

**COLESTASIS DEL RECIEN NACIDO Y LACTANTE EN LA UCI NEONATAL DE
LA FUNDACION SANTA FE. BOGOTÁ. 2007-2012.**

**MARTHA CATALINA OVALLE TOVAR
FELLOW NEONATOLOGIA**

**JOSE FERNANDO VERA CHAMORRO
GASTROENTEROLOGO PEDIATRA
TUTOR EPIDEMIOLOGICO**

**JUAN GABRIEL PIÑEROS BAÑOS
PEDIATRA NEONATOLOGO
TUTOR TEMATICO**

**UNIVERSIDAD COLEGIO MAYOR DE NUESTRA SEÑORA DEL ROSARIO
FACULTAD DE MEDICINA
SECCION DE POSGRADOS**

2016

Tabla de contenido

1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	5
1.1 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	6
2. JUSTIFICACIÓN.....	7
3. MARCO TEÓRICO	8
3.1 DEFINICIONES.....	8
3.2 EPIDEMIOLOGIA.....	9
3.3 FISIOPATOLOGIA	11
3.4 DIAGNÓSTICO Y EVALUACIÓN DEL PACIENTE.....	12
3.5 CONSIDERACIONES RELEVANTES SOBRE CAUSAS DE LA COLESTASIS ...	16
3.5.1 Atresia vía biliar	16
3.5.2 Síndrome de alagille.....	18
3.5.3 Nutrición parenteral.....	19
3.5.4 Déficit de α 1-antripsina (aat).....	20
3.5.5 Otros factores	21
4. OBJETIVOS.....	22
4.1 GENERAL	22
4.2 ESPECÍFICOS	22
5. METODOLOGÍA.....	23
5.1 TIPO DE ESTUDIO	23
5.2 HIPOTESIS	23
5.3 UNIVERSO, POBLACIÓN Y MUESTRA	23
5.4 CRITERIOS DE INCLUSION Y EXCLUSIÓN.....	23
5.4.1 Criterios de Inclusión.....	23
5.4.2 Criterios de Exclusión.....	24
5.5 RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN.....	24
5.6 VARIABLES	24
5.7 ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LOS DATOS.....	28
5.8 CRONOGRAMA.....	28

5.9 LIMITACIONES Y POSIBLES SEGOS DEL ESTUDIO	29
5.10 CONSIDERACIONES ÉTICAS	29
5.11 ORGANIZACIÓN DEL ESTUDIO	29
5.11.1 Personal que interviene y su responsabilidad.....	29
5.12 PRESUPUESTO	30
6. RESULTADOS	31
6.1 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS PACIENTES	32
6.2 CARACTERÍSTICAS PARACLÍNICAS	34
7. DISCUSIÓN	37
8. CONCLUSIONES	39
9. RECOMENDACIONES	40
10. BIBLIOGRAFIA	41

RESUMEN

ANTECEDENTES

La colestasis neonatal es un problema poco frecuente pero con importantes consecuencias clínicas. Existe poca información sobre las características clínicas y paraclínicas de estos pacientes en nuestro medio.

OBJETIVO

Describir las características clínicas y paraclínicas de los pacientes con colestasis hospitalizados en la unidad de cuidado intensivo neonatal de la Fundación Santafé de Bogotá con diagnóstico de colestasis entre los años 2007-2012.

METODOLOGÍA

Se realizó un estudio observacional descriptivo de corte transversal. Se incluyeron los pacientes que ingresaron a la unidad de cuidados intensivos neonatales en la Fundación Santa Fe en el periodo comprendido entre el 1 de enero del año 2007 y el 31 de diciembre del año 2012. Se revisaron y analizaron variables clínicas y paraclínicas. Se realizó un análisis aplicando técnicas de estadística descriptiva. Se realizó la exploración de variables de acuerdo al sexo.

RESULTADOS

La colestasis se presentó en el 1,6% de los pacientes neonatos atendidos en la Unidad de Cuidados intensivos. La relación hombre mujer fue de 0,95. La edad gestacional en promedio fue de 36,61 semanas, peso al nacer promedio 2563 gramos. La sepsis se presentó en el 41% de los pacientes y la atresia biliar en el 10,25%. En 35% de los pacientes se presentó un uso de nutrición parenteral mayor a 14 días. No se encontró relación entre las variables exploradas de acuerdo al sexo.

CONCLUSIÓN

La colestasis es una enfermedad poco frecuente. No se encontró relación de las variables exploradas con el sexo.

Palabras clave (MeSH): Ictericia, Colestasis, Recién nacido.

1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La ictericia neonatal es una entidad clínica que se presenta en 1 de cada 2500 a 5000 nacidos vivos y su mortalidad se produce en el 15-20% de los casos (1). Según su tiempo de duración se puede clasificar en prolongada y no prolongada definida de la siguiente manera: para pacientes a término > 2 semanas y para paciente pre-termino > 3 semanas (2) (3). La etiología de la ictericia prolongada es diversa y puede ser causada por condiciones benignas como la hepatitis neonatal idiopática 35-40%, nutrición parenteral 6%, sepsis 11%, hasta situaciones potencialmente fatales como atresia de vía biliar 25-30%, déficit de alfa 1-antitripsina 4%, enfermedades metabólicas 4% y el síndrome de Alagille 1% (4) (5).

Se requiere de un diagnóstico y manejo rápido la entidad para evitar complicaciones graves como la falla hepática, cirrosis o muerte. Dado que esta patología es causada por un gran número de entidades que tienen diferentes frecuencias de presentación y diferentes grados de severidad, se hace difícil el diagnóstico cuando esta entidad es sospechada por el clínico, aunque en varias oportunidades pasa desapercibida (6) (7).

Esta entidad clínica se presenta en los primeros 3 meses de vida, evoluciona rápidamente generando alteración de la función hepática con evidencia de ictericia, hipocolia o acolia, coluria (aunque la frecuencia de su presentación varía) y elevación de la bilirrubina directa (> 2 mg/dl). La fisiopatología se caracteriza por una reducción del flujo y concentración de sales biliares en el intestino proximal, aumentando la concentración de estas sustancias en la vía biliar y el hepatocito de manera retrograda, generando como consecuencia la falla hepática, hipertensión portal, mal absorción de grasas, calcio y vitaminas liposolubles (8).

La mortalidad descrita en la literatura es del 20% de los pacientes; en aquellos que sobreviven se han descrito secuelas a corto plazo (infancia) como: falla de Medro, insuficiencia hepática, con la consecuente necesidad de hospitalizaciones prolongadas en unidades de cuidado intensivo especializadas y trasplante del órgano (2) (9). A largo plazo (edad adulta) se ha relacionado con el desarrollo de cirrosis y falla hepática (10), lo cual resulta en mayor morbi-mortalidad en los pacientes y al sistema de salud genera incremento de costos (9) (11).

Se ha sugerido que el sexo biológico, edad gestacional y peso al nacer modifican la presentación de la colestasis. Estudios previos han mostrado que esta entidad clínica se presenta preferente en hombres (relación 1.17:1) (12) (13). Sin embargo en un estudio de cohorte no se encontró una relación entre estas variables con la colestasis (14). La variabilidad clínica que se presenta en estos pacientes sin embargo puede hacer que estos datos no sean extrapolables a la población Colombiana.

1.1 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

A través de la realización de este trabajo de investigación se pretendió dar respuesta a la siguiente pregunta:

¿Cuáles son las características clínicas y paraclínicas de los recién nacidos con colestasis hospitalizados en la Unidad de cuidados intensivos de la Fundación Santa Fe?

2. JUSTIFICACIÓN

La colestasis neonatal se considera una patología de baja prevalencia en nuestro medio pero si de alto costo por los recursos humanos, tecnológicos y económicos que se invierte en su diagnóstico, tratamiento y rehabilitación, por lo que constituye una enfermedad que requiere un mayor interés en los ámbitos científico, social y político. En Colombia se presenta una tasa de natalidad de 16.73/1000 habitantes para el año 2014 y la colestasis se presenta en aproximadamente 1 de cada 2500 a 5000 nacidos vivos (15).

La complejidad de las patologías que causan la colestasis neonatal y la demora en el diagnóstico oportuno motivan a verificar el comportamiento usual de esta entidad en un hospital de IV nivel (8) (3), así mismo solo se cuenta en el país con un reporte de una serie de casos realizado en la ciudad de Cartagena en una centro de referencia pediátrico para la región y publicado en el año 2015 (9). No obstante la caracterización de estos pacientes en el país sigue siendo insuficiente y no se han descrito muchas de las variables clínicas relevantes.

El estudio de las variables clínicas relacionadas con la presentación de la colestasis neonatal contribuye a mejorar los tiempos para el diagnóstico e inicio de la intervención terapéutica en estos pacientes. El diagnóstico e inicio de la terapéutica de manera oportuna puede tener beneficios sobre los desenlaces clínico, tiempo de hospitalización así como en el pronóstico de estos pacientes (16).

Los resultados que arroja este trabajo de investigación se constituyen en un punto de partida para futuros trabajos de investigación sobre este tema. Estos resultados también permitirán, a futuro, el diseño de estudios de corte transversal o de cohortes dirigidos a la exploración de factores de riesgo relacionados con el desarrollo de la colestasis neonatal, que faciliten el diseño de estrategias preventivas y terapéuticas dirigidas a la reducción de casos de esta entidad clínica.

3. MARCO TEÓRICO

La ictericia se presenta con frecuencia en la práctica clínica diaria, se manifiesta entre el 2,4%- 15% de los recién nacidos a las 2 semanas de vida (17). La colestasis neonatal se define generalmente como la hiperbilirrubinemia conjugada prolongada que ocurre en el período neonatal. Es el resultado de la disminución de la excreción biliar, que puede ser causada por una serie de trastornos. Esta puede durar más de dos semanas afecta a aproximadamente 1 de cada 2500 nacimientos (18). Al encontrar en un paciente bilirrubina conjugada elevada es un hallazgo anormal y requiere una evaluación adicional (2).

3.1 DEFINICIONES

La colestasis, desde el punto de vista clínico, suele presentarse con ictericia prolongada, orina oscura, heces pálidas, hepatomegalia y prurito dentro de las primeras 4 semanas de vida (8) (19). El término involucra el período del recién nacido hasta los 3 meses de edad (9). Es más útil emplear la concentración de bilirrubina sérica para definir la colestasis, ya que no existe ninguna condición fisiológica que evolucione con hiperbilirrubinemia conjugada y sí con aumento de sales biliares séricos fisiológico en los primeros 6 meses de la vida (3) (20).

Fisiopatológicamente es una reducción del flujo biliar o pobre producción de bilis generando menor concentración de sales biliares en el intestino proximal, con la consiguiente malabsorción de grasa, calcio y vitaminas liposolubles. Retención de sustancias normalmente eliminadas por la bilis, como bilirrubina, ácidos biliares y colesterol. Daño hepático progresivo con cirrosis biliar, hipertensión portal y fallo hepático.

El hígado se desarrolla a partir de células progenitoras hasta convertirse en un órgano bien diferenciado en el cual la secreción biliar puede ser observada a las 12 semanas de gestación. La maduración completa se produce a los 2 años después del nacimiento. Los RN y lactantes pequeños tienen una inmadurez funcional y anatómica del hígado que dificulta las funciones normales de detoxificación y síntesis, por lo que las enfermedades hepáticas que se manifiestan en estas edades tienen la ictericia como signo principal y otros procesos extra hepáticos o sistémicos pueden condicionar colestasis. Este

fenómeno es especialmente frecuente en RN pre término (21) (3).

Desde el punto de vista paraclínico es común el hallazgo de bilirrubina directa > 2 mg/dl y/o bilirrubina directa > 20% de la bilirrubina total (>1 mg/dl si la Total < 5mg/dl) (22), o ácidos biliares séricos en ayunas > 50 umol/L. (No se toman de rutina) (17).

3.2 EPIDEMIOLOGIA

La frecuencia de ictericia colestásica es difícil de evaluar y varía 1:2.500 a 1:5000 nacimientos. En principio se clasifica de acuerdo a su etiología en causas intrahepáticas y extrahepáticas. Las causas intrahepáticas representan 2/3 de las causas de la colestasis neonatal (8). La causa más común de enfermedad son las de origen infeccioso y está asociado a infección de tracto urinario con aislamiento E. Coli, así como causas sífilis, toxoplasmosis rubeola y citomegalovirus. Hay muchas posibles etiologías para esta causa sin embargo entre un 13% al 87% no se reportan y se clasifican como causa idiopática (ver tabla 1) (8).

Tabla 1. Causas más frecuentes de Colestasis Neonatal

DIAGNÓSTICOS	PROPORCIÓN DE LACTANTES CON HIPERBILIRRUBINEMIA CONJUGADA
Atresia Vía Biliar Extrahepática	25% (2-55%)
Hepatitis Neonatal Idiopática	25% (4-45%)
Infección Hepatitis (CMV)	11%(3-38%)
Nutrición Parenteral Asociada	6%(7-30%)
Enfermedad Metabólica	4%
Deficiencia Alfa 1 Antitripsina	4%
Síndrome de Alagille	1%
Colestasis Progresiva Familiar Intrahéptica	1%

Fuente: elaboración propia con datos de referencia 8.

Una descripción detallada de las causas de la colestasis neonatal se presenta a continuación (17, 23):

- Inmadurez hepática (Prematurez)
- Hipoxia severa o hipo perfusión
- Infección bacteriana Sepsis (Urinaria), Toxinas (Gram Negativos) Infección Hepática y/o vía biliar (Colecistitis, Hidrops vesicular)
- Tóxicos Nutrición parenteral (NPT), Fármacos (Ceftriaxona)
- Obstrucción biliar por “Bilis Espesa” y/o litiasis (NPT, Cirugía Digestiva, furosemida, ceftriaxona, hemolisis por isoimmunización, fibrosis quística, ayuno prolongado.)
- Disfunción hormonal Tiroides, Crecimiento, Cortisol
- Cromosopatías Trisomías 21, 18, 22.
- Malformaciones vía biliar Quistes de colédoco
- Perforación espontánea de vía biliar
- Infección congénita TORCHS Parvovirus B19 TBC, Listeria.
- Infección posnatal Coxsackie, Echo, adenovirus, varicela, CMV, herpes simple 1 y 2, herpes humano 6.
- Falla Hepática por VHB (<45 días), VHA, VHC (Disfunción no colestasis)
- Trastornos intrínsecos genéticos
- Atresia de Vías biliares extra hepática
- Hepatitis neonatal idiopática
- Escasez ductal sindromática Alagille: mutación JAG1 (Cromosoma. 20)
- Escasez ductal no sindromática
- Déficit α 1-antitripsina
- Fibrosis quística.
- Enfermedad Nieman Pick
- Colestasis intrahepática familiar progresiva (CIFP)
 - CIFP1: defecto de ATPasa tipo P: alteración en el transporte amino fosfolípidos (mutación cromosoma 18q2122)
 - CIFP2: defecto BSEP: alteración en el transporte de ácidos biliares (mutación cromosoma 2q24)
 - CIFP3: defecto MDR3: alteración en el transporte de fosfatidilcolina (mutación cromosoma 7q21)
- Error innato del metabolismo de ácido biliar: ausencia de síntesis de ácido biliar primario
- Deficiencia de 3β -hidroxi- Δ 5C2-7esteroide dehidrogenasa/isómerasa.
- Deficiencia de Δ 4-3-oxosteroide 5β -reductasa
- Deficiencia de la enzima clivadora de 24,25 dihidroxicolanoico

- Otras colestasis: Zellweger (ausencia de peroxisomas), Aagenaes (colestasis noruega con linfedema), colestasis de grupos étnicos definidos (indios americanos, esquimales).

3.3 FISIOPATOLOGIA

Los ácidos biliares son tóxicos para las membranas y deben ser llevados bajo una cubierta, esto se realiza a través de diversas proteínas y transporte vesicular en el interior del hepatocito (figura 1). En un hepatocito colestásico se altera la función de las proteínas transportadoras y se altera el transporte vesicular por la mala organización de los microtúbulos de la célula, generando acumulación de los componentes biliares (9) (24).

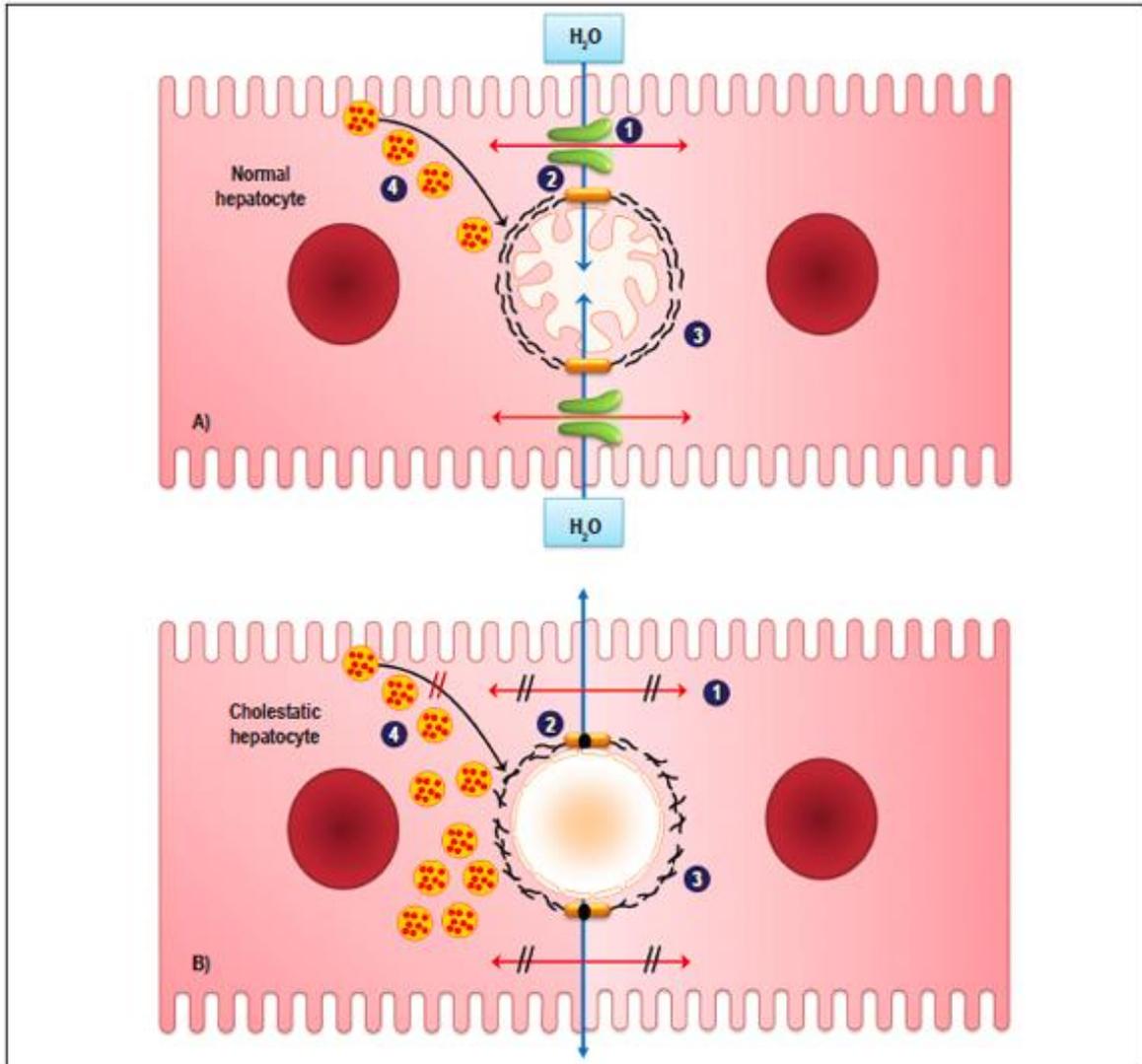


Figura 1. Fisiopatología de la colestasis

Tomada de referencia 9.

3.4 DIAGNÓSTICO Y EVALUACIÓN DEL PACIENTE

El hallazgo de hiperbilirrubinemia conjugada para su estudio es complejo, debido a que muchos trastornos pueden presentarse con colestasis neonatal, y diferenciar estas patologías es difícil debido a la falta de pruebas de diagnóstico específicas (25).

El primer paso es el diagnóstico rápido y el inicio temprano de la terapia de los

trastornos tratables:

1. La atresia de vía biliar debe ser identificada tempranamente y diferenciarse de otras causas de colestasis neonatal debido a la intervención quirúrgica temprana (es decir, antes de los 2 meses de edad) se traduce en un mejor resultado. Los pasos importantes en la toma de este diagnóstico son la ecografía y la biopsia hepática (26).
2. Las condiciones como la sepsis, el hipotiroidismo, panhipopituitarismo, y los errores innatos del metabolismo (por ejemplo, galactosemia) deben ser reconocidas y tratadas rápidamente para evitar la progresión significativa de la enfermedad. Para los recién nacidos en los que se excluyen estos trastornos, se justifica la consulta con un gastroenterólogo pediátrico (26).

Las pruebas adicionales se dirige al diagnóstico de las condiciones específicas, tales como las pruebas para la deficiencia de alfa-1-antitripsina, y el sudor y / o pruebas genéticas para la fibrosis quística, y en las posibles complicaciones de la enfermedad hepática tales como coagulopatía (25).

Siempre es necesario interrogar diversos aspectos para llegar a un diagnóstico:(2)

- Consanguinidad (aumenta el riesgo de un trastorno autosómico recesivo)
- Infecciones congénitas (STORCH)
- Ecografía prenatal y los resultados (presencia de quiste de colédoco o del intestino anomalías)
- Hemólisis isoimmune (3% con incompatibilidad ABO han conjugado hiperbilirrubinemia que pueden persistir hasta 2 semanas de edad) (27).
- Infección neonatal, infección del tracto urinario.
- Historia de la dieta (leche materna o fórmula que contiene galactosa).
- Aumento de peso (hepatitis neonatal y enfermedades metabólicas pueden causar retraso en el desarrollo).
- Emesis (puede ocurrir en la enfermedad metabólica, obstrucción intestinal, y la estenosis pilórica).
- Patrón de defecación (deposiciones retraso se puede producir en la fibrosis quística, el hipotiroidismo, la diarrea puede ocurrir en la infección, enfermedad metabólica, progresiva colestasis intrahepática familiar).
- Color de las heces - acolia persistente (arcilla coloreada) heces son específicos, pero no necesariamente sensible para la obstrucción biliar (10).
- Varios "tarjetas de color de las heces" se han desarrollado para ayudar a

los padres en la identificación de heces anormales (28) (29).

- Color de la orina - orina oscura sugiere hiperbilirrubinemia conjugada
- El sangrado excesivo - puede indicar la coagulopatía, la deficiencia de vitamina K
- Actitud del Lactante - irritabilidad puede indicar una enfermedad metabólica o sepsis; letargo puede indicar metabólica enfermedad, sepsis, hipotiroidismo, panhipopituitarismo.
- Un historial de problemas similares en los padres o hermanos - sugiere un trastorno hereditario (por ejemplo, la fibrosis quística, la deficiencia de alfa-1 antitripsina, progresiva colestasis intrahepática familiar, síndrome de Alagille).

Exploración física:(2)

- La medición de los signos vitales y parámetros de crecimiento.
- Evaluación de la salud general (mala apariencia puede indicar una infección una enfermedad metabólica, mientras que los niños con atresia biliar suelen aparecer asintomáticos).
- Aspecto general (recién nacidos con síndrome de Alagille puede exhibir apariencia característica facial con un puente nasal ancho, facies triangular, y los ojos hundidos).
- Evaluación general del paciente, tono y simetría.
- Examen del fondo de ojo (infección congénita, enfermedad de almacenamiento)
- Soplo cardíaco o signos de insuficiencia cardíaca (pueden estar presentes en la atresia biliar o el síndrome de Alagille)
- El examen abdominal (presencia de ascitis; venas de la pared abdominal. hepatomegalia, la posición y la consistencia; tamaño del bazo y consistencia; masas abdominales; hernia umbilical).
- El examen directo de la orina y las heces para evaluar el color (orina oscura sugiere hiperbilirrubinemia conjugada). En un estudio realizado en Japón, que incluyó a más de 300.000 niños recién nacidos, tarjetas de color heces completados por los padres tenían una sensibilidad del 76,5 por ciento y una especificidad del 99,9 por ciento, respectivamente, para identificar a los lactantes con atresia biliar (29).
- Formación de hematomas o petequias (coagulopatía).

Diagnóstico paraclínico

- Aumento de la bilirrubina (conjugada bilirrubina ≥ 2 mg/dL) (5). Si los estudios de laboratorio se llevan a cabo poco después del nacimiento (antes de presentar síntomas), se observan elevaciones leves de la bilirrubina conjugada. Un estudio informó leves elevaciones en la bilirrubina conjugada ($> 0,3$ mg / dl) o bilirrubina directa ($> 0,5$ mg / dl) a las 24 a 48 horas de vida en cada uno de los 34 recién nacidos que más tarde fueron diagnosticados con BA (30). El nivel de bilirrubina directa en suero promedio fue de $1,4 \pm 0,43$ mg / dl, en comparación con $0,19 \pm 0,075$ en lactantes control. La bilirrubina total no fue elevada en ese momento y la bilirrubina conjugada no exceda del 20% del nivel de bilirrubina total. En otro estudio piloto, 11.636 bebés fueron seleccionados para elevaciones persistentes de la bilirrubina conjugada o directa durante la hospitalización del nacimiento, lo que resulta en la identificación temprana de dos niños con atresia biliar, y uno con alfa-1 antitripsina (31).
- Elevaciones leves o moderadas en las aminotransferasas séricas (32).
- Aumento de la GGT.
- Si coagulopatía está presente en el diagnóstico, es más probable debido a la deficiencia de vitamina K.

Diagnóstico ecográfico

La ecografía abdominal está recomendada para cualquier lactante con colestasis de etiología desconocida (NASPGHAN Nivel A) (2). Evalúa la anatomía biliar. La principal utilidad de la ecografía es excluir otras causas anatómicas de la colestasis (es decir, quiste de colédoco). En los lactantes, la vesícula biliar es generalmente ausentes o de forma irregular. Cuando se utiliza un protocolo de ecografía detallada, las características adicionales pueden ser identificados para apoyar el diagnóstico de atresia biliar, incluyendo el tamaño anormal de la vesícula biliar, la forma, y el signo "cordón triangular"(triangular o en forma de banda periportal ecogénico densidad > 3 mm de espesor) (32) (43), la contractilidad de la vesícula biliar, y la ausencia del conducto biliar común (25). Se utiliza como la prueba inicial ya que es no invasivo, fácilmente disponible, y puede identificar anomalías estructurales del tracto hepatobiliar (2). En un estudio de ultrasonido de 331 recién nacidos con una vesícula biliar de identificación personal, una forma irregular a la vesícula biliar y la pared irregular tuvieron valores predictivos positivos y negativos para la atresia biliar de 75% y 97%, respectivamente, cuando se calcula a partir de la misma población de recién nacidos. La sensibilidad y especificidad de una vesícula pequeña o ausente en la detección de intervalos de obstrucción 73% a 100% por ciento y 67% a 100%, respectivamente, cuando se correlaciona con exámenes clínicos patológicos, quirúrgicos y posteriores (34).

Se puede identificar en la evaluación ecográfica (1) (5):

- Quiste de colédoco
- Cálculos en la vesícula
- Barro en árbol biliar o vesícula biliar
- Perforación del conducto biliar común
- Ascitis
- Lesiones quísticas o dilatación obstructiva del sistema biliar
- Área ecogénica en el porta del hígado (cordón triangular) puede indicar atresia biliar.
- Rotación anómala puede sugerir la atresia biliar.

Los niños con sospecha de atresia biliar (BA) deben ser evaluados lo más rápido posible porque el éxito de la intervención quirúrgica (Técnica de Kasai, el procedimiento de Kasai) disminuye progresivamente con la edad avanzada en la cirugía (35).

3.5 CONSIDERACIONES RELEVANTES SOBRE CAUSAS DE LA COLESTASIS

3.5.1 Atresia vía biliar

La atresia biliar es una enfermedad progresiva, idiopática, fibro-obliterante del árbol biliar extra hepático que cursa con obstrucción biliar exclusivamente en el período neonatal (36).

Aunque la incidencia general es baja (aproximadamente uno de cada 10.000 a 20.000 nacidos vivos (37), es la causa más común de ictericia neonatal para los que está indicada la cirugía y la indicación más frecuente para el trasplante de hígado en niños (25).

TIPOS:

a. **Atresia biliar sin otras anomalías o malformaciones (Perinatal)** - Se produce en 70% a 85% de los lactantes (36). Por lo general, estos niños nacen sin ictericia,

pero dentro de los dos primeros meses de vida, desarrollan ictericia hipocolia y acolia (38).

b. Atresia biliar en asociación con malformaciones – (Atresia biliar esplénica o atresia biliar "embrionario", y se produce en un 10% a 15 % de los lactantes (39). Las malformaciones incluyen situs inversus, asplenia o poliesplenia, mala rotación, posición aberrante de vena cava inferior, y las anomalías cardíacas. Los datos sugieren que tienen peores resultados en comparación con aquellos que no tienen anomalías. Debido a las anomalías cardíacas asociadas (40).

c. Atresia biliar en asociación con otras malformaciones congénitas - Ocurre en el 5% al 10% restante de los casos; malformaciones congénitas asociadas incluyen atresia intestinal, ano no perforado, anomalías renales y / o malformaciones cardíacas (38) (25).

PATOGÉNESIS.

La causa de la atresia biliar es desconocida, aunque se han visto implicados varios mecanismos.

Viral. Patrones estacionales de la incidencia que varía según la región en el estado; el riesgo fue más alto para los bebés nacidos durante los meses de primavera en la ciudad, mientras que los que viven fuera del casco urbano en los meses de otoño tenían un mayor riesgo (41). Hasta la fecha no se ha identificado un virus específico causante de este cuadro clínico; las investigaciones no han logrado identificar asociaciones con varias infecciones virales específicos que incluyen citomegalovirus, rotavirus (25).

Tóxicas. Posibilidad de una respuesta inflamatoria mediada por toxinas (42).

Genética

- Mutaciones en el gen CFC1, que codifica la proteína y está involucrado en la determinación de la lateralidad durante el desarrollo fetal.
- Delección del gen recesivo en un modelo animal, presentan situs inverso y obstrucción biliar extra hepática (43).
- Delección heterocigoto de FOXA2 heterotaxia, panhipopituitarismo, y atresia biliar (44).
- Inmunológicas trastorno primario o como el resultado de los factores

desencadenantes infecciosas o genéticas, ha sido implicado en varios estudios.

- Alta concentración de células maternas quiméricas se han encontrado en las áreas de portal y sinusoidales de pacientes con atresia biliar, lo que sugiere que los linfocitos maternos causan lesiones del conducto biliar a través de una respuesta de injerto contra el huésped inmune (45)
- La activación coordinada de los genes implicados con la diferenciación de linfocitos, asociados con T helper 1 inmunidad, se ha identificado en muestras de hígado de los lactantes con atresia biliar (46).
- Polimorfismos que potencian la expresión del gen CD14, que desempeña un papel en el reconocimiento de la endotoxina bacteriana, se han asociado con atresia biliar y colestasis idiopática neonatal (47).

3.5.2 Síndrome de alagille

Se caracteriza por la escasez de conductos biliares interlobulares y las siguientes características asociadas (48) (49):

- Colestasis crónica (aproximadamente 90 %).
- Anomalías cardíacas, estenosis pulmonar periférica con mayor frecuencia (85% a 91%).
- Mariposa vértebras (39 % a 87%).
- Posterior embriotoxon (línea de Schwalbe prominente) del ojo (61% al 88%).
- Facies dimórficos, que consiste en el puente nasal ancho, facies triangular, y los ojos hundidos (77% a 95 %).

Otras anomalías menores observadas en estos pacientes consisten en el crecimiento y el retraso mental, retraso del desarrollo psicomotor, la enfermedad renal, y la insuficiencia pancreática. El síndrome se hereda como un rasgo autosómico dominante. El gen responsable de la condición (JAG 1) se ha mapeado en el cromosoma 20p12 (50). La mayoría de los pacientes (aproximadamente el 85%) presentes antes de los seis meses de edad con ictericia y retraso en el desarrollo, o los síntomas cardiovasculares.

Un estudio de 163 pacientes comparó el impacto de la afectación hepática en la morbilidad y la mortalidad en pacientes con síndrome de Alagille (51). La

morbilidad fue significativamente mayor en los pacientes que se presentaron con ictericia colestásica neonatal en comparación con aquellos que desarrollan ictericia colestásica más tarde en la vida. Estos pacientes también experimentaron peor supervivencia a corto plazo sin trasplante.

3.5.3 Nutrición parenteral

La causa más frecuente de colestasis de origen toxico se atribuye a la nutrición parenteral, dado que es la causa más frecuente para ese periodo (52). La incidencia mundial general de uso de nutrición parenteral es de 30-40% y se eleva hasta 50% en los recién nacidos menores de 1 000 g de peso, por lo general después de la segunda semana de recibirla y disminuye a 7% en los recién nacidos entre 1 000 y 2 000 g.

La incidencia de colestasis neonatal es directamente proporcional al tiempo de utilización de la nutrición parenteral y a la presencia de sepsis; es inversamente proporcional al ayuno (53) (52).

En los niños críticamente enfermos la colestasis no puede ser atribuida únicamente a la nutrición parenteral, sino a la asociación de varios factores hepatotóxicos. Si la nutrición parenteral no es muy prolongada la colestasis es generalmente leve con elevación asintomática de las enzimas hepáticas, que revierten totalmente al suspender la alimentación parenteral (54). En los casos severos la colestasis puede tardar en desaparecer a pesar de retirar la prontamente o progresar hasta producir obstrucción del tracto biliar, fibrosis y cirrosis (55).

En la patogenia de la colestasis asociada a nutrición parenteral pueden intervenir múltiples factores: la composición y su duración, el tiempo de ayuno y la asociación de infecciones, isquemia, hipoxia o la administración de algunos fármacos (56).

En cuanto a la composición de la nutrición parenteral se han propuesto diversos mecanismos: un excesivo aporte de aminoácidos (57), o el déficit de determinados como la taurina, que promueve el flujo biliar y protege de la toxicidad del ácido litocólico (54, 58), glutamina, metionina, o serina. Un aporte calórico desbalanceado. El déficit de ácidos grasos libres, que son esenciales para la esterificación del colesterol y síntesis de fosfolípidos (54). La presencia de

contaminantes, como el aluminio (57), o los productos de degradación del triptófano.

Uno de los factores más importantes en el desarrollo de la colestasis es la duración de la nutrición. Se produce colestasis en el 50% de los recién nacidos que reciben NP durante más de dos semanas, y en un 60-80% en los tratados durante más de dos meses (54).

La demora en el inicio de aporte enteral es otro factor cada vez más implicado en la patogenia de la colestasis, no hay alimentos en el intestino, no se producen estímulos neurales ni hormonales (colecistokinina), generando disminución en la contracción de la vesícula biliar e impidiendo la relajación del esfínter de Oddi. En consecuencia el flujo de bilis se dirige hacia la vesícula biliar (54, 58) produciendo una distensión progresiva de la misma con formación de barro biliar y cálculos. Por otra parte, el ayuno puede alterar la barrera intestinal y favorecer el sobrecrecimiento intestinal y la traslocación bacteriana. El sobrecrecimiento intestinal en el intestino proximal aumenta la síntesis y reabsorción del ácido litocólico, que es tóxico para los hepatocitos (47, 54, 55).

3.5.4 Déficit de α 1-antripsina (aat)

Afecta a 1:2000 recién nacidos vivos, Aproximadamente el 10% a 15 % de los recién nacidos están en riesgo de desarrollar alguna forma de enfermedad hepática, y aproximadamente 10% a 15% de los adultos desarrollan enfermedad hepática (58) La prevalencia de la enfermedad hepática y muerte es mayor (28 %) (30). En un 60-70% de los pacientes requieren trasplante hepático antes de los 15 años (17).

La AAT es un inhibidor de serina proteasa que se produce en los hepatocitos. La deficiencia se caracteriza por ser una enfermedad autosómica dominante coherencia de las mutaciones en el gen de la alfa-1 antitripsina (30). La deficiencia de AAT se asocia con pulmón, hígado, y enfermedad de la piel. En el 50% de los casos la hepatopatía debuta como colestasis en los primeros meses de vida, con hipocolia, e incluso acolia y sin coagulopatía. Frecuente antecedente de bajo peso al nacer. El diagnóstico se sospecha con cifra baja de α 1-antitripsina en sangre < 100mg/dl y se confirma mediante determinación de fenotipo compatible (PiZZ) por electroforesis y demostración por inmunohistoquímica de acumulo de α 1-antitripsina en tejido hepático (21, 23).

3.5.5 Otros factores

La sepsis es un importante factor de riesgo de complicaciones asociadas a la nutrición parenteral (52). Las endotoxinas producidas por las bacterias gramnegativas inducen colestasis a través de daño directo hepático o indirectamente al estimular la síntesis de ácidos biliares coléstaticos. También la hipoxia y el shock pueden catalizar reacciones enzimáticas hepáticas aumentando la susceptibilidad a la colestasis asociada a nutrición parenteral (55).

Además se encuentran causas Bacteriana, protozoos y las infecciones virales pueden dar lugar a colestasis. La proporción de colestasis atribuido a la infección varía notablemente entre los estudios, probablemente en función de la población (10). Patógenos comunes congénitamente adquiridos incluyen el citomegalovirus (CMV), la toxoplasmosis, rubéola, herpes y la sífilis. Las causas menos frecuentes son echovirus, adenovirus y parvovirus B19 (10).

Las infecciones bacterianas con organismos gram-positivos y gram-negativas también se han asociado con colestasis. A modo de ejemplo, la ictericia puede ser la única manifestación en pacientes con una infección del tracto urinario causadas por E. Coli (59).

4. OBJETIVOS

4.1 GENERAL

Caracterizar la colestasis en los neonatos y lactantes hospitalizados en la unidad de cuidado intensivo neonatal de la Fundación Santafé de Bogotá con diagnóstico de colestasis entre los años 2007-2012.

4.2 ESPECÍFICOS

1. Describir las características de la población de estudio de acuerdo a la edad gestacional, peso al nacer y sexo.
2. Describir las características clínicas y paraclínicas de un grupo de pacientes hospitalizados en la unidad de cuidado intensivo neonatal de la Fundación Santa fé de Bogotá con diagnóstico de colestasis entre los años 2007-2012.
3. Comparar los hallazgos clínicos y paraclínicos de acuerdo al sexo, edad gestacional o peso al nacer.

5. METODOLOGÍA

5.1 TIPO DE ESTUDIO

Estudio observacional retrospectivo, descriptivo, tipo corte transversal.

5.2 HIPOTESIS

No se planteó desde el diseño de los objetivos y metodología de la investigación.

5.3 UNIVERSO, POBLACIÓN Y MUESTRA

El universo del estudio estaba conformado por todos los recién nacidos y lactantes menores de 3 meses de edad con colestasis. La población consistía en los recién nacidos y lactantes menores de 3 meses de edad con diagnóstico de colestasis atendidos en la Fundación Santa Fe. Se realizó un muestreo por conveniencia incluyendo todos los casos atendidos entre el 1 de enero del año 2007 y el 31 de diciembre del año 2012, esto teniendo en cuenta que se trata de la primera aproximación a este problema de investigación se desconoce el comportamiento de las variables sobre este tema de investigación.

5.4 CRITERIOS DE INCLUSION Y EXCLUSIÓN

5.4.1 Criterios de Inclusión

- Recién nacidos y lactantes menores de 3 meses con ictericia tardía e hiperbilirrubinemia con fracción conjugada superior al 20% del total.
- Pacientes con Dimorfismo.
- Toma de transaminasas Alanino Aminotransferasa (ALT), Glutámico pirúvica (GPT)- Aspartato aminotransferada (AST), Glutámico-oxaloacética, GOT), y bilirrubinas totales y diferenciales.
- Toma de ecografía hepatobiliar.
- Cuantificación en días de la aparición de ictericia.

- Trastornos alimentarios: Emesis, Intolerancia a formula alimentaria, Trastorno succión deglución.
- Pacientes con antecedente de reingreso a la unidad de cuidado intensivo dentro de los primeros 3 meses de vida.

5.4.2 Criterios de Exclusión

- Información insuficiente en las historias.
- Causa de hiperbilirrubinemia a expensa de la bilirrubina indirecta.

5.5 RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN

Revisión de historias clínicas de pacientes que ingresaron a la unidad de cuidado intensivo neonatal de la fundación Santafé en Bogotá Colombia, entre Enero 2007 – Diciembre 2012 con diagnostico compatible con colestasis neonatal. Se extrajeron datos del sistema operativo de la institución His- Isis, posterior a esto se incluyeron en una hoja de cálculo Excel 2013 para posteriormente ser analizados por sistema SPSS.

5.6 VARIABLES

A continuación se describen las variables que fueron evaluadas en este estudio.

Tabla 3. Variables

NOMBRE	DEFINICIÓN	TIPO	ESCALA	Unidades de medida	Tipo de análisis
Edad Gestacional	Edad en semanas de recién nacido desde el primer día de la última menstruación o	Cuantitativa	Intervalo	Semanas	Medidas de tendencia central y dispersión

	ecografía de primer trimestre.				
Género	Condición orgánica que diferencia al hombre de la mujer.	Cualitativa	Nominal	0= Hombres 1= Mujeres	Frecuencias absolutas y relativas
Peso	Medición en gramos de una persona al nacer.	Cuantitativa	Razón	Gramos	Medidas de tendencia central y dispersión
Tiempo NPT	Días que el paciente requiere nutrición parenteral.	Cuantitativa	Razón	Días	Medidas de tendencia central y dispersión
Bilirrubina total	Nivel sérico de bilirrubina total en sangre.	Cuantitativa	Razón	mg/ dl	Medidas de tendencia central y dispersión
Bilirrubina directa	Nivel sérico de bilirrubina directa de sangre.	Cuantitativa	Razón	mg/dl	Medidas de tendencia central y dispersión
TGO/AST	Nivel de enzima TGO en sangre.	Cuantitativa	Razón	UI/L	Medidas de tendencia central y dispersión
TGP/ALT	Nivel de enzima TGP en sangre.	Cuantitativa	Razón	UI/L	Medidas de tendencia central y dispersión
Ecografía Hepatobiliar	Hallazgos patológicos en ecografía hepatobiliar.	Cualitativa	Ordinal	0= Normal 1= Hepatomegalia 2=	Frecuencias absolutas y relativas

				Hepatomegalia y Esplenomegalia 3=Barro Biliar	
Dimorfismo	Presencia de variaciones en la fisonomía externa.	Cualitativa	Nominal	0= No 1= Si	Frecuencias absolutas y relativas
Trastornos Alimentarios	Presencia de problemas en la alimentación.	Cualitativa	Nominal	0= No 1= Emesis 2=Fórmula láctea especial 3= Succión	Frecuencias absolutas y relativas
Acolia	Falta de secreción de bilis por la vesícula biliar a través del colédoco hasta el intestino delgado.	Cualitativa	Ordinal	0= No 1= Si 3= Pálidas	Frecuencias absolutas y relativas
Coluria	Presencia de elementos de la bilis en la orina constante en las ictericias.	Cualitativa	Nominal	0= No 1= Si	Frecuencias absolutas y relativas
Fiebre	Aumento de temperatura corporal por encima de 37,8°, acompañado de taquicardia y taquipnea.	Cualitativa	Nominal	0= No 1= Si	Frecuencias absolutas y relativas
Toxoplasmo	Infección fetal por transmisión	Cuantitativa	Nominal	0= No	Frecuencias absolutas y

sis	transplacentaria del parásito toxoplasma gondi en el embarazo.	a		1= Si	relativas
CMV	Infección fetal por transmisión transplacentaria de virus citomegalovirus en el embarazo.	Cualitativa	Nominal	0= No 1= Si	Frecuencias absolutas y relativas
Aparición Ictericia	Días de aparición de coloración amarillenta de la piel mucosa debida a un aumento de bilirrubina que se acumula en los tejidos.	Cualitativa	Nominal	0= No 1= Si	Frecuencias absolutas y relativas
Astresia Esofágica	Anomalía congénita, caracterizada por no tener comunicación el esófago con el estómago.	Cualitativa	Orden	0= No 1= Si	Frecuencias absolutas y relativas
Ano no perforado	Anomalía congénita en el cual la abertura hacia el ano falta o esta obstruida.	Cualitativa	Nominal	0= No 1= Si	Frecuencias absolutas y relativas
Atresia vía biliar	Obstrucción de los conductos que transportan bilis desde el hígado hasta la vesícula biliar.	Cualitativa	Nominal	0= No 1= Si	Frecuencias absolutas y relativas

Fuente: Elaboración propia

5.7 ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LOS DATOS

En primer lugar se procedió a la aplicación de técnicas de estadística descriptiva sobre los datos. Las variables cualitativas fueron presentadas mediante frecuencias absolutas y relativas y las variables cuantitativas mediante la estimación de medidas de tendencia central principalmente promedios y desviaciones estándar.

Posteriormente se dividieron los casos según el género y se realizó la comparación de las diferentes variables según el sexo. Para la estimación de diferencias en la exposición se aplicó la prueba exacta de Fisher en casos en los cuales el número de valores fuera inferior a 5 y la prueba X² en los demás casos.

5.8 CRONOGRAMA

Tabla 4. Cronograma de actividades

Actividad/mes	1	2	3	4	5	6	7
Formulación de la pregunta de investigación	■						
Diseño y formulación del protocolo de investigación							
Revisión y correcciones	■	■					
Recolección de la información		■	■	■			
Análisis estadístico de la información				■			
Elaboración de informe final					■		
Revisión					■	■	
Correcciones y nueva revisión							■

5.9 LIMITACIONES Y POSIBLES SEGOS DEL ESTUDIO

Sesgos de selección. Se incluyeron en el estudio todos los pacientes que ingresaron a la unidad de cuidados intensivos por colestasis neonatal en el periodo de tiempo de observación.

Sesgos de Información. La medición de variables se realizó a través de la captura de información registrada en las historias clínicas. Se realizó una doble revisión en la tabulación de la información. La clasificación de los eventos (presencia de colestasis) se realizó mediante la revisión de historias según código diagnóstico CIE 9 y CIE 10.

5.10 CONSIDERACIONES ÉTICAS

De acuerdo a la Resolución 008430 del ministerio de salud de Colombia (Normas Científicas, Técnicas y Administrativas para efectuar investigación en seres humanos) y teniendo en cuenta que se trata de un estudio descriptivo en el cual no se intervino sobre variables sociales, psicológicas, culturales o fisiológicas de los sujetos de estudio la presente investigación se clasifica como SIN RIESGO.

La investigadora principal fue (y es) la encargada de velar por el anonimato y preservación de la información recolectada en el presente estudio. Esta información no fue ni será utilizada con fines diferentes a los considerados en el presente trabajo de investigación.

5.11 ORGANIZACIÓN DEL ESTUDIO

5.11.1 Personal que interviene y su responsabilidad

Este estudio descriptivo fue desarrollado por 1 investigador personal que tuvo como responsabilidad la recolección datos, análisis estadístico de los mismos y desarrollo del informe final, no hay personal bajo su responsabilidad.

Instalaciones, instrumentación y técnicas necesarias.

- Fundación Santafé de Bogotá.
- Unidad de cuidado intensivo neonatal.
- Computador portátil con acceso al sistema de información de pacientes hospitalizados.
- Computador con acceso a Software de análisis estadístico.

5.12 PRESUPUESTO

Tabla 5. Presupuesto

Rubros	Valor unitario	Valor total
Personal	50.000 (hora)	30.000.000
Equipos (depreciación)	5.000 (hora)	400.000
Software	1.000.000	1.000.000
Material bibliográfico	300.000	300.000
Publicaciones	100.000	100.000
Impresiones	500	50.000
Total	-	31.850.000

6. RESULTADOS

Se revisaron las historias clínicas de los pacientes que hospitalizados en la Fundación Santa Fe de Bogotá (Colombia) en el periodo comprendido entre el 1 de enero del año 2007 y el 31 de diciembre del año 2012. Se buscaron los recién nacidos con diagnóstico de colestasis neonatal de acuerdo a los códigos internacionales CIE 9 y CIE 10. Se documentaron en total 6555 pacientes, 2415 (36%) pacientes con ingreso a la unidad de cuidados intensivos, de ellos se identificaron 39 (1.6%) con colestasis. La figura 1 presenta el diagrama de flujo de la selección de pacientes.

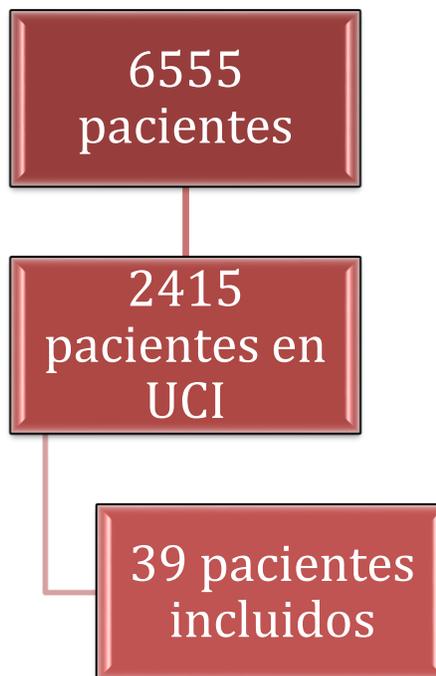


Figura 1. Diagrama de flujo

Fuente: Elaboración propia

6.1 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS PACIENTES

El 51,28% de los pacientes eran mujeres, relación hombre : mujer 0,95. La edad gestacional al nacer fue en promedio de 36,61 +/- 3,13 semanas. El peso al nacer mostró un valor mínimo 920 gramos, máximo 4585, con promedio de 2563,33 +/- 840,26 gramos. No se encontraron diferencias significativas en la edad gestacional (mujeres promedio 36,45 vs. Hombres 36,78, $p=0,74$) o peso al nacer (mujeres promedio 2391,75 vs. Hombres 2743,94 gramos, $p=0,19$) al realizar la evaluación de acuerdo al sexo.

Al evaluar la clasificación de los recién nacidos de acuerdo a su edad gestacional el 56,41% fueron a término, de acuerdo al peso el 53,86% mostraron un peso adecuado al nacer. La tabla 6 presenta la distribución de la muestra de acuerdo a la edad gestacional y peso al nacer.

Tabla 6. Distribución de la muestra de acuerdo a edad gestacional y peso al nacer.

	Grupo	Criterio	n(%)
De acuerdo a la edad gestacional	A término	>38	22 (56,4)
	Pretérmino tardío	32-38	12 (30,8)
	Muy prematuros	28-32	5 (12,8)
	Prematuros extremos	<28	0 (0)
De acuerdo al peso al nacer	Adecuado	>2500	21 (53,8)
	Bajo peso al nacer	2500	14 (35,9)
	Muy bajo peso al nacer	1500	3 (7,7)
	Peso extremadamente bajo	<1000	1 (2,6)

Fuente: Elaboración propia

El diagnóstico más frecuente fue la sepsis (41%) sin embargo sólo 11 pacientes (68,75%) de ellos presentaron fiebre como manifestación clínica de su cuadro clínico. En orden de frecuencia los siguientes diagnósticos fueron la atresia biliar, toxoplasmosis, ano imperforado e infección por citomegalovirus (7,69% cada uno). En la tabla 7 se presentan los diagnósticos encontrados en el estudio.

Tabla 7. Diagnósticos de los pacientes

Diagnóstico	n (%)
Sepsis	16 (41,0)
Atresia biliar	4 (10,3)
Toxoplasmosis	3 (7,7)
Ano imperforado	3 (7,7)
Citomegalovirus	3 (7,7)
Asfixia	2 (5,1)
Atresia esofágica	1 (2,6)
Síndrome Alaguille	1 (2,6)
Deficit de alfa 1 antitripsina	1 (2,6)
Doble circular	1 (2,6)
Hirschprung	1 (2,6)
Idiopática	1 (2,6)
Prematuro extremo	1 (2,6)
Quiste colédoco	1 (2,6)
Retraso crecimiento intrauterino	1 (2,6)

Fuente: Elaboración propia

No se encontraron diferencias significativas entre el diagnóstico y el sexo o edad gestacional.

El dismorfismo se presentó en 12 casos (30,76%). La presencia de ano imperforado fue el más frecuente (3 casos, 25%) y la presencia de perímetro cefálico inferior al percentil 3 (2 casos, 16,66%). Otros dismorfismos se presentaron con frecuencia de 1 caso (8,33%) cada uno: atresia esofágica, calcificaciones, coreoretinitis, síndrome de Down, enfermedad pulmonar, labio leporino y malformación de extremidades inferiores.

En 17 de los pacientes incluidos (43,58%) se presentó trastorno de la alimentación. En primer lugar se encontraron los trastornos de la succión (15 casos, 51,72%) seguidos por la intolerancia a la fórmula láctea materna (12 casos, 41,38%) y finalmente la emesis (2 casos, 6,9%). La nutrición parenteral se usó en 31 (79,48%) pacientes siendo utilizada en promedio 9,51 +/-7,5 días. El 35,8% de los pacientes tuvieron una exposición prolongada a la nutrición parenteral (mas de 14 días).

La ictericia en promedio apareció a los 18,69 +/- 11,46 días luego del nacimiento. La coluria como manifestación sintomática del cuadro clínico se presentó en el 41,02% de los casos y la acolia en 15,38%.

La evaluación de estas variables de acuerdo al sexo, edad gestacional, peso al nacer o presentación de dismorfismo no mostró relaciones significativas.

6.2 CARACTERÍSTICAS PARACLÍNICAS

Se evaluaron los valores de transaminasas hepáticas, bilirrubina, ecografía abdominal y exámenes en la búsqueda de infecciones del grupo STORCH en los pacientes incluidos en este estudio.

En promedio la bilirrubina mostró niveles de 11,9 +/- 6,71 mg/dl y la bilirrubina directa de 6,64 +/- 4,13 mg/dl. Se identificó hepatitis neonatal en todos los pacientes con valores de TGP 72,58

+/-33,31 UI/L y TGO 58,79 +/-32,2 UI/L. Se realizaron estudios para la búsqueda de infecciones que hacen parte del grupo STORCH encontrando 3 casos (7,7%) con Ig M, Ig G, Ig A positivos para toxoplasmosis; la reacción en cadena de la polimerasa para citomegalovirus fue positiva en 3 (7,7%) pacientes.

En cuanto a los hallazgos ecográficos se encontró que 15 (38,5%) pacientes tenían hepatomegalia, 6 (15,4%) hepatomegalia y esplenomegalia y 4 (10,3%) mostraron tener barro biliar.

La evaluación de estas variables de acuerdo al sexo, edad gestacional, peso al nacer o presentación de dismorfismo no mostró relaciones significativas (ver tabla 8).

Tabla 8. Distribución de variables clínicas y paraclínicas de acuerdo al sexo, edad gestacional y peso al nacer

Variable	Mujeres n=20*	Edad gestacional <32 semanas n= 5**	Peso al nacer <2500 gr n=18***
Edad gestacional (promedio)	36,5 ^a	29,8 ^a	34,4 ^a
Prematuros (n %)	12 (60) ^a	-	15 (83,3) ^a
A término (n %)	8 (40) ^a	-	-
Pretermino tardio (n %)	11 ^a	-	11 (61,1) ^a
Muy prematuros (n %)	1 (50) ^a	-	4 (22,2) ^a
Dismorfismo (n %)	9 (45) ^a	1 (20) ^a	4 (22,2) ^a
Diagnóstico de sepsis (n %)	8 (40) ^a	3 (60) ^a	9 (5') ^a
Alteración ecográfica (n, %)	13 (65) ^a	4 (80) ^a	12 (66,6) ^a
Peso al nacer (promedio)	2391,8 ^a	1142 ^a	1827,2 ^a
Uso npt (n %)	18 (90) ^a	5 (100) ^a	11 (61,1) ^a
Días de nutrición parenteral (promedio)	10,3 ^a	19,8 ^a	14,1 ^a

Bilirrubina total (promedio)	12,6 ^a	13,9 ^a	11,1 ^a
Bilirrubina directa (promedio)	6,7 ^a	6,8 ^a	5,8 ^a
TGO (promedio)	55,1 ^a	80,8 ^a	50,3 ^a
TGP (promedio)	68,7 ^a	68,8 ^a	64,3 ^a
Trastorno alimentario (n %)	17 (85) ^a	5 (100) ^a	16 (88,9) ^a
Acolia (n %)	4 (20) ^a	0 (0) ^a	3 (16,6) ^a
Coluria (n %)	9 (45) ^a	3 (60) ^a	10 (55,6) ^a

7. DISCUSIÓN

Se realizó un estudio descriptivo con el fin de caracterizar variables clínicas y paraclínicas de pacientes con diagnóstico de colestasis neonatal. En total se identificaron 39 pacientes en el periodo de observación del estudio (5 años).

La colestasis neonatal es una disfunción de las células hepáticas y/o de la secreción de la bilis capilar con una secundaria obstrucción del flujo biliar con una acumulación de ácidos grasos y bilirrubinas (60), la hiperbilirrubinemia conjugada nunca es benigna y es un indicador de una condición médica grave subyacente (57). su incidencia es 1 en cada 2500 nacimientos vivos, en esta muestra de 6555 nacimientos se recolectaron en total 39 casos, en la literatura la principal causa es la atresia de vías biliares llegando a representar el 41% (61), las causas infecciosas descritas en la literatura suelen ser menor inferiores al 9% (62). Es importante tener en cuenta, entonces, los antecedentes perinatales a la hora de realizar diagnóstico de colestasis neonatal teniendo en cuenta que es posible conocer previamente algunos grupos de riesgo de desarrollarla, o bien estos pueden dar lugar a la detección adecuada de su causa (10)(25).

En este estudio se evaluaron diversas características clínicas y paraclínicas de los pacientes con colestasis. Una de las variables evaluadas fue la etiología. Las causas infecciosas, particularmente la infección por citomegalovirus y la toxoplasmosis son reconocidas por producir este cuadro clínico (10) (25). Recientemente se ha descrito que la infección materna por el citomegalovirus induce la producción de auto-anticuerpos contra el CD13 el cual se encuentra implicado en el desarrollo de la colestasis neonatal (63). Se ha descrito que la colestasis por infección de citomegalovirus aparece en alrededor del 9% de los pacientes (64), en este estudio se reporta una frecuencia similar (7,7%). Las infecciones congénitas suelen compartir similitudes clínicas, como hepatomegalia y esplenomegalia ictericia, tendencia a la prematuridad y restricción en el crecimiento intrauterino (65) que obligan al clínico a realizar un estudio clínico y paraclínico para la determinación de la causa de esta entidad clínica.

Las infecciones congénitas suelen compartir similitudes clínicas, como hepatomegalia y esplenomegalia ictericia, tendencia a la prematuridad y restricción en el crecimiento intrauterino, cada una de estas causas posee un tratamiento clínico específico (66).

En este estudio se encontró que la sepsis se presentó en casi la mitad de los casos incluidos (41%). La sepsis, especialmente por gérmenes gram negativos, induce la aparición de la disfunción hepatobiliar caracterizada por el desarrollo de colestasis (67). No obstante es importante tener en cuenta que la naturaleza metodológica de este estudio no permite establecer una relación causal. Futuros estudios deberían explorar si la sepsis es un factor de riesgo para la colestasis o si se trata de una complicación de los pacientes.

El uso prolongado de la nutrición parenteral (mas de 14 días) se ha relacionado con el desarrollo de la colestasis neonatal. En este estudio se encontró que el 35% de los pacientes tuvieron una exposición prolongada a la nutrición parenteral. Previamente un estudio de cohorte retrospectiva mostró que la incidencia de la colestasis inducida por nutrición parenteral puede ser del 39% (68). En un estudio realizado en México se encontró que el 26% de los casos de colestasis son debidos al uso prolongado de la nutrición parenteral y la presentación de malformaciones gastrointestinales (52); también se ha descrito la relación de la colestasis con la severidad del cuadro clínico del paciente críticamente enfermo (54) .

En este estudio se ha descrito una elevación de los niveles de la transaminasas en todos los pacientes. La elevación de estos parámetros obliga a la búsqueda de alteraciones hepáticas estructurales (11). Se ha encontrado que los niveles de transaminasas guardan una relación directa con la severidad de la colestasis y son considerados un factor pronóstico (69). En el futuro es importante desarrollar estudios que evalúen los puntos de corte de los parámetros bioquímicos que sirvan como factores pronósticos.

Los trastornos alimentarios que se identificaron en este estudio (emesis, intolerancia a formula láctea y trastornos de succión deglución) se explican por las condiciones clínicas propias de los pacientes (edad gestacional, severidad del cuadro clínico, causa de la colestasis) pero no se consideran como sugestivos de colestasis neonatal (9).

Una de las limitaciones del presente estudio se presentó como consecuencia de la baja frecuencia de la colestasis. Dado que es una enfermedad de baja incidencia es posible que el número de casos incluidos en el estudio fuera insuficiente para demostrar diferencias significativas en las características de estudio.

8. CONCLUSIONES

- La colestasis neonatal se presenta con una frecuencia baja.
- La sepsis esta presente en alrededor de la mitad de los pacientes con colestasis. Esta relación debe ser tomada en cuenta en el abordaje de los pacientes.
- No se encontró relación del peso al nacer con la colestasis.
- No se encontró relación de la edad gestacional con la colestasis.
- No se encontró relación de las variables exploradas en el estudio (edad gestacional, peso al nacer, valores de parámetros de función hepática, ecografía, etiología) con el sexo de los pacientes.

9. RECOMENDACIONES

A futuro es necesario realizar estudios de cohortes o de casos y controles con el fin de determinar los factores de riesgo perinatales relacionados con el desarrollo de la colestasis que permitan, a futuro, el desarrollo de intervenciones tempranas en los neonatos.

10. BIBLIOGRAFIA

1. De Bruyne R. Van Biervliet S. Vande Velde S. Van Winckel M. Clinical practice Neonatal cholestasis. *Eur J Pediatr*. 2011; 170(3):279–284.
2. Moyer V. Freese DK. Whittington P. Olson AD. Brewer F. Colletti RB. et al. Guideline for the evaluation of cholestatic jaundice in infants: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2004; 39(2):115–128.
3. Manzanares J. Medina E. Colestasis en el recién nacido y lactante. Orientación diagnóstica. *An Pediatría*. 2013; 59(Xi):571–581.
4. Lauer BJ. Spector ND. Hyperbilirubinemia in the newborn. *Pediatr Rev*. 2011; 32(8):341–9.
5. Brumbaugh D. Mack C. Conjugated Hyperbilirubinemia in Children. *Pediatr Rev*. 2012; 33(7):291-302
6. López Panqueva R del P. Jaramillo Barberi LE. Colestasis neonatal e infantil: Aproximación al diagnóstico histopatológico Neonatal and Infantile Cholestasis: An Approach to Histopathological Diagnosis. *Rev Colomb Gastroenterol*. 2014; 304–11.
7. Lacaille F. [Neonatal cholestasis]. *Arch pédiatrie organe Off la Société Fr pédiatrie* 2016; 23(3):309–16.
8. Bellomo-Brandão MA. Porta. Hessel G. Clinical and laboratory evaluation of 101 patients with intrahepatic neonatal cholestasis. *Arq Gastroenterol*. 2008; 45(2):152–5.
9. Prometeus G. Colestasis neonatal: reporte de 21 casos en un hospital infantil de Cartagena, Colombia. *Revista Colombiana Gastroenterología* 2015; 92–100.
10. Gottesman LE. Del Vecchio MT. Aronoff SC. Etiologies of conjugated hyperbilirubinemia in infancy: a systematic review of 1692 subjects. *BMC Pediatr*. 2015; 15(1):192.
11. Púrpura PPDS. *Pediatría Integral*. 2008
12. Jain M, Adkar S, Waghmare C, Jain J, Jain S, Jain K, et al. Neonatal Cholestasis - Single Centre Experience in Central India. *Indian J Community Med*. 2016; 41(4): 299-301.) (relación 1.25:1
13. Motamed F, Khalili A, Salamati P, Moradi G, Najafi Sani M, Khodadad A, et al. Diagnostic Evaluation of Neonatal Cholestasis: HIDA Scan and Alagille Criteria. *Iran J Radiol*. 2014; 11(4): e6382.
14. Liu P, Guo L, Huang L, Zhao D, Zhen R, Hu X, Yuan X. Analysis of factors affecting the prognosis of neonatal cholestasis. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8(5):8005-9.
15. Mundial GB. Tasa de natalidad, nacidos vivos en un año (por cada 1.000 personas) [Internet]. 2016 [cited 2016 Oct 17].

16. Dehghani SM, Efazati N, Shahramian I, Haghghat M, Imanieh MH. Evaluation of cholestasis in Iranian infants less than three months of age. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench*. 2015; 8(1):42-8.
17. Briceño. J. V-CM. SG. *Guías de Gastrohepatología y Nutrición Pediátrica Basadas en la Evidencia*. Bogotá: Distribuna Editorial Medica; 2006. 265-294
18. Danks DM. Smith a L. Hepatitis syndrome in infancy--an epidemiological survey with 10 year follow up. *Arch Dis Child* [Internet]. 1985; 60(12):1204.
19. Kelly DA. Liver and biliary disease in childhood. *Medicine (Baltimore)* 2011; 39 (10):571–5.
20. Hannam S. McDonnell M RM. Investigation of prolonged neonatal jaundice. *Acta Paediatr*. 2000; 89: 694–701.
21. Beath S V. Hepatic function and physiology in the newborn. *Semin Neonatol*. 2003; 8 (5):337–46.
22. Venigalla S. Gourley GR. Neonatal cholestasis. *Semin Perinatol*. 2004; 28 (5):348–55.
23. Larrosa A. Colestasis en el lactante. *Salud y Enferm del niño y del Adolesc*. 20; 945–9.
24. Wagner M. Zollner G. Trauner M. New molecular insights into the mechanisms of cholestasis. *J Hepatol* [Internet]. 2009; 51 (3):565–80.
25. UpToDate. Most common causes of neonatal cholestasis [Internet]. 2016. Available from: [www.uptodate.com.ez.urosario.edu.co/contents/image?mageKey=PEDS%2F79511&topicKey=NEURO%2F3344&rank=1~19&source=see_link&search=neonatal cholestasis](http://www.uptodate.com.ez.urosario.edu.co/contents/image?mageKey=PEDS%2F79511&topicKey=NEURO%2F3344&rank=1~19&source=see_link&search=neonatal%20cholestasis)
26. McLin VA BW. Approach to neonatal cholestasis. *Pediatr Gastrointest Dis Pathopsychology, Diagnosis, Manag*. 2004; 1079
27. Covas M. Medina M. Ventura S. Gamero D. Giuliano A. Esandi M. etal. Enfermedad hemolítica por incompatibilidad ABO y desarrollo de ictericia grave en recién nacidos de término: factores predictivos precoces. *Arch Argent Pediatr* [Internet]. 2009; 107(1):16–25.
28. Franciscovich A. Vaidya D. Doyle J. Bolinger J. Capdevila M. Rice M. etal. Poop MD, a mobile health application, accurately identifies infant acholic stools. *PLoS One*. 2015; 10 (7):1–9.
29. Gu Y. Yokoyama K. Mizuta K. Tsuchioka T. Kudo T. Sasaki H. Nio M. Tang J. Ohkubo T MA. Stool color card screening for early detection of biliary atresia and long-term native liver survival: a 19-year cohort study in Japan. *J Pediatr*. 166(4):897–902.
30. Neimark E. Leleiko NS. Early detection of biliary atresia raises questions about etiology and screening. *Pediatrics* [Internet]. 2011; 128 (6):e1598-9.
31. Voeks J. Ph D. Howard VJ, Ph D. Stenting versus Surgery for Carotid Stenosis. *N Engl J Med* [Internet]. 2016; 375(6):601–5.
32. Medina F. Ictericia colestàsica. 2007; *Gastrohnup Año 2007 Volumen 9*

Número 1: 9 - 13.

33. Kanegawa K. Akasaka Y. Kitamura E. Nishiyama S. Muraji T. Nishijima E. et al. Sonographic Diagnosis of Biliary Atresia in Pediatric Patients Using the “Triangular Cord” Sign. 2003;(June 1996):1387–90.
34. Farrant P, Meire HB. Ultrasound features of the gall bladder in infants presenting with conjugated hyperbilirubinaemia. *Br J Radiol.* 2000; 73(875): 1154–8.
35. Serinet MO. Wildhaber BE, Broué P. Lachaux A. Sarles J. Jacquemin E. Gauthier F CC. Impact of age at Kasai operation on its results in late childhood and adolescence: a rational basis for biliary atresia screening. *Pediatrics.* 2009; 123 (5):1280.
36. Haber BA RP. Biliary atresia. *Gastroenterol Clin North Am.* 2003; sep (32(3)):891–911.
37. Danks DM. Campbell P. Jack I. Rogers J. Smith AL. Studies of the aetiology of neonatal hepatitis and biliary atresia. *Arch Dis Child [Internet].* 1977; 52 (5):360–7
38. Schwarz KB, Haber BH, Rosenthal P, Mack CL, Moore J, Bove KE, et al. A large prospective North American multi-center study. 2014; 58 (5):1724–31.
39. Shneider BL. Brown MB. Haber B. Whittington PF. Schwarz K. Squires R. et al. A multicenter study of the outcome of biliary atresia in the United States, 1997 to 2000. *J Pediatr.* 2006; 148 (4).
40. Nio M. Wada M. Sasaki H. Tanaka H. Watanabe T. Long-term outcomes of biliary atresia with splenic malformation. *J Pediatr Surg [Internet].* 2015; 50 (12):2124–7.
41. Caton a R. Druschel CM. McNutt L a. The epidemiology of extrahepatic biliary atresia in New York State, 1983-98. *Paediatr Perinat Epidemiol [Internet].* 2004; 18(2):97–105.
42. Harper P. Plant JW UD. Congenital biliary atresia and jaundice in lambs and calves. *Aust Vet J.* 1990; Jan. (67(1)):18–22.
43. Mazziotti MV. Willis LK. Heuckeroth RO. LaRegina MC. Swanson PE. Overbeek PA PD. Anomalous development of the hepatobiliary system in the Inv mouse. *Hepatology.* 1999; 30 (2):372–8.
44. Tsai EA. Grochowski CM. Falsey AM. Rajagopalan R. Wendel D. Devoto M. Krantz ID. Loomes KM SN. Heterozygous deletion of FOXA2 segregates with disease in a family with heterotaxy, panhypopituitarism, and biliary atresia. *Hum Mutat.* 2015; jun 36(6):631–7.
45. Muraji T. Hosaka N. Irie N. Yoshida M. Imai Y. Tanaka K. Takada Y. Sakamoto S. Haga H IS. Maternal microchimerism in underlying pathogenesis of biliary atresia: quantification and phenotypes of maternal cells in the liver. *Pediatrics.* 2008; 121(3):517.
46. Bezerra JA. Tiao G. Ryckman FC. Alonso M. Sabla GE. Shneider B. Sokol RJ AB. Genetic induction of proinflammatory immunity in children with biliary

- atresia. *Lancet*. 2002; 360(9346):1653.
47. Shih HH. Lin TM. Chuang JH. Eng HL. Juo SH. Huang FC. Chen CL CH. Promoter polymorphism of the CD14 endotoxin receptor gene is associated with biliary atresia and idiopathic neonatal cholestasis. *Pediatrics*. 2005; 116(2):437.
 48. Alagille D. Estrada. Hadchouel M. Gautier M. Odièvre M DJ. Syndromic paucity of interlobular bile ducts (Alagille syndrome or arteriohepatic dysplasia): review of 80 cases. *J Pediatr*. 1987; feb 110(2):195–200.
 49. Emerick KM. Rand EB. Goldmuntz E. Krantz ID. Spinner N., Piccoli DA. Features of Alagille syndrome in 92 patients: frequency and relation to prognosis. *Hepatology* [Internet]. 1999; 29 (3):822–9.
 50. Oda T. Elkahloun AG. Meltzer PS. Chandrasekharappa SC. Identification and cloning of the human homolog (JAG1) of the rat Jagged1 gene from the Alagille syndrome critical region at 20p12. *Genomics* [Internet]. 1997; 43 (3):376–9.
 51. Lykavieris P. Hadchouel. Chardot C. Bernard O. Outcome of liver disease in children with Alagille syndrome: a study of 163 patients. *Clin Gastroenterol*. 2001; 431–5.
 52. Esp R. Colestasis secundaria a nutrición parenteral en recién nacidos con peso menor a 2kg. Prevalencia en una Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales Cholestasis secondary to parenteral nutrition in newborn weighing less than 2 kg 2014; 261–6.
 53. Moreno Villares JM. Complicaciones hepáticas asociadas al uso de nutrición parenteral. *Nutr Hosp*. 2008; 23(SUPPL. 2):25–33.
 54. Cid JL. Palencia MP. Colestasis asociada a nutrición parenteral en el niño críticamente enfermo. 1999; 50: 291–4.
 55. Monasterolo RC. Afectación hepática por nutrición parenteral en recién nacidos prematuros. 1997; 528–30.
 56. Xu ZW. Li YS. Pathogenesis and treatment of parenteral nutrition-associated liver disease. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2012; 11(6):586–93.
 57. Quigley EM. Marsh MN, Shaffer JL MR. Hepatobiliary complications of total parenteral nutrition. *Gastroenterology*. 1993; jan (104 (1)):286–301.
 58. A. H. Defective biliary secretion during total parenteral nutrition: probable mechanisms and possible solutions. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1995; 20:376–90.
 59. Seeler RA HK. Jaundice in urinary tract infection in infancy. *Am J Dis Child*. 1969; 118: 553.
 60. Zollner G and Trauner M. Mechanisms of cholestasis. *Clin Liver Dis* 2008; 1: 1-26
 61. Götze T, Blessing H, Grillhösl C, Gerner P and Hoerning A (2015) Neonatal cholestasis – differential diagnoses, current diagnostic procedures, and treatment. *Front. Pediatr*. 3:43.

62. Hoerning A, Raub S, Dechene 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
63. Xu X, Rahbar A, Omarsdottir S, Teng J, Németh A, Fischler B, et al. CD13 Autoantibodies are Elevated in Sera from Mothers of Infants with Neonatal Cholestasis of Different Causes. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2016. En prensa.
64. Lee WS, Chai PF. Clinical features differentiating biliary atresia from other causes of neonatal cholestasis. *Ann Acad Med Singapore*. 2010; 39(8):648-54.
65. EA R. Neonatal hepatitis syndrome. *Semin Neonatol*. 2003; oct (8(5)):357–74. 5):357–74.
66. Roberts, Eve A. Neonatal hepatitis syndrome. *Semin Neonatol*. 2003; oct(8(5)):357–74
67. Khalil S, Shah D, Faridi MM, Kumar A, Mishra K. Prevalence and outcome of hepatobiliary dysfunction in neonatal septicaemia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012; 54(2):218-22.
68. Sharef SW, Al-Sinani S, Al-Naamani K, Al-Zakwani I, Reyes ZS, Al-Ryiami H, et al. Incidence and Risk Factors of Parenteral Nutrition-Associated Cholestasis in Omani Neonates: Single centre experience. *Sultan Qaboos Univ Med J*. 2015 May;15(2):e234-40.
69. Oswari H, Widjaja RK, Rohsiswatmo R, Cleghorn G. Prognostic value of biochemical liver parameters in neonatal sepsis-associated cholestasis. *J Paediatr Child Health*. 2013; 49(1): E6-11.