



UNIVERSIDAD DE CARABOBO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
DIRECCIÓN DE POSTGRADO



ESPECIALIZACIÓN EN PUERICULTURA Y PEDIATRÍA

**Evolución clínica de los pacientes diagnosticados con colestasis
neonatal en la unidad de Gastroenterología Pediátrica del hospital “Dr.
Jorge Lizarraga” durante el periodo 2002-2012**

Autora: Dra. Egimer Caruso

C.I.: 18.178.911

Tutores:

Dra. Mariana Materán

Dr. Harold Guevara Rivas

Valencia, Octubre 2013



UNIVERSIDAD DE CARABOBO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
DIRECCIÓN DE POSTGRADO
ESPECIALIZACIÓN EN PUERICULTURA Y PEDIATRÍA



**Evolución clínica de los pacientes diagnosticados con colestasis
neonatal en la unidad de Gastroenterología Pediátrica del hospital “Dr.
Jorge Lizarraga” durante el periodo 2002-2012**

Trabajo que se presenta ante la Ilustre Universidad de Carabobo para optar al Título
de Especialista en Puericultura y Pediatría

Autora: Dra. Egimer Caruso

C.I.: 18.178.911

Tutores:

Dra. Mariana Materán

Dr. Harold Guevara Rivas

Valencia, Octubre 2013

DEDICATORIA

A Dios por bendecirme con mi hermosa familia y mi novio y brindarme la oportunidad de estudiar esta maravillosa carrera.

A mis padres Mercedes y Egidio por ser mi apoyo incondicional y darme todas las herramientas necesarias para mi desarrollo profesional

A mi novio José Ernesto por su amor, comprensión y compañía.

A mis Tutores Mariana y Harold por su orientación, compartir sus conocimientos y ser parte fundamental de cumplir mi sueño de graduarme de especialista.

AGRADECIMIENTOS

Agradezco enormemente a Dios, mi familia, novio, amigos, compañeros de trabajo, profesores y pacientes, quienes siempre han estado presentes en mi formación siendo los pilares fundamentales de mi educación.

Al Hospital Pediátrico “Dr. Jorge Lizarraga” fuente de grandes especialistas y maestros que me han impartido muchas enseñanzas, además de albergar todos los pacientes que han contribuido a mi aprendizaje.

A mi alma mater, la Universidad de Carabobo, de la cual me siento orgullosa y en donde comenzó y se forjó el sueño de mi vida.

ÍNDICE GENERAL

• Portada.....	i
• Dedicatoria.....	iii
• Agradecimientos.....	iv
• Índice General.....	v
• Índice de Cuadros.....	vi
• Resumen.....	viii
• Abstract.....	ix
• Introducción.....	1
• Objetivos.....	5
• Objetivo General.....	5
• Objetivos Específicos.....	5
• Materiales y Métodos.....	6
• Resultados.....	7
• Discusión.....	14
• Conclusiones.....	18
• Recomendaciones.....	19
• Referencias.....	20
• Anexo 1: Ficha de recolección de datos.....	24

ÍNDICE DE CUADROS

- Cuadro 1: Distribución de los pacientes según sexo, edad y peso al nacer..... 7
- Cuadro 2: Distribución de los pacientes según diagnóstico antropométrico..... 8
- Cuadro 3: Distribución de los pacientes con colestasis neonatal según la presencia de antecedentes y enfermedades infecciosas prenatales..... 9
- Cuadro 4: Distribución de los pacientes con colestasis neonatal según sus causas..... 9
- Cuadro 5: Distribución de los pacientes con colestasis neonatal según las causas infecciosas..... 10
- Cuadro 6: Distribución de los pacientes según causas sistémicas, tipo de manejo realizado y tipo específico de tratamiento aplicado..... 12
- Cuadro 7: Distribución de los pacientes con colestasis neonatal de etiología obstruictiva que ameritaron cirugía según la edad a la que fueron intervenidos quirúrgicamente..... 13



UNIVERSIDAD DE CARABOBO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
DIRECCIÓN DE POSTGRADO
ESPECIALIZACIÓN EN PUERICULTURA Y
PEDIATRÍA



VEREDICTO

Nosotros, miembros del jurado designado para la evaluación del trabajo de Grado titulado: **Evolución clínica de los pacientes diagnosticados con colestasis neonatal en la unidad de Gastroenterología Pediátrica del hospital “Dr. Jorge Lizarraga” durante el periodo 2002-2012.** Presentado por Egimer Caruso Villegas; para optar al título de Especialista en Puericultura y Pediatría, estimamos que el mismo reúne los requisitos para ser considerado como: _____

Nombre y Apellido

C.I.

Firma del Jurado



Evolución clínica de los pacientes diagnosticados con colestasis neonatal en la unidad de Gastroenterología Pediátrica del hospital “Dr. Jorge Lizarraga” durante el periodo 2002-2012

Caruso, Egimer

Octubre, 2013

Resumen

A nivel mundial existen diversos estudios donde se evalúan la etiología y evolución de los pacientes con Colestasis neonatal, sin embargo, no existen registros a nivel nacional ni regional por lo que se buscó analizar la evolución clínica de los pacientes diagnosticados con colestasis neonatal en la Unidad de Gastroenterología Pediátrica del hospital “Dr. Jorge Lizarraga” durante el periodo 2002-2012. Se realizó un estudio descriptivo, transversal no experimental y retrospectivo. El universo estuvo constituido por 1274 pacientes que acudieron a la consulta de Gastroenterología Pediátrica durante 10 años. La muestra estuvo conformada por 70 pacientes con diagnóstico de Colestasis que ingresaron a la unidad. La mayoría de los pacientes eran del sexo masculino y pertenecían al grupo etario de los lactantes menores, eutróficos, predominando el antecedente prenatal de infección urinaria materna siendo las principales etiologías la sepsis neonatal, la asfixia perinatal y la atresia de vías biliares, recibiendo la mayoría tratamiento con ácido ursodesoxicólico con buena respuesta y los pacientes con atresia de vías biliares fueron intervenidos entre los 2 y 3 meses, solo 3 de ellos presentaron complicaciones asociadas, no reportándose mortalidad. Se recomienda enfatizar el seguimiento en cuanto a parámetros clínicos, de laboratorio e imagenológicos, además de complementar la valoración nutricional.

Palabras clave: Colestasis Neonatal, Sepsis, Atresia Biliar.



Clinical evolution of patients diagnosed with neonatal cholestasis in Pediatric Gastroenterology unit at the hospital "Dr. Jorge Lizarraga" during the period 2002-2012

Caruso, Egimer

October, 2013

Abstract

Worldwide there are several studies where the etiology and outcome of patients with neonatal cholestasis are evaluated, however ,we do not have statistics or registration national or regional level by what we sought to analyze the clinical evolution of patients diagnosed with neonatal cholestasis in the Unit of Pediatric Gastroenterology at the hospital "Dr. Jorge Lizarraga" during the period 2002-2012. A transverse, descriptive not experimental and retrospective study was conducted. The universe was formed by 1274 patients who attended the consultation of Pediatric Gastroenterology for 10 years. The sample was comprised of 70 patients with diagnosis of cholestasis that they entered the unit. The majority of patients were male and belonged to the age group of minor infants, eutrophics, predominating the antecedent of urinary maternal infection being the main etiologic causes the neonatal sepsis, perinatal asphyxia and biliary atresia, receiving most prenatal treatment with Ursodeoxycholic acid with good response and the patients with billiary atresia were operated between 2 and 3 months, only 3 of them had associated complications, not reporting mortality. It is recommended to emphasize the follow-up in terms of clinical, laboratory and imagenologic parameters, as well as complement the nutritional assessment.

Key words: Neonatal Cholestasis, Sepsis, Biliary Atresia.

Introducción

La colestasis se define como la presencia de bilirrubina directa mayor de 2 mg/dL durante los 3 primeros meses de vida, el mecanismo causal puede corresponder a una alteración en la formación o en la excreción de la bilis por el hepatocito o bien a una disfunción de la vía biliar intrahepática o extrahepática y en el neonato existe una predisposición para desarrollar colestasis, condicionada por la inmadurez de los mecanismos involucrados en la formación de bilis (1,2).

Esta situación se acentúa notablemente en los casos de prematurez, debido a que la morbilidad asociada a esta condición hace necesaria en ocasiones la administración de una nutrición parenteral prolongada (NPP) que tiene como complicación asociada el desarrollo de colestasis (3,4).

Otros de los factores predisponentes asociados son la hipoxia y la asfisia perinatal, como se ha demostrado en modelos experimentales mediante la inducción de isquemia en las vías biliares inyectando prostaglandinas en ratas recién nacidas ocasionando coagulación de la arteria hepática (5).

Sin embargo se han señalado como principales causas, las infecciones congénitas por citomegalovirus, toxoplasmosis, rubeola, herpes simple, sífilis, virus de inmunodeficiencia humana (VIH), así como las infecciones adquiridas: infecciones urinarias, hepatitis y sepsis neonatal (6,7).

Las anomalías del tracto biliar como la atresia de vías biliares, que corresponde a una obliteración total o parcial del árbol biliar, y el quiste del colédoco, que se caracteriza por una dilatación quística congénita del árbol biliar que se extiende a los canalículos biliares intrahepáticos, pueden originar un síndrome de bilis espesa y perforación del tracto biliar (8,9).

La mayoría de estudios, concluyen que las principales causas de colestasis son la atresia de vías biliares y la hepatitis neonatal o idiopática (10-12).

Por otra parte se encuentran los desórdenes metabólicos como el déficit de α 1-antitripsina, la fibrosis quística, tirosinemia, galactosemia, defectos en la síntesis de ácidos biliares, errores en el metabolismo de lípidos, proteínas y carbohidratos (13).

Los Síndromes colestásicos como la enfermedad de Alagille, un trastorno autosómico dominante en donde hay hipoplasia sindrómica de los conductos biliares, y las colestasis intrahepáticas familiares progresivas (CIFP) que comprenden un grupo heterogéneo de alteraciones autosómicas recesivas de los niños que se manifiestan por un impedimento en el proceso de síntesis de la bilis normal, describiéndose tres tipos de CIFP relacionadas a mutaciones de genes que codifican las proteínas involucradas en los procesos de transporte de los diferentes componentes de la bilis. También se pueden mencionar trastornos endocrinos como el hipotiroidismo e hipopituitarismo, enfermedades sistémicas como las cardiopatías y estados de shock y tóxicos como uso de drogas o medicamentos y la alimentación parenteral con afectación hepática directa y que cursan con colestasis (14,15).

La incidencia acumulada de todos los procesos que causan colestasis oscila entre 1 cada 2.500 y 1 cada 5.000 nacidos vivos, aunque la frecuencia de cada trastorno individual varía según raza, sexo y etnia. En la mayoría de los casos se presenta durante los primeros meses de vida, con una incidencia estimada en Europa cercana a 1/2.500 recién nacidos vivos. El cuadro clínico independientemente de la causa, consiste en ictericia, coluria e hipocolia o acolia, y refleja la disminución subyacente del flujo biliar (16).

El tratamiento se basa en el manejo de la hepatopatía subyacente y del síndrome colestásico con apoyo nutricional, médico y quirúrgico.

A nivel nutricional deben aportarse vitaminas liposolubles (A, D, E y K) ya que su absorción está disminuida, puede ser necesario suplementos de calcio, fósforo y zinc y en los niños que son incapaces de tomar suficientes

calorías orales, se ha demostrado que la alimentación enteral nocturna mejora los índices nutricionales, aunque en ciertas circunstancias puede ser necesario recurrir a la alimentación enteral continua o nutrición parenteral (17,18).

En presencia de obstrucción, los ácidos biliares se retienen en el hepatocito dañando la función o la estructura hepática y juegan un papel importante en la iniciación o perpetuación de la lesión hepática en los humanos. En contraste, el ácido ursodesoxicólico (UDCA) no tiene efectos hepatotóxicos, sus mecanismos de acción supuestos son: Efecto citoprotector sobre los hepatocitos ya que altera la composición y distribución del pool de ácidos biliares, no suprime la síntesis de ácidos biliares primarios y se convierte en el mayor componente del pool de ácidos biliares, hay un descenso recíproco en la proporción de ácidos biliares dihidroxilados endógenos potencialmente tóxicos. El efecto colerético: disminuye la viscosidad de la bilis y la cantidad de barro en el árbol biliar, obteniéndose resultados favorables con su uso como los reportados por Garzón y col. con descenso significativo en las cifras de gammaglutamil transpeptidasa y de bilirrubina conjugada a partir de las 4 a 5 semanas de tratamiento, respectivamente, comparado con el grupo no tratado.

Otra opción terapéutica es el fenobarbital, el cual incrementa la proporción de sales biliares independientes del flujo de bilis, la secreción de ácidos biliares y la formación de ligandina. Además, incrementa la actividad de la deshidrogenasa de uridindifosfatoglucosa y de la glucoroniltransferasa; estimula la hidroxilación de los ácidos biliares por acción de las enzimas dependientes de los microsomas del citocromo P450 (18).

El tratamiento de la atresia de vías biliares debe ser quirúrgico, con una portoenteroanastomosis, inicialmente descrita por Kasai, la que se completa con un asa de Roux-en-Y, que puede tener éxito, con drenaje biliar adecuado postoperatorio en un porcentaje elevado de pacientes

intervenidos quirúrgicamente en forma temprana. De acuerdo a la experiencia inglesa de 338 casos, la portoenterostomía es un procedimiento efectivo a largo plazo en 40 a 50% de los casos. El 50 a 60% restante requerirán trasplante hepático antes de los 2 años, aunque algunos lo pueden necesitar entre los 5 y 10 años de vida. En los últimos años ha aumentado la experiencia en trasplantes hepáticos en lactantes menores de 12 meses de edad, con buenos resultados (19-21).

Por tal motivo, la detección de los lactantes con colestasis resulta de vital importancia para establecer una estrategia de estudio del paciente, arribar a un diagnóstico etiológico lo más precozmente y proceder con la terapéutica adecuada. Abundante evidencia sugiere que la reparación precoz de las vías biliares con la Cirugía de Kasai tiene mayor éxito mientras más temprano se realiza y el diagnóstico de otras enfermedades también se asocia a mejor sobrevida, dado que la terapéutica implementada en el lactante puede prevenir el daño hepático y en el futuro, el análisis y el mejor conocimiento de los mecanismos de las diferentes enfermedades colestásicas podría permitir el establecimiento de otros tratamientos como el trasplante de hepatocitos o la terapia génica, capaces de aportar nuevas perspectivas para los niños (22,23).

A nivel mundial y en Latinoamérica, existen diversos estudios donde se evalúan la etiología y evolución de estos pacientes, sin embargo no existen registros a nivel nacional ni regional de estos lactantes y debido a la importancia del diagnóstico precoz de la colestasis neonatal, para afianzar los conocimientos en esta área, garantizar un adecuado manejo y evitar el subregistro de información, se plantea la interrogante: ¿Cuál es la evolución clínica de los pacientes diagnosticados con colestasis neonatal en la Unidad de Gastroenterología Pediátrica del hospital "Dr. Jorge Lizarraga" durante el periodo 2002-2012?

Objetivos

Objetivo General

Analizar la evolución clínica de los pacientes diagnosticados con colestasis neonatal en la Unidad de Gastroenterología Pediátrica del hospital “Dr. Jorge Lizarraga” durante el periodo 2002-2012.

Objetivos Específicos

- Distribuir el grupo de estudio de acuerdo a sexo y edad.
- Establecer el diagnóstico antropométrico de los pacientes.
- Determinar los antecedentes prenatales de los pacientes.
- Determinar las principales etiologías de colestasis neonatal de estos niños.
- Establecer el manejo terapéutico de estos niños y su respuesta al tratamiento.
- Cuantificar la mortalidad por colestasis neonatal y por las diversas etiologías.

Materiales y Métodos

Se realizó un estudio retrospectivo, descriptivo y no experimental.

La población la constituyeron los 1274 pacientes que acudieron a la consulta de Gastroenterología Pediátrica de la Ciudad Hospitalaria Dr. "Enrique Tejera", en el periodo 2002-2012.

La muestra de tipo no probabilística e intencional, estuvo integrada por 70 pacientes pediátricos (5,49% de la población), que presentaron el diagnóstico de Colestasis neonatal en el periodo 2002-2012.

Se hizo revisión documental de las historias clínicas de los niños que presentaron diagnóstico de Colestasis durante el periodo estudiado. Los datos recolectados se registraron en una ficha *ad hoc* (Anexo 1), contentiva de las variables en estudio: Sexo, edad, peso, talla, peso/edad, talla/edad, peso/talla, perímetro cefálico, perímetro cefálico/edad, antecedentes prenatales, causas de colestasis, tipo de manejo y mortalidad.

Los datos fueron procesados con el programa SPSS versión 20 para Windows. Los resultados se presentan en cuadros de distribución de frecuencias absolutas y relativas. Se corroboró el ajuste de las variables cuantitativas a la distribución normal con la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Se realizaron comparaciones de proporciones con la prueba Z, asumiendo nivel de significancia de $p < 0,05$.

Resultados

Se estudió una muestra de 70 pacientes pediátricos con diagnóstico de colestasis neonatal registrados en el periodo evaluado, de los cuales 55,7% eran varones, sin predominio estadísticamente significativo ($Z=1,18$; $p=0,11$); 88,6% con edades comprendidas entre 1 y 11 meses, con supremacía estadísticamente significativa a favor del grupo de lactantes menores ($Z=8,96$; $p<0,001$); y 75,7% tenían un peso adecuado para edad gestacional al momento del nacimiento, con $Z=5,92$ y $p<0,001$ (Cuadro 1).

Cuadro 1

Distribución de los pacientes con colestasis neonatal según sexo, edad y peso al nacer, Unidad de Gastroenterología Pediátrica del hospital "Dr. Jorge Lizarraga" durante el periodo 2002-2012.

Sexo	Frecuencia	Porcentaje
Masculino	39	55,7
Femenino	31	44,3
Edad (años)		
Lactante menor (1 a 11 meses)	62	88,6
Lactante mayor (12 a 23 meses)	5	7,1
Preescolar (24 a 71 meses)	2	2,9
Escolar (72 a 120 meses)	1	1,4
Peso al nacer		
Grande para la edad gestacional	3	4,3
Adecuado para la edad gestacional	53	75,7
Pequeño para la edad gestacional	14	20,0
Total	70	100,0

Fuente: Historias clínicas. Unidad de Gastroenterología Pediátrica del hospital "Dr. Jorge Lizarraga".

La edad de los pacientes con colestasis tuvo una mediana de 4 meses, intervalo intercuartil de 2 meses, valor mínimo de 1 mes y máximo de 120 meses. El peso al momento del diagnóstico de la colestasis tuvo una mediana de 4,8 Kg, intervalo intercuartil de 1,58 Kg, valor mínimo de 2,4 Kg y máximo de 40 Kg. La talla al momento del diagnóstico tuvo una mediana de 58 cm, intervalo intercuartil de 6,62 cm, valor mínimo de 43 cm y máximo de 140 cm. La circunferencia cefálica al momento del diagnóstico tuvo una

mediana de 40 cm, intervalo intercuartil de 3,5 cm, valor mínimo de 33 cm y máximo de 54 cm.

Desde el punto de vista del diagnóstico antropométrico, respecto a la relación Peso/Edad 14,3% de los pacientes tuvo algún nivel de déficit, de acuerdo a la Talla/Edad 21,4% estaban en zona crítica, la relación Peso/Talla no fue registrada en 95,7% de los pacientes y la relación Circunferencia cefálica/Edad fue baja en 22,4% (Cuadro 2).

Cuadro 2

Distribución de los pacientes con colestasis neonatal según diagnóstico antropométrico, Unidad de Gastroenterología Pediátrica del hospital "Dr. Jorge Lizarraga" durante el periodo 2002-2012.

Peso/Edad	Frecuencia	Porcentaje
Elevado	3	4,3
Normal	51	72,9
Bajo	6	8,6
Déficit leve	7	10,0
Déficit moderado	3	4,3
Talla/Edad		
Elevada	1	1,4
Normal	50	71,4
Zona crítica	15	21,4
Baja	4	5,7
Peso/Talla		
Alto	1	1,4
Normal	2	2,9
No aplica (en lactantes)	67	95,7
Circunferencia cefálica/Edad		
Alto	1	1,4
Normal	60	85,7
Bajo	8	11,4
No registrado	1	1,4
Total	70	100,0

Fuente: Historias clínicas. Unidad de Gastroenterología Pediátrica del hospital "Dr. Jorge Lizarraga".

32,9% tenía como antecedente prenatal la prematuridad y en 17,1% estuvo presente la infección del tracto urinario como enfermedad infecciosa prenatal (Cuadro 3).

Cuadro 3

Distribución de los pacientes con colestasis neonatal según la presencia de antecedentes y enfermedades infecciosas prenatales, Unidad de Gastroenterología Pediátrica del hospital "Dr. Jorge Lizarraga" durante el periodo 2002-2012.

Antecedentes prenatales	Frecuencia	Porcentaje
Prematuridad	23	32,9
Infecciones	13	18,6
Ninguno	34	48,6
Enfermedades infecciosas prenatales		
Infección del tracto urinario (ITU)	12	17,1
Vaginosi	4	5,7
Lúes materno	3	4,3
ITU/Vaginosi	3	4,3
Cistiti	1	1,4
Infección connatal por Epstein-Barr	1	1,4
Infección materna por Citomegalovirus	1	1,4
Infección materna por Hepatitis B	1	1,4
Toxoplasmosis Materna	1	1,4
Toxoplasmosis Materna/Rpm	1	1,4
Vaginosi/Ruptura prematura de membranas ovulares	1	1,4
No registrado	41	58,6
Total	70	100,0

Fuente: Historias clínicas. Unidad de Gastroenterología Pediátrica del hospital "Dr. Jorge Lizarraga".

51% de los cuadros de colestasis tenían causas infecciosas (Cuadro 4).

Cuadro 4

Distribución de los pacientes con colestasis neonatal según las causas de ésta, Unidad de Gastroenterología Pediátrica del hospital "Dr. Jorge Lizarraga" durante el periodo 2002-2012.

Causas de colestasis neonatal * (n = 98)	Frecuencia	Porcentaje
Infecciosas	50	51,02
Sistémicas	17	17,34
Obstructivas	16	16,32
Tóxicas	8	8,16
Metabólicas	3	3,06
Endocrinas	2	2,04
Congénitas	2	2,04

Fuente: Historias clínicas. Unidad de Gastroenterología Pediátrica del hospital "Dr. Jorge Lizarraga".

*Un paciente pudo tener más de una causa de colestasis.

Entre dichas causas infecciosas la más frecuente en todas sus variantes, con o sin el diagnóstico del agente etiológico, fue la sepsis neonatal en 25 pacientes (35,71%), como se aprecia en el Cuadro 5.

Cuadro 5

Distribución de los pacientes con colestasis neonatal según las causas infecciosas, Unidad de Gastroenterología Pediátrica del hospital "Dr. Jorge Lizarraga" durante el periodo 2002-2012.

Causas infecciosas	Frecuencia	Porcentaje
Sepsis neonatal precoz	11	15,7
Infección connatal por Citomegalovirus	4	5,7
Sepsis neonatal por <i>Klebsiella pneumoniae</i>	4	5,7
Infección connatal por Sífilis	3	4,3
Hepatitis A	2	2,9
Hepatitis en estudio	2	2,9
Hepatitis por Citomegalovirus (CMV)	2	2,9
Sepsis neonatal nosocomial	2	2,9
Sepsis neonatal por <i>Serratia marcescens</i>	2	2,9
Hepatitis idiopática	1	1,4
Hepatitis neonatal	1	1,4
Infección connatal por Epstein-Barr	1	1,4
Infección connatal por Hepatitis B	1	1,4
Infección connatal por Sífilis y CMV	1	1,4
Infección connatal por Toxoplasmosis	1	1,4
Sepsis neonatal por <i>Acinetobacter baumannii</i>	1	1,4
Sepsis neonatal por <i>Escherichia coli</i>	1	1,4
Sepsis neonatal por <i>Pseudomona aeruginosa</i>	1	1,4
Sepsis neonatal por <i>Salmonella</i>	1	1,4
asociada con Meningitis Bacteriana	1	1,4
Sepsis neonatal y Hepatitis en estudio	1	1,4
Sespsis neonatal y Neumonía Bilateral	1	1,4
TORCHS en estudio	1	1,4
Ninguna	25	35,7
Total	70	100,0

Fuente: Historias clínicas. Unidad de Gastroenterología Pediátrica del hospital "Dr. Jorge Lizarraga.

Las causas obstructivas de colestasis incluyeron atresia de vías biliares 11,4% (8 pacientes), quiste de colédoco 5,4% (4 pacientes), incompatibilidad ABO 4,3% (3 pacientes) y atresia yeyuno-ileal en 1,4% (1 paciente).

A su vez, como causas tóxicas se precisaron la nutrición parenteral total prolongada en 7 pacientes (10%) y la hepatitis medicamentosa en un paciente (1,4%).

Entre las causas metabólicas, 2 (2,9%) presentaron fibrosis quística confirmada y 1 (1,4%) tenía fibrosis quística en estudio.

Las causas congénitas de colestasis neonatal incluyeron la trisomía del cromosoma 21 en un paciente (1,4%) y la combinación de Sepsis neonatal por *Klebsiella oxytoca* y *Pseudomona aeruginosa*/Síndrome de TORCHS por enterovirus (1,4%).

Como causas endocrinas se identificaron la coexistencia de Síndrome de Down con hipotiroidismo en un paciente (1,4%) y otro paciente con hipotiroidismo (1,4%).

Entre las causas sistémicas la más frecuente fue la asfixia perinatal (15,7%), en 61,4% de los casos se aplicó tratamiento médico y en 57,1% de los niños con colestasis (40 de ellos) el tratamiento médico de elección fue el Ursacol (Cuadro 6).

Uno de los pacientes se encontraba en espera de trasplante de hígado, 84,3% había sobrevivido al proceso colestásico que padecía en tanto que el 15,7% restante (11 pacientes) no tenían registro en la historia sobre si había fallecido o no.

10% de los pacientes (7 de ellos) fueron intervenidos quirúrgicamente teniendo 3 meses o menos de edad (Cuadro 7).

Cuadro 6

Distribución de los pacientes con colestasis neonatal según causas sistémicas, tipo de manejo realizado y tipo específico de tratamiento aplicado, Unidad de Gastroenterología Pediátrica del hospital "Dr. Jorge Lizarraga" durante el periodo 2002-2012.

Causas sistémicas	Frecuencia	Porcentaje
Asfixia perinatal	11	15,7
Hepatopatía en estudio	2	2,9
Asfixia perinatal severa	1	1,4
Enterocolitis necrotizante	1	1,4
Hemorragia subdural	1	1,4
Hipertensión pulmonar/enterocolitis necrotizante	1	1,4
Sin causa sistémica	53	75,7
Tipo de manejo realizado		
Médico	43	61,4
No especificado	14	20,0
Quirúrgico	6	8,6
Médico, Quirúrgico	5	7,1
Médico, Quirúrgico, Trasplante	1	1,4
Médico, Trasplante	1	1,4
Tipo de tratamiento médico		
Ursacol	40	57,1
Sin tratamiento médico	21	30,0
Pancreón/dieta baja en grasas	2	2,9
Dieta	1	1,4
Euthirox	1	1,4
Ursacol y albúmina	1	1,4
Ursacol/Aciclovir	1	1,4
Ursacol/Lactulona	1	1,4
Ursacol/Moderan	1	1,4
Ursacol/Pancreón	1	1,4
Total	70	100,0

Fuente: Historias clínicas. Unidad de Gastroenterología Pediátrica del hospital "Dr. Jorge Lizarraga.

Cuadro 7

Distribución de los pacientes con colestasis neonatal de etiología obstructiva que ameritaron cirugía según la edad a la que fueron intervenidos quirúrgicamente, Unidad de Gastroenterología Pediátrica del hospital “Dr. Jorge Lizarraga” durante el periodo 2002-2012.

Edad a la que fueron intervenidos	Frecuencia	Porcentaje
15 días	1	1,4
2 meses	3	4,3
3 meses	3	4,3
6 meses	1	1,4
24 meses	2	2,8
Paciente referido	3	4,3
No aplica (Recibieron tratamiento médico)	57	81,4
Total	70	100,0

Fuente: Historias clínicas. Unidad de Gastroenterología Pediátrica del hospital “Dr. Jorge Lizarraga.”

Discusión

Debido a la predisposición del recién nacido y el lactante para desarrollar una colestasis, son muchas las posibles entidades clínicas que la pueden producir, refiriéndose a un síndrome clínico común de ictericia e hipocolia que motiva la consulta médica y en el que debe investigarse la hepatopatía causal. El diagnóstico diferencial de las distintas entidades puede ser difícil ya que a menudo se solapan los rasgos clínicos, bioquímicos e histológicos (24).

En el presente estudio hubo predominio de la patología colestásica en el sexo masculino al igual que lo reportan Aanpreung y col. quienes estudiaron durante 3 meses las etiologías de colestasis de lactantes tailandeses, obteniendo un 53,6% de este género, a pesar que la duración del estudio fue menor y que la cantidad de pacientes incluidos fue de 252 lactantes, en contraste con Beraztegui y col. en Latinoamérica, específicamente en Uruguay, quienes en su revisión de 17 años encontraron 51 pacientes con predominio del sexo femenino con 52,9% (25,26).

La mayoría de los pacientes se encontraba entre los lactantes menores, lo cual pudiera obedecer a que en este grupo de edad los niños presentan una alteración fisiológica del flujo biliar hasta que se completa la maduración anatómica y funcional del hígado en la vida posnatal. Esa inmadurez justifica que las enfermedades hepáticas que inciden a esa edad desencadenen ictericia como principal manifestación clínica y que patologías extrahepáticas de suficiente gravedad puedan ir acompañadas de una colestasis en el recién nacido o lactante (24), y aunque el peso al nacer fue adecuado en la mayoría de estos niños, hubo un 20% de lactantes con bajo peso que siempre es un factor de alto riesgo para el desarrollo de colestasis, por lo cual debe ser considerado como lo determinan Carbajal y col. (27) además de la prematuridad que fue el

antecedente prenatal más relevante, presente en 32,9% de los pacientes, ya que el hígado inmaduro es más susceptible a las agresiones infecciosas o metabólicas, las cuales producen alteración de los mecanismos de biotransformación intracelular, transporte y recirculación enterohepática de ácidos biliares (28).

Además del bajo peso al nacer, se evidenciaron alteraciones de peso y talla al momento del diagnóstico de la patología con desnutrición aguda leve y moderada en un porcentaje de 10% y 4,3% respectivamente, y alteraciones más graves como desnutrición crónica leve en 21,4% y moderada en 5,7%, en estudios como el de Arikan y col. la prevalencia de desnutrición aguda y crónica fue de 34,2% y 39,4% sin embargo, utilizaron otros parámetros antropométricos como medición de cintura escapular, área muscular del brazo y pliegue tricipital además de mediciones séricas de albúmina, sin tomar en cuenta la circunferencia cefálica como en el presente estudio, en el que se determinó 11,4% de microcefalia (29).

La infección del tracto urinario materna como infección prenatal prevaleció en 17,1%, cabe destacar que es un factor predisponente de sepsis neonatal, bajo peso y prematuridad y por consiguiente favorece la aparición de Colestasis neonatal.

Las causas predominantes de Colestasis en los lactantes de este estudio fueron las infecciosas en la mitad de los casos, seguidas por las sistémicas con 17% y las obstructivas con 16%; a diferencia de estudios realizados por Barsaoui y col. y Lee y col. donde predominaron las obstructivas específicamente la atresia de vías biliares(30,31). En los reportes citados, entre las causas infecciones la sepsis neonatal estuvo presente en 12,9% de los casos sin embargo no hubo documentación del germen, por otro lado la infección por Citomegalovirus se apreció en 5,7% de las causas infecciosas siendo una infección universal con una incidencia de infección congénita entre 0,3 y 2,4% en recién nacidos vivos de países desarrollados, con una seroprevalencia materna alta e infección

intrauterina en 50% de las infecciones primarias maternas con 5-10% de lactantes afectados asintomáticos (32).

Entre los gérmenes aislados se encuentran los Gram negativos como *Klebsiella pneumoniae* y *oxytoca*, *Serratia marcescens*, *Acinetobacter baumannii*, *Escherichia coli*, *Pseudomona aeruginosa* y *Salmonella typhi*, en similitud con el estudio de Faridi y col. donde el germen asociado a septicemia y disfunción hepatobiliar fue en 95,4% la *Klebsiella pneumoniae*, aun cuando las infecciones connatales por Sífilis, Toxoplasmosis, Hepatitis A y B y virus de Epstein-Barr de manera agrupada correspondieron a 12,8% de los afectados(33).

Entre las causas metabólicas destacan la fibrosis quística en estudio y confirmada, la cual constituye una causa rara de Colestasis que puede simular una atresia de vías biliares y se ha visto en una nueva mutación del gen CFTR (34).

Entre las causas congénitas se incluyó el síndrome de Down que ocurre en un significativo porcentaje de estos pacientes y siempre se asocia con compromiso de otros órganos con presentación variable, siendo más severa en neonatos con Colestasis asociada a disfunción medular (35), a pesar de la asociación descrita, en esta revisión solo se encontró un paciente con síndrome de Down e hipotiroidismo congénito.

La asfixia perinatal moderada a severa fue la causa sistémica asociada en 17,1% de los pacientes, esto puede deberse a la isquemia en las vías biliares asociada a la hipoxia (5).

De los pacientes con causas obstructivas la más importante fue la atresia de vías biliares siendo resueltos quirúrgicamente por la técnica de Kasai entre los 2 y 3 meses representando el 8,6%, y refiriéndose oportunamente 3 casos, ya que el diagnóstico precoz y tratamiento contribuye a disminuir la necesidad de trasplante hepático o que no se realice adecuadamente el drenaje biliar a pesar de la intervención y se progrese a cirrosis biliar y hepática e insuficiencia hepática (36)

reportándose solamente un paciente que se encuentra en espera de trasplante y tres que presentan insuficiencia hepática como complicación.

En cuanto al manejo médico de elección fue el Ursacol en 57,4% con una respuesta clínica satisfactoria como alternativa única, asociado a laxantes o con el tratamiento médico específico de la patología infecciosa o quirúrgica desencadenante.

Los resultados de este estudio permiten sistematizar una información que afianzará los conocimientos respecto a la detección, diagnóstico oportuno y manejo de los pacientes con colestasis neonatal en este centro, ya que el pronóstico de estos niños depende de su adecuado manejo inicial y el presente trabajo constituye un aporte local a esta línea de investigación y puede ser punto de partida para nuevos estudios.

Conclusiones

- La mayoría de los pacientes con diagnóstico de Colestasis son del sexo masculino y se encuentran en el grupo etario de los lactantes menores.
- En cuanto al diagnóstico nutricional la mayoría se encontraban eutróficos.
- El antecedente prenatal que predominó fueron las infecciones del tracto urinario maternas.
- Las principales etiologías de Colestasis fueron las infecciosas como la sepsis neonatal no documentada en la mayoría de los casos y por Gram negativos, las causas sistémicas como la asfixia perinatal y las causas obstructivas siendo la más común la atresia de vías biliares.
- La mayoría de los pacientes recibió tratamiento con Ursacol con buena respuesta y los pacientes con atresia de vías biliares fueron intervenidos entre los 2 y 3 meses, solo 3 de ellos presentaron complicaciones asociadas.
- A pesar que un grupo de pacientes no acudieron más a la consulta y se desconoce su situación actual, no se reportó mortalidad por esta causa entre los pacientes a los que se le pudo hacer reevaluación.

Recomendaciones

Se recomienda enfatizar el seguimiento de estos pacientes en cuanto a parámetros clínicos, de laboratorio e imágenes que permitan visualizar su mejoría y respuesta al tratamiento, además de complementar su valoración nutricional con perfiles de laboratorio específicos y un abordaje más completo de sus medidas antropométricas, asociando la medida del perímetro braquial izquierdo (PBI) para un diagnóstico nutricional más exacto.

Referencias

1. Romero S, Godínez N, Yescas-Buendía G, Fernández-Carrocerá L, Echániz M, Reyna E. Efectividad del ácido ursodesoxicólico versus fenobarbital para el tratamiento de la colestasis en prematuros. Ensayo clínico cruzado. Bol Med Hosp Infant Mex 2010; 67:422-9.
2. Sangorrín A, Iriondo M, Alvarez L. Fallo hepático neonatal como forma de presentación de colestasis intrahepática familiar progresiva. An Pediatr (Barc) 2009; 71(6):510-3.
3. Ciocca M, Álvarez F. Colestasis neonatal transitoria. Arch Argent Pediatr 2011; 109(2):163-6.
4. Garzón L, Ledo A, Cubells E, Sáenz P, Vento M. Colestasis asociada a la nutrición parenteral prolongada en el período neonatal: posible eficacia del ácido ursodesoxicólico. An Pediatr (Barc) 2009; 70(6):547-52.
5. Toki F, Takahashi A, Suzuki M. Development of an experimental model of cholestasis induced by hypoxic/ischemic damage to the bile duct and liver tissues in infantile rats. Japan. J Gastroenterol 2011; 46(5):639-47.
6. Brumbaugh D, Mack C. Conjugated Hyperbilirrubinemia in Children. Pediatrics in Review 2012; 33(7):291-302.
7. Wang J, Zhang R, An N. Clinical features and etiology of cholestasis in neonates. Zhonghua Yi Xue Za Zhi 2012; 92(18):1259-63.
8. Ríos G. Síndrome icterico del primer trimestre. Rev Chil Pediatr 2002; 73(4):399-401.
9. Casaretto E, García D, Granero L. Quiste de Colédoco tipo IV A. Servicio de Cirugía General, Hospital San Roque, Córdoba, Argentina. Acta Gastroenterol Latinoam 2009; 39(3):193-6.
10. Pérez F, Fernández J, Jiménez J. Colestasis neonatal: experiencia de 5 años en un hospital de tercer nivel. Acta Pediatr Esp 2009; 67(4):165-70.

11. Maruy A. Colestasis neonatal: enfoque diagnóstico. Temas de revisión. Hospital Nacional Cayetano Heredia. Revista Peruana de Pediatría 2005; 1:28-32.
12. Rafeey M, Golzar A, Javadzadeh A. Cholestatic syndromes of infancy. Department of Pediatric Gastroenterology, Liver and Gastroenterology Research Center, Iran. Pak J Biol Sci 2008; 11(13):1764-7.
13. Crespo J, Brines R, Jiménez J. Manual Cruz de Pediatría. 2da edición. Madrid: Ergon; 2008.
14. Velasco C. Actualización en Colestasis pediátrica, incluida Colestasis neonatal. Revista Gastrohnp 2009; 11(2):82-92.
15. Zacarías J. Colestasia Intrahepática Familiar Progresiva Tipo 3. Presentación de casos clínicos y actualización de tema. Rev Chil Pediatr 2009; 80(5):459-66.
16. Hondal N, Silverio C. Comportamiento de la colestasis del recién nacido y del lactante en el Hospital Pediátrico "William Soler". Revista Cubana de Pediatría 2010; 82(4):13-9.
17. Infante D, Segarra O, Irastorza I. Colestasis en la infancia. An Pediatr Contin 2006; 4(4):219-27.
18. Casanova M. Síndrome colostático. An Pediatr (Barc) 2005; 62:131-6.
19. Chardot C, Acarton M, Spire-Bendelac N. Prognosis of biliary atresia in the era of liver transplantation: French National study from 1986 to 1996. Hepatology 1999; 30:606-11.
20. Van Mourik I, Beath S, Brook G. Long-term nutritional and neurodevelopmental outcome of liver transplantation in infants aged less than 12 months. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2000; 30:269-75.
21. Azarow K, Phillips J, Sandler A. Biliary atresia: should all patients undergo a portoenterostomy. J Pediatr Surg 1997; 32(2):168-74.
22. Coletti P. Evaluación del lactante con ictericia colestática. Guía de práctica clínica. Servicio de Pediatría Hospital Castro Rendón 2009.

- Disponible en:
http://www4.neuquen.gov.ar/salud/images/guias_de_practicas_clinicas/colestasis_neonato_2009.pdf. Consultado: 25 de septiembre de 2012.
23. Girard M, Lacaille F. Diagnóstico de la colestasis neonatal. Ann Nestlé [Esp] 2008; 66:109-20.
 24. Frauca E, Muñoz G. Colestasis en el lactante. Protocolos diagnósticos y terapéuticos en Pediatría. Hospital La Paz. Asociación Española de Pediatría 2007; pp. 177-87.
 25. Aanpreung P, Laohapansang M, Ruangtrakool R. Neonatal cholestasis in Thai infants. J Med Assoc Thai. 2005; 88(Suppl 8):S9-15.
 26. Beraztegui R, Burastero M, Caballero G. Colestasis neonatal: evolución de los pacientes diagnosticados entre 1983 y 2000 en dos servicios Gastroenterológicos de referencia en Montevideo. Arch Pediatr Urug 2005; 76(3): 210-21.
 27. Carbajal R, Champion V, Girard I. Risk factors for developing transient neonatal cholestasis. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2012; 55(5):592-8.
 28. Ciocca M, Cervio G. Primer encuentro virtual de la gastroenterología. Hospital Garrahan. Argentina 2002. Disponible en: http://www.intramed.net/sitios/gastrovirtual/3_colestasisneonat.pdf. Consultado: 25 de septiembre de 2012.
 29. Arian C, Aydogdu S, Baran M. Nutritional status of infants with neonatal cholestasis. Dig Dis Sci. 2008; 53(3):803-8.
 30. Barsaoui S, Becher S, Boukthir S. Cholestasis in infants: a study of the children's hospital of Tunisia. Tunis Med. 2008; 86(2):128-35.
 31. Lee W, Chai P, Boey C. Aetiology and outcome of neonatal cholestasis in Malaysia. Singapore Med J 2010; 51(5):434.
 32. Sánchez A, Baca-Rodríguez L, Roque-Lee G, Valencia-Mayoral 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. Medigraphic Artemisa en línea 2009; 66:141-52.

33. Faridi M, Khalil S, Kumar A. Prevalence and outcome of hepatobiliary dysfunction in neonatal septicaemia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012; 54(2):218-22.
34. Apaydin S, Eminoglu T, Ezgu. Cystic fibrosis presenting with neonatal cholestasis simulating biliary atresia in a patient with a novel mutation. *Indian J Pediatr.* 2013; 80(6):502-4.
35. Arnell H, Fischler B. Population-based study of incidence and clinical outcome of neonatal cholestasis in patients with Down syndrome. Department of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, Karolinska University Hospital and Division of Pediatrics: Mosby; 2012.
36. Chardot C, Debray D. Biliary atresia: a condition requiring urgent diagnosis and treatment. *Arch Pediatr.* 2011; 18(4):476-81.

ANEXO 1

FICHA DE RECOLECCION DE DATOS

1. **Sexo:** M _ F _
2. **Edad:** _____ meses
3. **Peso al nacer (gm):** _____
4. **Peso al momento del diagnóstico (gm):** _____
5. **Peso/Edad:** Elevado _____ Normal _____ Bajo _____ Déficit Leve _____
Déficit Moderado _____ Déficit Grave _____
6. **Talla al nacer (cm):** _____
7. **Talla al momento del diagnóstico (cm):** _____
8. **Talla/Edad:** Elevado _____ Normal _____ Zona crítica _____ Bajo _____

9. **Peso/Talla:** Alto _____ Normal _____ Bajo _____
10. **Circunferencia cefálica al nacer (cm):** _____
11. **Circunferencia cefálica al momento del diagnóstico (cm):** _____
12. **Perímetro cefálico/Edad:** Alto _____ Normal _____ Bajo _____
13. **Antecedentes prenatales:**
 - Prematuridad: Sí _____ No _____
 - Infecciones: Sí _____ No _____ Especifique

- Bajo peso: Sí _____ No _____

14. Causa de la Colestasis:

- Infecciosa Sí _____ No _____ Especifique

- Congénitas Sí _____ No _____ Especifique

- Metabólicas Sí _____ No _____ Especifique

- Obstructivas Sí _____ No _____ Especifique

- Síndromes colestásicos: Sí _____ No _____ Especifique

- Endocrinas: Sí _____ No _____ Especifique

- Tóxicas: Sí _____ No _____ Especifique

- Sistémicas: Sí _____ No _____ Especifique

15. Manejo

- Medico: Sí _____ No _____ Especifique

- Quirúrgico: Sí _____ No _____ Especifique

- Trasplante: Sí _____ No _____

16. Mortalidad: Sí _____ No _____