suficiente (100ml/kg/día) se agrega al manejo ácido ursodesoxicólico y en última instancia barbitúricos vía oral.

9. Conclusiones.

La incidencia de colestasis en recién nacidos en nuestra unidad médica es mayor que la reportada en la literatura nacional e internacional. Esto debido probablemente al tipo de unidad médica en la que se llevó a cabo el estudio, ya que somos una unidad médica de referencia de tercer nivel en la que se concentran casos obstétricos con diferentes tipos de patologías que incrementan la incidencia de prematuros en nuestra población de estudio así como embarazos de alto riesgo que resulta también en el incremento recién nacidos a término con variadas comorbilidades perinatales que propician la presencia de múltiples patologías en la etapa neonatal, una de ellas, la colestasis.

10. Referencias Bibliográficas

1. Turki M. Alkharfy, Rubana Ba-Abbad, Anjum Hadi, Badr H. Sobaih, Khalid M. AlFaleh. Total parenteral nutrition-associated cholestasis and risk factors in preterm infants. *The Saudi Journal of Gastroenterology*. Volume 20, Number 5, September 2014.
2. Eduardo Emilio Carsi-Bocanegra, Belinda Rafael-Alemán Brenda Yazmín Michel-Quintero. Colestasis secundaria a nutrición parenteral en recién nacidos con peso menor a 2 kg. Prevalencia en una Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales. *Rev Esp Méd Quir* 2014;19:261-266.
3. Iva Hojsak, Virginie Colomb, Christian Braegger, Jiri Bronsky, Cristina Campoy, Magnus Domellof, Nicholas Embleton, Natasha Fidler Mis, Jessie M. Hulst, Flavia Indrio, Alexandre Lapillonne, Walter Mihatsch, Christian Molgaard, Johannes van Goudoever, and Mary Fewtrell, ESPGHAN Committee on Nutrition. ESPGHAN Committee on Nutrition Position Paper. Intravenous Lipid Emulsions and Risk of Hepatotoxicity in Infants and Children: a Systematic Review and Meta-analysis. *JPGN* Volume 62, Number 5, May 2016.
4. Sindy Ledesma-Ramírez^{1,*} Hepatitis neonatal idiopática. Servicio de Gastroenterología Pediátrica, UMAE Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, México. *Revista Mexicana de PEDIATRÍA*. Vol. 83, No. 6, 2016 pp 208-214
5. Rima Fawaz, yUlrich Baumann, Udeme Ekong, §Bjo "rn Fischler, jjNedim Hadzic, Cara L. Mack, #Vale ´rie A. McLin, Jean P. Molleston, yyEzequiel Neimark. Guideline for the Evaluation of Cholestatic Jaundice in Infants: Joint

Recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. JPGN Volume 64, Number 1, January 2017

6. KheiraJolin-Dahel,¹ EmanuelaFerretti,^{1,2} CarolinaMontiveros,^{1,2} ReneeGrenon,³ NickBarrowman,³ andCarolinaJimenez-Rivera^{1,2}. Parenteral Nutrition-Induced Cholestasis in Neonates: Where Does the Problem Lie?
7. Ranjani Ananth, MD, Neonatal Cholestasis: A Primer of Selected Etiologies, PEDIATRIC ANNALS • Vol. 47, No. 11, 2018.
8. Carsi-Bocanegra, Eduardo Emilio, Rafael-Alemán, Belinda, Michel-Quintero, Brenda Yazmín Colestasis secundaria a nutrición parenteral en recién nacidos con peso menor a 2 kg. Prevalencia en una Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales. Revista de Especialidades Médico-Quirúrgicas [en línea]. 2014, 19(3), 261-266[fecha de Consulta 14 de Enero de 2020]. ISSN: 1665-7330. Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=47332498002>
9. María Salomé Anaya-Flórez,¹ Lourdes Barbosa-Cortés^{2,*} Colestasis y nutrición parenteral en pediatría. Revista Mexicana de Pediatría. Vol. 85, No. 3 Mayo-Junio 2018 pp 106-111
10. Beath, Sue V., Kelly, Deirdre A. Total Parenteral Nutrition–Induced Cholestasis: Prevention and Management. Clinics in Liver Disease Volume 20, Issue 1, February 2016, Pages 159-176
11. Hwang and Chung BMC Pediatrics, Predictive value of the aspartate aminotransferase to platelet ratio index for parenteral nutrition associated cholestasis in extremely low birth weight infants (2019) 19:126 Norma Hondal,

- Álvarez, I Cesar Silverio García, II Aramis Núñez Quintana, III Lucia Ayllón Valdés. Colestasis del recién nacido y del lactante, TRABAJOS DE REVISIÓN, Revista Cubana de Pediatría 2010:82(3) 49-61.
12. Esteban Frauca Remacha, Gema Muñoz Bartolo. Colestasis en el lactante, Protocolos diagnóstico-terapéuticos de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica SEGHNP-AEP Hospital Infantil Universitario La Paz. Madrid.
13. Manzanares LMJ. Colestasis en el recién nacido y lactante. Orientación diagnóstica. An Pediatr 2003.
14. Suchy FJ. Approach to the infant with cholestasis. En: Suchy FJ, Sokol RJ, Balistreri WF, editors. Liver diseases in children, 2nd ed. Philadelphia: Lippincott, Williams and Wilkins; 2001.
15. Roberts EA. The jaundiced baby. En: Kelly DA, editor. Diseases of the liver and biliary system in children. 1st ed. Oxford: Blackwell-Science; 1999. Pp. 11-45. 4. Suchy FJ. Physiologic cholestasis: Elevation of primary bile acid concentration in normal infants. Gastroenterology 1981;80:1037-41.
16. Hannam S, McDonnell M, Rennie MJ. Investigation of prolonged neonatal jaundice. Acta Paediatr 2000;89: 694-7.
17. Beath VS. Hepatic function and physiology in the newborn. Seminars in neonatology 2003
18. Frauca RE, de la Vega A. Colestasis en el lactante. Jara P, editora. Trasplante hepático en niños. Madrid: ERGON; 2006.
19. Fischler B, Papadogiannakis N, Nemeth A. Aetiological factors in neonatal cholestasis. Acta Paediatr 2001.