



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

Caracterización y seguimiento a 2 años de
neonatos con Síndrome colestásico.

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN:

PEDIATRÍA

P R E S E N T A:

Dra. Ariadna Jatzibe González Chaix



DIRECTOR DE TESIS:

Dra. María Esther Santillán Orgas

Médica adscrita del Departamento de Neonatología

TUTOR METODOLÓGICO:

D. en C. Alejandra Hernández Roque

Adscrita al Departamento de Psiquiatría
y Medicina del Adolescente



CIUDAD DE MÉXICO

FEBRERO 2025



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.

HOJA DE FIRMAS



DIRECTOR DE TESIS

Dra. María Esther Santillán Orgas

Médica adscrita del Departamento de Neonatología



TUTOR METODOLÓGICO

D. en C. Alejandra Hernández Roque

Adscrita al Departamento de Psiquiatría y Medicina del Adolescente

*Papá, gracias por tu apoyo incondicional
y por siempre creer en mí.*

*Mamá, gracias tus palabras de aliento y tu amor inagotable que
ha sido mi mayor fortaleza.*

*Johaly, gracias por ser mi compañera incondicional
y mi mejor amiga.*

*Antonio, tu amor, paciencia y comprensión han sido
fundamentales para esta etapa de mi vida.*

*Los amo. Gracias por estar a mi lado en cada paso del camino
y por darme la fuerza necesaria para alcanzar este sueño.*

ÍNDICE

Marco teórico	1
Antecedentes generales	1
Antecedentes específicos	4
Planteamiento del problema	17
Justificación	18
Objetivos	19
Objetivo general	19
Objetivos específicos	19
Métodos	20
Diseño del estudio.	20
Población.	20
Lugar.	20
Período de estudio.	20
Tipo de muestreo.	20
Criterios de selección:	20
Criterios de exclusión:	20
Plan de análisis estadístico	21
Descripción de variables	21
Variables de estudio:	21
Operacionalización de las variables	21
Consideraciones éticas	27
Resultados del estudio	28
1) Hospitalizaciones en UCIN del 2019 al 2022	28
2) Identificación de pacientes con síndrome colestásico neonatal	30
3) Caracterización de los pacientes con diagnóstico de síndrome colestásico	31
4) Etiología del síndrome colestásico neonatal	40
5) Seguimiento en consulta externa	41
Discusión	44
Conclusiones	47
Cronograma de actividades	48
Limitaciones del estudio	49
Referencias bibliográficas	50

Marco teórico

Antecedentes generales

En los primeros cinco días de vida extrauterina, más del 30% de recién nacidos de término, es decir mayores a 37 semanas de gestación, presentan algún tipo de ictericia (1). La presencia de ictericia puede ser secundaria a diversas causas, desde situaciones fisiológicas hasta enfermedades graves por lo que es indispensable determinar si la ictericia es secundaria a una hiperbilirrubinemia no conjugada o conjugada.

Metabolismo.

La bilirrubina es resultado del catabolismo del grupo hemo, principalmente en la hemoglobina del eritrocito, la cual también puede encontrarse en los citocromos y mioglobina (1,2). El grupo hemo se metaboliza en biliverdina, que luego se reduce a bilirrubina indirecta (no conjugada) a través de la acción de la enzima biliverdina reductasa en las células del sistema reticuloendotelial. La bilirrubina indirecta no es soluble en agua, se une a la albúmina en el plasma para transportarse desde los tejidos periféricos hasta el hígado. En el citoplasma de los hepatocitos, la bilirrubina indirecta se conjuga mediante la acción de la enzima glucuroniltransferasa difosfato 1A1 (UGT1A1), convirtiéndose en bilirrubina directa (conjugada). Este proceso de conjugación vuelve a la bilirrubina más polar y soluble en el plasma. La bilis es 97 % agua y contiene sustancias producidas por el hígado y las vías biliares; para llevar a cabo la secreción de la bilirrubina es necesaria la secreción de ácidos biliares (AB), tanto en el polo biliar como en el canalicular, esta secreción activa está asegurada por un transportador específico: ABCB11 o bomba exportadora de sal biliar (BSEP). Los AB conjugados, posterior a su acción intestinal y la desconjugación bacteriana, se reabsorben en el íleon terminal a través de transportadores enterocíticos a la entrada en el enterocito y vía portal como se observa en la Figura 1 (2).

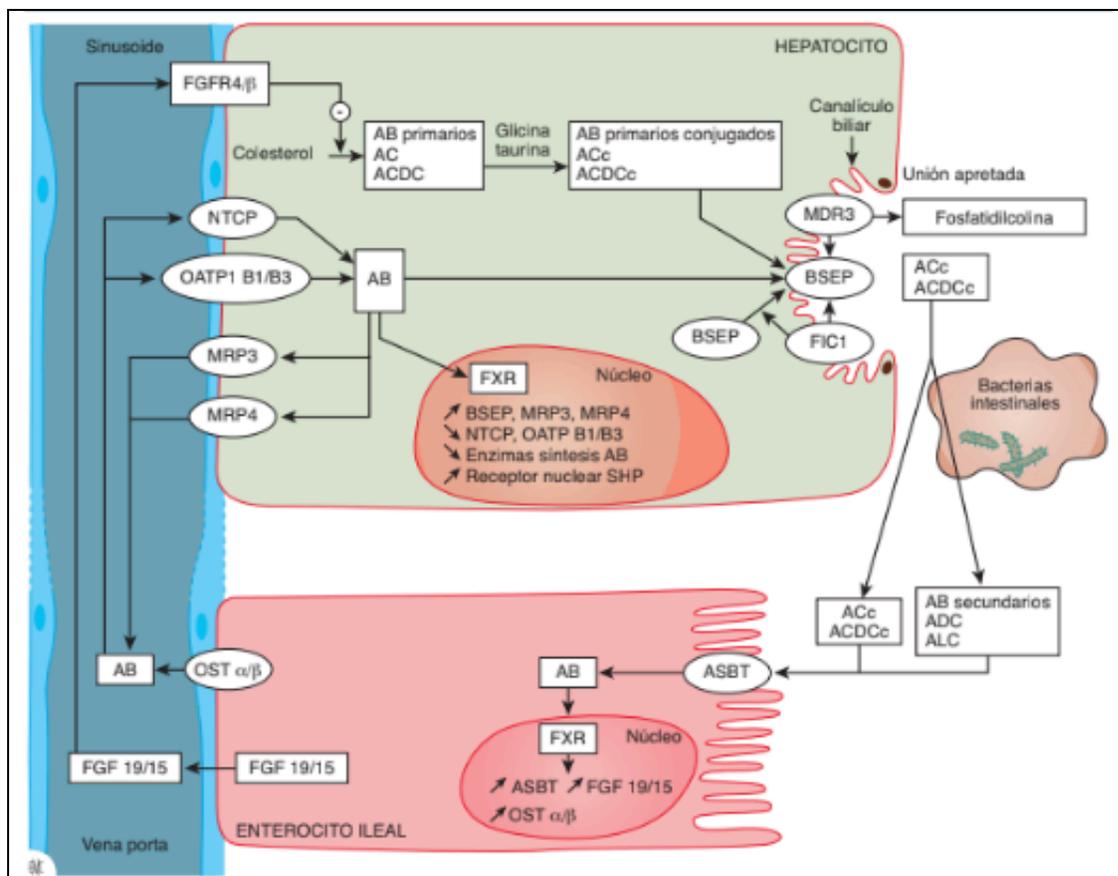


Figura 1. Esquema del metabolismo de los ácidos biliares.

Fuente: Pariente A. Hiperbilirrubinemias y colestasis genéticas. EMC-Tratado de medicina. 2020;24 (3):1-6. Descripción: Los AB se sintetizan a partir del colesterol para producir ácidos biliares primarios (ABP), después de su conjugación son transportados en la luz del canalículo biliar. Las bacterias intestinales transforman los ABP en AB secundarios y son absorbidos por los enterocitos ileales desde el borde en cepillo y luego son excretados en la sangre portal. Los AB son reabsorbidos en los hepatocitos y luego son secretados en el polo canalicular con AB recién sintetizados.

La toxicidad a nivel neurológico causado por la bilirrubina involucra cascadas complejas de eventos tanto moleculares como celulares, que generan efectos en las neuronas, membranas celulares, mitocondriales, y en el retículo endoplásmico. La consecuencia de estas cascadas se traduce en la falla para producir energía mitocondrial y toxicidad por estimulación de los receptores de glutamato y un aumento de los niveles de calcio intracelular que finalmente llevan a necrosis y apoptosis, así como el estímulo de cascadas proinflamatorias que generan anomalías y detención del ciclo celular (3).

La bilirrubina posee dos extremos uno hidrofílico y uno hidrofóbico, por lo que tiene la característica de ser anfipática. Así mismo, tiene la longitud suficiente para que cada extremo exprese su solubilidad. El extremo que es hidrofóbico presenta gran afinidad por lípidos de membrana, por lo cuando la bilirrubina se une a la membrana, se generan alteraciones moleculares de fosfolípidos e inhibición de ATPasas, entre otros eventos adversos. Por lo tanto, la unión de la bilirrubina a la membrana genera inhibición de distintos sistemas enzimáticos e incluso de la síntesis de ácido ribonucleico, proteínas y carbohidratos en el sistema nervioso central, contribuyendo al daño celular (3).

La elevación de la bilirrubina indirecta puede tener consecuencias clínicas significativas que van desde la ictericia secundaria la deposición de bilirrubina en piel y mucosas, hasta casos graves donde la bilirrubina indirecta atraviesa la barrera hematoencefálica y causa daño neuronal, dando lugar a la encefalopatía hiperbilirrubinémica. Se ha descrito que los valores séricos de bilirrubina mayores a 20 mg/dl incrementan el riesgo de daño a nivel neurológico en los recién nacidos de término, sin embargo, en el caso de los recién nacidos pretérmino se ha descrito que con cifras menores pueden presentar secuelas severas, sobretodo si existen factores de riesgo como acidosis, hipoxia, hemólisis, sepsis, entre otros. A nivel celular, en la neurona la bilirrubina interfiere con el gradiente de protones y en procesos mitocondriales de tipo oxidativo, que conducen a necrosis y apoptosis neuronal. La disfunción neurológica inducida por bilirrubina puede dejar como secuela desde una hipoacusia de tipo neurosensorial a otras más graves, como el retraso global en el neurodesarrollo, hipoacusia profunda, entre otras(4). Durante los primeros días de vida, las características clínicas de una

encefalopatía por hiperbilirrubinemia puede manifestarse con signos diversos como la presencia de dificultad para la alimentarse, aumento en la irritabilidad, presencia de convulsiones, ojos en sol poniente, fiebre, o incluso alteraciones como hipertoniía/ hipotoniía u opistótonos, llanto agudo, y finalmente coma (4).

La elevación de la bilirrubina directa puede presentarse clínicamente como coluria, acolia y en ocasiones prurito, mientras que secundario a la falta (por disminución o inexistencia) sales biliares a nivel intestinal puede presentarse esteatorrea y a su vez por la falta de reabsorción de grasas, vitaminas y algunos minerales, se generan cuadros de déficit, y clínicamente como xantomas y xantelasmas. Por otra parte, la hiperbilirrubinemia directa puede estar acompañada de daño celular hepático, inflamación y estrés oxidativo en el hígado, mientras que la presencia de ascitis y encefalopatía hepática puede aparecer en fases crónicas de la enfermedad (5).

Antecedentes específicos

La hiperbilirrubinemia secundaria a una elevación de la bilirrubina conjugada (bilirrubina directa) es llamada colestasis o síndrome colestásico (1).

El Síndrome colestásico neonatal refleja la reducción o cese del flujo biliar normal (1). Se define como el hallazgo de niveles de bilirrubina conjugada o directa mayor de 1 mg/dl ó >10% del total (6) y es la representación clínica de diferentes entidades como infecciones, enfermedades genéticas, metabólicas, estructurales como la atresia de vías biliares, o bien de causas desconocidas (7). La incidencia estimada del Síndrome colestásico neonatal es de 1:2,500 recién nacidos vivos, siendo mayor en prematuros (8).

En el neonato existe una mayor predisposición para desarrollar colestasis, lo cual se acentúa notablemente en los casos de prematuridad. El hígado neonatal, al encontrarse en un estado inmaduro, genera ácidos biliares atípicos, esto sucede a través de vías alternativas por lo que los valores de AB son potencialmente mayores que las

detectadas en niños de mayor edad, y presenta una susceptibilidad incrementada a las agresiones tanto metabólicas como infecciosas que a su vez alteran los mecanismos de transformación intracelular, transporte y recirculación de AB (7).

Dentro de las causas de Síndrome colestásico neonatal se han descrito las siguientes:

Causas genético-metabólicas.

Deficiencia de alfa-1-antitripsina

Afecta a 1 de cada 2,000 recién nacidos vivos y es la causa genética más común de enfermedad hepática. Este trastorno autosómico dominante es resultado de la sustitución de un aminoácido en la proteína A1AT. Histológicamente, se observan glóbulos eosinofílicos en los hepatocitos, que son positivos a la aplicación de ácido periódico de Schiff y resistentes a la diastasa. El tratamiento consiste principalmente en medidas de soporte, con suplementos como vitaminas liposolubles y triglicéridos de cadena media (1).

Síndrome de Alagille

Es la forma más frecuente de colestasis intrahepática familiar y es una enfermedad sistémica de tipo autosómica dominante, causada por defectos en la vía de señalización del receptor Notch, por haploinsuficiencia del gen JAGGED1 (JAG1) sobre el brazo corto del cromosoma 20.. Aproximadamente ocurre en 1 de 30,000 nacidos vivos, el diagnóstico se apoya en cinco anomalías principales: colestasis secundaria a ausencia o alteración de conductos biliares (disminución del número de conductos biliares en relación al número de espacios porta en una biopsia hepática), presencia de cardiopatía congénita (principalmente estenosis pulmonar), anomalías a nivel esquelético como las vértebras en alas de mariposa, alteraciones de tipo ocular principalmente embriotoxon posterior y un fenotipo facial caracterizado por frente prominente, ojos hundidos con hipertelorismo, nariz en silla de montar y mentón puntiagudo.

Colestasis intrahepáticas familiares

La colestasis intrahepática familiar progresiva de tipo 1, conocida como enfermedad de Byler, se debe a la deficiencia autosómica recesiva de la proteína FIC-1, codificada por el gen ATP8B1 expresada en intestino e hígado. La alteración en esta proteína genera que la membrana canalicular sea vulnerable a los AB, dificultando los funcionamientos y provocando una acumulación de ácidos biliares a nivel hepático. La presentación característica de esta entidad se presenta en las primeras semanas de vida con prurito y diarrea de aparición temprana e instauración rápida. A nivel químico se observa un aumento de la bilirrubina y de ácidos biliares plasmáticos con GGT dentro de parámetros normales(5). El tratamiento incluye ácido ursodeoxicólico y derivación biliar externa, requiriendo un trasplante hepático a menudo (2). Por su parte, la colestasis intrahepática familiar progresiva de tipo 2 es la forma más común de las colestasis intrahepáticas familiares y se debe a un déficit grave de la proteína BSEP codificada por el gen ABCB11. La presentación clínica es similar a la PFIC-1 pero sin manifestaciones extrahepáticas y con un inicio más tardío pero mayor riesgo de cáncer hepático (2). Existen otros tipos de colestasis intrahepática familiar progresiva, de los cuales el tipo 3 se debe a la ausencia de una proteína canalicular MDR3 que transporta fosfolípidos desde la cara interna a la externa de la membrana. En la clínica la colestasis se genera en los primeros meses de vida o hasta la adolescencia y se espera que evolucione hacia cirrosis biliar, aumentando riesgo de cáncer hepático (2). En el caso del tipo 4, es causado por la deficiencia de claudina por el gen TJP2 que genera una proteína que sella el canalículo por lo que su ausencia genera un reflujo de la bilis hacia el hepatocito y por lo tanto colestasis grave que se presenta desde el nacimiento y progresa a cirrosis y aumento de riesgo de cáncer hepático (2). En cuanto al tipo 5, se genera por mutaciones de NR1H4, que codifica una proteína llamada FXR, que actúa como receptor nuclear y factor de transcripción y cuyos ligandos naturales son los AB. El cuadro clínico está caracterizado por colestasis es grave, de inicio en la etapa neonatal, que se asocia coagulopatias por déficit de vitamina K, y es resistente a su administración. Bioquímicamente se presenta con niveles de GGT normal y un aumento de alfafetoproteína, que lleva de forma rápida a la insuficiencia hepática fulminante (2).

Déficit de síntesis de ácidos biliares primarios

Se presenta clásicamente como ictericia neonatal sin prurito, con niveles de GGT normal y AB normales o bajos, así como diarrea, deficiencia de vitaminas, y evoluciona a cirrosis y muerte si no se otorga manejo oportuno que se basa en la administración de ácido ursodeoxicólico de por vida. El diagnóstico se realiza con espectrometría de masas de los ácidos biliares en la orina y con demostración genética de mutaciones en genes que codifican proteínas par síntesis de AB (1,2).

Fibrosis Quística

Aunque la fibrosis quística afecta a 1 de cada 2,500 recién nacidos vivos en América del Norte, pero la enfermedad hepática asociada a esta patología es rara en menos de 2 % de todos los casos. Se debe sospechar de fibrosis quística en pacientes con síndrome colestásico que hayan presentado íleo meconial, alteraciones en la curva de peso a pesar del aporte calórico correcto y en los pacientes en los que otras causas de colestasis fueron descartadas(1).

Tirosinemia de tipo 1

Se trata de una patología, autosómica recesiva, donde se ve afectado el metabolismo de los aminoácidos secundario a la deficiencia de la fumarilacetoacetato hidrolasa, que es la enzima responsable del paso final para la degradación de tirosina. Se estima una incidencia de 1 de cada 100,000 recién nacidos vivos, y se puede presentar de forma aguda durante los primeros días de vida pro lo que debe ser un diagnóstico diferencial ante la presencia de síndrome colestásico con insuficiencia hepática aguda. Además de la hiperbilirrubinemia e ictericia, puede acompañarse de vómito, ascitis, coagulopatías e hipoglucemias. El tratamiento se basa en la administración de NTBC (2-(2-nitro-4-trifluoromethylbenzoyl)- 1,3-cyclohexanedione, nitisinone), con lo que mejora a más del 85 % la sobrevida para el primer año vida (1).

Galactosemia

Es una enfermedad causada por la incapacidad de metabolizar la galactosa secundaria a una deficiencia enzimática, principalmente de galactosa-1-fosfato uridiltransferasa. Es una patología de herencia autosómica-recesiva, con una frecuencia de 1 de cada 60,000 recién nacidos vivos. La clínica, que se presenta en las primeras semanas de vida posterior a recibir lactancia o fórmulas lácteas con lactosa, se debe a la acumulación de metabolitos tóxicos tanto en hígado, como en el cerebro, riñones y cristalino ocular (1).

Causas anatómicas

Atresia de vías biliares

Es la causa más común de ictericia obstructiva, y se presenta en los primeros 3 meses de vida, representa la causa de más del 40% de los trasplantes hepáticos en población pediátrica a nivel mundial. Se presenta en 1 de cada 6mil a 19mil recién nacidos vivos, con predominio en mujeres y países asiáticos. Clínicamente se sospecha ante la presencia de un recién nacido de término, sin alteraciones en el peso al nacimiento, con aspecto normal, y que presenta ictericia progresiva con acolia entre las 2 y las 6 semanas de vida, así como la presencia en el cien por ciento de hepatomegalia y ocasionalmente esplenomegalia. Es imprescindible la sospecha y diagnóstico temprano ya que el tratamiento se realiza a través de la “operación de Kasai” o portoenterostomía que tiene como objetivo restablecer el flujo biliar, y debe realizarse antes de los primeros 60 días de vida. A pesar del tratamiento quirúrgico temprano la mayoría de pacientes requieren un trasplante hepático en la adolescencia o en la etapa adulta (1). Sin embargo la supervivencia en aquellos pacientes que no se realiza la intervención quirúrgica es menor a 2 años. Adicional al manejo quirúrgico, es necesario medidas de soporte como manejo nutricional adecuado y suplementación con vitaminas liposolubles (9).

Con la finalidad de realizar un diagnóstico oportuno, en diversos países donde la atresia de vías biliares se presenta con alta incidencia como Taiwán y Japón, se cuenta con

una tarjeta colorimétrica visual para la detección de pacientes con sospecha de atresia de vías biliares desde la década de 1990. En México, a partir de enero de 2013, se incorporó a la Cartilla Nacional de Salud (CNS) la tarjeta colorimétrica visual (Figura 2), con la finalidad de brindar la oportunidad de realizar una cirugía a menor edad si se sospecha de manera oportuna, con lo cual la probabilidad de restablecer el flujo biliar es mayor, intentando evitar la progresión del daño hepático (10).

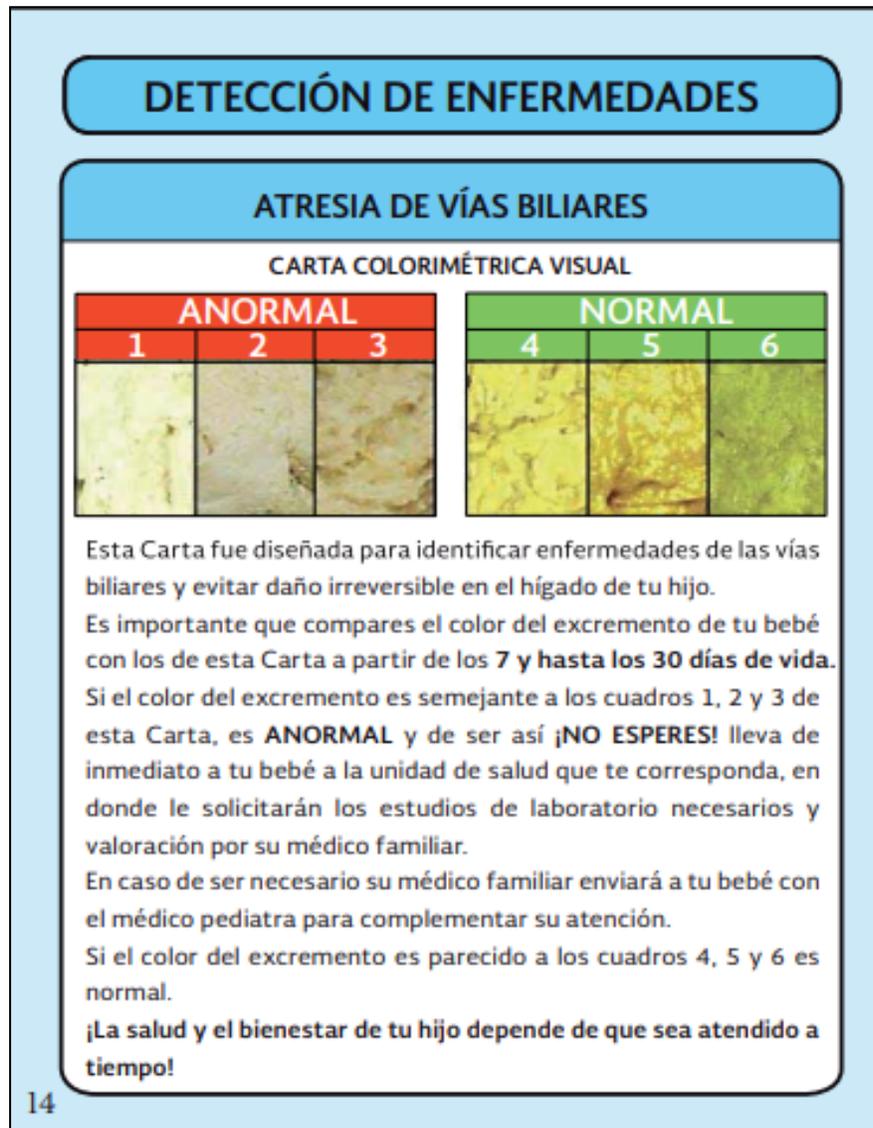


Figura 2. Tarjeta colorimétrica visual en la Cartilla Nacional de Salud

Fuente: Reyes A, Flores J, Villasis M, Chávez J, Delgado E. Uso de la tarjeta colorimétrica visual para la detección oportuna de atresia de vías biliares. Bol Med Hosp Infant Mex. 2018;75(3): 160-165.

Quiste de colédoco

El quiste de colédoco es una dilatación congénita en el sistema biliar, que puede ser único o múltiple e involucrar cualquier parte de la vía biliar. La mayor incidencia se da en Asia, donde se presenta en 1 de cada 1,000 recién nacidos vivos. La presentación más común en el 85 % es la variante quística que suele asociarse a una alteración de la unión pancreático-biliar, mientras que la clínica se presenta como dolor abdominal, ictericia y masa abdominal, siendo el tratamiento de elección la cirugía para resección del mismo (1).

Litiasis biliar

Es la causa más frecuente de obstrucción biliar en pacientes fuera de la etapa neonatal, sin embargo puede presentarse desde la etapa neonatal hasta adolescencia, tras la presencia de uno o más cálculos en el conducto biliar que por consecuencia desarrolla colestasis. Dentro de las principales causas se encuentra la administración de nutrición parenteral, así como el antecedente de cirugía abdominal, enfermedades hemolíticas y enfermedades hepatobiliares (1).

Causas infectológicas

Las infecciones bacterianas y virales, generan de forma frecuente colestasis, así mismo algunos tratamientos antibióticos como la ceftriaxona puede exacerbarlo o bien causar hepatotoxicidad como el caso del fluconazol y aciclovir (1). Por su parte, las infecciones del grupo TORCH (toxoplasmosis, rubéola, citomegalovirus, herpes y sífilis), así como la hepatitis B, el parvovirus B19, el adenovirus y los echovirus, pueden generar también cuadros de colestasis neonatal. Los mecanismos que desarrollan la colestasis son diversos y puede incluir la acción directa de algunas toxinas bacterianas (por ejemplo de Gram-negativos), liberación de citocinas o compromiso directo al hígado como en las hepatitis (1). Otra causa infecciosa de colestasis se puede observar durante un episodio de sepsis, secundario a alguno de los siguientes mecanismos: hemólisis y disfunción hepática (1).

Causas endocrinológicas.

Los trastornos hormonales pueden ser una causa de colestasis neonatal y, a menudo, tienen tratamientos específicos. Es crucial un diagnóstico y tratamiento oportunos para la supervivencia del recién nacido. Algunos de estos trastornos incluyen el hipotiroidismo congénito, hipertiroidismo neonatal, hipopituitarismo congénito y la deficiencia aislada de adenocorticotrofina (1).

Causas inmunológicas

Enfermedad hepática gestacional aloinmune

La EHGA es la causa principal de daño hepático grave en fetos. El síndrome de hemocromatosis neonatal (HN) es su manifestación más común. El daño hepático fetal debido a EHGA puede resultar en muerte fetal o neonatal, insuficiencia hepática neonatal hiperaguda o cirrosis al nacer. Esta enfermedad ocurre cuando la madre se sensibiliza a un antígeno fetal no reconocido por su sistema inmunológico, produciendo anticuerpos IgG que atacan a los hepatocitos fetales. La IgG materna específica atraviesa la placenta después de la semana 12 de gestación y se une a los antígenos hepatocitarios del feto, desencadenando una respuesta inmune que culmina en la formación de un complejo de ataque a la membrana, evidenciado por la presencia del complejo C5b-9 en los hepatocitos. La EHGA puede manifestarse entre la semana 18 de gestación y hasta tres meses después del nacimiento. Su severidad varía desde asintomática hasta insuficiencia hepática aguda. Es la causa principal de insuficiencia hepática en el periodo neonatal. Los análisis de laboratorio muestran signos de insuficiencia hepática, como hiperbilirrubinemia elevada (mayor a 30 mg/dL) con fracciones conjugadas y no conjugadas elevadas. Sin tratamiento, el pronóstico es desfavorable. El tratamiento incluye el intercambio plasmático para eliminar los anticuerpos reactivos y la administración de altas dosis de inmunoglobulinas intravenosas (1 g/kg) para bloquear la activación del complemento inducida por anticuerpos (1).

Lupus eritematoso neonatal

Esta condición resulta del paso transplacentario de anticuerpos anti-Ro y anti-La, que dañan tejidos fetales que expresan estos antígenos. Generalmente, afecta al corazón, la piel y el hígado, y ocasionalmente causa trombocitopenia y leucopenia. En raras ocasiones, el daño hepático puede simular un cuadro de atresia biliar con deposiciones acólicas (1).

Causas toxicológicas

Nutrición parenteral

Esta es la causa más común de colestasis en recién nacidos y generalmente ocurre después de la segunda o tercera semana de recibir nutrición parenteral. La falta de nutrientes en el intestino reduce la circulación enterohepática de ácidos biliares y la producción de hormonas gastrointestinales estimuladas por la ingesta oral, como la colecistoquinina, secretina, gastrina y glucagón, que promueven el flujo biliar. Esto disminuye la contractilidad de la vesícula biliar y puede conducir a estasis intestinal, sobrecrecimiento bacteriano, translocación bacteriana y sepsis, agravando la colestasis (1,9).

Fármacos

Debido a que los sistemas de metabolización de fármacos en neonatos son inmaduros, la colestasis puede ocurrir por diversos mecanismos, incluyendo daño directo a los colangiocitos, alteración en el transporte de ácidos biliares y cambios en la composición de la bilis. Un ejemplo es el uso de cefalosporinas, especialmente ceftriaxona. El uso prolongado de furosemida también ha sido asociado con colelitiasis (1).

Algoritmos diagnósticos.

Antes del año 1970, la etiología del síndrome colestásico neonatal era hasta en un 65% secundaria a causas idiopáticas. Durante las últimas décadas, los nuevos estudios moleculares revolucionaron el abordaje de los pacientes con síndrome colestásico, con

un aumento en la frecuencia diagnóstica de diversas etiologías genéticas, antes clasificadas como idiopáticas (11). En el Hospital Infantil de México Federico Gómez, Vázquez H. realizó en 2003 un registro donde las principales etiologías de la colestasis neonatal tienen la siguiente distribución: Hepatitis neonatal 55.3%, Atresia de vías biliares 32.7%, Quiste colédoco 4%, Síndrome de Alagille 3.5%, Colestasis multifactorial 3.5%, Enfermedad de Byler 0.5%, Enfermedad veno-oclusiva 0.5% (12). En las últimas décadas, se ha aclarado que la gran mayoría de los casos previamente no explicados o “idiopáticos” podrían tratarse de trastornos hepáticos monogénicos; esto gracias a que el diagnóstico de tales enfermedades hereditarias se ha basado en la caracterización genética, bioquímica e histológica extensa (11). Las etiologías desconocidas se redujeron hasta un 15% de los casos, mientras que las causas de origen genético se presentaron en el 55 %, atresias biliares el 25 %, e infecciosas en el 5 % (1).

En el primer trimestre de vida es indispensable determinar la causa de hiperbilirrubinemia de forma urgente ya que en la mayor parte de los casos un tratamiento oportuno puede modificar la evolución de la enfermedad (1). Dentro de los estudios que se sugieren para el abordaje de los recién nacidos con hiperbilirrubinemia se encuentran la medición de bilirrubina total, directa e indirecta a fin de confirmar hiperbilirrubinemia y evaluar si existe colestasis, se debe solicitar también tipo de sangre y prueba de Coombs para evaluar el riesgo y presencia de hemólisis, una biometría hemática para evaluar datos que sugieran infección, recuento de reticulocitos y frotis de sangre para evaluar la presencia de hemólisis y glóbulos rojos con defectos estructurales. También se sugiere realizar un cultivo de sangre y orina, para descartar infecciones. Un punto fundamental es el tamizaje metabólico neonatal a fin de identificar desórdenes congénitos o errores innatos del metabolismo asociados con hiperbilirrubinemia como el hipotiroidismo y la galactosemia, entre otros (13).

En el Hospital Infantil de México se cuenta con la siguiente guía para el abordaje de colestasis neonatal (14):

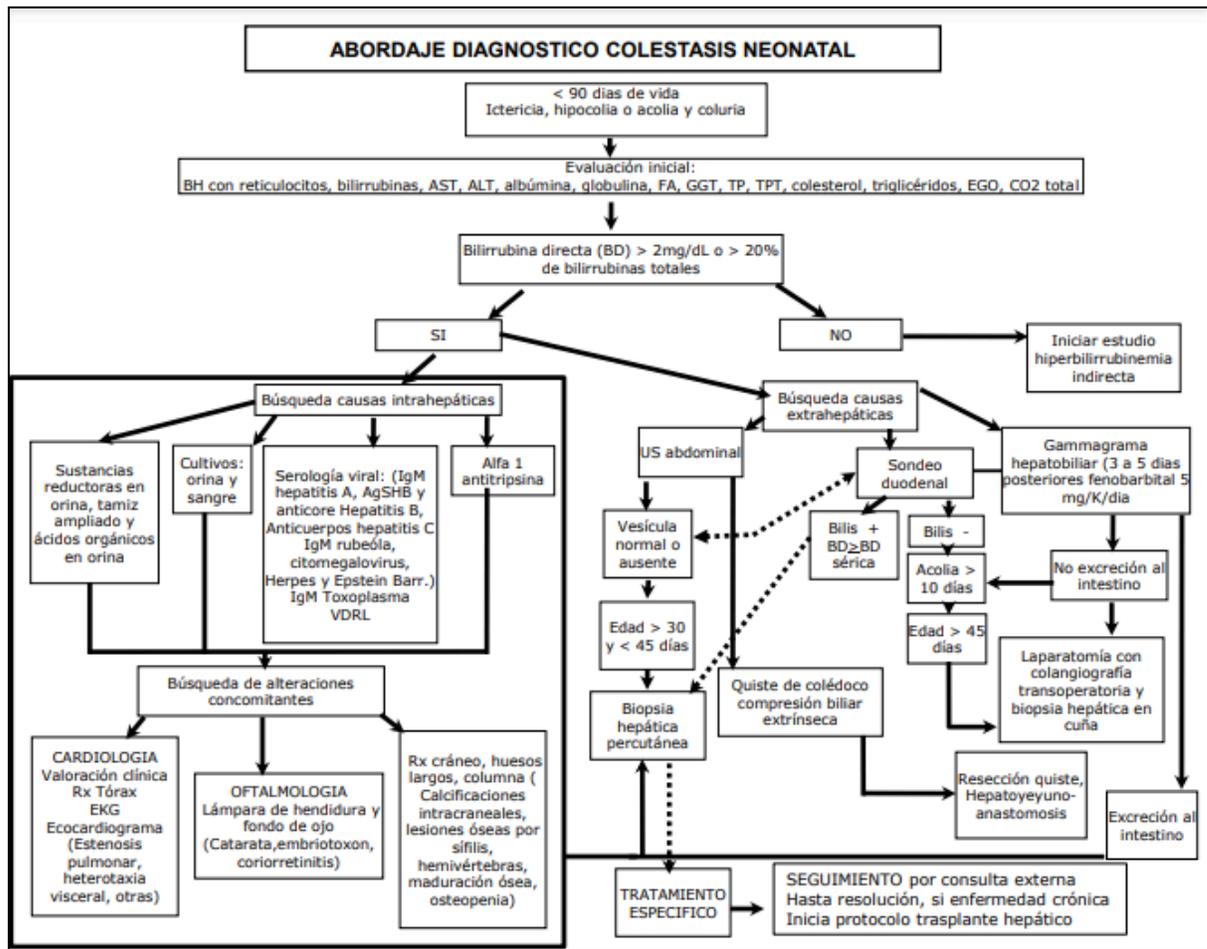


Figura 3. Abordaje diagnóstico de colestasis neonatal en el Hospital Infantil de México Federico Gómez. Fuente: Algoritmos de gastroenterología [internet]. México: Guías del Hospital Infantil de México Federico Gómez. [2012; citado 2 jun 2023]. Disponible en: <http://himfg.com.mx/interior/guias.html>

Seguimiento de pacientes con síndrome colestásico neonatal.

Son escasos los estudios que describan el resultado del seguimiento de pacientes que cursan con colestasis neonatal. En el caso de del seguimiento de los pacientes con atresia de vías biliares luego de la portoenterostomía, la literatura reporta que más del 50% normaliza los valores de bilirrubina en los primeros seis meses posteriores a la cirugía (1). Sin embargo, la evolución posquirúrgica puede ser variable, ya que depende de factores como la edad en el momento de la cirugía, reconociéndose que se obtiene flujo biliar en el 80% de los casos si se opera antes de los 60 días de vida, sin embargo el restablecimiento del flujo biliar no equivale a la curación y las complicaciones quirúrgicas son frecuentes, principalmente la presencia de colangitis ascendente hasta en el más del 40% de los pacientes con una cirugía exitosa, mientras que la hipertensión portal se presenta alrededor del 70%, y en un 20-30% de los pacientes tienen una evolución favorable sin requerir trasplante hepático posterior a la operación de Kasai (15).

En el 2009 Consuelo A et al realizaron un seguimiento a largo plazo de una serie de casos de colestasis neonatal no obstructiva asociada a infección por citomegalovirus en el Hospital Infantil de México Federico Gómez durante el período de 15 años donde se incluyeron 20 pacientes y los resultados fueron que 40% las hepatitis se autolimitaron antes de los 6 meses, 20% antes del año y en 20% la alaninoaminotransferasa persistió elevada por más de 1 año, mientras que el 20% presentó hipoacusia de intensidad variable (16).

Adicionalmente, Thanhaeuser M. et al en 2022 realizaron un estudio donde realizaron el seguimiento del neurodesarrollo de 164 pacientes entre 12 y 24 meses con antecedente de haber cursado con colestasis asociada a la nutrición parenteral y encontraron que los recién nacidos con bajo peso al nacer extremo que cursaron con colestasis neonatal tienen un riesgo aumentado de un neurodesarrollo adverso (17). Mientras que Wang H. et al, realizaron en el año 2022, en un hospital pediátrico de tercer nivel ubicado en Shangai, un estudio retrospectivo de 1 año, con un total de 160 pacientes, donde

encontraron una tasa de mortalidad del 2.5% y que 91.9% se recuperaron totalmente (18). Pérez F. et al, realizaron un estudio descriptivo de 91 pacientes diagnosticados de colestasis neonatal donde se describió la evolución de estos pacientes, encontrando que el 15% falleció dentro de los primeros 5 años de vida, de los cuales el 78% tenían atresia de la vía biliar, 7% colestasis familiar progresiva, 7% colestasis idiopática neonatal y 7% falla hepática en la que no se llegó al diagnóstico (19).

El presente trabajo tiene como objetivo describir las características y resultados del seguimiento a 2 años de los neonatos diagnosticados con Síndrome colestásico ingresados en la UCIN del Hospital Infantil de México.

Planteamiento del problema

El Hospital Infantil de México Federico Gómez (HIMFG) es un hospital de referencia nacional y en los últimos años se ha evidenciado, derivado de la mayor cantidad de pacientes que sobreviven prematuros y de problemas quirúrgicos, un aparente aumento en la frecuencia del Síndrome Colestásico en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN) de esta institución. El último estudio de colestasis neonatal del HIMFG fue realizado por Consuelo y Vázquez en el año 2000 donde se reporta un total de 202 neonatos en un período de estudio del 1990 al año 2000, y se encontró que la hepatitis neonatal fue la causa más frecuente en el 55% de los casos, mientras que la atresia vías biliares 32% y otras el 12% (12). En la UCIN del HIMFG se desconoce cuál es la frecuencia de esta entidad, lo cual resulta de importancia tomando en cuenta que, durante las últimas décadas, los avances en nutrición, tecnologías y nuevos estudios moleculares han revolucionado el abordaje diagnóstico y terapéutico de los pacientes con síndrome colestásico neonatal.

Existen pocos estudios dirigidos a conocer los resultados del seguimiento longitudinal de los pacientes con síndrome colestásico neonatal. En la actualidad, no existen estudios que registren el seguimiento posterior al diagnóstico de Síndrome colestásico neonatal en la UCIN del HIMFG, por lo que resulta relevante realizar el presente trabajo con la finalidad de identificar situaciones que se traduzcan en áreas de oportunidad para mejorar los resultados en la calidad de atención de nuestros pacientes.

Pregunta de investigación

¿Cuáles son las características de los recién nacidos con diagnóstico de Síndrome colestásico ingresados en la UCIN del HIMFG y los resultados de su seguimiento longitudinal a 2 años?

Justificación

Los estudios relacionados con el síndrome colestásico neonatal en nuestro país son escasos. A nivel mundial, Fieldman et al describen que antes del año 1970 las causas de Síndrome colestásico presentaban la siguiente distribución: 7% genético-metabólicas, 3% infecciones, 25% Atresia de vías biliares y 65% idiopáticas. En la década de 1980 existió un auge con el concepto de colestasis fisiológica, asociada a factores que modifican la perfusión y oxigenación como hipoxia o isquemia, o que fueran tóxicos para el hígado como la alimentación parenteral, mientras que en las últimas décadas ha existido una evolución en el abordaje de los pacientes con Síndrome Colestásico Neonatal, facilitando el diagnóstico genético y de biología molecular, lo que ha permitido definir de forma más certera la etiología y reducir el grupo de causas idiopáticas (6). El último registro de colestasis neonatal en el HIMFG fue realizado en el año 2000 con un total de 202 pacientes en un año, donde se reportó que la hepatitis neonatal correspondía a la etiología en el 55% de los casos, la atresia vías biliares 32% y otras el 12% (12). Actualmente existen mayores recursos diagnósticos y terapéuticos, que permiten un diagnóstico temprano, identificación de la etiología y tratamiento oportuno, mientras que se ha notado un incremento en el diagnóstico de esta entidad en la UCIN del HIMFG.

Son escasos los estudios que describen el seguimiento y recientemente se ha documentado que también existe un impacto en el neurodesarrollo de los recién nacidos que cursan con colestasis neonatal (17).

Por lo tanto, consideramos relevante evaluar cuál es el contexto actual del síndrome colestásico neonatal en el Hospital Infantil de México como institución de tercer nivel de atención que funge como referente nacional e internacional. Este estudio tiene como objetivo describir las características y resultados del seguimiento a 2 años de los neonatos diagnosticados con Síndrome colestásico ingresados en la UCIN del Hospital Infantil de México.

Objetivos

Objetivo general

- Describir las características y resultados del seguimiento a 2 años de los neonatos diagnosticados con Síndrome colestásico ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN) del Hospital Infantil de México Federico Gómez (HIMFG).

Objetivos específicos

- Estimar la frecuencia del Síndrome colestásico en neonatos ingresados en la UCIN
- Identificar las características demográficas de los neonatos con Síndrome colestásico ingresados
- Describir las características clínicas y resultados de estudios de laboratorio al momento del diagnóstico de síndrome colestásico neonatal
- Identificar la etiología del síndrome colestásico neonatal
- Medir el tiempo desde el inicio del padecimiento hasta el diagnóstico etiológico del síndrome colestásico.
- Describir el tratamiento y edad al inicio del tratamiento específico del síndrome colestásico
- Conocer la evolución en crecimiento y desarrollo a 2 años de seguimiento en la consulta externa

Métodos

Diseño del estudio.

Cohorte retrospectiva (descriptivo, observacional).

Población.

Todos los expedientes de neonatos con diagnóstico de Síndrome colestásico durante su hospitalización

Lugar.

Unidad de Cuidado Intensivos Neonatales (UCIN) y servicio de Consulta Externa de Neonatología del Hospital Infantil de México “Federico Gómez”.

Período de estudio.

Del 01 de enero 2019 al 31 de diciembre de 2022.

Tipo de muestreo.

No probabilístico, casos consecutivos acumulados

Criterios de selección:

a) Expedientes de pacientes que hayan cursado con Síndrome colestásico (bilirrubina directa mayor a 1 mg/dl) neonatal durante su hospitalización en la UCIN del HIMFG

Criterios de exclusión:

a) Pacientes que hayan ingresado a la UCIN después de la etapa neonatal

b) Pacientes con 1 valor aislado de bilirrubina directa mayor a 1 mg/dl.

Plan de análisis estadístico

Los datos se obtendrán de los expedientes clínicos físicos y electrónicos mediante la recolección de las variables descritas para este estudio.

De acuerdo con la distribución de la variable (libre o de normalidad), tipo (cualitativa, cuantitativa) y nivel de medición (nominal, ordinal), se realizan cálculos de estadística descriptiva (frecuencia, porcentajes).

Descripción de variables

Variables de estudio:

-Colestasis neonatal

-Edad gestacional, Clasificación por peso gestacional, Edad cronológica, Edad corregida, Edad al momento del diagnóstico de síndrome colestásico, Edad al egreso de hospitalización, Edad en última valoración, Sexo, Días de estancia intrahospitalaria, Lugar de procedencia, Causa de egreso, Autopsia, Acolia, Hipocolia, Hepatomegalia, Ictericia, Comorbilidades quirúrgicos, Infecciones, Shock, Estado de paro, Antecedente de cateterismo umbilical, Tipo de dieta, NPT, Peso al ingreso, Peso al egreso, Perímetro cefálico (PC) al ingreso, PC al egreso, Índices antropométricos, Estudios de gabinete realizados durante su estancia hospitalaria y seguimiento, Estudios de laboratorio realizados durante su estancia hospitalaria y seguimiento, Fecha de identificación de Síndrome colestásico, Fecha del diagnóstico etiológico, Tiempo entre la identificación del síndrome colestásico y diagnóstico etiológico, Rehospitalizaciones, Tratamientos recibidos, Manejo nutricional recibido, complicaciones, Etiología, Colestasis corregida, Seguimiento con gastroenterología y nutrición, Seguimiento por cirugía.

Operacionalización de las variables

Se realizó la operacionalización de las variables, tomando en cuenta la definición conceptual, operacional, tipo de variable, escala de medición e indicador, la cual se encuentra en la siguiente tabla.

Tabla 1. Operacionalización de las variables

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición	Indicador
Colestasis neonatal	Valores de bilirrubina directa mayor de 1 mg/dl o >10% del total.	Diagnóstico de colestasis neonatal o síndrome colestásico registrado en el expediente durante la estancia hospitalaria en UCIN.	Cualitativa	Nominal	1. Colestasis neonatal 2. Sin colestasis neonatal
Edad gestacional	Número de semanas entre el primer día del último período menstrual normal de la madre y el día del nacimiento.	Determinado por las semanas de gestación en: RN de término RN pretérmino RN postérmino	Cualitativa	Ordinal	1. Recién nacido (RN) a término: 37 a 41.6 semanas de edad gestacional 2. RN pretérmino: <37 semanas. 3. RN postérmino: > 41.6 semanas.
Prematurez clasificada por edad gestacional	RN con edad gestacional menor a 37 semanas.	Determinado por las semanas de gestación en: Gran prematuro Prematuro extremo Prematuro tardío	Cualitativa	Ordinal	1. Gran prematuro o muy prematuro: <32 semana. 2. Prematuro extremo: < 28 semanas 3. Prematuro tardío: el nacido con >34 semanas a 36.6 semanas
Edad cronológica	Tiempo que ha vivido una persona	Edad cronológica al momento del ingreso en días de vida extrauterina	cuantitativa	intervalo	días de vida
Edad corregida	La edad que tendría el RN si la edad gestacional fuera 40 semanas.	La edad que tendría el RN si la edad gestacional fuera 40 semanas.	cuantitativa	intervalo	semanas
Edad al momento del diagnóstico de síndrome colestásico	Tiempo que ha vivido una persona	Edad cronológica al momento del diagnóstico de síndrome colestásico	cuantitativa	intervalo	días
Edad al egreso hospitalización	Tiempo que ha vivido una persona	Edad al egreso	cuantitativa	intervalo	Días
Edad en última valoración	Tiempo que ha vivido una persona	Edad en última valoración médica registrada en el expediente.	cuantitativa	intervalo	Meses
Sexo	Características biológicas que determinan a hombres y mujeres.	Femenino o masculino, de acuerdo con las características físicas, biológicas y fisiológicas	cualitativa	Nominal	1. Femenino 2. Masculino
Días de estancia intrahospitalaria	Número de días que permanecen los pacientes internados en el hospital.	Número de días que permanecen los pacientes internados en la UCIN.	cuantitativa	intervalo	días

Lugar de procedencia	Donde nació	Lugar de nacimiento del RN	cualitativa	intervalo	municipio, estado y país
Causa de egreso	Por el motivo que se indica.	Motivo por el que se indica el egreso del hospital	cualitativa	ordinal	1. Muerte 2. Mejoría 3. Máximo beneficio 4. Alta voluntaria 5. Traslado
Autopsia	Examen postmortem para determinar causas de la defunción	Pacientes que se realizaron autopsia	cualitativa	Nominal	1. Sí 2. No
Coloración de las heces	Coloración de las heces secundaria a la excreción adecuada o inadecuada de pigmentos biliares.	Coloración de las heces al momento del diagnóstico.	cualitativa	Ordinal	1. Acolia 2. Hipocolia 3. Sin alteraciones en la coloración de las heces
Hepatomegalia	Agrandamiento del hígado por encima de su tamaño normal	Agrandamiento del hígado por encima de su tamaño normal al momento del diagnóstico	cualitativa	Nominal	1. Sí 2. No
Ictericia	Coloración amarillenta de la piel u ojos	Coloración amarilla en piel y mucosas al momento del diagnóstico.	cualitativa	Nominal	1. Sí 2. No
Comorbilidades quirúrgicas	Procedimientos quirúrgicos	Procedimientos quirúrgicos durante la hospitalización.	cualitativa	Nominal	1. Sí 2. No
Infecciones	Entrada de un agente infeccioso al cuerpo que genera desencadena una enfermedad	Infecciones durante la hospitalización	cualitativa	Nominal	1. Sí 2. No
Shock	Cuadro mortal que se caracteriza por un flujo de sangre insuficiente.	Presencia de shock durante la hospitalización	cualitativa	Nominal	1. Sí 2. No
Estado de paro	Cese de la actividad mecánica cardíaca.	Paro cardiorrespiratorio durante la hospitalización	cualitativa	Nominal	1. Sí 2. No
Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SRIS)	Reacción inflamatoria anormal que genera afección en órganos a distancia de la infección inicial	Datos de SRIS durante la hospitalización, 2 o más de los siguientes: 1. Fiebre o hipotermia 2. Taquicardia o bradicardia 3. Taquipnea o bradipnea 4. Leucocitosis o leucopenia o bandemia	cualitativa	Nominal	1. Sí 2. No

Antecedente de cateterismo umbilical	Colocación de sonda a través de la arteria umbilical.	Colocación de sonda a través de la arteria umbilical previo al diagnóstico.	cualitativa	Nominal	1. Sí 2. No
Tipo de dieta	Tipo de alimentos que un individuo consume	Dieta indicada durante la hospitalización	cualitativa	Ordinal	1. Ayuno 2. Lactancia materna 3. Fórmula de inicio 4. Otra fórmula
Nutrición parenteral total	La nutrición parenteral total (NPT) es un método de alimentación que se suministra a través de una vena.	Indicación de NPT durante la hospitalización	cualitativa	Nominal	1. Sí 2. No
peso al ingreso	Medida del peso. Resultado del peso que se necesita para equilibrar la balanza de una báscula.	Peso en kg al momento del ingreso	cuantitativa	intervalo	kilogramos
peso al egreso	Medida del peso. Resultado del peso que se necesita para equilibrar la balanza de una báscula.	Peso en kg al momento del egreso	cuantitativa	intervalo	kilogramos
Perímetro cefálico al ingreso	Medición del perímetro de la cabeza de un niño en su parte más grande.	Distancia que va desde la parte por encima de las cejas y de las orejas y alrededor de la parte posterior de la cabeza al momento del ingreso.	cuantitativa	intervalo	cm
Perímetro cefálico al egreso	Medición del perímetro de la cabeza de un niño en su parte más grande.	Distancia que va desde la parte por encima de las cejas y de las orejas y alrededor de la parte posterior de la cabeza al momento del egreso.	cuantitativa	intervalo	cm
Estudios de gabinete realizados durante su estancia hospitalaria y seguimiento	Estudios de gabinete realizados durante la primera hospitalización.	Estudios de gabinete realizados durante la primera hospitalización.	cualitativa	Ordinal	1. Ninguno 2. Radiología, 3. Ecocardiografía, 4. Electrocardiología, 5. Resonancia Magnética, 6. Tomografía.
Estudios de laboratorio realizados durante su estancia hospitalaria y seguimiento	Estudios de laboratorio realizados durante la primera hospitalización.	Estudios de laboratorio realizados durante la primera hospitalización.	cualitativa	Ordinal	1. BH o coulter 2. Pruebas de función renal 3. Pruebas de función hepática 4. Electrolitos séricos 5. Examen general de orina 6. Cultivos 7. Otros 8. Ninguno

Fecha de identificación de Síndrome colestásico	Tiempo en que se hace o sucede algo.	Fecha en que se identifica bioquímicamente el síndrome colestásico.	cualitativa	intervalo	día, mes, año (dd/mes/aaaa)
Fecha del diagnóstico etiológico	Tiempo en que se hace o sucede algo.	Fecha en que se determina diagnóstico etiológico del síndrome colestásico	cualitativa	intervalo	día, mes, año (dd/mes/aaaa)
Rehospitalizaciones	Nuevas hospitalizaciones posterior al egreso hospitalario de la UCIN	Nuevas hospitalizaciones posterior al egreso hospitalario de la UCIN	cualitativa	Nominal	1.Sí 2.No
Tratamientos recibidos	Tipos de tratamiento recibidos desde el diagnóstico	Tipos de tratamiento recibidos desde el diagnóstico	cualitativa	Nominal	1. Ácido ursodesoxicólico 2. Suplementación con vitaminas liposolubles 3. Tratamiento quirúrgico: hepatoportoenterostomía (KASAI) 4. Tratamiento quirúrgico: Trasplante hepático 5. Manejo nutricional 6. Otro
Manejo nutricional recibido	Tipos de tratamientos nutricionales recibidos desde el diagnóstico	Tipos de tratamientos nutricionales recibidos desde el diagnóstico	cualitativa	nominal	1. Ayuno 2. NPT 3. Fórmulas especializadas 4. Triglicéridos de cadena media 5. Otra
Complicaciones	Problema médico que se presenta durante el curso de una enfermedad o después de un procedimiento o tratamiento	Complicaciones secundarias al síndrome colestásico presentadas desde el diagnóstico	cualitativa	Nominal	1. Enfermedad hemorrágica del RN 2. Prurito 3. enfermedad ósea metabólica 4. malabsorción 5. déficit de vitaminas liposolubles 6. hipercolesterolemia/ xantomas 7. Falla hepática 8. Hipertensión portal 9. Colangitis 10. Muerte 11. Otra
Etiología	Causa u origen de una enfermedad.	Causa u origen determinado del síndrome colestásico neonatal	cualitativa	Nominal	1. Infecciosas 2. Estructurales 3. Metabólico-genéticas 4. Idiopáticas 5. Yatrogénicas
Corrección de las colestasis	Disminuir, templar o moderar la actividad de algo.	Niveles de bilirrubina directa en valores normales para edad y sexo durante la última consulta recibida.	cualitativa	Nominal	1. Colestasis corregida 2. Colestasis NO corregida

Seguimiento con gastroenterología y nutrición	Control de la salud de una persona durante el tiempo después del diagnóstico y tratamiento.	Recibe valoración por gastroenterología y nutrición	cualitativa	Nominal	1.En seguimiento por gastroenterología 2.Sin seguimiento por gastroenterología
Seguimiento por cirugía	Control de la salud de una persona durante el tiempo después del diagnóstico y tratamiento.	Recibe valoración por cirugía	cualitativa	Nominal	1.En seguimiento por cirugía 2.Sin seguimiento por cirugía

Consideraciones éticas

Este estudio se basa en los principios éticos de la investigación en seres humanos que tienen su origen en la Declaración de Helsinki y la Ley General de Salud (20,21). Se busca preservar la confidencialidad de los datos personales y médicos manejados, evitando revelar información identificable en los informes y publicaciones resultantes. Este estudio corresponde a una investigación sin riesgo de daño para pacientes al estar basado en la información recabada de expedientes clínicos, sin realizar ninguna intervención directa, ni una modificación intencionada de la información obtenida.

Resultados del estudio

1) Hospitalizaciones en UCIN del 2019 al 2022

Del 01 de enero del 2019 al 31 de diciembre del 2022 se registraron 895 hospitalizaciones en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN) del Hospital Infantil de México Federico Gómez, con una media de 224 hospitalizaciones al año, con una tasa de mortalidad entre el 9.18% en 2019 al 14.51% en 2022, como se observa en la Figura 4.

Ingresos y tasa de defunción UCIN

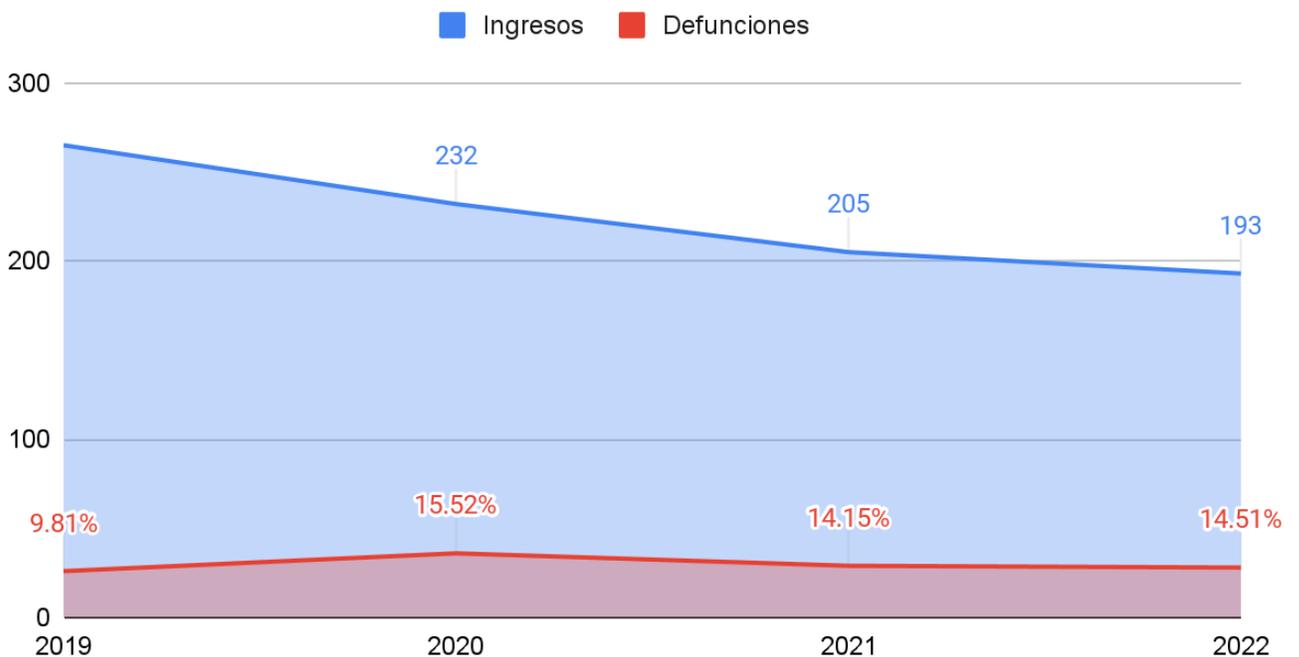


Figura 4. Hospitalizaciones y tasa de defunción en UCIN del 2019-2022.

La media del tiempo de estancia hospitalaria fue de 28 días, con una edad media al ingreso de 17 días de vida extrauterina y una media al egreso de 45 días. En cuanto a la distribución por género, se encontró un discreto predominio masculino con un 55.5% (n=497).

Dentro de las principales patologías registradas durante la estancia hospitalaria y diagnósticos al egreso de UCIN en el período de estudio, se encontró patologías quirúrgicas en el 19.6% (n=176), mientras un 5.1% (46) de los casos registraron síndrome colestásico neonatal, este último motivo del presente trabajo (Tabla 2).

Tabla 2. Diagnósticos principales registrados al egreso en pacientes de UCIN

Diagnóstico registrado al egreso	Frecuencia	%
Patología quirúrgica	176	19.7%
Patología cardíaca	96	10.7%
SDR	80	8.9%
Síndrome colestásico	46	5.1%
Prematuridad	41	4.6%
Deshidratación y desequilibrios electrolíticos	40	4.5%
Sepsis	37	4.1%
Hiperbilirrubinemia	37	4.1%
Gastrosquisis	36	4.0%
Bajo peso	34	3.8%
Otros	318	35.5%

2) Identificación de pacientes con síndrome colestásico neonatal

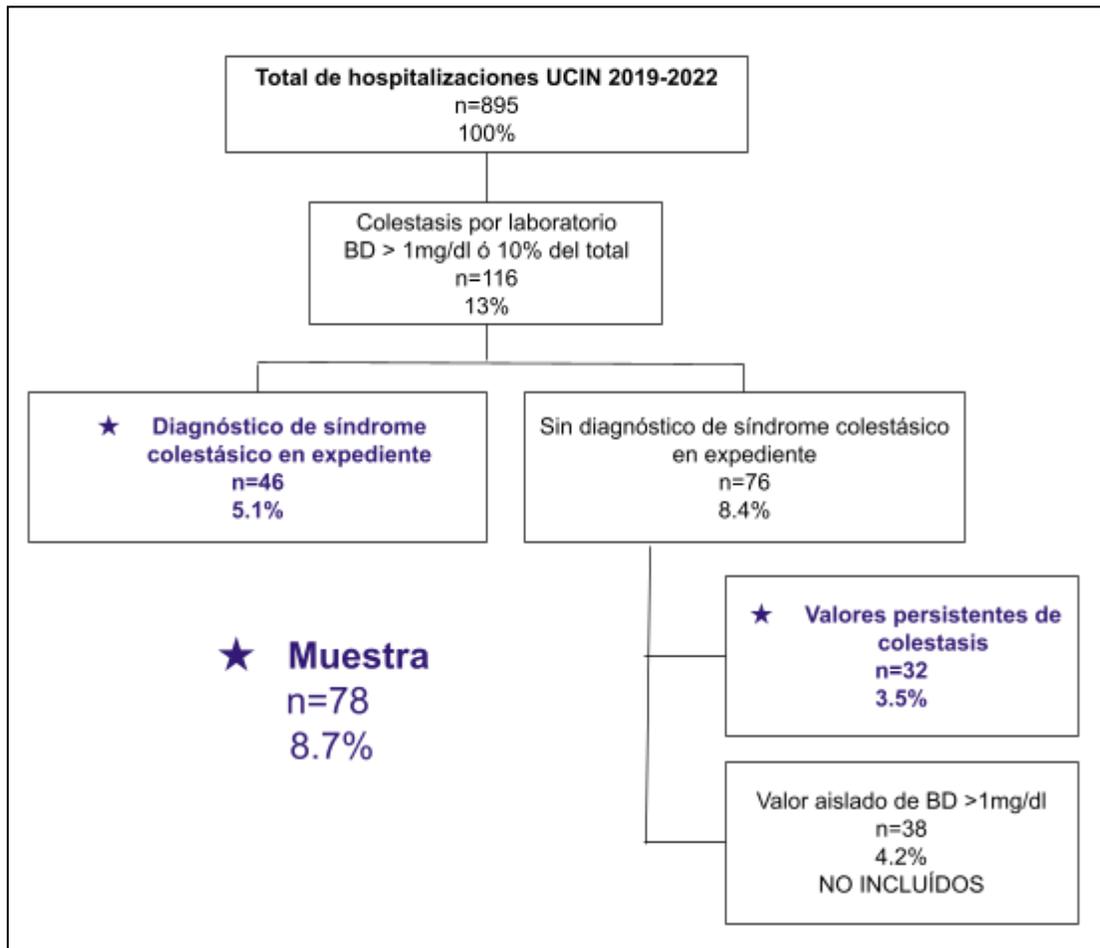


Figura 5. Proceso de identificación de pacientes con síndrome colestásico neonatal.

Para identificar a los pacientes inicialmente se realizó una búsqueda de los expedientes en el archivo clínico, así como una revisión exhaustiva de los concentrados de información individuales del departamento de Neonatología. Se revisaron un total de 895 expedientes, en el 12% (n=116) de los mismos se identificaron valores de laboratorio compatibles con colestasis, entre los cuales en el 39% (n=46) se encontró el diagnóstico de síndrome colestásico registrado, mientras que en 27% (n=32) se encontraron valores compatibles con colestasis de forma persistente, por lo que se incluyeron dentro del estudio. Se excluyeron, por lo tanto, 38 pacientes que contaron una sola muestra con bilirrubina directa >1 mg/dl. En 11 casos la edad reportada al ingreso fue mayor a 30 días, dichos casos fueron incluidos dentro de la muestra debido a que provenían de traslados de otra unidad de cuidados intensivos neonatales, por lo que su ingreso a este tipo de atención se consideró previo a los 30 días de vida.

3) Caracterización de los pacientes con diagnóstico de síndrome colestásico

En la muestra total del estudio (n=78), se encontró una media de 20 pacientes por año con síndrome colestásico con los totales anuales que se pueden observar en la Figura 6. Encontramos una mayor proporción del sexo masculino con un total de 56 pacientes (71.8%) y 22 pacientes femeninos (28.2%), con una relación de 2.5:1.

Número de casos con síndrome colestásico por año

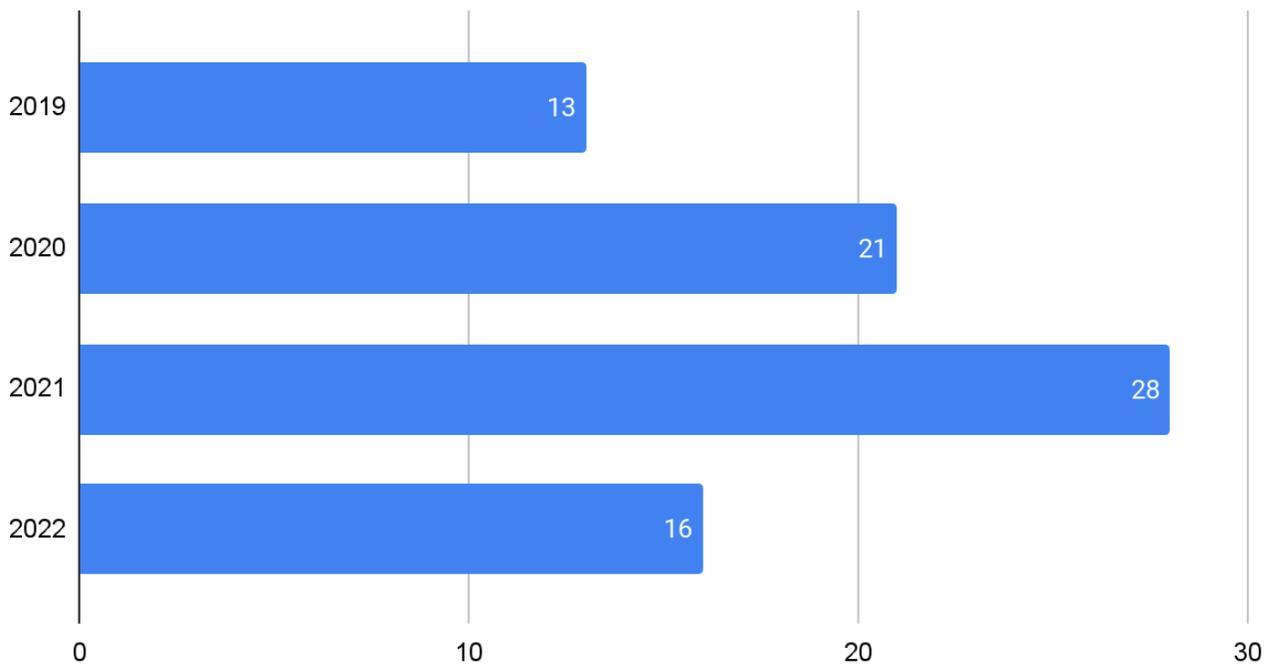


Figura 6. Casos de síndrome colestásico por año

Con respecto al tipo de ingreso se encontró que el 85.9% (n=67) fueron trasladados, 70.5% (n=55) provenía de un hospital de segundo nivel y 15.4% (n=12) de un hospital de tercer nivel.

En cuanto al lugar de procedencia un 41% (n=32) provino del Estado de México, 20.5% (n=16) de Ciudad de México, 11.5% (n=9) de Hidalgo, 10.3% (n=8) de Guerrero y 16.7% (n=11) de otros estados como Veracruz (n=5), Querétaro (n=3), Oaxaca (n=2), Morelos (n=1), Puebla (n=1) y Colima (n=1).

La media de la edad de ingreso de pacientes diagnosticados con síndrome colestásico fue de 15 días de vida extrauterina con mediana de 6 días, edad gestacional al

nacimiento media de 35.4 semanas con mediana de 37 y edad corregida al ingreso de 34.2 semanas de gestación con media de 35 semanas. La edad al momento del ingreso máxima fue de 111 días, presentando en más de 11 casos una edad mayor a 30 días, dichos casos se tomaron en cuenta debido a que provenían por traslado de una hospitalización en otra unidad de cuidados intensivos neonatales, por lo que su ingreso a dicha atención fue antes de los 30 días de vida.

En relación al control prenatal se encontró que el 93.5% (n=73) de los pacientes tuvieron control prenatal, mientras que 32% (n=25) contaban con un diagnóstico prenatal de importancia como se describe en la tabla 3.

Tabla 3. Diagnósticos prenatales de importancia

Diagnóstico prenatal de importancia	Frecuencia	%
Defecto de la pared abdominal	10	13%
Malformación intestinal	5	6%
Retraso en el crecimiento intrauterino	3	4%
Embarazo gemelar	2	3%
Hidrocefalia	1	1%
Malformación anorrectal	1	1%
Quiste abdominal	1	1%
Quiste de colédoco	1	1%
Hipoplasia pulmonar	1	1%

El 26.9% (n=21) presentó antecedentes perinatales de importancia, dentro de los cuales el principal fue Preeclampsia con datos de severidad en un 7.7% (n=6)

Tabla 4. Antecedentes prenatales de importancia

Antecedentes perinatales de importancia	Frecuencia	%
Preeclampsia con datos de severidad	6	7.7%
Ruptura prematura de membranas	5	6.4%
Infecciones de vías urinarias de repetición	3	3.8%
Desprendimiento de placenta normoinsera	1	1.3%
Madre con VIH	1	1.3%
Condilomas vaginales maternos	1	1.3%
Madre desconocía embarazo	1	1.3%
Diabetes gestacional	1	1.3%
Madre con hipotiroidismo	1	1.3%
Oligohidramnios	1	1.3%

El tipo de nacimiento más frecuente fue cesárea con 59% (n=46), con un total de partos de 41% (n=32). El 51.3% (n=40) de los pacientes ingresados fueron recién nacidos de término, y 48.7% (n=38) pretérmino. Mientras que más del 40.3% presentó un peso no adecuado al nacimiento como se observa en la siguiente figura.

Clasificación por peso gestacional

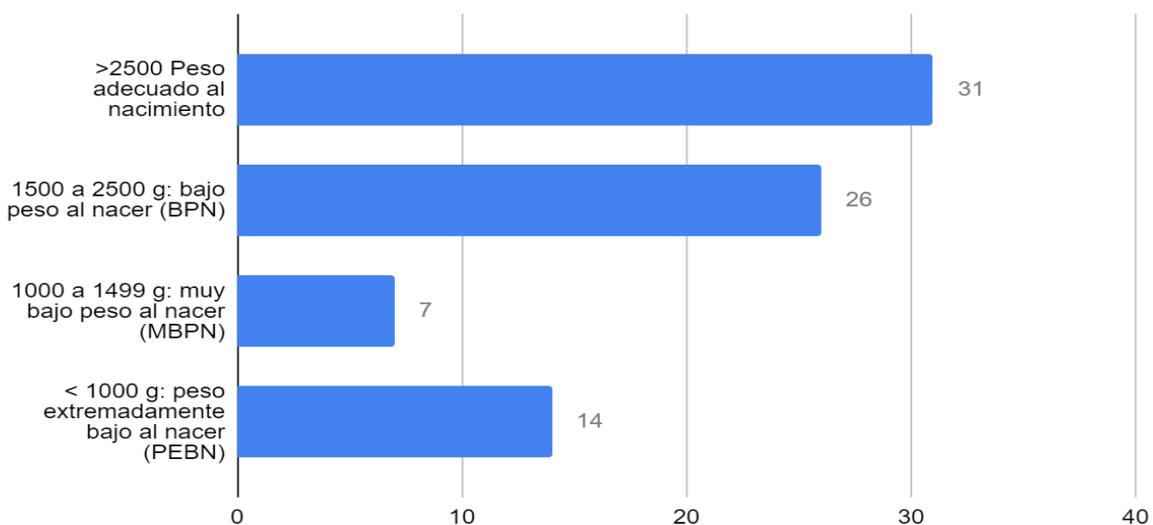


Figura 7. Clasificación por peso al nacimiento

Respecto a la reanimación neonatal, el 48.7% (n=38) recibió reanimación neonatal avanzada; 20.5% (n=16) recibió surfactante, lo que corresponde al 42% de los pacientes pretérmino. El antecedente de cateterismo umbilical se encontró presente en el 39.7% (n=31) de los pacientes.

Del total de pacientes ingresados, 23.1% (n=18) contaban con valores de laboratorio compatibles con síndrome colestásico previo al ingreso (Figura 8) y la media de edad del diagnóstico fue de 20 días de vida extrauterina con mediana de 10 días de vida extrauterina.

Momento del diagnóstico de síndrome colestásico

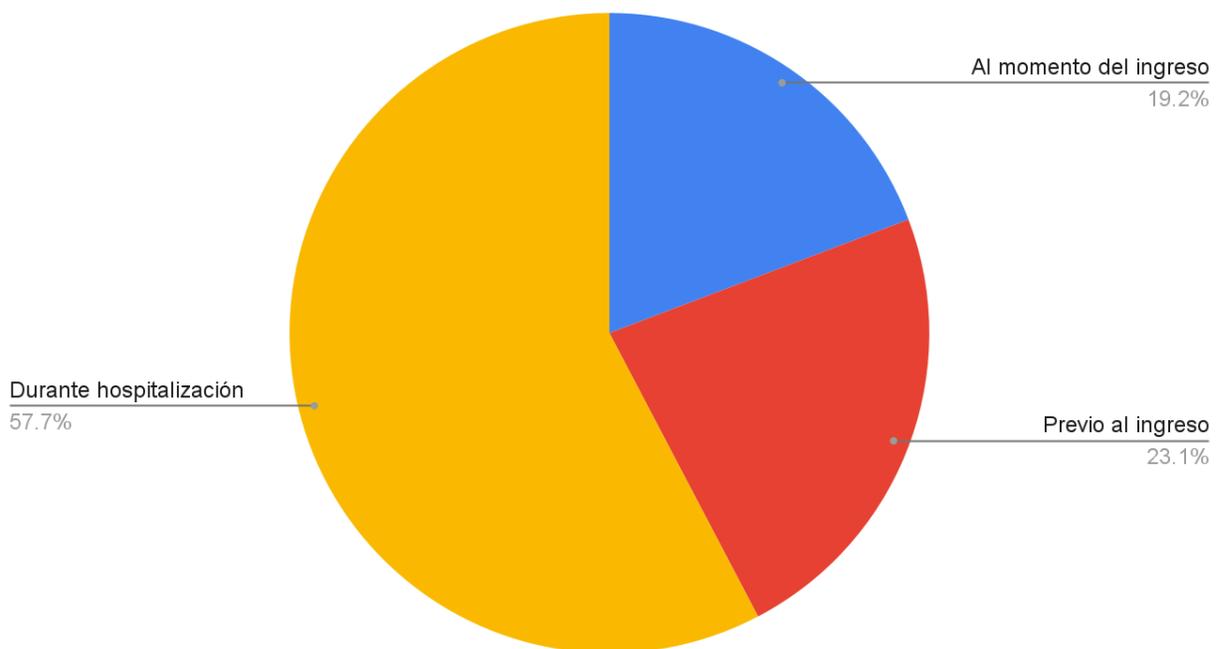


Figura 8. Momento del diagnóstico de síndrome colestásico

En relación al cuadro clínico referido en el expediente de pacientes con síndrome colestásico, el signo más frecuente fue la ictericia en un 34.5% (n=27).

Tabla 5. Cuadro clínico síndrome colestásico

Cuadro clínico	Dato	Frecuencia (n)	%
Pigmentación de la piel	Ictericia	27	34.6%
Alteración en las evacuaciones	Acolia	3	3.8%
	Hipocolia	2	2.6%
	Patrón intermitente	2	2.6%
Visceromegalias	Hepatomegalia	15	19.2%
	Hepato/esplenomegalia	4	5.1%
Otros	Hemorragias	8	10.3%
	Ascitis	4	5.1%
	Encefalopatía	6	7.7%

En el seguimiento laboratorial durante la estancia hospitalaria, el comportamiento de los valores de bilirrubina directa la media fue de 4.4mg/dl, con una máxima registrada de 29.1mg/dl y mínima de 0.02mg/dl y mediana de 2.5 mg/dl.

Tabla 6. Valores de laboratorio durante la estancia en UCIN.

Laboratorio	BT	BD	BI	ALT	AST	GGT	ALB	TP	INR	TTP
Mínimo	0.4	0.03	0.1	5	5	4	0.6	11.1	0.9	24.2
Media	9.17	5.38	4.31	111.53	153.64	9.14	2.52	15.39	1.70	34.26
Máximo	37.2	29.1	24.48	550	37.2	1070	4.1	41.4	11.6	73.3
Mediana	5.8	2.5	2.4	62	75	176	2.3	14.6	1.2	32.6

En relación al abordaje del síndrome colestásico, la siguiente tabla describe el porcentaje de pacientes en los que se incluyeron estudios complementarios.

Tabla 7. Estudios realizados en pacientes con síndrome colestásico.

Tipo de estudio	Pacientes	Porcentaje
Laboratorios		
Bilirrubinas	78	100.0%
Albúmina	78	100.0%
Pruebas de función hepática	77	98.7%
Biometría hemática	76	97.4%
Electrolitos séricos	76	97.4%
Pruebas de función renal	75	96.2%
Tiempos de coagulación e INR	74	94.9%
Cultivos diversos	68	87.2%
Examen general de orina	67	85.9%
Otros		
Tamiz metabólico ampliado	34	43.6%
TORCH	25	32.1%
Virus hepatotropos	16	20.5%
VIH / VDRL	16	20.5%
Cariotipo	6	7.7%
Exoma	2	2.6%
Estudios de imagen y biopsias		
Radiografías	77	98.7%
Ecocardiografía	65	83.3%
Electrocardiograma	63	80.8%
Ultrasonido abdominal/ hígado y vías biliares	39	50.0%
Ultrasonido transfontanelar	32	41.0%
Tomografía	7	9.0%
Gammagrafía	7	9.0%
Biopsia	6	7.7%
Colangiografía	2	2.6%
Resonancia Magnética	1	1.3%

En el estudio de ultrasonidos abdominales de hígado y vías biliares, 20.5% (n=16) presentaban alteraciones. La principal alteración reportada fue relacionada a la vía biliar en un 8.9% (n=7).

Tabla 8. Alteraciones reportadas en ultrasonido abdominal

Alteración en USG	Número de USG en los que se reportó	%
Lodo biliar	5	6.4%
Hepatomegalia	5	6.4%
Esplenomegalia	2	2.6%
Vesícula distendida	3	3.8%
Vesícula biliar hipoplásica	1	1.3%
Vía biliar no identificada	1	1.3%

En cuanto al tratamiento durante la estancia en UCIN, el 24.36% (n=19) recibió ácido ursodesoxicólico y 47.44% (n=37) vitaminas liposolubles. Respecto a la alimentación, como se observa en la siguiente tabla, el 73.1% (n=57) tuvo ayuno durante más de 24 horas durante su estancia, mientras que hasta un 82.1% (n=64) recibió nutrición parenteral total (NPT). La media de tiempo de administración de nutrición parenteral fue de 27 días con mediana de 23 días, con un rango de mínimo 1 día y máximo de 119 días, siendo lo más frecuente administrar por al menos 4 días.

Tabla 9. Manejo nutricional durante la estancia en UCIN.

Manejo nutricional	Previo al ingreso		Durante la estancia		Al egreso	
Ayuno	50	64.1%	57	73.1%	0	0.0%
NPT	3	3.8%	64	82.1%	1	1.3%
Fórmulas	6	7.7%	15	19.2%	21	26.9%
Lactancia materna	13	16.7%	13	16.7%	18	23.1%

Durante la evolución hospitalaria los pacientes resalta el que hayan cursado con diversas comorbilidades, el 75.6% (n=59) cursó con una infección, 61.5% (n=48) cursaron con sepsis, mientras que el 65.4% (n=51) tuvo alguna comorbilidad quirúrgica. Respecto a la evolución hemodinámica, 53.4% (n=42) de los pacientes cursó con algún tipo de choque y el 42.3% (n=33) presentó un paro cardiorrespiratorio.

Tabla 9. Evolución durante la estancia

Evolución hospitalaria	Pacientes	%
Infecciones	59	75.6%
Desnutrición	53	67.9%
Comorbilidades quirúrgicos	51	65.4%
Sepsis	48	61.5%
Shock	42	53.8%
Estado de paro	33	42.3%
Falla hepática	9	11.5%
Hemorragia de tubo digestivo	7	9.0%
Dermatosis/ prurito	1	1.3%
Malabsorción	1	1.3%
Varices esofágicas	1	1.3%

En relación a la evolución nutricional, únicamente el 16.7% (n=13) egresó con un estado nutricional eutrófico, mientras que la ganancia ponderal media de 10 gr/día.

Estado nutricional al egreso de UCIN

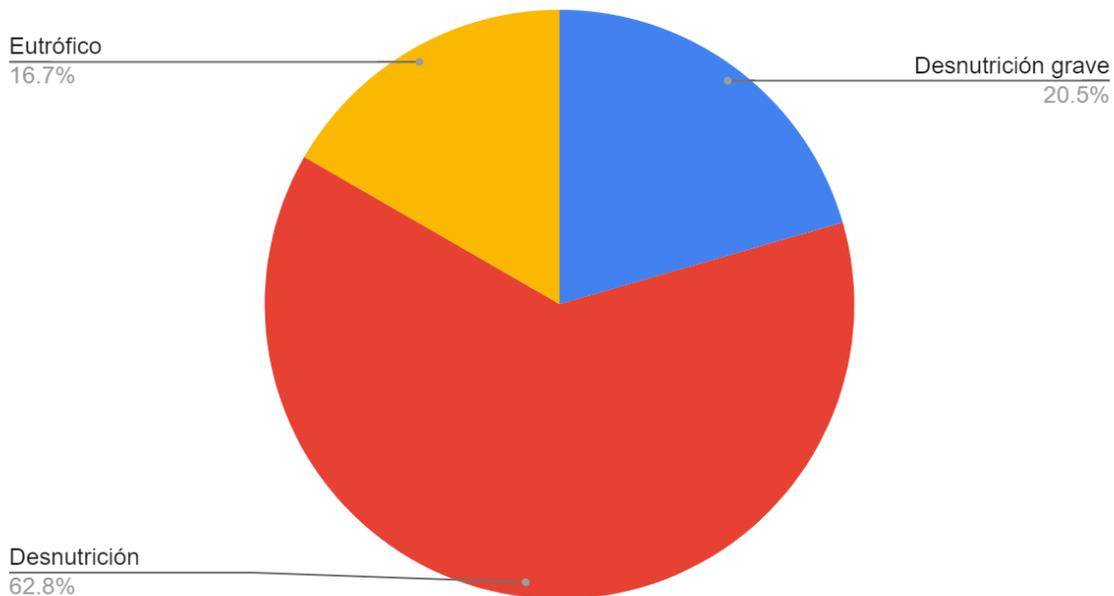


Figura 9. Estado nutricional al egreso de pacientes con síndrome colestásico

La media de estancia hospitalaria fue de 44 días, mientras que la media de edad cronológica al egreso fue de 59 días con 41 semanas de edad corregida en los

pacientes con antecedente de prematuridad. Con relación a la evolución del síndrome colestásico, el 19.23% (n=15) de los pacientes egresaron con remisión del cuadro de colestasis.

Acercas de la condición al egreso, 41% (32) falleció, y el 59% (n=46) egreso vivo como se observa en la siguiente figura.

Motivo de egreso de UCIN

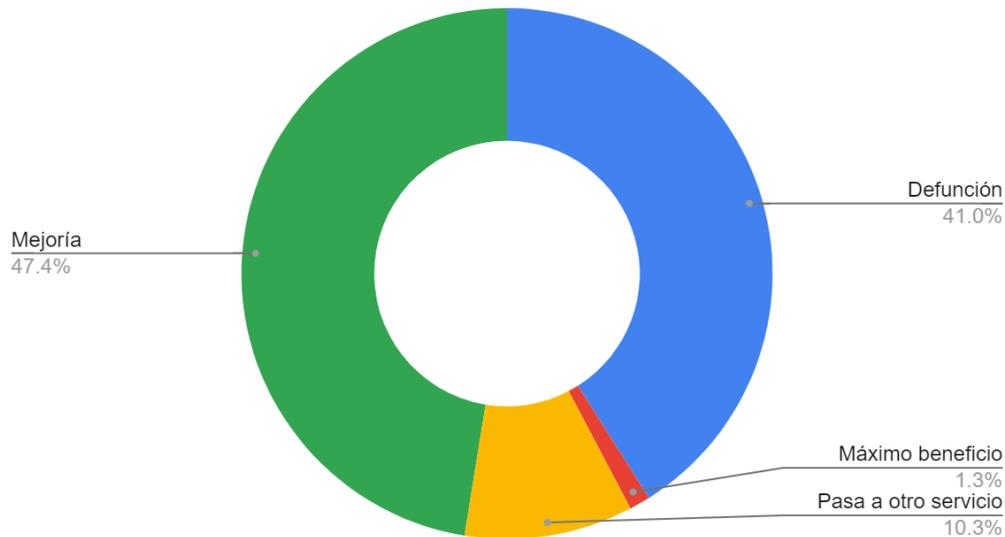


Figura 10. Condición al egreso de UCIN.

Entre las causas de mortalidad de los pacientes con síndrome colestásico (n=32), en todas las ocasiones la defunción fue de etiología multifactorial, la principal causa fue el estado de choque en un 65.6% (n=21).

Tabla 10. Principales causas de defunción en pacientes con síndrome colestásico.

Diagnóstico incluido en la defunción	Pacientes	%
Estado de choque*	21	65.6%
Sepsis	17	53.1%
Lesión renal	9	28.1%
Falla orgánica múltiple	7	21.9%
Infecciones	5	15.6%
COVID	1	3.1%

*Choque séptico, cardiogénico, mixto

4) *Etiología del síndrome colestásico neonatal*

El diagnóstico etiológico de síndrome colestásico se determinó solo en el 44.8% (n=35) de los casos, la principal etiología fue de causa estructural en el 14.1% (n=11) (Tabla 11). La media de edad al diagnóstico fue de 20 días, mínima de 1 (diagnóstico prenatal de quiste de colédoco) y máxima de 111 días de vida extrauterina. En cuanto al tiempo entre la identificación del síndrome colestásico y el hallazgo etiológico, la media fue 35 días, con una mínima de 1 y una máxima de 143 días. En 1 ocasión el diagnóstico fue postmortem mediante exoma genético.

Tabla 11. Diagnósticos etiológicos síndrome colestásico

Etiología	Diagnóstico	Frecuencia	Porcentaje
Estructurales 14.1%	Vesícula biliar hipoplásica	1	1.3%
	Quiste de colédoco	1	1.3%
	Lodo biliar	5	6.4%
	Fibrosis hepática grado III	1	1.3%
	Colestasis extensa en biopsia	1	1.3%
	Atresia de vías biliares	2	2.6%
	Metabólico-genéticos 12.8%	Síndrome de NOCARH	1
Probable error innato del metabolismo	2	2.6%	
Hepatitis aloinmune	2	2.6%	
Hipotiroidismo congénito	3	3.8%	
	Fibrosis quística	1	1.3%
	Falla hepática	1	1.3%
Infecciosas 2.6%	Infección por Citomegalovirus	2	2.6%
Yatrogénicas 5.1%	Nutrición parenteral	4	5.1%
Idiopáticas 65%	Hepatitis neonatal	6	7.7%
	Falla orgánica múltiple	2	2.6%
	Sin diagnóstico	43	55%

5) Seguimiento en consulta externa

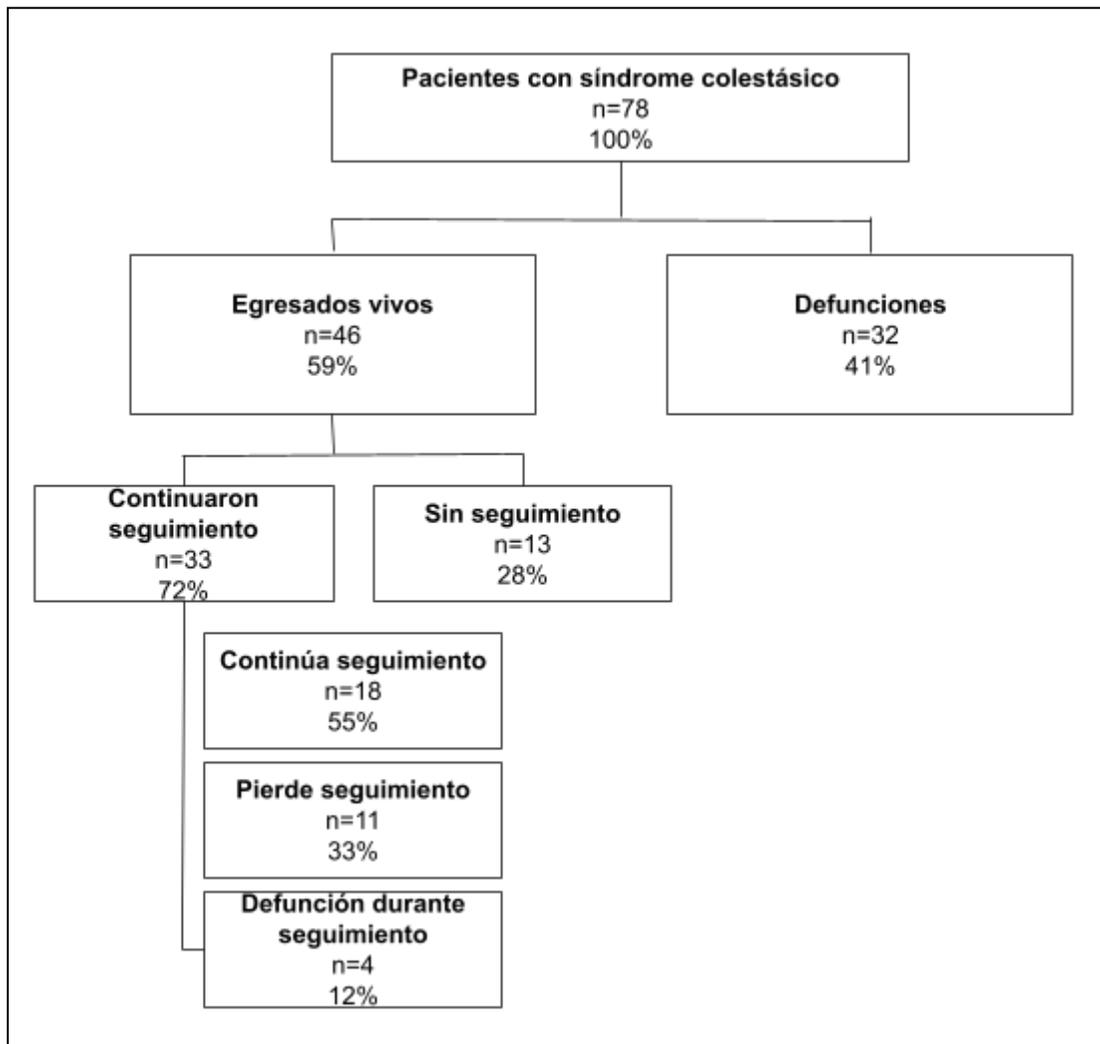


Figura 11. Pacientes con síndrome colestásico y el seguimiento en consulta

Del total de pacientes egresados vivos (n=46), el 72% (n=33) continuó su seguimiento en la consulta externa de diferentes especialidades en el HIMFG, con al menos 1 consulta posterior a la hospitalización. Perdieron seguimiento el 33% (n=11) de ellos.

La última edad registrada en la valoración en consulta externa tuvo como media 25 meses, con una edad mínima de 2 meses y máxima de 57 meses. El 57% (n=19) llegó a presentar seguimiento posterior a los 24 meses. Al final del seguimiento en la última consulta reportada por diferentes consultas, únicamente el 21.2% (n=7) se encontraron eutróficos, como se observa en la siguiente figura.

Estado nutricional al seguimiento

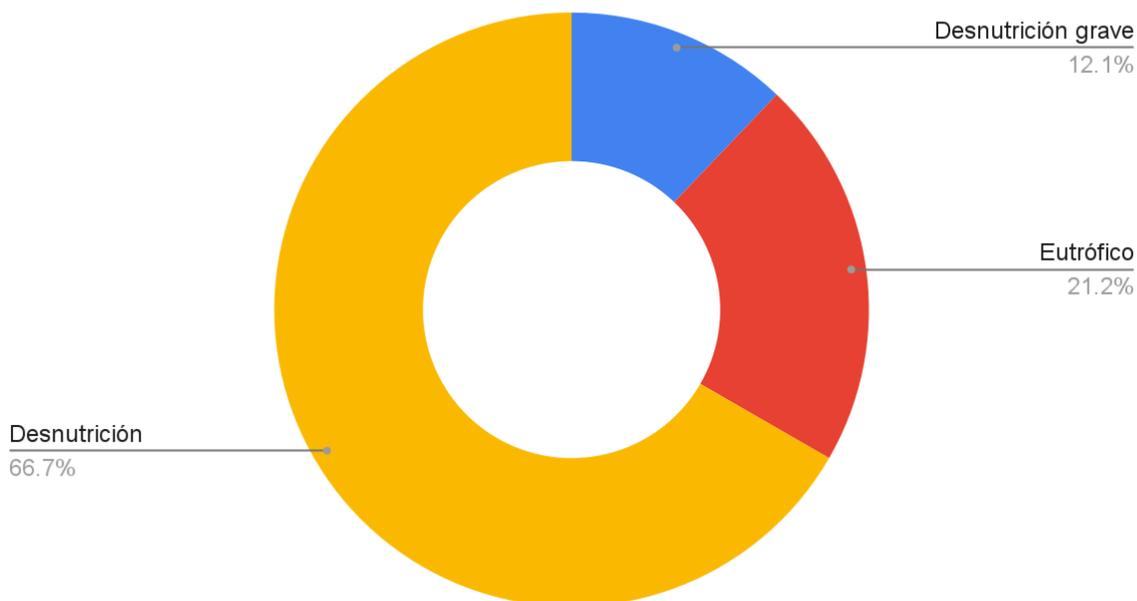


Figura 12. Estado nutricional al seguimiento

En cuanto al manejo quirúrgico del síndrome colestásico, el 6.06% (n=2) fueron intervenidos quirúrgicamente de hepatoportoenterostomía tipo Kasai a los 73 y 92 días de vida extra uterina por atresia de vías biliares. No se reportaron eventos de colangitis, falla hepática, ni trasplante hepático durante el período de seguimiento.

Dentro de los tratamientos recibidos durante el seguimiento, 24.2% (n=8) recibió manejo con ácido ursodesoxicólico, mientras que el 42.4% (n=13) tuvo tratamiento con vitaminas liposolubles.

Con respecto a los valores de bilirrubina compatibles con colestasis de los pacientes que continuaron seguimiento (n=33), el 84.8% (28) presentó remisión.

Con respecto al estado neurológico, el 42.4% (n=14) de los pacientes que continuaron seguimiento se reportó algún tipo de retraso en el neurodesarrollo. 1 paciente se reportó hidrocefalia (1.3%)

El tamiz auditivo se realizó en un total de 23 pacientes (69.7%) de los cuales 4 (12%) reportan alteraciones, encontrando 1 valoración (3%) de seguimiento con potenciales evocados que reportó inmadurez de la vía auditiva. El 15.1% (n=5) de los pacientes se reportaron alteraciones del lenguaje y en el 6% (2) alteraciones sociales. Se encontró

que 15% (n=5) contaba con alteraciones en el ultrasonido transfontanelar previo a su egreso hospitalario.

En cuanto al seguimiento multidisciplinario, 51.5% (n=17) tuvo seguimiento por Gastroenterología y nutrición, 54.5% (n=18) por Cirugía pediátrica, 42.4% (n=14) por Rehabilitación y 60% (n=20) por oftalmología.

En relación a las complicaciones se reportó que el 9.1% (3) cursó con déficit de vitaminas liposolubles y el 6.06% (n=2) presentó enfermedad metabólica ósea.

El 42.4% (n=14) de los pacientes que continuaron seguimiento se rehospitalización, presentando una media de 2 ocasiones, en el 24.2% (8) por neumonías, 6.1% para abordaje de síndrome colestásico, 6.1% deshidratación, 1 falla de ventriculostomía y 1 oclusión intestinal.

Tabla 12.Causas de hospitalización.

Causa de rehospitalización	Pacientes	%
Neumonías	8	24.2%
Abordaje de síndrome colestásico	2	6.1%
Deshidratación	2	6.1%
Falla de ventriculostomía	1	3.0%
Oclusión intestinal	1	3.0%

Finalmente, 12.1% (n=4) de los pacientes que continuaron seguimiento fallecieron durante los primeros 2 años de vida. En dos pacientes se cuenta con nota médica de cuidados paliativos quién se comunica vía telefónica y registra fallecimiento, mientras que otro de los casos fue secundario a COVID grave.

Discusión

El presente estudio se generó a partir de la inquietud por un aparente incremento de los casos de colestasis neonatal en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN) del Hospital Infantil de México Federico Gómez (HIMFG), mismo que se demostró. La literatura internacional estima que 1 de cada 2,500 recién nacidos vivos presentan síndrome colestásico (22); en 2016, un hospital de tercer nivel de atención en la India reportó una prevalencia de 1 de cada 1,000 pacientes ingresados (15). En nuestro estudio encontramos que la prevalencia fue de 8 por cada 100 pacientes, esto podría relacionarse con la mayor sobrevida de los recién nacidos pretérmino, las nuevas tecnologías para su atención y el incremento en la población quirúrgica en los últimos años. La media de casos en menores de 30 días aumentó de 3 por año en 2003 (12) a 16 por año en este estudio, lo cual representa un incremento del 500%. Por otra parte, la media de edad al ingreso de pacientes diagnosticados con síndrome colestásico es de 15 días de vida extrauterina, lo que contrasta con lo reportado en estudios previos, ya que en este trabajo la población de estudio fue únicamente pacientes que ingresaron a la UCIN. Esta información subraya la oportunidad que existe de realizar el diagnóstico de síndrome colestásico a una edad temprana y en un momento oportuno.

Llamó la atención que se detectó un subregistro del diagnóstico laboratorial de síndrome colestásico, por lo que no en toda la población se realizó un abordaje diagnóstico y etiológico. En relación al abordaje del síndrome colestásico, los estudios que con más frecuencia se realizaron en este tipo de pacientes fueron los estudios básicos (biometría hemática, bilirrubinas, pruebas de función hepática y pruebas de coagulación), así como el ultrasonido abdominal/ hígado y vías biliares, si bien todos estos forman parte del algoritmo diagnóstico actual (figura 3), en menos de la mitad de los pacientes se realizaron estudios específicos como el tamiz metabólico ampliado y el TORCH, mientras que solo el 2.5% tuvo acceso a pruebas genéticas como la secuenciación del exoma. Resulta imperativo que el algoritmo de abordaje diagnóstico actual para síndrome colestásico se complemente y, en los casos en los cuales no se logre un diagnóstico etiológico, se incluyan estudios de tecnología avanzada como la secuenciación del exoma, por lo que resulta de importancia la participación de los genetistas.

Es de resaltar que en el 55% de los casos no se llegó a un diagnóstico etiológico, y el diagnóstico más frecuente corresponde a la colestasis neonatal transitoria en un 12.8% que se caracteriza por colestasis de comienzo temprano, ausencia de causas conocidas, normalización clínica y bioquímica y el antecedente de algún episodio durante el período neonatal como asfixia, sepsis o uso de nutrición parenteral (4,8). De los muchos casos que no fueron diagnosticados, se identificó que en más del 50% contaban con factores de riesgo como infecciones, sepsis, choque, desnutrición y

patología quirúrgica, por lo que no se podría descartar que estas comorbilidades sean parte de la etiología, ya que al controlar estas variables, los pacientes evolucionaron a la remisión del evento de colestasis en el 19.23%, sin poder definir en este estudio en qué pacientes será este el resultado final.

La sepsis, con la que cursó más del 60% de los pacientes, podría ser una causa infecciosa de colestasis, ya que la respuesta inflamatoria sistémica por sí misma puede generar un aumento en la hemólisis y disfunción hepática (1). Como se mencionó previamente, el número de pacientes quirúrgicos que se atienden en esta unidad ha ido en incremento, lo que implica que en muchas ocasiones cursen con ayuno prolongado y necesidad de de nutrición parenteral (NPT). La colestasis por NPT se ha descrito que tiene como etiología la privación de nutrientes en la luz intestinal, lo que disminuye la circulación enterohepática y genera una disminución de la contractilidad de la vesícula biliar, lo que ocurre con mayor frecuencia después de los 14 días de su administración, evento que se presentó en el 57% de los pacientes (9).

El 14% de la etiología fue estructural, con causas como lodo biliar reportado en el 6.4%, y atresia de vías biliares en el 2.6%. Estos resultados contrastan con los datos de Jain M. en la India (15) y Pérez F. en España (19), donde la atresia de vías biliares es más común. Estudios previos en el HIMFG, también indicaron una mayor prevalencia de colestasis secundaria a alteraciones intrahepáticas en pacientes menores de 30 días de vida, lo que concuerda con nuestros hallazgos (12).

Más del 70% de los pacientes tuvo seguimiento, sin embargo más de la mitad de los casos perdió seguimiento integral del paciente de alto riesgo egresado de UCIN; solo fueron atendidos por los departamentos de Cirugía y Gastroenterología, donde la atención está más dirigida a dichas especialidades. Más del 75% de los pacientes presentó algún grado de desnutrición, que pudo haber influido en el 42% de rehospitalizaciones, por lo que contar con atención integral y multidisciplinaria es esencial.

En relación al estado neurológico en el seguimiento, 42.4% reportó algún tipo de retraso en el neurodesarrollo durante el seguimiento, 15% de los pacientes contaba con alteraciones en el ultrasonido transfontanelar previo a su egreso, 15% alteraciones en el desarrollo del lenguaje y 6% alteraciones en el aspecto personal social. Como ha sido reportado en el ensayo controlado realizado por Thanhhaeuser M. en 2022 quien reportó que los pacientes con peso extremadamente bajo peso al nacer y colestasis secundaria a nutrición parenteral presentan un riesgo elevado para presentar anomalías en el neurodesarrollo, especialmente de tipo cognitivo, motor y de lenguaje (17).

Los resultados del abordaje y seguimiento pueden explicarse por posibles limitaciones en los recursos para la atención disponibles, y por otras causas extraordinarias como la pandemia mundial por COVID-19 donde la consulta externa de esta institución permaneció cerrada durante aproximadamente 15 meses.

El objetivo de este estudio fue conocer el contexto del síndrome colestásico en nuestro medio, cuyos resultados consideramos relevantes, y abren la puerta para realizar nuevos estudios prospectivos que permitan llegar al diagnóstico etiológico temprano y definir mejores estrategias de seguimiento que nos lleven a obtener mejores resultados.

Conclusiones

- Este estudio demuestra el incremento en la incidencia de casos de síndrome colestásico neonatal en los pacientes hospitalizados en la UCIN del Hospital Infantil de México, presentando actualmente una frecuencia de 8 por cada 100 recién nacidos ingresados.
- El síndrome colestásico neonatal dentro de los primeros 30 días de vida se presentó con mayor frecuencia en pacientes de término y con bajo peso al nacer.
- Se debe sospechar de esta patología con más frecuencia e identificar los casos de forma temprana para realizar el abordaje completo de esta enfermedad, cuyo pronóstico depende del diagnóstico e intervención terapéutica oportunos.
- Los pacientes con síndrome colestásico que ingresan a la UCIN cursan en más del 50% con infecciones, sepsis, choque, desnutrición y patología quirúrgica, que en ocasiones puede ser parte de la etiología multifactorial de esta entidad, por lo que estas comorbilidades deben tratarse de forma temprana.
- El seguimiento del neonato egresado de la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales debe ser integral, multidisciplinario e individualizado, por lo que el apego a los programas de seguimiento de pacientes de alto riesgo es imperativo.
- Los pacientes con síndrome colestásico neonatal presentaron desnutrición en más del 75% de los casos, mientras que hasta en el 42.4% algún tipo de retraso en el neurodesarrollo, 15.15% alteraciones en el desarrollo de lenguaje y 6.06% alteraciones en el aspecto personal social, es necesario estandarizar la atención.
- Los resultados del abordaje y seguimiento pueden explicarse por posibles limitaciones en los recursos para la atención disponibles, y por otras extraordinarias como la pandemia mundial por COVID-19 donde la consulta externa de esta institución permaneció cerrada durante aproximadamente 15 meses.
- Más del 40% del total de los pacientes identificados con síndrome colestásico fallecieron en los primeros 2 años de vida, frecuentemente sin contar con un diagnóstico etiológico.
- Esta información abre la puerta a otros estudios prospectivos para el desarrollo de nuevas intervenciones a fin de obtener mejores resultados.

Cronograma de actividades

Mes	septiembre 22	octubre 22	noviembre 22	diciembre 22	enero 23	febrero 23	marzo 23	abril 23	mayo 23	junio 23	julio 23	agosto 23	septiembre 23	octubre 23	noviembre 23	diciembre 23	enero 24	febrero 24	marzo 24	abril 24	mayo 24	
Marco teórico	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Metodología	■	■	■	■																		
Defensa de tesis			■																			
Recolección de datos										■	■	■	■	■	■	■	■	■				
Análisis estadístico															■	■	■	■	■			
Análisis de resultados																■	■	■	■			
Discusión y conclusiones																			■	■	■	
Entrega de tesis																						■

Limitaciones del estudio

Dentro de las limitaciones del estudio se consideran aquellas que no permiten la recolección completa de la información, como los expedientes extraviados, incompletos o ilegibles, así como los posibles errores registrados en el sistema de expediente electrónico de la institución.

La pérdida de seguimiento integral de los pacientes egresados de la UCIN secundaria a la pandemia mundial por COVID-19 donde la consulta externa permaneció cerrada durante aproximadamente 15 meses.

Referencias bibliográficas

1. Comité Nacional de Hepatología Pediátrica. Consenso de hiperbilirrubinemia del primer trimestre de la vida. Arch Argent Pediatr. 2020; 118(1):S12-S49.
2. Pariente A. Hiperbilirrubinemias y colestasis genéticas. EMC-Tratado de medicina. 2020;24 (3):1-6.
3. Soto-Conti C. Bilirubin: The toxic mechanisms of an antioxidant molecule. Arch Argent Pediatr. 2021;119(1):18-25.
4. Campistol J, Gálvez H, García ,. Disfunción neurológica inducida por bilirrubina. Neurología. 2012; 27(4):202-211.
5. Caballería L, Parés A. Ictericia y colestasis. Med Integral. 2000;35(10):481-487.
6. Feldman A, Sokol R. Recent developments in diagnostics and treatment of neonatal cholestasis. Semin Pediatr Surg. 2020;29(4):1-28.
7. Ciocca M, Álvarez F. Colestasis neonatal transitoria. Arch Argent Pediatr. 2011;109(2):163-166.
8. Godoy M, López C, Álvarez F, Borges R, Botero V, Dolz M, Higuera M, Michel R, Ríos G, Rodríguez L, Rojo C, Soriano H, Ciocca M. Colestasis neonatal: revisión narrativa del grupo de trabajo de la Sociedad Latinoamericana de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica. Acta Gastroenterol Latinoam. 2022;52(3):344-354.
9. Hojsak I, Colomb V, Braegger C, Bronsky J, Campoy C, Domellöf M, Embleton N, Fidler Mis N, Hulst JM, Indrio F, Lapillonne A, Mihatsch W, Molgaard C, van Goudoever J, Fewtrell M. ESPGHAN Committee on Nutrition Position Paper. Intravenous Lipid Emulsions and Risk of Hepatotoxicity in Infants and Children: a Systematic Review and Meta-analysis. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2016;62(5):776-792.
10. Reyes A, Flores J, Villasis M, Chávez J, Delgado E. Uso de la tarjeta colorimétrica visual para la detección oportuna de atresia de vías biliares. Bol Med Hosp Infant Mex. 2018;75(3): 160-165.

11. Nicastro E, Di-Giorgio A, Marchetti D, Barboni C, Cereda A, Iacone M, D'Antiga L. Diagnostic Yield of an Algorithm for Neonatal and Infantile Cholestasis Integrating Next-Generation Sequencing. *J Pediatr*. 2019;211:54-62
12. Vázquez H. Causas de colestasis neonatal y metodología diagnóstica en el Hospital Infantil de Mexico Federico Gomez (Trabajo de grado de especialización). Repositorio Universidad Nacional Autónoma de México 2003;122569:1-54.
13. Lee B, Piersante T, Calkins K. Neonatal Hyperbilirubinemia. *Pediatr Ann*. 2022;51(6):219-227.
14. Algoritmos de gastroenterología [internet]. México:Guías del Hospital Infantil de México Federico Gómez. [2012; citado 2 jun 2023]. Disponible en: <http://himfg.com.mx/interior/guias.html>
15. Jain M, Adkar S, Waghmare C, Jain J, Jain S, Jain K, Passi G, Vinay R, Soni M. Neonatal Cholestasis: Single Centre Experience in Central India, *Indian J Community Med*. 2016;41(4):299-301.
16. Consuelo A, Baca L, Roque G, Valencia P. Colestasis neonatal no obstructiva asociada a infección por citomegalovirus: Seguimiento a largo plazo de una serie de casos del Hospital Infantil de México Federico Gómez. *Bol. Med. Hosp. Infant. Mex*. 2009;66(2):141-152.
17. Thanhauer M, Steyrl D, Fuiko R, Brandstaetter S, Binder C, Thajer A, Huber M, Haiden N, Berger A, Repa A. Neurodevelopmental Outcome of Extremely Low Birth Weight Infants with Cholestasis at 12 and 24 Months. *Neonatology*. 2022;119:501–509.
18. Wang H, Yang L, Wang J. Etiology of neonatal cholestasis after emerging molecular diagnostics. *Transl Pediatr*. 2022;11(3):359-367.
19. Pérez F, Fernández J, Jiménez J, García Menor E, Rodríguez M, Sánchez F, Zapatero M. Colestasis neonatal: experiencia de 5 años en un hospital de tercer nivel. *Acta Pediatr Esp*. 2009;67(4):165-170.
20. Declaración de Helsinki [internet]. Francia:World Medical Association; [1964; actualizado 2013; citado 2 jun 2023]. Disponible en: <http://www.wma.net/es/30publications/10policies/b3/17c.pdf>

21. Ley General de Salud [internet]. México:Diario Oficial de la Federación; [1984; actualizado 2023; citado 2 jun 2023] Disponible en: http://www.diputados.gob.mx/LeyesBiblio/pdf/264_131120.pdf
22. Zárate M, Casas L, Ayala A. Síndrome colestásico. Acta Pediatr Mex. 2021; 42 (5): 260-7.
23. Vázquez S. Síndrome colestásico neonatal (Trabajo de grado de especialización). Repositorio Universidad Nacional Autónoma de México.
24. Toro E, Zárate F, Cervantes R. Síndrome colestásico neonatal prolongado secundario a panhipopituitarismo. Informe de un caso y revisión de la literatura. Acta Pediatr Mex 2012;33(3):154-157
25. He T, Huang Y, Ling J, Yang J. A New Patient with NOCARH Syndrome Due to CDC42 Defect. J Clin Immunol. 2020 May;40(4):571-575.