



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**  
**FACULTAD DE MEDICINA**  
**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

---

---

**DEPARTAMENTO DE GASTROENTEROLOGÍA Y  
NUTRICIÓN PEDIÁTRICA**  
**INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA**

**Colestasis neonatal ¿cuál es el comportamiento  
etiológico a través de los años?**

*Tesis para obtener el título de especialista en  
Gastroenterología y Nutrición Pediátrica*

*Presenta: Dra. Mariana Roldán Montijo*

*Tutora: Dra. Flora E. Zárate Mondragón*

CIUDAD DE MÉXICO 2024





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).

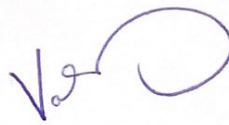
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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

**TÍTULO DE TESIS**

**COLESTASIS NEONATAL ¿CUÁL ES EL COMPORTAMIENTO ETIOLÓGICO A TRAVÉS DE LOS AÑOS?**



**DR. LUIS XOCHIHUA DIAZ  
DIRECTOR DE ENSEÑANZA**




**DRA. ROSA VALENTINA VEGA RANGEL  
JEFA DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSTGRADO**



**DRA. FLORA E. ZÁRATE MONDRAGÓN  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE GASTROENTEROLOGÍA Y NUTRICIÓN  
PEDIÁTRICA**



**DRA. FLORA E. ZÁRATE MONDRAGÓN  
TUTOR DE TESIS**



**DR. ÓSCAR ALBERTO PEREZ GONZÁLEZ  
ASESOR METODOLÓGICO**

## **Agradecimientos**

A mi amada familia, cuyo apoyo incondicional ha sido mi faro en los momentos más oscuros, les dedico esta tesis. Gracias por ser mi fortaleza y motivación en cada paso del camino.

A mis respetados maestros, quienes con sabiduría y paciencia han guiado mis pasos hacia el conocimiento, les agradezco su inmensa contribución a mi formación académica y profesional.

A mis compañeros residentes, con quienes he compartido risas, desafíos y triunfos, su amistad y colaboración han hecho más ligero este camino arduo y gratificante. Fueron brillo y vitamina.

A mis pacientes que son bálsamo de alivio y una fuente inagotable de dicha en mi labor diaria

Esta tesis es un reflejo del apoyo y aliento que cada uno de ustedes ha brindado en mi trayecto académico. A todos ustedes va mi más profundo agradecimiento y esta obra queda dedicada con cariño y gratitud.

## Índice

|  |           |
|--|-----------|
| <b>1. Título.....</b>                        | <b>2</b>  |
| <b>2. Resumen.....</b>                       | <b>2</b>  |
| <b>3. Marco teórico y antecedentes .....</b> | <b>3</b>  |
| Etiología.....                               | 4         |
| Fisiopatología.....                          | 8         |
| Diagnóstico .....                            | 9         |
| Evaluación genética emergente.....           | 12        |
| Manejo.....                                  | 14        |
| <b>4. Planteamiento del problema.....</b>    | <b>16</b> |
| <b>5. Pregunta de investigación .....</b>    | <b>16</b> |
| <b>6. Justificación.....</b>                 | <b>16</b> |
| <b>7. Objetivo general: .....</b>            | <b>17</b> |
| Objetivos primarios:.....                    | 17        |
| Objetivos secundarios: .....                 | 17        |
| <b>8. Material y métodos.....</b>            | <b>17</b> |
| Diseño del estudio.....                      | 17        |
| Universo del Estudio.....                    | 17        |
| Criterios de inclusión .....                 | 18        |
| Criterios de exclusión .....                 | 18        |
| Tamaño de la muestra.....                    | 18        |
| Variables del estudio .....                  | 18        |
| <b>9. Análisis estadístico.....</b>          | <b>23</b> |
| <b>10. Aspectos éticos.....</b>              | <b>24</b> |
| <b>12. Cronograma de actividades.....</b>    | <b>24</b> |
| <b>12. Resultados.....</b>                   | <b>25</b> |
| <b>13. Discusión.....</b>                    | <b>30</b> |
| <b>14. Conclusiones .....</b>                | <b>32</b> |
| <b>15. Referencias.....</b>                  | <b>33</b> |

# 1. Título

Colestasis neonatal: ¿Cuál es el comportamiento etiológico de la colestasis a través de los años?

## 2. Resumen

**Introducción:** La colestasis neonatal es rara, con una incidencia reportada de 1 en 2,500. El diagnóstico temprano e identificación de la causa subyacente es importante para un tratamiento oportuno. Los paneles genéticos dirigidos, la secuenciación de nueva generación y completa del genoma tienen la capacidad de cribar grandes paneles de genes que causan colestasis. **Justificación:** Conocer y valorar si hay diferencias en los diagnósticos etiológicos y presentación clínica, en dos décadas, ofrecerá información a los médicos generales y pediatras de primer contacto. Buscando la referencia oportuna de estos pacientes. **Objetivo:** Comparar el cambio etiológico del síndrome colestásico neonatal prolongado en dos décadas en el Instituto Nacional de Pediatría. **Materiales y métodos:** Estudio comparativo, observacional, transversal y retrospectivo. Para determinar la significancia estadística entre la comparación de etiologías de dos décadas, se utilizó la prueba  $X^2$ . **Resultados:** Dentro de la etiología, la AVB fue la causa más frecuente, con un 33%; colestasis multifactorial en el 19.7%; casos idiopáticos 14%; 8% de los casos se asoció a Alagille; casos infecciosos en un 7.5%, los casos infecciosos encontrados fueron secundarios a CMV o sífilis; 4.5% de los casos se asociaron a hepatitis autoinmune; 3.8% de las causas fueron secundarias a deficiencia hormonal, un caso fue por hipotiroidismo y el resto displasia septoóptica; 3.8% fueron casos de PFIC; el 3% de los casos se asociaron a errores innatos del metabolismo, incluyendo galactosemia, acidemia glutárica tipo II y trastorno de la beta oxidación; otros diagnósticos aislados que se encontraron fueron síndrome de Aicardi-Goutières, un caso de cirrosis biliar primaria, un caso de Niemann Pick,

un quiste de colédoco y un síndrome de ARC, cada uno ocupando un porcentaje de 0.8% respectivamente. **Conclusiones:** La prevalencia de casos idiopáticos ha disminuido, esto es gracias a los avances en los métodos diagnóstico. Además, nuestra investigación sugiere que la colestasis multifactorial es una etiología muy importante de la colestasis neonatal, y deberíamos definir mejor el enfoque diagnóstico. La cartilla colorimétrica no ha sido una herramienta de utilidad en nuestro país, se debería hacer una mejor educación al respecto, o bien, buscar otro método de tamizaje

### 3. Marco teórico y antecedentes

La colestasis es una alteración en la excreción de la bilis, que puede ser causada por defectos en la producción biliar intrahepática, transmembrana, transporte de bilis u obstrucción mecánica al flujo biliar, resultando en la retención de sustancias que normalmente serían excretadas. Se considera colestasis neonatal prolongada cuando persiste más de dos semanas durante los tres primeros meses de vida, y se encuentra la bilirrubina directa:

- >1mg/dL (17.1 mcmol/L) con bilirrubina sérica total <5mg/dL (85.5 mcmol/L).
- >20% del total cuando la bilirrubina sérica total se encuentra >5mg/dL (1–3)

Los neonatos se pueden presentar con ictericia persistente, recurrente o de nuevo inicio. (3)

Mientras que la ictericia clínica se puede ver hasta en dos tercios de todos los recién nacidos vivos en las primeras dos semanas de vida, la colestasis neonatal es rara, con una incidencia reportada de 1 en 2,500 recién nacidos vivos (0.04%), siendo del 25 al 50% mutaciones de genes específicos. (2)

El diagnóstico temprano y la identificación de la causa subyacente es importante para un tratamiento temprano, dar apoyo nutricional óptimo, prevenir complicaciones y mejorar el desenlace. Pese a esto, sabemos que el diagnóstico es difícil debido a la gran variedad de etiologías. Finalmente, la morbi-mortalidad sigue siendo alta y muchos pacientes solo logran sobrevivir con trasplante de hígado. En un centro en Bangladesh, se reportó una mortalidad, en pacientes con colestasis neonatal, del 23.8% secundario a causas extrahepáticas y 30% secundario a cirrosis.(4,5)

Debido a todo lo anterior, la medición de la bilirrubina total y directa debe llevarse a cabo en todos los neonatos con ictericia persistente por más de 2 a 3 semanas. Claro, que la evaluación debería ser antes en el caso de neonatos que luzcan enfermos o presenten otros datos de alarma como acolia. (2)

## Etiología

El progreso en comprobar la hipótesis de que la hepatitis neonatal familiar está causada por errores congénitos en el metabolismo hepático o la función excretora (alteración en el transporte de membrana o biosíntesis de ácido biliar) fue lento en un inicio. La descripción de la disfunción del orgánulo, en la colestasis, se produjo en 1969 con el descubrimiento de cirrosis asociada a la deficiencia de alpha 1 antitripsina (A1AT). En este trastorno, el almacenamiento y procesamiento intracelular está alterado debido a la mutación de una proteína llamada PiZZ, que se localiza en el retículo endoplásmico. El descubrimiento de este trastorno estableció el prototipo de un error innato que conduce a enfermedad hepática, incitando la búsqueda de otras alteraciones genéticas o metabólicas.(6,7)

Durante los último años ha habido un progreso significativo en caracterizar nuevas etiologías que antes se incluían como parte del espectro de hepatitis neonatal idiopática. A principios de 1970 la atresia biliar representaba el 25% de los casos, otro 3% se consideraba causado por infecciones virales (TORCH). Solo había



algunos considerados por factores genéticos o metabólicos, específicamente galactosemia, tirosinemia y fibrosis quística (FQ). La mayoría de los lactantes que presentaban colestasis fueron clasificados como hepatitis neonatal idiopática 65%.(6)

Hoy en día, las causas más comunes de colestasis neonatal son atresia de vías biliares (AVB) (33-50%) y hepatitis neonatal idiopática (10-15%), en la literatura mundial también se menciona la deficiencia de A1AT en un 10 a 20%. (2)

Por otro lado, la causa más frecuente de colestasis en neonatos prematuros, es multifactorial, con una incidencia de 10 a 20%, resultado de infecciones, ayunos, hipotensión con lesión isquémica al hígado, insultos intestinales o inflamación, medicamentos y el uso de nutrición parenteral. Además, hasta el 18 a 67% de los niños que reciben nutrición parenteral (NPT) por más de 14 días desarrollan lesión hepática y colestasis, sobre todo si tienen un bajo peso para la edad gestacional, mayor duración de la NPT, uso de emulsiones lipídicas basadas en soya, sepsis, dilatación intestinal y sobrecrecimiento bacteriano.(8), (9)

Para facilitar el abordaje etiológico, la colestasis neonatal se puede dividir en causas extrahepáticas e intrahepáticas. Las causas extrahepáticas son atresia de vías biliares, quiste de colédoco del tipo I al IV, estenosis del conducto biliar común, colelitiasis (asociada a hemólisis, anomalías congénitas del árbol biliar, ayuno prolongado o alteraciones ileales), perforación espontánea del conducto biliar común o colangitis neonatal esclerosante. Las causas intrahepáticas se clasifican en: autoinmunes, infecciosas, metabólicas, endocrinas, genéticas, tóxicas o sistémicas. (8–10)

Dentro de las causas autoinmunes están la enfermedad hepática gestacional aloinmune (causa más común de hepatitis neonatal) tipo 1 y 2; las causas infecciosas, que representan el 12% del síndrome colestásico neonatal, e incluyen TORCH (citomegalovirus congénito, toxoplasmosis, rubéola, herpes neonatal, sífilis,

virus de la inmunodeficiencia humana), ehcovirus, adenovirus, parvovirus B19, coxsackievirus, hepatitis B, reovirus tipo 3, sepsis neonatal o infecciones de vías urinarias. (8–10)

Los errores innatos del metabolismo (EIM) ocupan el 4.4% de la enfermedad total, pueden ser galactosemia, intolerancia a la fructosa hereditaria, tirosinemia, Niemann-Pick, enfermedad de Gaucher, enfermedad por depósito de glucógeno tipo IV, hemocromatosis neonatal, Dubin-Johnson neonatal o síndrome de Rotor, defectos del ciclo de la urea, trastornos mitocondriales o trastornos congénitos de la glicosilación.(8,10)

La etiología endocrina sería secundaria a panhipopituitarismo o hipotiroidismo. (8)

El origen genético del síndrome colestásico puede ser por: deficiencia de A1AT; síndrome de Alagille; fibrosis quística; síndrome de Zellweger; trisomías 13, 18 y 21, defectos en la conjugación o síntesis biliar; el síndrome de artrogriposis, acidosis tubular renal y colestasis (ARC); colestasis familiar intrahepática (CIFP); enfermedad de Caroli y mutaciones de la proteína de unión estrecha 2. (11)

La etiología por tóxicos puede ser secundaria a nutrición parenteral prolongada, drogas como ibuprofeno, amoxicilina/clavulanato, ceftriaxona, trimetoprim-sulfametoxazol, clindamicina, barbitúricos o cimetidina. (12)

Por último, también existen causas sistémicas del síndrome colestásico neonatal, como lupus eritematoso neonatal, hepatitis neonatal idiopática, falla cardíaca o choque. (13)

Cabe mencionar, que distinguir entre toda esta gama de patologías es difícil, debido a la falta de pruebas diagnósticas específicas. En la tabla 1 se resumen todas las causas, así como algunos genes asociados.

**Tabla 1 Causas de colestasis neonatal**

| <b>Causas de colestasis neonatal</b>  |
|---|
| <b>Infecciosas</b> <ul style="list-style-type: none"><li>- Virus, bacterias, espiroquetas y parásitos</li></ul>   |
| <b>Toxinas</b> <ul style="list-style-type: none"><li>- Fármacos, endotoxinas, nutrición parenteral y productos herbales</li></ul>   |
| <b>Endócrinas</b> <ul style="list-style-type: none"><li>- Hipotiroidismo y panhipopituitarismo</li></ul>  |
| <b>Inmune</b> <ul style="list-style-type: none"><li>- Enfermedad hepática gestacional aloinmune</li></ul>   |
| <b>Obstrucción anatómica</b> <ul style="list-style-type: none"><li>- Atresia biliar, quiste de colédoco, colelitiasis, lodo biliar, obstrucción perforación espontánea del colédoco</li></ul>   |
| <b>Otras</b> <ul style="list-style-type: none"><li>- Hepatitis neonatal idiopática (colestasis neonatal transitoria), enfermedades cardiovasculares y trastornos circulatorios, linfocitosis hemofagocítica, malignidad y lupus congénito</li></ul>   |
| <b>Genética y metabólica</b> <ul style="list-style-type: none"><li>- Deficiencia de <math>\alpha</math>1-antitripsina (SERPINA1)</li><li>- Síndrome de Alagille (JAG1 y NOTCH2)</li><li>- Síndrome de artrogriposis-disfunción renal-colestasis (VPS33B y VIPAR)</li><li>- Enfermedad de Caroli y fibrosis hepática congénita (PKHD1)</li><li>- Cromosómico (trisomía 21; síndrome de Turner)</li><li>- Deficiencia de citrina (SLC25A13)</li><li>- Fibrosis quística (CFTR)</li><li>- Trastornos de la síntesis de ácidos biliares (AKR1D1, AMACR, CYP7B1, HSD3B7, CYP7A1 y CYP27A1)</li></ul> |

- Trastornos de la conjugación de ácidos biliares (BAAT y SLC27A5)
- Defectos de oxidación de ácidos grasos (SCAD y LCAD)
- Galactosemia (GALT)
- Enfermedad por almacenamiento de glucógeno tipo IV (GBE1)
- Intolerancia hereditaria a la fructosa (ALDOB)
- Trastornos de la cadena respiratoria mitocondrial (DGUOK, MPV17 y POLG)
- Síndrome de ictiosis neonatal-colangitis esclerosante (CLDN1)
- Colangitis esclerosante neonatal (DCDC2)
- Enfermedad de Niemann-Pick tipo C (NPC1 y NPC2)
- Trastornos peroxisomales (PEX1, PEX6, PEX10, PEX11B, PEX12, PEX13, PEX14, PEX16, PEX19, PEX2, PEX26, PEX3, PEX5 y PEX7)
- Colestasis intrahepática familiar progresiva (ATP8B1, ABCB11, ABCB4, TJP2, NR1H4, MYO5B y UNC45)
- Enfermedades por almacenamiento de lípidos (SCP2)
- Tirosinemia (FAH)
- Defectos del ciclo de la urea

### Fisiopatología

Existen múltiples sitios en donde el árbol hepatobiliar puede presentar alteraciones en el flujo, resultando en colestasis, como: perturbación en el hepatocito y su función, defectos en las vías secretoras hepatocelulares y biliares, alteraciones en el desarrollo de los ductos biliares, o lesión y obstrucción mecánica al flujo. (13)

Recientemente se ha hablado de genes relacionados con el árbol hepatobiliar, por ejemplo, la colestasis neonatal transitoria se ha visto relacionada con mutaciones heterocigotas de algunos genes involucrados en el transporte biliar (ATP8B1, ABCB11 y ABCB4). (14)

Otros desordenes autosómicos recesivos pueden llevar a disfunción hepatocelular metabólica, manifestada por esteatosis hepática y disminución de la secreción biliar (tirosinemia tipo 1, intolerancia a la fructosa o galactosemia) o estrés del retículo endoplasmático (deficiencia de A1AT). Los defectos en la embriogénesis y mantenimiento de la morfología del ducto biliar pueden ser resultado de variantes genéticas (mutaciones en JAGGED1, NOTCH2, DCDC2, ABCB4, O PKHD1) y mediadores inflamatorios o inmunes (infección por CMV o atresia biliar).(13)

### Diagnóstico

El paso inicial es el rápido diagnóstico e inicio de las terapias disponibles.

La mayoría de los neonatos podrían parecer sanos en un inicio, algunos con historia de acolia u orina oscura. El prurito es otra manifestación presente, ocurre en el 80% de los pacientes, siendo refractario en aproximadamente 40% de los afectados. (15,16)

En cambio, los neonatos con falla hepática, infecciones, desordenes metabólicos u oclusión intestinal se presentarán con datos como: irritabilidad, rechazo a la vía oral, vómito, diarrea, letargia, falla en el crecimiento, oliguria, retraso en las evacuaciones e hipotonía. (2)

Dentro de la historia clínica, será importante prestar atención a ciertos detalles como lo son los antecedentes obstétricos, pensando en una etiología secundaria a TORCH o hepatitis B; la colestasis del embarazo puede sugerir CIFP y la restricción del crecimiento intrauterino y el oligohidramnios podrían ser indicadores de enfermedad hepática aloimmune gestacional. También, podemos identificar antecedentes familiares de enfermedades compatibles con deficiencia de A1AT, CIFP, síndrome de Alagille o fibrosis quística; así como antecedente de consanguinidad. (1)

La evaluación inicial en los neonatos con hiperbilirrubinemia directa debe incluir: biometría hemática, cuenta de reticulocitos, química sanguínea, colesterol, triglicéridos y función hepática completa. Ésta última normalmente se encuentra con elevación de enzimas hepáticas en niños con colestasis, sin hacer mayor discriminación. Sin embargo, ante una gamma-glutamil transpeptidasa (GGT) sérica normal o baja, deberían considerarse diagnósticos como CIFP tipo 1, 2 o 4-6, desordenes de la síntesis o metabolismo del ácido biliar, panhipopituitarismo o NPT asociada. Una elevación marcada de la GGT (>150-200 U/l) sugiere: AVB, obstrucción del conducto biliar, escasez de conductos biliares interlobulillares, deficiencia de A1AT, fibrosis quística, colangitis esclerosante neonatal o CIFP tipo 3. La fosfatasa alcalina (FA) también brinda evidencia de obstrucción biliar. Así mismo, encontrar prolongados el tiempo de protrombina (TP) o la razón internacional normalizada (INR), sin respuesta con vitamina K, debe alertar a una falla en la función sintética del hígado, enfermedad metabólica o sepsis. La elevación de alanino aminotransferasa (ALT) y aspartato aminotransferasa (AST) para evaluar la lesión hepática; niveles bajos de albúmina pueden indicar alteración en síntesis hepática, desnutrición secundaria a esteatorrea, o baja ingesta. (2,8,13)

Evaluar etiologías específicas de colestasis debe incluir una batería estándar de pruebas iniciales, claro, éstas estarán guiadas por características clínicas. Todos los niños deberán tener tamizaje para galactosemia, tirosinemia e hipotiroidismo (tres etiologías tratables de colestasis). En algunos países, se recomienda evaluar en todos los niños la deficiencia de A1AT, a través de los niveles séricos de A1AT o la presencia de inhibidor de proteasa (IP) ZZ o SZ genotipo en electroforesis. (13)

En caso de sospechar una infección, se debe obtener un hemocultivo, urocultivo, serología de TORCH, y serología para hepatitis A, B y C. (13)

Otras pruebas a considerar, según el contexto clínico, son: prueba de sudor, tripsinógeno inmunoreactivo o genotipo de CFTR en búsqueda de fibrosis quística; aminoácidos séricos, ácidos orgánicos urinarios y acilcarnitina, para enfermedades

metabólicas, incluyendo deficiencia de citrina y defectos en la oxidación de ácidos grasos.(8)

En caso de encontrar cualquier característica clínica que nos oriente a una enfermedad en específico, por ejemplo, vértebras en alas de mariposa, embriotoxon posterior, soplo cardiaco o cara triangular, podríamos omitir muchos estudios previamente mencionados, y buscar directamente síndrome de Alagille. Para lo cual es importante conocer las características clínicas de cada patología específicamente.(8)

El estudio de imagen inicial es el ultrasonido hepático y de vías biliares. Permittiéndonos identificar quiste de colédoco, datos sugerentes de atresia de vías biliares, ascitis, tamaño, posición y composición del parénquima hepático, así como características del bazo. Algunas características que nos sugieren atresia de vías biliares son: ausencia de vesícula biliar, signo del cordón triangular, radio del diámetro de la arteria hepática y la vena porta, flujo hepático subcapsular en caso de ser con Doppler, o heterotaxia y defectos de lateralidad. (1,2,8)

La gammagrafía hepatobiliar no está recomendada de rutina, pero puede ser útil en situaciones donde no tenemos disponibilidad de otras pruebas. Con una alta sensibilidad (83-100%) y especificidad moderada (33-80%) para el diagnóstico de atresia de vías biliares.(1)

La colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) tiene el fin de intubar el ducto biliar y pancreático vía el ámpula de Vater, inyectando material de contraste para visualizar el sistema ductal. La CPRE no está recomendada de rutina, pero tiene un buen rendimiento diagnóstico, logrando diagnosticar quiste de colédoco, anomalías del ducto biliar o colangitis esclerosante neonatal. Resulta de gran utilidad para pacientes menores de 30 días, en quienes la biopsia hepática es menos sensible, evitando cirugías innecesarias en pacientes con sospecha de AVB. (17–19)

La biopsia hepática está recomendada para la mayoría de pacientes con colestasis de origen desconocido, y es más sensible en niños de 6 semanas o mayores. Algunas características encontradas en la obstrucción biliar extrahepática son: ductos normales o disminuídos, proliferación e inflamación ductal o tapones biliares. (2) Por otro lado, en la colestasis de origen intrahepático encontraríamos: inflamación o fibrosis portal, transformación de células gigantes y desorden lobulillar (hepatitis neonatal idiopática), cirrosis (enfermedad gestacional aloimmune), necrosis hepatocelular, inclusiones virales o cambios que sugieran un desorden metabólico. (16)

La biopsia hepática percutánea continúa siendo una herramienta esencial de diagnóstico para evaluar la colestasis neonatal. En muchos estudios, el diagnóstico de AVB, ha sido realizado correctamente por hallazgos histológicos en biopsias. (20)

Sin embargo, la histología de AVB no es específica, se debe hacer énfasis en que existen otras causas de colestasis que pueden imitar la apariencia histológica de la AVB; por ejemplo la deficiencia de A1AT, colestasis asociada a nutrición parenteral, la resistencia multidroga a proteína 3 y la FQ. Además, las biopsias obtenidas antes de las 6 semanas puede ser indistinguible de la hepatitis neonatal. De modo que la biopsia hepática, es un estudio con una exactitud variable, que va del 60 al 95%. (19)

#### Evaluación genética emergente

El abordaje de los niños con colestasis que no tienen AVB y otras causas más frecuentes es complicado, ya que nos podemos enfrentar a algunos síndromes con baja prevalencia o que los fenotipos clínicos tienden a sobreponerse. Los paneles genéticos dirigidos, la secuenciación de nueva generación, la secuenciación completa del genoma, así como la bioinformática, son herramientas útiles en muchos centros y países, y han ayudado a identificar genes como: JAG1 y NOTCH2 (síndrome de Alagille), ATP8B1 (CIFP tipo 1), ABCB11 (CIFP tipo 2), ABCB2



(síndrome de *Dubin-Johnson*) y SLC25A13 (colestasis intrahepática neonatal o infantil causada por deficiencia de citrina), entre otras.(13)

Los paneles genéticos dirigidos, la secuenciación de nueva generación y la secuenciación completa del genoma tienen la capacidad de cribar grandes paneles de genes que causan colestasis; sin embargo este estudio muchas veces no es rentable. (13)

La secuenciación de nueva generación o secuenciación masiva paralela, puede ser particularmente útil para establecer un diagnóstico genético en ausencia de otros pruebas diagnósticas definitivas; confirmar el diagnóstico clínico, especialmente en lactantes con presentaciones raras o atípicas; disminuir potencialmente la necesidad de procedimientos invasivos como laparotomía o colangiografía intraoperatoria; permitir el inicio temprano del tratamiento, por ejemplo, en galactosemia y tirosinemia; identificar aquellos niños que el trasplante de hígado podría ser la única opción terapéutica a largo plazo; o bien, identificar a aquellos cuyas enfermedades podrían ser contraindicaciones para el trasplante de hígado, como la enfermedad mitocondrial y Niemann-Pick tipo C, permitiendo a las familias recibir asesoramiento genético. (13,21)

Cada vez es más importante destacar la utilidad de los estudios genéticos en el diagnóstico de colestasis neonatal. Existe evidencia al respecto, por ejemplo, en un estudio que utilizó un panel multi-genético que secuenció 996 exones de 61 genes relacionados a colestasis neonatal, 22% de 141 pacientes con colestasis recibieron un diagnóstico definitivo. En otro estudio de 51 niños con colestasis de etiología indefinida, el análisis de la secuenciación genética, resultó en diagnóstico molecular del 27% de los pacientes. En Japón, un estudio que incluyó 109 pacientes con colestasis neonatal, se hizo el diagnóstico molecular en 28 pacientes (26%), utilizando secuenciación de siguiente generación. (22–24)

Las pruebas genéticas, son estudios que, afortunadamente, cada vez se hacen más accesibles, ayudándonos a descartar causas más comunes y urgentes de detectar como AVB, malformaciones anatómicas, alteraciones endocrinológicas, FQ y galactosemia. (13)

### Manejo

El manejo inicial de la colestasis neonatal consiste en el reconocimiento de las enfermedades que responden a un tratamiento específico, lo cual es crucial para limitar el daño al hígado. Esto es especialmente importante en paciente con AVB, en donde la portoentero anastomosis de Kasai tiene mejores resultados a corto plazo, antes de los primeros 30 a 45 días de vida. Por el contrario, <20% logra un adecuado flujo biliar si esta cirugía se lleva a cabo entre los 90 a 120 días de vida. (1,8)

Las causas tratables del síndrome colestásico neonatal son las siguientes:

- En tirosinemia tipo 1 se utiliza la NTBC (2-(1-nitro-4-(trifluorometil)benzoilo) ciclohexano-1,3-diona o nitisinona), un fármaco que bloquea la 4 hidroxifenilpiruvato dioxigenasa y previene la acumulación de intermediarios tóxicos como la maleilacetoacético y ácido fumarilacetoacético en la tirosinemia hereditaria tipo 1, por lo que se debe iniciar lo más pronto posible.
- Para galactosemia, se debe evitar lactosa y galactosa; en en intolerancia hereditaria a la fructosa debemos suspender la fructosa, sacarosa y sorbitol.
- Hablando de CIFP 1, 2, y Alagille, es necesaria la interrupción quirúrgica de la circulación enterohepática por medio de derivación biliar externa parcial o exclusión ileal, disminuyendo el prurito y el avance de la fibrosis.
- Las infecciones se tratan con antibióticos o agentes antivirales.
- Ante un hipotiroidismo será necesario suplementar con hormona tiroidea.
- La colestasis en la FQ puede mejorar al tratar con enzimas pancreáticas.
- Para el quiste de colédoco es necesaria la coledocoenterostomía.

- En la colestasis asociada a nutrición parenteral, las emulsiones intravenosas de lípidos son útiles en el tratamiento, así como aumentar la nutrición enteral. (13)

-

La nutrición es otro punto importante a considerar durante el manejo de la colestasis neonatal, estos pacientes van a tener un requerimiento energético de entre 125 a 140%, será necesario utilizar fórmulas que contengan triglicéridos de cadena media (TCM), ya que estos serán mejor absorbidos a través del intestino delgado en la ausencia de ácidos biliares para formar micelas. Así mismo, no podemos olvidar la suplementación de ciertos micronutrientes como las vitaminas A, D, E y K, que son liposolubles. (8)

Los defectos en la síntesis de ácidos biliares, se pueden tratar con ácido ursodesoxicólico (UDCA), un medicamento aprobado para adultos, por la *Food and Drug Administration* (FDA), en Estados Unidos. Hasta el momento no hay algún tratamiento aprobado por la FDA para el tratamiento general de la colestasis neonatal. El UDCA mejora la colestasis al estimular los transportadores de lípidos biliares y bombas de exportación basolateral, reduciendo la toxicidad del ácido biliar. Además cuenta con efectos citoprotectores, antiinflamatorios y antifibróticos. Aun faltan estudios en niños, sin embargo parece ser un medicamento útil. (25)

Otros tratamientos útiles para el prurito son: rifampicina, secuestradores de ácidos biliares (colestiramina, colesevelam) con éxito variable, y maralixibat. También, el tratamiento con naltrexona puede mejorar el prurito, sugerido por algunas series y estudios aleatorios. (25,26)

El maralixibat, un medicamento que inhibe la absorción de ácidos biliares, está aprobado por la FDA para el tratamiento de prurito en pacientes con síndrome de Alagille. Éste no está disponible en México aún. (26)

## 4. Planteamiento del problema

El Instituto es un hospital de tercer nivel y referencia nacional, el conocer la epidemiología, fortalezas y áreas de oportunidad en el diagnóstico de los pacientes con colestasis, permitirá crear nuevas estrategias para el diagnóstico y tratamiento multidisciplinario.

En la actualidad han existido avances tanto en las técnicas diagnósticas como en las terapéuticas para la detección oportuna de las diferentes etiologías del síndrome colestásico neonatal prolongado, lo que tiene un impacto significativo en el diagnóstico y tratamiento oportuno de estos pacientes; logrando que haya un avance en el entendimiento fisiopatológico de este padecimiento, sin embargo, en nuestro país, por parte de los pediatras y médicos de primer contacto, aparentemente no ha habido un gran avance en el conocimiento de esta patología, ya que continúan enviando a los pacientes con colestasis de forma tardía y sin un abordaje diagnóstico. Por ello, es importante conocer el panorama actual de estos pacientes en nuestra Institución.

## 5. Pregunta de investigación

¿Cuál es el cambio etiológico del síndrome colestásico neonatal comparando dos décadas (2000 a 2010 y 2011 a 2021) en el Instituto Nacional de Pediatría?

## 6. Justificación

El presente estudio nos permitirá conocer y valorar si hay diferencias en los diagnósticos etiológicos y presentación clínica, en dos décadas, lo que ofrecerá información a los médicos generales y pediatras de primer contacto, con el fin de que puedan identificar tempranamente esta patología y adquieran conocimiento del cambio epidemiológico. Todo lo anterior, buscando la referencia oportuna de estos pacientes.

**7. Objetivo general:** Comparar el cambio etiológico del síndrome colestásico neonatal prolongado en dos décadas (2000 a 2010 y 2011 a 2021) en el Instituto Nacional de Pediatría.

Objetivos primarios:

- Describir edad y género de presentación más frecuente del síndrome colestásico neonatal en ambos periodos.
- Describir la presentación clínica y hallazgos de laboratorio de ambos periodos.
- Reportar hallazgos histopatológicos más frecuentes encontrados y comparar dos períodos.
- Comparar la etiología y datos demográficos de ambos periodos.

Objetivos secundarios:

- Describir la precisión diagnóstica a través del tiempo del síndrome colestásico neonatal prolongado, evaluando indirectamente la utilidad en 8 años de la tarjeta colorimétrica visual en la cartilla de vacunación, implementada a partir del 2013 a nivel nacional, para el diagnóstico oportuno.

## 8. Material y métodos

Diseño del estudio

Estudio comparativo, observacional, transversal y retrospectivo

Universo del Estudio

El INP es un hospital pediátrico de tercer nivel al sur de la Ciudad de México, que cubre un área de 11 entidades federativas y atiende a una población de 250.000 pacientes en promedio de manera anual.

**Población objetivo**

Pacientes con síndrome colestásico neonatal prolongado.

## **Población elegible**

Pacientes con síndrome colestásico neonatal prolongado atendidos en el servicio de Gastroenterología y Nutrición en el Instituto Nacional de Pediatría durante 2000 a 2021

### Criterios de inclusión

- Pacientes de ambos géneros con diagnóstico de síndrome de colestasis neonatal prolongada, realizado por el servicio de Gastroenterología del INP.
- Que cuente con un expediente completo con las variables a estudiar.

### Criterios de exclusión

- Ninguno

### Tamaño de la muestra

Se realizó una búsqueda en el archivo clínico del Instituto Nacional de Pediatría. Pacientes con diagnóstico de síndrome colestásico neonatal prolongado entre el periodo de enero 2000 a diciembre 2010 que habían sido reportados en una cohorte previa y se incluyeron todos los pacientes que cumplían con los criterios de inclusión, con diagnóstico de síndrome colestásico neonatal prolongado de enero 2011 a diciembre de 2021.

Después de tener los expedientes seleccionados, se revisaron cada uno de los expedientes y su diagnóstico etiológico, los datos clínicos, hallazgos en las pruebas de función hepática y resultado histopatológico de la biopsia hepática.

Es una muestra a conveniencia.

### Variables del estudio

| <b>Variable</b>            | <b>Definición</b>   | <b>Categoría</b>          | <b>Escala</b>  |
|----------------------------|---|---------------------------|--|
| <b>Género</b>              | Condición orgánica, masculina o femenina, de acuerdo con fenotipos (genitales externos)   | Cualitativa<br>Dicotómica | Femenino (1)<br><br>Masculino (2)  |
| <b>Edad al diagnóstico</b> | Tiempo que ha transcurrido desde el nacimiento del individuo hasta el diagnóstico del síndrome colestásico neonatal prolongado. | Cuantitativa<br>continua  | Meses  |
| <b>Etiología</b>           | Diagnóstico final en el expediente del síndrome colestásico neonatal prolongado.  | Cualitativa<br>Nominal    | 1. Hepatitis Neonatal<br>a) Infección por TORCH<br>b) Infección por bacterias<br>c) Hepatitis neonatal idiopática.<br>2. Alteraciones anatómicas de la vía biliar<br>a) Atresia de vías biliares |

|                       |   |                           |   |
|-----------------------|---|---------------------------|---|
|                       |   |                           | <ul style="list-style-type: none"> <li>b) Quiste de colédoco</li> <li>c) Síndrome de Alagille</li> </ul> <p>3. Enfermedades metabólicas</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a) Galactosemia</li> <li>b) Glucogenosis</li> <li>c) Tirosinemia</li> <li>d) Fructosemia</li> </ul> <p>4. Endocrinopatías</p> <p>5. Hepatitis autoinmune</p> <p>6. Colestasis intrafamiliar progresiva</p> <p>9. Causas genéticas</p> <p>10. Otras</p> |
| <b>Hepatomegalia</b>  | Hallazgo durante la exploración física en la primera valoración por Gastronomía.      | Cualitativa<br>Dicotómica | Presente (1)<br>Ausente (2)   |
| <b>Esplenomegalia</b> | Hallazgo durante la exploración física en la primera valoración por Gastro Nutrición. | Cualitativa<br>Dicotómica | Presente (1)<br>Ausente (2)   |



|                                     |  |                           |                             |
|-------------------------------------|--|---------------------------|-----------------------------|
| <b>Acolia</b>                       | Decoloración parcial o total de las heces referida por la madre.   | Cualitativa<br>Dicotómica | Presente (1)<br>Ausente (2) |
| <b>Coluria</b>                      | Orina de coloración oscura referida por la madre.  | Cualitativa<br>Dicotómica | Presente (1)<br>Ausente (2) |
| <b>Bilirrubina directa (BD)</b>     | Prueba hepática de excreción. Primeros niveles de bilirrubina directa referidos en el expediente clínico del sujeto estudiado.<br>Valores normales: menor de 0.8 mg/dl | Cuantitativa<br>Continua  | Mg/dl                       |
| <b>Fosfatasa alcalina (FA)</b>      | Prueba hepática de excreción. Primeros niveles de fosfatasa alcalina referidos en el expediente clínico del sujeto estudiado.<br>Valores normales: 140-470 U/L         | Cuantitativa<br>Continua  | U/L                         |
| <b>Gammaglutamil transpeptidasa</b> | Prueba hepática de excreción. Primeros   | Cuantitativa<br>Continua  | U/L                         |

|  |   |                          |                                 |
|--|---|--------------------------|---------------------------------|
| <b>(GGT)</b>                             | niveles de GGT referidos en el expediente clínico del sujeto estudiado.<br>Valores normales: menor de 225 U/L   |                          |                                 |
| <b>Aspartato amino transferasa (AST)</b> | Prueba hepática que refleja inflamación.<br>Primeros niveles de AST referidos en el expediente clínico del sujeto estudiado.<br>Valores normales:                               | Cuantitativa<br>Continua | mg/dl                           |
| <b>Alanina aminotransferasa (ALT)</b>    | Prueba hepática que refleja inflamación.<br>Primeros niveles de ALT referidos en el expediente clínico del sujeto estudiado.<br>Valores normales: <25 U/L niños y <22 U/L niñas | Cuantitativa<br>Continua | U/L                             |
| <b>Biopsia hepática</b>                  | El diagnóstico final en la biopsia  | Cualitativa<br>nominal   | 1.Hepatitis de células gigantes |

|                                     |  |                        |   |
|-------------------------------------|--|------------------------|---|
|                                     | hepática coincide con el diagnóstico establecido.  |                        | 2. Obstrucción biliar<br>3. Otros<br>4. Cirrosis<br>5. No tiene<br>6. Normal<br>7. Inespecífica |
| <b>Año de presentación</b>          | Se revisarán dos décadas del 2000 al 2010 y 2011 al 2021.  | Cualitativa dicotómica | 2000-2010 (1)<br>2011-2021 (2)  |
| <b>Tarjeta visual colorimétrica</b> | Tarjeta diseñada para identificar enfermedad de la vía biliar, útil durante el día 7 al 30 de vida. Reportada por médicos pediatras. | Cualitativa nominal    | 1. No se reporta<br>2. 1<br>3. 2<br>4. 3<br>5. 4<br>6. 5<br>7. 6<br>8. 7<br>9. 8                |

## 9. Análisis estadístico

En una primera fase se elaboró una base de datos en el programa excel, la cual posteriormente se analizó en el programa estadístico SPSS versión 25, donde se hizo el análisis de la información.

Por ser un estudio descriptivo, se analizó con estadística descriptiva, utilizando medidas de tendencia central y de dispersión como pruebas de normalidad para las variables cuantitativas (edad al diagnóstico, bilirrubina directa fosfatasa alcalina, GGT, AST, ALT y albúmina) Y para las variables cualitativas (género, etiología,

hepatomegalia, esplenomegalia, acolia, coluria, biopsia hepática, año de presentación, tarjeta visual colorimétrica) se describirán con porcentajes y tablas. Para realizar la comparación de las dos décadas de las variables se utilizó la X2.

## 10. Aspectos éticos

- El presente protocolo fue diseñado observando los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos establecido en las normas de la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial, adoptada por la 52ª Asamblea General Edimburgo, Escocia, octubre 2000.
- La realización de este protocolo la seguridad y el bienestar de los sujetos del estudio son lo más importante y prevalecerán sobre los intereses de la ciencia y la sociedad.
- Al publicar los resultados del protocolo, se preservará la exactitud de los datos y de los resultados obtenidos, la identidad de los pacientes solo se sabrá por los investigadores.
- Se iniciará hasta que se haya obtenido la aprobación por el grupo académico.
- Debido a que se utilizará datos del expediente clínico, se guardará confidencialidad sobre lo encontrado en los mismos

## 12. Cronograma de actividades

| Actividad                                | Mes    |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |
|--|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
|  | Ago 22 | Sep 22 | Oct 22 | Nov 22 | Dic 22 | Ene 23 | Feb 23 | Mar 23 | Abr 23 | May 23 | Jun 23 | Jul 23 | Ago 23 |
| Inicio de anteproyecto                   | x      |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |
| Primera revisión                         |        | x      |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |
| Corrección final                         |        |        | x      |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |
| Entrega al comité de investigación local |        |        |        | x      |        |        |        |        |        |        |        |        |        |

|  |  |  |  |  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
|--|--|--|--|--|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Revisión de expedientes y recolección de datos |  |  |  |  | x | x | x | x |   |   |   |   |   |
| Análisis de datos                              |  |  |  |  |   |   |   |   | x | x |   |   |   |
| Resultados preeliminares                       |  |  |  |  |   |   |   |   |   |   | x |   |   |
| Análisis de resultados y conclusiones          |  |  |  |  |   |   |   |   |   |   |   | x |   |
| Informe final                                  |  |  |  |  |   |   |   |   |   |   |   |   | x |
| Presentación en evento académicos              |  |  |  |  |   |   |   |   |   |   |   |   | x |

## 12. Resultados

Se revisaron 339 expedientes del 2011 al 2021, de los cuales solo 133 cumplieron con los criterios de inclusión.

Durante el período del 2011 al 2021 Se encontró mayor prevalencia de colestasis neonatal en el género masculino con un 52.3%, con una mediana de edad al inicio de la ictericia de 1 día (rango 1-90 días), edad al diagnóstico con mediana de 72 días (rango 1-394 días).

En la tabla 2 se presenta un comparativo respecto a las características de la población contra la población del 2000 al 2010, en donde se revisaron 123 expediente.

**Tabla 2: Comparativo, características de la población**

|                            | <b>2000 a</b> | <b>2011 a</b> | <b>X<sup>2</sup></b> |
|----------------------------|---------------|---------------|----------------------|
| <b>Variable</b>            | <b>2010</b>   | <b>2021</b>   |                      |
|                            | <b>N= 123</b> | <b>N= 133</b> |                      |
| <b>Masculino</b>           | 49.6%         | 52.3%         | 0.718                |
| <b>Femenino</b>            | 50.4%         | 47.7%         | 0.718                |
| <b>Edad al diagnóstico</b> | 71 días       | 85 días       |                      |

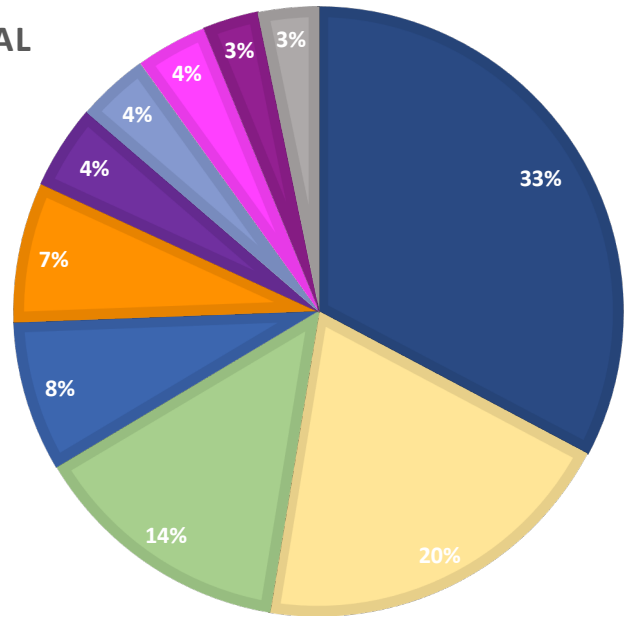
\*Se expresan medias, con la finalidad de comparar con el reporte previo

Por otro lado, de los 133 casos, se encontró que el 33.08% están vivos; el 43.6% de los pacientes se perdieron, de todos los que se perdieron el 38.18% de los casos se asume que fue secundario a la pandemia, ya que fue en el 2020 el año en el que dejaron de asistir a consultas médicas, el resto, 23.3%, falleció, con una edad media de 10 meses (rango 2-84 días).

Dentro de la etiología (gráfico 1), la AVB fue la causa más frecuente, con un 33%; seguido de los casos de colestasis multifactorial con un porcentaje del 19.7%; casos idiopáticos en el 14%; el 8% de los casos se asoció a Alagille; casos infecciosos en un 7.5%, los casos infecciosos encontrados fueron secundarios a CMV o sífilis; 4.5% de los casos se asociaron a hepatitis autoinmune; 3.8% de las causas fueron secundarias a deficiencia hormonal, un caso fue por hipotiroidismo y el resto displasia septoóptica; 3.8% fueron casos de PFIC; el 3% de los casos se asociaron a errores innatos del metabolismo, incluyendo galactosemia, acidemia glutárica tipo II y trastorno de la beta oxidación; otros diagnósticos aislados que se encontraron fueron síndrome de Aicardi-Goutières, un caso de cirrosis biliar primaria, un caso de Niemann Pick, un quiste de colédoco y un síndrome de artrogriposis, disfunción tubular renal y colestasis (ARC), cada uno ocupando un porcentaje de 0.8% respectivamente.

## ETIOLOGÍA DE COLESTASIS NEONATAL

- AVB
- Colestasis multifactorial
- Casos idiopáticos
- Alagille
- Casos infecciosos
- Hepatitis Autoinmune
- Deficiencia hormonal
- PFIC
- Errores innatos del Metabolismo
- Resto de causas



**Gráfico 1: Etiología de colestasis neonatal**

Las causas etiológicas reportadas previamente, en el estudio del 2000 al 2011 se reportan en la tabla 3, donde también se muestra la comparativa con respecto al estudio actual. En esta cohorte previa, las causas infecciosas que se encontraron fueron: hepatitis neonatal por citomegalovirus, hepatitis neonatal por virus Herpés, hepatitis neonatal por parvovirus 19 y hepatitis neonatal por bacterias; y otras causas no especificadas ocuparon el 12.2%. En el estudio actual solo se reportan causas infecciosas debido a CMV y sífilis.

No contamos con el parámetro de comparación del otro estudio en relación a la distribución normal de las variables que justifique su registro con medias y desviación estándar. En este estudio se utilizaron medias y desviaciones estándar con el fin de contrastarlas con el estudio previo, sin embargo estamos conscientes que no hay distribución normal.

**Tabla 3: comparativo de la etiología**

| <b>Etiología</b>  | <b>2000 a 2010</b> | <b>2011 a 2021</b> | <b>P</b> |
|-------------------|--------------------|--------------------|----------|
|                   | <b>N= 123 (%)</b>  | <b>N= 133 (%)</b>  |          |
| Casos Idiopáticos | 41%                | 14%                | <0.001*  |
| AVB               | 29%                | 33%                | .060     |
| Alagille          | 7.4%               | 8%                 | 0.764    |
| Causas            | 7.3%               | 7.5%               | >0.999   |
| Infeciosas        |                    |                    |          |
| Quíste de         | 2.4%               | 0.8%               | 0.560    |
| colédoco          |                    |                    |          |
| Galactosemia      | 0.8%               | 0.8%               | >0.999   |
| Síndrome          | 0%                 | 20%                | <0.001*  |
| colestásico       |                    |                    |          |
| multifactorial    |                    |                    |          |
| Otras             | 8.1%               | 16%                | 0.92     |

Las características clínicas, bioquímicas e histológicas encontradas se reportan en las la tabla 4; en donde también se hace un comparativo con la década previa. Obteniendo una significancia estadística en las diferencias entre hepatomegalia, coluria, acolia e hipocolia y fiebre al diagnóstico. También, se obtuvo significancia estadística con las diferencias histológicas entre: hepatitis de células gigantes, obstrucción biliar, datos inespecíficos y disminución de cirrosis. Cabe mencionar que las variables histológicas son independientes, por lo que no suman un porcentaje acumulativo del 100%. No fue posible obtener la significancia estadística de las variables cuantitativas continuas, ya que no contamos con los valores de la década previa (2000-2010).

Se utilizó la prueba de Kolmogorov-Smirnov para evaluar la normalidad, teniendo que únicamente la albumina resultó no significativa, por lo que si tiene distribución normal, y el resto no.



**Tabla 3: Características clínicas, bioquímicas e histológicas**

| <b>CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, BIOQUÍMICAS E HISTOLÓGICAS</b> |                                   |                                   |                      |
|---|-----------------------------------|-----------------------------------|----------------------|
| <b>Características clínicas</b>                             | <b>2000 a 2010<br/>N= 123 (%)</b> | <b>2011 a 2021<br/>N= 133 (%)</b> | <b>X<sup>2</sup></b> |
| Hepatomegalia   | 89%                               | 59%                               | <0.001*              |
| Esplenomegalia  | 41%                               | 31%                               | 0.101                |
| Coluria   | 53%                               | 29%                               | <0.001*              |
| Acolia/hipocolia  | 59%                               | 32%                               | <0.001*              |
| No comentan acolia o coluria                                | No reportado                      | 6%                                | -                    |
| Fiebre al diagnóstico                                       | 13%                               | 0                                 | <0.001*              |
| <b>Características bioquímicas</b>                          | <b>2000 a 2010<br/>N= 123 (%)</b> | <b>2011 a 2021<br/>N= 133 (%)</b> | <b>X<sup>2</sup></b> |
| Bilirrubina directa   | 7.6 mg/dl (DE 4.5)                | 6.76 mg/dl (DE 3.7)               | -                    |
| AST   | 273 U/L (DE 253)                  | 287 U/L (DE 210.75)               | -                    |
| ALT   | 183 U/L (DE 114)                  | 178.66 U/L (DE 126.70)            | -                    |
| GGT   | 346 U/L (DE 299)                  | 291.48 U/L (DE 405.41)            | -                    |
| FA  | 615 U/L (DE 403)                  | 631.86 (DE 447.16)                | -                    |
| Albumina  | No se evaluó                      | 3.6 g/dl (DE 2.66)                | -                    |
| <b>Histología</b>   | <b>2000 a 2010<br/>N= 123 (%)</b> | <b>2011 a 2021<br/>N= 133 (%)</b> | <b>X<sup>2</sup></b> |
| Hepatitis de células gigantes                               | 52%                               | 33%                               | 0.003*               |
| Obstrucción biliar  | 27%                               | 49%                               | <0.001*              |

|                        |              |      |         |
|------------------------|--------------|------|---------|
| Inespecíficas/ otros   | 13%          | 5%   | 0.001*  |
| Fibrosis               | No reportado | 15%  | -       |
| Cirrosis               | 13%          | 9.8% | <0.001* |
| Escasos conductos      | No reportado | 3%   | -       |
| Hepatitis de interfase | No reportado | 4%   | -       |
| No realizado           | No reportado | 19%  | -       |

Por último, se evaluó el uso de la cartilla colorimétrica neonatal, encontrando que, a partir del 2013, en el 50.8% de los casos no se reporta, únicamente se reporto como anormal (colorimetría del 1 al 3) en el 8.3% de los casos. Lo cual no es esperado ante el diagnóstico de AVB, que ocupa el 26% de los casos desde el 2013.

### 13. Discusión

En el presente estudio se encontró mayor prevalencia del síndrome colestásico neonatal en el género masculino, a nivel mundial se reporta predominio de género femenino, ya que en las niñas se encuentra mayormente la principal etiología de este síndrome, que es AVB. (1,2, 3, 6)

Nuestro estudio respalda lo reportado a nivel mundial, siendo la atresia de vías biliares la causa más común de colestasis neonatal. Según la epidemiología descrita en nuestro centro, del 2011 al 2021 el porcentaje de casos idiopáticos disminuyó significativamente, lo que también se ha reportado en otras partes del mundo. Además, gracias al avance de las técnicas moleculares se pudieron identificar diferentes causas como el ARC y el síndrome de Aicardi-Goutières. (4, 5, 18) Sin embargo, la edad de detección no se modificó, por el contrario empeoro, ya que en la cohorte previa, la edad promedio de detección fue de 71 días, y en la década reciente fue de 85 días. En muchos casos se retraso el diagnóstico asociado a que los médicos de primer contacto consideraban que se trataba de una ictericia fisiológica, indicando baños de sol, los cuales, hoy en día, sabemos que están en desuso por su poca evidencia. (33) Al comparar la edad del diagnóstico entre las dos décadas, no se

pudo obtener una significancia estadísticamente significativa debido a la falta de datos disponibles del 2000 al 2010 meses, sin embargo, la diferencia es clara, y no solo no hemos logrado disminuir la edad al diagnóstico, sino que se aumento. En países como Canadá y Estados Unidos se reporta una edad promedio al diagnóstico de AVB de 55 días y 61 días respectivamente, en éste último, se reporta que no ha habido cambios en la edad al diagnóstico en los últimos 15 años. (9, 32)

En la epidemiología previa de nuestro centro no se describía la colestasis multifactorial, obteniendo significancia estadística entre las dos décadas. El aumento de la colestasis multifactorial puede explicarse por el aumento de la tasa de prematuridad y supervivencia de los recién nacidos. Por otro lado, el diagnóstico de colestasis multifactorial o transitoria es de exclusión y las guías actuales no abordan este problema. Sería importante definir hasta qué punto debemos investigar a estos pacientes en busca de entidades subyacentes.(4)

Llama la atención, que en la última década no se encontraron casos de colestasis asociados a bacterias como en la cohorte previa, lo asociamos a mayor comprensión de la microbiología y a que las prácticas de higiene han mejorado, lo que ha llevado a una disminución en la incidencia de ciertas infecciones bacterianas.

Hablando de la histología, la diferencia entre las dos décadas, respecto a la proporción de hepatitis de células gigantes y datos histológicos inespecíficos la asociamos con la disminución de hepatitis idiopática. Por otro lado, la baja en el reporte de cirrosis contrasta con que la edad al diagnóstico fue mayor, aunque sí es un dato alentador. La significancia estadística respecto al aumento de porcentaje encontrado en la obstrucción biliar se podría explicar por el aumento de la colestasis multifactorial, la cual llega a presentarse histológicamente con obstrucción biliar y presentar signos de inflamación y daño en los conductos biliares, estos hallazgos pueden ser resultado de infecciones inespecíficas, por la falta de estimulación de la vesícula biliar secundario al ayuno prolongado, hipotensión que

causa isquemia hepática, lesiones e inflamación intestinal, medicamentos y nutrición parenteral. (18)

Por último, nuestro estudio, sugiere que la cartilla colorimétrica no ha cumplido los objetivos deseados en nuestro país, además parecería que se usa poco con los médicos de primer contacto. El éxito de este programa en otros países se ha basado en suficiente personal que capacita a los padres sobre el uso y la identificación de las heces en la TCV, comunicación telefónica durante 24 horas ante un caso sospechoso de AVB y amplia cobertura de la TCV. Es evidente que la utilización de la TCV en otros países ha sido de utilidad y a casi 20 años de su incorporación se ha logrado el impacto buscado, disminuyendo el número de días hasta el diagnóstico y la cirugía en los niños con AVB. (34-37)

#### 14. Conclusiones

La colestasis neonatal representa una amenaza seria con elevadas tasas de mortalidad y morbilidad. Reconocerla a tiempo es esencial para mejorar las tasas de supervivencia, sin embargo, aún persisten significativos retrasos en el diagnóstico debido a la falta de familiarización entre los profesionales de la salud. Es crucial evaluar y asegurar el conocimiento respecto a la colestasis neonatal en los médicos de primer contacto, sobre todo, médicos generales y familiares.

La prevalencia de casos idiopáticos ha disminuido gracias a los avances diagnósticos, se espera sean casi nulos en el futuro. También nuestros hallazgos indican que la colestasis multifactorial juega un papel crucial en esta entidad, lo que demanda una definición más precisa del enfoque diagnóstico, terapéutico y establecer mejores pautas para su prevención.

Lamentablemente, la cartilla colorimétrica, una herramienta tradicional, ha demostrado ser ineficiente en nuestro país. Es imperativo mejorar la educación en su uso, asegurarse que los médicos de primer contacto la conozcan y la utilicen,

explicando desde la primer visita su uso a los padres, o bien, buscar otras opciones de tamizaje más efectivas.

## 15. Referencias

1. Zárate- Mondragón FE, Casas-Guzik L, Ayala- Germán AG. Síndrome colestásico. *Acta Pediatr Méx* 2021; 42 (5): 260-7.
2. Fawaz R, Baumann U, Ekong U, Fischler B, Hadzic N, Mack CL, et al. 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. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017;64(1):154–68.
3. Lauer BJ, Spector ND. Hyperbilirrubinemia in the newborn. *Pediatr Rev.* 2011; 32(8):341-9.
4. Santos-Silva E, Almeida A, Frutuoso S, Martins E, Valente MJ, Santos-Silva A, et al. Neonatal cholestasis over time: changes in epidemiology and outcome in a cohort of 154 patients from a portuguese tertiary center. *Front Pediatr.* 2020; 8:351.
5. 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. *Front Pediatr.* 2014; 2:65.
6. Lee WS, Chai PF, Boey CM, Looi LM. Aetiology and outcome of neonatal cholestasis in Malaysia. *Singapore Med J.* 2010; 51(5):434-9.
7. Schreiber RA, Barker CC, Roberts EA, Martin SR, Alvarez F, Smith L, et al. Biliary atresia: the Canadian experience. *J Pediatr.* 2007; 151(6):659-65
8. Molina-Rosales A, Zárate-Mondragon FE, Toro-Monjaraz E. Experiencia de 10 años de síndrome colestasico neonatal prolongado en el Instituto Nacional de Pediatría. [Tesis de postgrado]. México: UNAM; 2014.
9. Schreiber RA, Butler A. Screening for biliary atresia: it's in the cards. *Can Fam Physician.* 2017; 63(6):424-425.

10. Lin YC, Chang MH, Liao SF, Wu JF, Ni YH, Tiao MM, et al. Decreasing rate of biliary atresia in Taiwan: a survey, 2004-2009. *Pediatrics*. 2011; 128(3):e530-6.
11. Mahmud S, Gulshan J, Parvez M, Tasneem F, Ahmed SS. Etiology and outcome of neonatal cholestasis: an experience in a tertiary center of Bangladesh. *Egyptian Liver Journal*. 2022; 12(1).
12. Balistreri WF. Neonatal cholestasis. *J Pediatr*. 1985; 106(2):171-84.
13. Balistreri WF, Bezerra JA. Whatever happened to "neonatal hepatitis"? *Clin Liver Dis*. 2006;10(1):27-53
14. Pandita A, Gupta V, Gupta G. Neonatal Cholestasis: A Pandora's Box. *Clin Med Insights Pediatr*. 2018;12: 1–6
15. Gottesman LE, del Vecchio MT, Aronoff SC. Etiologies of conjugated hyperbilirubinemia in infancy: A systematic review of 1692 subjects. *BMC Pediatr*. 2015; 15(1).
16. Venigalla S, Gourley GR. Neonatal cholestasis. *Semin Perinatol*. 2004; 28(5):348-55.
17. Padda MS, Sanchez M, Akhtar AJ, Boyer JL. Drug-induced cholestasis. *Hepatology*. 2011;53(4):1377-87.
18. Feldman AG, Sokol RJ. Neonatal cholestasis: emerging molecular diagnostics and potential novel therapeutics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019; 16(6):346-360.
19. Liu LY, Wang XH, Lu Y, Zhu QR, Wang JS. Association of variants of ABCB11 with transient neonatal cholestasis. *Pediatr Int*. 2013; 55(2):138-44.
20. Brumbaugh D, Mack C. Conjugated hyperbilirubinemia in children. *Pediatr Rev*. 2012; 33(7):291-302.
21. Venigalla S, Gourley GR. Neonatal cholestasis. *Semin Perinatol*. 2004; 28(5):348-55.
22. Reyes-Cerecedo A, Flores-Calderón J, Villasis-Keever M, Chávez-Barrera JA, Delgado-González EE. Colorimetric card use for early detection visual biliary atresia. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2018; 75(3):160–5.

23. Napolitano M, Franchi-Abella S, Damasio BM, Augdal TA, Avni FE, Bruno C, et al. Practical approach for the diagnosis of biliary atresia on imaging, part 2: magnetic resonance cholecystopancreatography, hepatobiliary scintigraphy, percutaneous cholecysto-cholangiography, endoscopic retrograde cholangiopancreatography, percutaneous liver biopsy, risk scores and decisional flowchart. *Pediatr Radiol.* 2021; 51(8):1545–54.
24. Negm AA, Petersen C, Markowski A, Luettig B, Ringe KI, Lankisch TO, et al. The Role of Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography in the Diagnosis of Biliary Atresia: 14 Years' Experience. *European Journal of Pediatric Surgery.* 2018; 28(3):261–7.
25. Petersen C, Meier PN, Schneider A, Turowski C, Pfister ED, Manns MP, et al. Endoscopic retrograde cholangiopancreaticography prior to explorative laparotomy avoids unnecessary surgery in patients suspected for biliary atresia. *J Hepatol.* 2009; 51(6):1055–60.
26. Herbst SM, Schirmer S, Posovszky C, Jochum F, Rödl T, Schroeder JA, et al. Taking the next step forward - Diagnosing inherited infantile cholestatic disorders with next generation sequencing. *Mol Cell Probes.* 2015; 29(5):291–8.
27. Wang NL, Lu YL, Zhang P, Zhang MH, Gong JY, Lu Y, et al. A specially designed multi-gene panel facilitates genetic diagnosis in children with intrahepatic cholestasis: Simultaneous test of known large insertions/deletions. *PLoS One.* 2016; 11(10).
28. Matte U, Mourya R, Miethke A, Liu C, Kauffmann G, Moyer K, et al. Analysis of gene mutations in children with cholestasis of undefined etiology. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2010; 51(4):488–93.
29. Togawa T, Sugiura T, Ito K, Endo T, Aoyama K, Ohashi K, et al. molecular genetic dissection and neonatal/infantile intrahepatic cholestasis using targeted next-generation sequencing. *Journal of Pediatrics.* 2016; 171:171-177

30. Zellos A, Roy A, Schwarz KB. Use of oral naltrexone for severe pruritus due to cholestatic liver disease in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2010; 51(6):787–9.
31. Mansour-Ghanaei F, Taheri A, Froutan H, Ghofrani H, Nasiri-Toosi M, Bagherzadeh AH, et al. Effect of oral naltrexone on pruritus in cholestatic patients. *World J Gastroenterol.* 2006; 12(7):1125-8
32. Hopkins PC, Yazigi, N, Nylund CM. Incidence of biliary atresia and timing of hepatoportoenterostomy in th United States. *J. Pediatr.* 187, 253–257 (2017).
33. Horn D, Ehret D, Gautham KS, Soll R. Sunlight for the prevention and treatment of hyperbilirubinemia in term and late preterm neonates. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021 Jul 6;7(7):CD013277.
34. Sundaram SS, Mack CL, Feldman AG, Sokol RJ. Biliary atresia: Indications and timing of liver transplantation and optimization of pretransplant care. *Liver Transpl.* 2017 Jan;23(1):96-109.
35. Tseng JJ, Lai MS, Lin MC, Fu YC. Stool color card screening for biliary atresia. *Pediatrics.* 2011 Nov;128(5):e1209-15.
36. Matsui A, Dodoriki M. Screening for biliary atresia. *Lancet.* 1995;345(8958):1181
37. Lien TH, Chang MH, Wu JF, et al. Effects of the infant stool color card screening program on 5-year outcome of biliary atresia in Taiwan. *Hepatology.* 2011;53(1):202–208