



Universidad Autónoma de Querétaro
Facultad de Medicina
Especialidad en Pediatría

PREVALENCIA DE SÍNDROME COLESTÁSICO Y SUS FACTORES ASOCIADOS EN PACIENTES DE 14-90 DÍAS DE VIDA EN EL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DEL NIÑO Y LA MUJER "FELIPE NUÑEZ LARA" EN EL PERIODO DEL 1º MARZO 2009 AL 31 AGOSTO 2010

TESIS

Que como parte de los requisitos para obtener el grado de
Especialidad en Pediatría

Presenta:

Med. Gral. Valeria Márquez Chin

Dirigido por:

Med. Esp. Manuel Leobardo Mandujano Camacho

SINODALES

Med. Esp. Manuel Leobardo Mandujano Camacho
Presidente

Firma

Med. Esp. Roselia Ramírez Rivera
Secretario

Firma

Med. Esp. José Luis Rivera Coronel
Vocal

Firma

Dr. Carlos Saldaña Gutierrez
Suplente

Firma

M. en C. Adriana Jheny Rodríguez Méndez
Suplente

Firma

Med. Esp. Enrique A. López Arvizu
Director de la Facultad

Dr. Luis Gerardo Hernández Sandoval
Director de Investigación y
Posgrado

Centro Universitario
Querétaro, Qro.
Enero 2011
México

RESUMEN

Colestasis neonatal se define como la disminución en la excreción biliar hacia los canalículos o hacia el intestino por disfunción de los hepatocitos u obstrucción de la vía biliar. Bioquímicamente se traduce en la elevación de bilirrubina directa mayor a 2mg/dl o por arriba del 20% de las bilirrubinas totales. Se presenta ictericia, acolia o hipocolia y coluria por más de 2 a 3 semanas. El diagnóstico y tratamiento temprano es vital para el pronóstico de los pacientes. Una referencia tardía, posterior a los 3 meses, asegura daño hepático irreversible. Dentro de los factores relacionados con colestasis encontramos sepsis, uso de nutrición parenteral, malformaciones de tubo digestivo, asfixia, hipotiroidismo, prematuridad, patologías pulmonares, hemólisis y fármacos relacionados con colestasis. Se realizó un estudio ambispectivo, transversal, descriptivo del 1º marzo 2009 al 31 agosto 2010. Objetivos: determinar la prevalencia de síndrome colestásico en pacientes entre 14-90 días de vida en el Hospital de Especialidades del Niño y la Mujer y los factores relacionados con colestasis. Material y Métodos: los datos obtenidos del expediente clínico fueron analizados con SPSS 19.0. Resultados: el total de pacientes con colestasis fue de 21, con una edad promedio de 34.6 semanas de gestación. El 57.1% de los pacientes con colestasis fueron prematuros, 16 (76.2%) de los 21 pacientes fueron masculinos. El promedio de peso en los pacientes fue de 2.124kg. La frecuencia de asfixia en pacientes con colestasis fue de 33.3% (n=7), hipotiroidismo en 4.8% (n=1), 81% (n=17) de la población con colestasis recibió nutrición parenteral, 90.5% (n=19) presentaron sepsis, 47.6% (n=10) malformaciones de tubo digestivo, 100% de los pacientes utilizaron fármacos relacionados con colestasis, 2 pacientes (9.5%) presentaron hemólisis. De los 17 pacientes con nutrición parenteral el 58.8% presentaron malformaciones de tubo digestivo, de 19 pacientes con prematuridad en el estudio el 63.1% presentaron sepsis neonatal. Discusión: la prevalencia de colestasis en la población estudiada fue mayor a la reportada a nivel mundial, encontramos mayor frecuencia en masculinos, sepsis neonatal fue el factor de riesgo más presentado, así como el uso de nutrición parenteral, todos los factores analizados fueron protectores.

Palabras clave: (colestasis, neonatal, factores de riesgo)

SUMMARY

Neonatal cholestasis is defined as a reduced bile excretion to the canalicular spaces or the intestine due to malfunction of hepatic cells or obstruction of the bile ducts. Biochemically, neonatal cholestasis manifests as an elevation of conjugated bilirubin above 2mg/dl or more than 20% of total seric bilirubin. Clinically, patients present jaundice, acholic or hipocholic stools, and dark urine for more than 2 to 3 weeks. Early diagnosis and treatment of patients is crucial for prognosis. Late referral, after 3 months of age, results in permanent liver damage. Risk factors for cholestasis include viral and bacterial infections, total parenteral nutrition, digestive malformations, asphyxia, hypothyroidism, prematurity, respiratory diseases, hemolysis and drugs related to cholestasis. This ambispective cross sectional descriptive study took place from March 1, 2009 to August 31, 2010. Objectives: to determine the prevalence of cholestatic syndrome in patients 14 to 90 days of age at the “Hospital de Especialidades del Niño y la Mujer”, as well as the risk factors associated with cholestasis. Methods and Materials: data obtained from clinical records were analyzed with SPSS Statistics 19.0. Results: a total of 21 patients with cholestasis were found, with an average age of 34.6 weeks gestation. Prematurity was found in 57.1% of the patients, 16 (76.2%) of 21 patients were male. The average weight was 2.124kg. The frequency of asphyxia in patients with cholestasis was 33.3% (n=7), hypothyroidism was observed in 4.8% (n=1) of the patients, 81% (n=17) of the population with cholestasis received total parenteral nutrition, 90.5% (n=19) had viral or bacterial infections, 47.6% (n=10) had digestive malformations, 100% of the patients used drugs related with cholestasis, 2 patients (9.5%) had hemolysis. Of 17 patients using total parenteral nutrition 58.5% presented digestive malformations, and of 19 patients with prematurity 63.1% had neonatal sepsis. Discussion: prevalence of cholestasis in the population studied was higher than the worldwide report; we found a higher frequency in male patients. Sepsis was one of the risk factors presented with more frequency as well as the use of total parenteral nutrition.

Keyword: (cholestasis, neonatal, risk factors)

DEDICATORIAS

A mi hija Vannia:

Eres mi inspiración, la luz que me ayuda a seguir adelante. Muchas gracias por llegar a mi vida, sin tu paciencia y alegría no habría llegado hasta aquí.

A mi papá:

Gracias por cumplir con tu labor como padre, me has enseñado la disciplina de cumplir y ayudar a las personas desinteresadamente. Tu cariño incondicional me ayuda a seguir adelante.

A mi mamá:

Tu fortaleza como madre, abuela, compañera y mejor amiga son un ejemplo para el mundo. Me siento afortunada de tenerte cerca, tu espíritu ha enriquecido mi alma. Te quiero.

A mi esposo:

Dicen que en la adversidad también, vaya que hemos logrado sobrevivir a la adversidad, eso es lo que nos ha hecho una pareja fuerte. Apoyo incondicional, amor, respeto, los fundamentos de la relación que hemos creado. Gracias.

A mi hermano y hermana:

Mis amigos, cómplices de las aventuras que hemos vivido juntos. Las metas que hemos alcanzado, han sido el componente secreto del éxito. Gracias por su amor y cariño.

A mis amigos y compañeros:

Todos ustedes han llenado una parte de mi corazón, gracias por los momentos de alegría y apoyo que me han dado, a mis compañeros de la residencia, gracias por estos 3 años.

AGRADECIMIENTOS

DR. MANDUJANO:

Agradecerle su paciencia, apoyo y conocimientos para lograr concluir esta etapa de mi vida.

DRA. LIZZETTA y DRA. ROSELIA:

Gracias por darme la oportunidad de crecer, de seguir adelante, gracias por su apoyo incondicional. No solamente han sido mis maestras, su enseñanza ha ido más allá de los conceptos pediátricos.

A MIS ASESORES:

Aportar conocimientos para enriquecer la mente de los alumnos es una acción de gran bondad, gracias por darme ese regalo.

A MI INSTITUCIÓN:

Por darme la oportunidad de seguir alcanzando metas.

INDICE

	Página
Resumen	i
Summary	ii
Dedicatorias	iii
Agradecimientos	iv
Índice	v
Índice de cuadros	vi
Índice de figuras	vii
I. INTRODUCCIÓN	1
II. REVISIÓN DE LITERATURA	3
III. METODOLOGÍA	12
IV. RESULTADOS	15
PRESENTACION DE CUADROS	17
V. DISCUSION	24
VI. CONCLUSIONES	27
VII. BIBLIOGRAFÍA	28
VIII. APÉNDICE	34

INDICE DE CUADROS

	Página
CUADROS	
1 DISTRIBUCION DE PREMATUREZ	17
2 DISTRIBUCIÓN DE SEMANAS DE GESTACIÓN	18
3 DISTRIBUCIÓN DE SEXO	19
4 DISTRIBUCIÓN DE PESO	20
5 DISTRIBUCIÓN DE FACTORES ASOCIADOS	21
6 RELACIÓN ENTRE MALFORMACIONES DE TUBO DIGESTIVO Y USO DE NUTRICÓN PARENTERAL	22
7 RELACIÓN ENTRE PREMATUREZ Y SEPSIS	23

INDICE DE FIGURAS

	Página
FIGURAS	
1 DISTRIBUCION DE SEMANAS DE GESTACIÓN	34
2 DISTRIBUCIÓN DE FACTORES ASOCIADOS	35
3 RELACIÓN DE MALFORMACIONES DE TUBO DIGESTIVO Y USO DE NUTRICIÓN PARENTERAL	36

I. INTRODUCCIÓN

Los recién nacidos y lactantes presentan una inmadurez funcional y anatómica que los hace susceptibles a enfermedades hepáticas clínicamente manifestadas como ictericia. La colestasis neonatal se define como un síndrome clínico caracterizado clínicamente por ictericia, acolia o hipocolia y coluria. Es causada por una disminución en la excreción biliar hacia los canalículos o hacia el intestino, por disfunción de los hepatocitos u obstrucción de la vía biliar. Bioquímicamente se traduce en elevación de la bilirrubina directa (BD) mayor a 2mg/dl o superior al 20% de las bilirrubinas totales. Es una condición que se presenta por más de 14 días dentro de los primeros 3 meses de vida.

El diagnóstico y tratamiento de colestasis neonatal constituye un gran desafío en pediatría, ya que puede ser la manifestación inicial de un grupo de enfermedades muy heterogéneo, incluyendo la atresia de vías biliares. Esta situación dificulta un diagnóstico temprano, en ocasiones hasta los 3 o 4 meses de vida. Realizar el diagnóstico diferencial de atresia de vías biliares con otras patologías es crucial para el manejo quirúrgico temprano. A pesar de ser una patología cuyo diagnóstico temprano es posible, continúa siendo entre los 60 y 120 días de vida, cuando los pacientes presentan daño hepático irreversible, el cual progresa hacia insuficiencia hepática y muerte. Las principales causas para referir a los pacientes en forma tardía son, el seguimiento inadecuado de la ictericia neonatal y asegurar que la ictericia tardía continúa siendo fisiológica.

La ictericia secundaria a colestasis es causada por un proceso inflamatorio perinatal en la vía biliar la cual produce esclerosis y obstrucción progresiva en la vía intrahepática. Aproximadamente del 60 al 70% de los pacientes con atresia de vías biliares desarrollarán cirrosis hepática y requerirán trasplante hepático durante la infancia, la mitad durante los primeros 2 años de vida. Estudios realizados en Canadá refieren que el 14% de los pacientes con atresia de vías biliares son referidos posterior a los 3 meses de edad. Desde el punto de vista práctico, hacer el diagnóstico de atresia de vías biliares y perforación espontánea de la vía biliar antes del segundo mes de vida es crucial, ya que el pronóstico es favorable

dependiendo del manejo quirúrgico. A pesar de los estudios avanzados de imagen, la confirmación de colestasis por causas no quirúrgicas continúa siendo un desafío.

La mortalidad del recién nacido pretérmino ha disminuido en los últimos años, sin embargo no así, la morbilidad. La inmadurez del aparato digestivo y las complicaciones frecuentes en las primeras semanas de vida requieren cuidados y procedimientos que dificultan el inicio de la nutrición enteral suficiente para satisfacer las necesidades metabólicas del prematuro. La colestasis relacionada con nutrición parenteral es una de las complicaciones más frecuentes, su incidencia es variable y se relaciona con inmadurez y peso al nacimiento. Los prematuros con colestasis presentan un riesgo elevado de presentar complicaciones hepáticas graves como cirrosis, enfermedad terminal hepática y sus asociaciones. Los pacientes más susceptibles son los prematuros tardíos y pacientes con síndrome de intestino corto, debido a la dificultad para administrar nutrición enteral efectiva.

Este estudio busca encontrar la prevalencia de síndrome colestásico y los factores relacionados en pacientes menores a 3 meses de edad en el Hospital de Especialidades del Niño y la Mujer “Felipe Núñez Lara”. A nivel mundial, el síndrome colestásico presenta una incidencia de 1 en 2500 recién nacidos, sin embargo, la ictericia posterior a la 2ª semana de vida se presenta en un 15% de los pacientes. Estos pacientes generalmente son manejados como ictericia secundaria a lactancia materna o ictericia fisiológica, retrasando el diagnóstico y tratamiento de los pacientes. Los gastos catastróficos para mantener un paciente con insuficiencia hepática ascienden a \$84 795 aproximadamente por cada internamiento en el sector público, los pacientes que desarrollan insuficiencia hepática son candidatos de trasplante hepático, lo cual incrementa los días en terapia intensiva, el uso de medicamentos y la morbilidad de los pacientes. Los estudios encontrados en México son retrospectivos, los cuales no ayudan a determinar la prevalencia de síndrome colestásico, aún faltan muchos estudios para dilucidar las diferentes etiologías de esta patología y llegar al diagnóstico y tratamiento temprano. El objetivo de este estudio es determinar la prevalencia de síndrome colestásico así como los factores de riesgo relacionados en pacientes de 14 a 90 días en el Hospital de Especialidades del Niño y la mujer.

II. REVISIÓN DE LITERATURA

El enfoque del estudio es hacer una revisión general sobre la incidencia, fisiopatología, definición, etiología y factores relacionados con colestasis neonatal. Se tratarán los puntos relevantes durante la valoración para el envío oportuno de los pacientes.

II.1 Incidencia de síndrome colestásico

El síndrome colestásico agrupa una serie de patologías que se presentan en los primeros tres meses de vida y comparten características clínicas de ictericia determinada por la hiperbilirrubinemia conjugada, coluria y acolia. (Aceves, 2007). A nivel mundial el síndrome colestásico tiene una incidencia de 1 en 2500 nacidos vivos (Aceves, 2007; Fischler, 2001). La incidencia de ictericia en lactantes es del 15% de los cuales la colestasis ocupa del 0.04 al 0.2% (Benchimol, 2009). La frecuencia de atresia de vías biliares varía de 1 en 15 000 en países europeos a 1 en 8 000 en países asiáticos (Heller, 2005). En México se presentan alrededor de dos millones de nacimientos anuales lo cual representa cerca de 800 pacientes con síndrome colestásico, el 50% corresponden a atresia de vías biliares (Aceves, 2007).

En los niños el síndrome colestásico se observa principalmente durante el periodo neonatal. El 70-80% de los pacientes con colestasis presentan atresia de vías biliares extrahepática (Caudurro, 2003). La prevalencia por género reporta mayor incidencia en pacientes femeninos con una diferencia de 1.7 a 1.4 en masculinos (Fischler, 2001), en México la relación del sexo femenino contra el masculino es de 1.4:1 (Aceves, 2007).

II.2 Definición

El síndrome colestásico se define como la presencia de ictericia conjugada por más de 14 días dentro de los primeros 90 días de vida en donde se presenta una disfunción hepática con alteraciones en el flujo biliar y elevación de bilirrubina directa mayor a 2mg/dl o mayor al 20% de la bilirrubina total, requiriendo una concentración de ácidos biliares 2-3 veces por arriba de los parámetros de referencia (Aceves, 2007; Frauca, 2005; Dehghani, 2006).

II.3 Fisiopatología

La secreción de bilis es la principal función exócrina del hígado. El mantenimiento de la formación normal de bilirrubinas y su depósito hacia el lumen intestinal es esencial para procesos fisiológicos importantes como digestión y absorción de lípidos y eliminación de endo y xenobióticos (Lehmann, 2008). La retención de bilis en el hígado resulta en daño hepático, todos los pacientes que presenten ictericia posterior a la segunda semana de vida deberán ser estudiados en forma urgente para determinar si la etiología de la colestasis es intrahepática o extrahepática (Aceves, 2007).

El síndrome colestásico inicia con la disminución del flujo biliar produciendo una reducción en la secreción de los lípidos biliares y aumento de la síntesis de las enzimas hepáticas. La disminución de los ácidos biliares favorece la malabsorción de las vitaminas liposolubles y las grasas (Gutiérrez, 2003). El sistema de excreción hepatobiliar se encuentra inmaduro desde el punto de vista anatómico y funcional al nacimiento. El recién nacido presenta una reabsorción ileal ineficiente con incremento de los niveles de ácidos biliares séricos, concentraciones bajas de ácidos biliares a nivel intraluminal, disminución de la velocidad de secreción de ácidos biliares, disminución de la conjugación, sulfatación y glucuronidación de los ácidos biliares, así como diferencias cualitativas y cuantitativas en la síntesis de ácidos biliares (Heller, 2005). Los mecanismos involucrados no varían dependiendo de la edad del paciente, ya sea hepatocelular en el cual existe una alteración en la formación de bilis y obstructivo con alteración del flujo biliar. La retención de ácidos biliares endógenos en el hepatocito con la presencia de colestasis se encuentra relacionado con el daño hepático progresivo. Los ácidos biliares hidrofóbicos juegan un papel importante en la inducción de la permeabilidad mitocondrial, apoptosis y necrosis celular (Heller, 2005).

II.4 Etiología y factores relacionados

La colestasis neonatal es un síndrome que puede tener múltiples etiologías. El 80% de los casos se puede englobar en 4 patologías, 20-30% por hepatitis neonatal idiopática, 30-40% por atresia de vías biliares, la deficiencia de alfa 1-antitripsina se presenta en el 5-10% de los casos y finalmente la colestasis intrahepática familiar progresiva en un 5-10% (Gutiérrez, 2003). Dentro de las causas que ocupan el 20% restante se encuentran la litiasis, estenosis o colangitis de las vías biliares extrahepáticas. Las causas intrahepáticas de colestasis neonatal ocupan un grupo heterogéneo el cual puede clasificarse en idiopático, infeccioso, metabólico, anatómico, por cromosomopatías, tóxico, endocrinológico, hepatológico y por hipoperfusión (Matsui, 2004). Las patologías intrahepáticas menos estudiadas engloban infecciones por citomegalovirus, toxoplasmosis, sífilis, listeria, rubeola, parvovirus B19, herpes, hepatitis, VIH, sepsis por E.Coli (Maruy, 2005; Sánchez, 2009). alteraciones anatómicas relacionadas con hipodesarrollo de las vías biliares en donde encontramos el síndrome de Alagille y las enfermedades genéticas como fibrosis quística, enfermedad de Byler, enfermedad de Gaucher y Niemann- Pick. Así mismo alteraciones metabólicas como hipotiroidismo, hipopituitarismo idiopático, hemocromatosis neonatal. Otros factores asociados a colestasis incluyen el uso de nutrición parenteral por tiempo prolongado, malformaciones de tubo digestivo, fármacos, asfixia perinatal, tumores, alteraciones a nivel pulmonar (Gutiérrez, 2003).

En el 2006 Dehghani realizó un estudio prospectivo por 3 años para determinar la etiología del síndrome colestásico. Encontró que el 52.3% fueron pacientes femeninos y el 47.7% masculinos, con una edad media de 62 días. Los pacientes diagnosticados con atresia de vías biliares iniciaron con ictericia a los 9 días de vida, mientras que los pacientes con hepatitis neonatal idiopática iniciaron a los 20 días de vida. El 70.8% de los pacientes presentaron hepatitis neonatal idiopática, mientras que el 29.2% presentaron atresia de vías biliares. El peso promedio de los pacientes fue de 2.893kg (Dehghani, 2006). En Londres se encontró una prevalencia de 998 pacientes con síndrome colestásico, de los cuales el 22% se relacionó con atresia de vías biliares y el 44.4% con hepatitis neonatal idiopática. La deficiencia de alfa 1- antitripsina se presentó en el 8.1%, el síndrome de Alagille en un 4.5%,

los quistes de colédoco en el 2.4% y la asociación de colestasis con nutrición parenteral se presentó en el 2.3% (Caudurro, 2003). La etiología de colestasis neonatal presenta variaciones geográficas de acuerdo a las variaciones genéticas y los factores exógenos que producen colestásico, principalmente las variaciones en la incidencia de infecciones virales (Fischler, 2001). La colestasis neonatal idiopática presenta una etiología desconocida, la cual se resuelve de forma espontánea en pocos meses. Se encuentra determinada por múltiples factores como son inmadurez en la secreción biliar, la cual se encuentra aumentada en caso de prematurez, los episodios asociados a hipoxia o isquemia hepáticas ya sea crónico o agudo como en las enfermedades pulmonares, la asfixia perinatal y el retraso en el crecimiento intrauterino. Otros factores que contribuyen a las colestasis neonatal idiopática son el daño hepático secundario a sepsis y la disminución del flujo biliar secundario al retraso en la nutrición enteral en pacientes que requieren nutrición parenteral por tiempo prolongado (Gutiérrez, 2003).

Una de las complicaciones de la nutrición parenteral por más de 2 semanas de administración es la presencia de colestasis, esta misma puede favorecer la formación de cálculos en la vía biliar cuando el paciente continúa en ayuno por tiempo prolongado (Jiménez, 2007). Los recién nacidos que reciben nutrición parenteral presentan una incidencia del 10-25%. Presentan mayor riesgo de colestasis los pacientes que reciben nutrición por tiempo prolongado, así como bajo peso al nacimiento (Heller, 2005). El síndrome de intestino corto tiene como causas principales enterocolitis necrosante, atresia intestinal, gastrosquisis, vólvulus patologías que tienen una alta incidencia durante el primer año de vida. Los pacientes que tienen un intestino delgado menor a 50cm requieren nutrición parenteral por tiempo prolongado y tienen mayor riesgo de daño hepático. Los principales factores de riesgo para desarrollar enfermedad hepática con nutrición parenteral son, en primer lugar la administración prolongada, se presenta en el 35% posterior a los 14 días, en el 58% a los 30 días y en el 75% a los 90 días de administración (Heller, 2005). El ayuno prolongado produce una disfunción intestinal lo cual produce sobrecrecimiento bacteriano intestinal, circulación enterohepática ineficiente. Se han encontrado diversos factores hepatotóxicos en la nutrición parenteral. El aporte calórico excesivo se asocia con glucógeno y triglicéridos elevados, así mismo un aporte de proteínas elevado se asocian con colestasis (Heller, 2005). Los lípidos

intravenosos producen hepatotoxicidad cuando se administra a dosis mayores de 1g/kg/día. El cobre y manganeso en forma rutinaria son hepatotóxicos. La deficiencia de taurina produce disminución en la secreción y conjugación de sales biliares a nivel hepatocelular, motivo por el cual se recomienda el uso de taurina en la nutrición parenteral. La carnitina favorece la oxidación eficiente de ácidos grasos de cadena larga y evita la deficiencia de colina (Heller, 2005; Garzón 2009).

La relación entre sepsis y colestasis se debe a las endotoxinas que producen alteración a nivel biliar, inducen la liberación de citocinas inflamatorias como interleucina 1, interleucina-6 y TNF α , las cuales inhiben la función secretora biliar (Dermot, 2001, Sánchez, 2009). La sepsis temprana se asocia con síndrome de intestino corto, presenta sobrecrecimiento bacteriano y traslocación bacteriana en el hígado, esto produce elevación de aminotransferasas, la cual asociada a nutrición parenteral incrementa la disfunción hepatobiliar, en pacientes con resección intestinal neonatal se reportó una prevalencia de colestasis del 67% durante la administración de nutrición parenteral, de los cuales el 90% presentaron infección bacteriana asociada (Heller, 2005). Robinson en el 2008 determinó que existen otros factores relacionados con colestasis y nutrición parenteral, como son la hipoalbuminemia, peso bajo al nacimiento, edad gestacional baja. Los pacientes prematuros tienen un sistema de excreción hepatobiliar inmaduro. La reabsorción ileal es ineficiente esto produce un aumento en los niveles de ácidos biliares séricos conocida como colestasis fisiológica. Así mismo presentan concentraciones bajas de ácidos biliares a nivel intraluminal, disminución de la velocidad de secreción de ácidos biliares, disminución de la conjugación, sulfatación y glucuronidación de los ácidos biliares, así como una diferencia cualitativa y cuantitativa en la síntesis de ácidos biliares. Existe mayor posibilidad de colestasis en recién nacidos con edad gestacional baja, un estudio con 2899 neonatos reportó que de 857 recibieron nutrición parenteral, de los cuales el 3.6% cursaron con colestasis (Robinson, 2008).

Existen pocos estudios relacionando asfixia perinatal como un factor de riesgo para el desarrollo de colestasis transitoria neonatal. En Francia se demostró que el 6% de los

pacientes con colestasis presentaron datos de asfixia y Apgar bajo. El desarrollo de colestasis temprana se presenta en el 9% asociado a Apgar bajo y deterioro ventilatorio (Fischler, 2004). La incidencia de Apgar bajo en la población sueca es del 2.6%. En el estudio realizado en Suecia se encontró la relación de prematuridad y síndrome de dificultad respiratoria (Fischler, 2004). El hipotiroidismo se relaciona con colestasis debido a la alteración en la composición de los lípidos en la membrana plasmática hepática, alterando la fluidez de la membrana plasmática hepática, disminuyendo la captación y excreción de ácidos biliares. A nivel hepático se produce disminución del procesamiento de proteínas y lípidos (Dermot, 2001) situación que produce incremento de proteínas a nivel hepático y colestasis.

Las patologías a nivel pulmonar, principalmente el síndrome de distrés respiratorio, neumonía se han asociado con colestasis. La bilirrubina es el componente más tóxico de la bilis, interfiere con los sistemas enzimáticos incluyendo la respiración. La lesión por hipoxia es el resultado de las alteraciones circulatorias en las que está comprometido el suministro de oxígeno. La hipoxia disminuye la producción de ATP favoreciendo la liberación de enzimas hepáticas intracelulares al plasma (Álvarez, 2010).

Dentro de las principales etiologías tóxicas asociadas a colestasis se encuentra la colchicina, los macrólidos, sulfonamidas, derivados de penicilina, furosemida, fenitoína, amoxicilina/ ácido clavulánico, antiinflamatorios no esteroideos, azatioprina, barbitúricos, benzodiazepinas, captopril, ciclosporina A, enalapril, esteroides, haloperidol, ketoconazol, nitrofurantoina, warfarina, sulfonamidas (Ponce, 2007; Velasco, 2009). En 1988 se publicó el primer caso de hepatitis tóxica secundaria a la administración de amoxicilina, debido a tres mecanismos, inicialmente colestasis, posteriormente lesión hepatocelular y finalmente una combinación de ambas. El 75% de los casos presenta colestasis con elevación de bilirrubina directa, fosfatasa alcalina y gamma-glutamil-transpeptidasa. La hepatotoxicidad suele manifestarse clínicamente por ictericia (Ponce, 2007). La frecuencia de los efectos adversos de los fármacos y colestasis varía del 4-14%, el 90% son alteraciones leves o moderadas, la hepatotoxicidad es infrecuente 1-2 en 100 000, más frecuente en varones con una relación de 3 a 1. La fisiopatología es desconocida, en el caso específico de la amoxicilina se debe a la

asociación con clavulanato, las cuales producen, por medio de la activación de mediadores inflamatorios un mecanismo inmunológico, produciendo colestasis y lesión hepática (Ponce 2007). La enfermedad hepática se inicia entre 1-6 semanas después de iniciar el tratamiento y hasta 6 semanas posterior a finalizarlo. El periodo de latencia va de 2-45 días. Su evolución generalmente es hacia la normalización de 4-16 semanas posterior a la supresión del tratamiento, sin embargo puede evolucionar hacia cirrosis o insuficiencia hepática terminal progresando hacia trasplante hepático (Ponce, 2007).

La hemólisis se ha asociado con colestasis debido a la presencia de síndrome de bilis espesa, causa poco frecuente de colestasis neonatal. Este síndrome se debe a la obstrucción de los conductos biliares por un tapón de moco y bilis cuya composición química es anormal. La hemólisis masiva secundaria a incompatibilidad de grupo o Rh ocasiona síndrome de bilis espesa y por consiguiente colestasis. Otras patologías asociadas con síndrome de bilis espesa engloban fibrosis quística, administración prolongada de nutrición parenteral, resección de íleon o uso de diuréticos. La consecuencia a largo plazo del síndrome es la presencia de disfunción hepatocelular. El diagnóstico diferencial con atresia de vías biliares se realiza mediante ultrasonido en el cual se encuentra una vesícula dilatada con fango biliar espeso y un conducto biliar común (Álvarez, 2010).

II. 5 Cuadro clínico

Los pacientes presentan ictericia persistente posterior a los 10 días de vida (95%) en donde se puede encontrar acolia o hipocolia (42%), coluria, hepatomegalia y/o esplenomegalia (42%) (Gutiérrez 2003). Las manifestaciones clínicas se dividen en primarias, por la acumulación de componentes biliares en el organismo, y secundarias asociadas con absorción intestinal deficiente. Las manifestaciones clínicas primarias incluyen ictericia, acolia o hipocolia, prurito, hepatomegalia, xantomas y xantelasmas. Encontrando que las manifestaciones clínicas secundarias incluyen esteatorrea, detención del crecimiento, xeroftalmia y otros signos de deficiencia de vitamina A, coagulopatía asociada a deficiencia de vitamina K, signos clínicos de deficiencia de vitamina E como degeneración neuromuscular y ataxia, osteodistrofia (Heller, 2005). Laboratorialmente encontraremos elevación de la

bilirrubina sérica a expensas de bilirrubina directa o conjugada, elevación de la gammaglutamiltranspeptidasa a niveles mayores a 200 UI/l, elevación moderada de las transaminasas y la fosfatasa alcalina e incremento en los ácidos biliares plasmáticos sin datos de coagulopatía (Frauca, 2005; Gutiérrez, 2003; Heller 2005). Para una buena orientación diagnóstica es vital tener una historia clínica y exploración física completas. En la atresia de vías biliares se encuentran dos formas clínicas, la fetal o embrionaria, en la cual hay colestasis temprana y se presenta en un 35%, los pacientes presentan ictericia persistente y se encuentra asociado a malformaciones congénitas en un 10-20% de los casos sin restos de conductos biliares en el ligamento hepatoduodenal. La forma perinatal o postnatal se presenta en el 65% de los casos con un inicio más tardío de la ictericia, posterior a las segunda semana de vida, sin anomalías congénitas asociadas con presencia de remanentes de estructuras biliares en el ligamento hepatoduodenal (Aceves, 2007; Heller, 2005).

II. 6 Valoración y referencia

La presencia de ictericia a las 2 semanas de vida es frecuente, se presenta en el 2.4 al 15% de los recién nacidos. Algunos presentan ictericia asociada a alimentación con leche materna, incluso se han encontrado pacientes que presentan ictericia asociada leche materna hasta las 4 semanas de vida (9%). La valoración temprana de los pacientes con ictericia posterior a los 14 días de vida incluye la cuantificación de los niveles de bilirrubinas y la valoración de las pruebas de funcionamiento hepático así como un ultrasonido abdominal, el cual tiene una sensibilidad y especificidad del 52.6% al 76.1% (Dehghani, 2006). Una vez que se establece el diagnóstico de colestasis, se debe realizar el diagnóstico diferencial entre las 2 y 8 semanas de vida para descartar atresia de vías biliares. El estudio diagnóstico debe completarse en un tiempo muy corto, ya que de estos depende la programación de una laparotomía exploradora o cirugía laparoscópica con colangiografía transoperatoria. Para descartar otras causas de colestasis el estudio diagnóstico debe incluir cultivos bacteriológicos y virales, pruebas serológicas para descartar etiología viral, tamiz metabólico, determinación de alfa-1- antitripsina, electrolitos en sudor, estudios cualitativos de ácidos biliares y ante la sospecha de padecimientos metabólicos incluir la cuantificación de amonio y glucosa sérica,

pH y gases en sangre así como lactato sérico (Heller, 2005). Estudios realizados por Dehghani demostraron que la evaluación clínica de un hepatólogo pediatra y la biopsia hepática son considerados como los métodos más confiables para diferenciar las principales etiologías de colestasis (Dehghani, 2006).

La detección temprana es esencial para facilitar la intervención adecuada y disminuir los efectos adversos en patologías específicas como son atresia de vías biliares, hipotiroidismo y galactosemia (Benchimol, 2009). Los avances en la porotenterosotomía y el trasplante hepático han mejorado el pronóstico de los pacientes con atresia de vías biliares extrahepática en los últimos 20 años (Fischler, 2001). Los factores que guían hacia la referencia tardía de los pacientes con colestasis neonatal incluyen la falla del contacto primario para iniciar el protocolo de estudio y la referencia en caso necesario. Asociado a la referencia tardía encontramos fallas en los servicios de salud para proveer los estudios indispensables para el diagnóstico de síndrome colestásico así como el rechazo por parte de los padres para continuar el diagnóstico (Lee, 2007). Se debe implementar un método para mejorar el diagnóstico y referencia temprana de los pacientes, principalmente para diferenciar colestasis asociada a atresia de vías biliares ya que el pronóstico del paciente depende del tiempo del diagnóstico (Aceves, 2007; Lee, 2007).

III. METODOLOGÍA

Se realizó un estudio ambispectivo, transversal, descriptivo en el Hospital de Especialidades del Niño y la Mujer “Felipe Núñez Lara” con pacientes hospitalizados en los servicios de pediatría y neonatología que cumplieran con los criterios diagnósticos para síndrome colestásico.

Objetivo general

Determinar la prevalencia de síndrome colestásico en pacientes de 14-90 días de vida en el Hospital de Especialidades del Niño y la Mujer “Felipe Núñez Lara” en el periodo del 1º marzo del 2009 al 31 de agosto del 2010.

Objetivos específicos

Determinar el promedio de peso en pacientes con síndrome colestásico.

Determinar el promedio de edad gestacional para pacientes con síndrome colestásico.

Determinar la frecuencia de colestasis relacionada con sexo

Determinar la frecuencia de colestasis relacionada con peso al nacimiento

Determinar la frecuencia de colestasis relacionada con asfixia perinatal.

Determinar la frecuencia de colestasis relacionada a hipotiroidismo.

Determinar la frecuencia de colestasis relacionada a nutrición parenteral.

Determinar la frecuencia de colestasis relacionada a sepsis.

Determinar la frecuencia de colestasis relacionada con prematurez

Determinar la frecuencia de colestasis relacionada con malformaciones digestivas.

Determinar la frecuencia de colestasis relacionada a patologías respiratorias.

Determinar la frecuencia de colestasis relacionada a fármacos.

Determinar la frecuencia de colestasis relacionada a hemólisis.

Relacionar la frecuencia de malformaciones de tubo digestivo y uso de nutrición parenteral en pacientes con colestasis.

Relacionar la frecuencia de prematurez y sepsis en pacientes con colestasis.

El periodo estudiado fue del 1° marzo 2009 al 31 agosto 2010 incluyendo todos los pacientes entre 14 y 90 días de vida con diagnóstico de síndrome colestásico, definiendo colestasis como la elevación de bilirrubina directa a 2mg/dl o mayor al 20% de la bilirrubina total. El estudio incluyo pacientes de ambos géneros sin exclusión por edad gestacional o peso al nacimiento que presentaran un expediente completo. Se excluyeron a los pacientes con malformaciones congénitas mayores o pacientes que ingresaran al servicio de urgencias únicamente. Los pacientes con expedientes incompletos o ausentes al momento de realizar el estudio fueron eliminados.

Se tomaron como variables la edad gestacional, peso al nacimiento, sexo. Los factores asociados con colestasis incluyeron asfixia perinatal, sepsis, hipotiroidismo, enfermedades pulmonares, malformaciones digestivas, fármacos asociados a colestasis, prematurez y nutrición parenteral.

Para realizar el estudio se incluyeron a todos los pacientes hospitalizados en los servicios de Cunero patológico interno (CPI), Cunero patológico externo (CPE), Incremento de peso (IP), Unidad de cuidados intermedios neonatales (UCIREN), Unidad de terapia intensiva pediátrica (UTIP), Unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN) y medicina interna (MI).

Por medio del expediente clínico se tomaron los datos necesarios para el diagnóstico de síndrome colestásico, niveles de bilirrubinas total y directa así como niveles de gamma glutamil transferasa. Se tomó la edad gestacional del paciente al nacimiento, sexo, peso al nacimiento, sepsis, definida como la presencia de síntomas y signos clínicos de infección asociada a los marcadores de respuesta inflamatoria sistémica como son los niveles de leucocitos, así como la presencia de hemocultivos positivos. Así mismo se evaluó la presencia de asfixia por medio de la calificación de Apgar relacionada con deterioro orgánico, así como gasometría confirmatoria. La prematurez se determinó por medio de las escalas de Ballard y Capurro en relación a las semanas de gestación, clasificando el grado de prematurez de

acuerdo a la OMS. La presencia de enfermedades respiratorias se determinó por la presencia de dificultad respiratoria y alteraciones a nivel radiológico. En cuanto a las malformaciones digestivas se tomó en cuenta la clínica, la presencia de alteraciones en la alimentación, estudios complementarios alterados como ultrasonido. Para determinar la presencia de hemólisis se tomó en cuenta la elevación de reticulocitos y los niveles de hemoglobina. Hipotiroidismo se determinó por medio del índice de Letarte, así como la edad ósea y el perfil tiroideo. En cuanto a la nutrición parenteral se tomó en cuenta el tiempo entre el inicio de la administración y la aparición de colestasis. Se registraron los fármacos relacionados con síndrome colestásico de uso frecuente en la población estudiada.

Análisis

La información fue capturada en las hojas de recolección de datos y posteriormente se utilizó el procesador estadístico SPSS versión 19.0 para sacar medidas de dispersión y tendencia central. Con la información obtenida se realizaron las tablas de contingencia y figuras.

IV. RESULTADOS

Se realizó la revisión de 21 expedientes de un total de 34 pacientes con diagnóstico de síndrome colestásico ingresados a los servicios de pediatría del Hospital de Especialidades del Niño y la Mujer “Felipe Núñez Lara” en el periodo comprendido del 1º marzo 2009 al 31 agosto 2010. Se eliminaron los expedientes incompletos, ausentes y pacientes que no cumplieran con los criterios de inclusión, quedando para el análisis 21 casos, mostrando una prevalencia de 0.22% de un total de 9357 recién nacidos vivos durante el periodo estudiado.

La edad promedio de los casos fue 34.6 semanas de gestación, en un rango de 28 a 42 semanas de gestación, siendo el grupo de edad más frecuente los de término de 39SDG.

Los prematuros presentaron mayor frecuencia de colestasis en un 57.1% (n=12) (Cuadro 4.1). Dentro del grupo de prematurez, el 33.3% (n=7) fueron pacientes de 28.1SDG a 33.6SDG (Cuadro 4.2/ Figura 4.1).

La frecuencia de sexo en pacientes con colestasis fue mayor en masculinos en el 76.2% con una n=16 (Cuadro 4.3).

En cuanto al peso de los pacientes estudiados, el promedio fue de 2.124kg. El peso más frecuente en pacientes con colestasis fue de 1.5kg. El 47.6% de los pacientes se encontraron entre 1.1kg y 2kg con una n=10, el rango menos frecuente de los 21 pacientes fueron los menores a 1kg en un 4.8% (n=1) (Cuadro 4.4).

Hablando de los factores relacionados con colestasis se encontró que la frecuencia de asfisia en pacientes con colestasis fue del 33.3% (n=7) con una DE 0.483 (Cuadro 4.5/ Figura 4.2). El 4.8% (n=1) de los pacientes estudiados presentaron hipotiroidismo con una DE 0.2182 (Cuadro 4.5/ Figura 4.2). El uso de nutrición parenteral se presentó en el 81% (n=17) con una DE 0.402 (Cuadro 4.5/ Figura 4.2). Encontramos una distribución del 90.5% (n=19) en pacientes sépticos con una DE 0.300 (Cuadro 4.5/ Figura 4.2). La distribución de

malformaciones de tubo digestivo en pacientes con colestasis fue de 10 pacientes, ocupando el 47.6% con una DE 0.512 (Cuadro 4.5/ Figura 4.2). Las patologías pulmonares se presentaron en el 76.2% (n=16) de los pacientes con una DE 0.436. (Cuadro 4.5/ Figura 4.2). Hemólisis se presentó en 2 pacientes representando el 9.5% con una DE 0.301 (Cuadro 4.5/ Figura 4.2). El 100% de los pacientes estudiados utilizaron fármacos relacionados con colestasis (Cuadro 4.5/ Figura 4.2).

De los 17 pacientes con uso de nutrición parenteral 58.8% (n=10) presentaron malformaciones de tubo digestivo y el 41.2% (n=7) no (Cuadro 4.6/ Gráfica 4.3).

Finalmente, de los 19 pacientes con sepsis neonatal y colestasis, 63.1% (n=12) fueron prematuros y 36.9 % (n=7) fueron de término (Cuadro 4.7).

Cuadros

Cuadro 4.1 Distribución de prematurez en pacientes con colestasis

PREMATUREZ		
Prematuros	12	57.1%
Término	9	42.9%
Total	21	100%
DE	0.507	

N= 21

Fuente: Cédula de recolección de datos. Prevalencia de síndrome colestásico y sus factores asociados en pacientes de 14-90 días de vida en el Hospital de Especialidades del Niño y la Mujer “Felipe Núñez Lara” en el periodo del 1º marzo 2009 al 31 agosto 2010.

Cuadro 4.2 Distribución de semanas de gestación en pacientes con colestasis en el HENM
Semanas de Gestación

22 a 28	2	9.5%
28.1 a 33.6	7	33.3%
34 a 37	6	28.6%
37.1 a 42	6	28.6%
Total	21	100%

DE 0.995

N= 21

Fuente: Cédula de recolección de datos. Prevalencia de síndrome colestásico y sus factores asociados en pacientes de 14-90 días de vida en el Hospital de Especialidades del Niño y la Mujer “Felipe Núñez Lara” en el periodo del 1º marzo 2009 al 31 agosto 2010.

Cuadro 4.3 Distribución de sexo en pacientes con colestasis

	SEXO	
Femenino	5	23.8%
Masculino	16	76.2%
Total	21	100%

N= 21

Fuente: Cédula de recolección de datos. Prevalencia de síndrome colestásico y sus factores asociados en pacientes de 14-90 días de vida en el Hospital de Especialidades del Niño y la Mujer “Felipe Núñez Lara” en el periodo del 1º marzo 2009 al 31 agosto 2010.

Cuadro 4.4 Distribución de peso en pacientes con colestasis

PESO		
0 a 1	1	4.8%
1,1 a 2	10	47.6%
2,1 a 3	5	23.8%
3,1 a 5	5	23.8%
Total	21	100%
DE	0.913	
N= 21		

Fuente: Cédula de recolección de datos. Prevalencia de síndrome colestásico y sus factores asociados en pacientes de 14-90 días de vida en el Hospital de Especialidades del Niño y la Mujer “Felipe Núñez Lara” en el periodo del 1º marzo 2009 al 31 agosto 2010.

Cuadro 4.5 Distribución de factores asociados en pacientes con colestasis

	Pacientes	Frecuencia
Prematurez	12	57.1%
Asfixia	7	33.3%
Hipotiroidismo	1	4.8%
Nutrición parenteral	17	81%
Sepsis	19	90.5%
Malformaciones de tubo digestivo	10	47.6%
Patologías pulmonares	16	76.2%
Hemólisis	2	9.5%
Fármacos relacionados con colestasis	21	100%

N= 21

Fuente: Cédula de recolección de datos. Prevalencia de síndrome colestásico y sus factores asociados en pacientes de 14-90 días de vida en el Hospital de Especialidades del Niño y la Mujer “Felipe Núñez Lara” en el periodo del 1º marzo 2009 al 31 agosto 2010.

Cuadro 4.6 Relación de malformaciones de tubo digestivo y uso de nutrición parenteral en pacientes con colestasis

	Con nutrición	Sin nutrición
Con malformaciones	10 (58.8%)	0 (0%)
Sin malformaciones	7 (41.2%)	4 (100%)
Total	17 (100%)	4

N= 21

Fuente: Cédula de recolección de datos. Prevalencia de síndrome colestásico y sus factores asociados en pacientes de 14-90 días de vida en el Hospital de Especialidades del Niño y la Mujer “Felipe Núñez Lara” en el periodo del 1º marzo 2009 al 31 agosto 2010.

Cuadro 4.7 Relación entre prematurez y sepsis en pacientes con colestasis

	Prematuros	Término
Con sepsis	12 (100%)	7 (77.7%)
Sin sepsis	0 (0%)	2 (22.2%)
Total	12	9

N= 21

Fuente: Cédula de recolección de datos. Prevalencia de síndrome colestásico y sus factores asociados en pacientes de 14-90 días de vida en el Hospital de Especialidades del Niño y la Mujer “Felipe Núñez Lara” en el periodo del 1° marzo 2009 al 31 agosto 2010.

V. DISCUSIÓN

De acuerdo con los resultados obtenidos en el estudio, se encontró que el porcentaje de pacientes con síndrome colestásico en los servicios de neonatología y pediatría es del 0.22%. Esta prevalencia supera los reporte mundiales reportados por Aceves, 2007, Benchimol en el 2009 y Tufano en el 2009 en donde presentaban 1/2500 (0.04%) a 1/5000 (0.02%) recién nacidos vivos. Los resultados obtenidos pueden deberse al subdiagnóstico tan importante que se tiene de este síndrome (Caudurro 2003).

Los pacientes prematuros presentan un sistema hepático inmaduro, con dificultad para metabolizar sustancias hepatotóxicas, además de tener varios factores relacionados con la presencia de síndrome colestásico, como son síndrome de distrés respiratorio, enterocolitis y asfixia (Robinson, 2008). En este estudio se encontró una mayor frecuencia en prematuros en un 57.1%, siendo la edad de presentación más frecuente entre 28 y 33 semanas de gestación. Estos resultados coinciden con la literatura mundial en donde se reporta una frecuencia del 58% principalmente pacientes entre 31 y 34 semanas de gestación (Robinson, 2008).

De los pacientes estudiados, la edad gestacional más frecuente fue 39 semanas de gestación, sin embargo todos los pacientes de término excepto 1 presentaban malformaciones de tubo digestivo y requirieron apoyo nutricional con nutrición parenteral total por tiempo prolongado.

En cuanto al predominio en el sexo de los pacientes estudiados, se encontró una dominancia de los pacientes masculinos en un 76.1%, mientras que en la literatura se reporta una relación de 1.4:1 siendo más frecuente en pacientes femeninos (Heller, 2005).

El peso bajo se ha relacionado con una mayor frecuencia de síndrome colestásico. En nuestro estudio encontramos que los pacientes entre 1 y 2kg presentan más colestasis en un 47.6%, siendo 1.5kg el peso más frecuente de nuestra población estudiada. Estos resultados se pueden comparar con estudios realizados por Robinson en el 2008, con poblaciones de

pacientes prematuros, desnutridos in útero, los cuales presentan mayor frecuencia de colestasis con un peso menor a 1.5kg.

En Francia (Fischler, 2004) se encontró una frecuencia del 6% de colestasis en pacientes con asfixia perinatal, este estudio no tiene como fin determinar la frecuencia de colestasis en pacientes con asfixia perinatal, sin embargo tomándolo como factor relacionado a colestasis encontramos un 33.3%, aún no hay estudios en la literatura que determinen si la asfixia se considera como un factor determinante para colestasis, sin embargo si hay una relación entre ambos que aún requiere estudios (Fischler, 2004).

El uso de nutrición parenteral está directamente relacionado con la presencia de síndrome colestásico, situación que confirmamos en nuestro estudio, ya que el 81% de los pacientes con colestasis recibieron nutrición parenteral por tiempo prolongado (Garzón, 2009; Heller, 2005, Shin, 2008).

El 76.2% de los pacientes estudiados presentaron alguna patología respiratoria, esto nos habla de la hipoxia como un factor relacionado con colestasis (Garzón, 2009), situación mundialmente estudiada. Nuestra población estudiada presentó neumonías, síndrome de distrés respiratorio, taquipnea, patologías que agravan el pronóstico de los pacientes y favorecen la hipoxia.

Las malformaciones de tubo digestivo dificultan el inicio de alimentación enteral, por tal motivo, la mayoría de los pacientes con malformaciones reciben nutrición parenteral por tiempo prolongado, en este estudio observamos que el 100% de los pacientes con malformaciones de tubo digestivo requirieron nutrición parenteral y desarrollaron colestasis (Heller, 2005).

En la sepsis neonatal se ha estudiado la relación directa con múltiples agentes etiológicos y colestasis (Sánchez, 2009). Este estudio confirma que la sepsis se encuentra relacionada con colestasis, demostrando que el 90.5% de la población con colestasis presentó

sepsis por diferentes agentes etiológicos. La prematurez se encontró en el 63.1% de los pacientes con sepsis y síndrome colestásico neonatal.

El hipotiroidismo y la hemólisis son factores relacionados con colestasis poco frecuentes. Dermot relacionó el hipotiroidismo con la presencia de síndrome colestásico, pero aún hay pocos estudios que determinen la etiología de la relación, este estudio confirma que el hipotiroidismo es un factor poco frecuente relacionado con colestasis. Así mismo la presencia de hemólisis en este estudio se presentó en pocos pacientes, sin embargo se considera como factor relacionado.

Todos los pacientes estudiados recibieron fármacos que producen colestasis, principalmente diuréticos, anticonvulsivantes. La mayor parte de la población del estudio fueron prematuros que requirieron manejo en cuidados intensivos por tiempo prolongado, factor que predispone a la exposición de fármacos relacionados con colestasis (Ponce, 2007).

VI. CONCLUSIONES

- La prevalencia de síndrome colestásico fue mayor a la reportada a nivel mundial.
- La frecuencia de prematuridad en pacientes con colestasis coincide con los resultados reportados.
- La edad gestacional más frecuente en los pacientes estudiados fue de 39 semanas de gestación.
- Los pacientes de término con colestasis presentaron uso de nutrición parenteral por tiempo prolongado y malformaciones de tubo digestivo.
- Se presentó el síndrome colestásico con mayor frecuencia en pacientes femeninos.
- El peso más frecuente en los pacientes con colestasis estudiados fue de 1.5kg.
- La frecuencia de asfixia y colestasis fue mayor a la reportada en la literatura.
- La mayor parte de los pacientes con colestasis utilizaron nutrición parenteral por tiempo prolongado.
- Más de la mitad de los pacientes estudiados presentaron patologías pulmonares.
- Todos los pacientes con malformaciones de tubo digestivo y colestasis recibieron nutrición parenteral.
- Sepsis se presentó en la mayor parte de los pacientes estudiados.
- Todos los pacientes con colestasis recibieron fármacos relacionados con colestasis.
- Hipotiroidismo y hemólisis fueron factores poco frecuentes relacionados con colestasis.

VII. BIBLIOGRAFÍA

- AABAKKEN, Lars y otros. 2009. Utility of ERCP in Neonatal and Infant Cholestasis. *Journal of Laparoendoscopic and Advanced Surgical Techniques*. 19: 431-436.
- ACEVES Michel Reynaldo de Jesús y Edgar Garza Cardoso. 2007. Se buscan niños ictericos menores de dos meses de edad (Los síndromes colestásicos) para leer... entre líneas. *Rev. Sanid. Milit. Mex.* 61: 329-332.
- ALEMBIC Yves y otros. 2005. Congenital anomalies concomitant with persistent primary congenital hypothyroidism. *European Journal of Human Genetics*. pp. 48.
- ÁLVAREZ Hondal Norma y otros. 2010. Colestasis en el recién nacido y del lactante. *Revista Cubana de Pediatría*. 82: 49-61.
- ARNOLD Chris J. y otros. 2003. Parenteral Nutrition- associated Cholestasis in Neonates: The Role of Aluminum. *Nutrition Reviews*. 61: 306-310.
- AYDOGDU S. y otros. 2007. Liver transplantation for progressive familial intrahepatic cholestasis: Clinical and histopathological findings, outcome and impact on growth. *Pediatric Transplantation*. 11: 634-640.
- BELLOMO-BRANDAO, Gilda Porta y Gabriel Hessel. 2008. Clinical and Laboratory Evaluation of 101 patients with intrahepatic neonatal Cholestasis. *Arq. Gastroenterol.* 45: 152-155.
- BEN Ari Z y otros. 2004. Serum cholestasis markers as predictors of early outcome after liver transplantation. *Clin. Transplant*. 18: 130-136.
- BENCHIMOL Eric I y otros. 2009. Early diagnosis of neonatal Cholestatic jaundice. *Canadian Family Physician*. 55: 1184-1192.

- BEZERRA Jorge A. 2006. Biliary Atresia- Translational Research on Key Molecular Processes Regulating Biliary Injury and Obstruction. *Chang Gung Med J.* 29: 222-230.
- CAUDURO Sydney M. 2003. Extra-hepatic biliary atresia: diagnostic methods. *Jornal de Pediatria.* 79: 107- 114.
- CIOCCA Mirta y Fernando Álvarez. 2009. Colestasis genéticas. *Arch. Argent Pediatría.* 107: 340-346.
- DEHGHANI Seyed Mohsen y otros. 2006. Comparison of different diagnostic methods in infants with Cholestasis. *World Journal of Gastroenterology.* 12: 5893-5896.
- DE MARCO G. y otros. 2006. Early treatment with ursodesoxycholic acid for cholestasis in children on parenteral nutrition because of primary intestinal failure. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 24: 387-394
- DENNERY Phyllis A. 2001. Neonatal Hyperbilirubinemia. *New England Journal of Medicine.* 344: 581- 590.
- DERMOT Gleeson y James L. Boyer. 2001. Colestasis intrahepática. *Tratado de Hepatología Clínica.* pp. 1789. Mason
- FISHLER B. y otros. 2001. Clinical aspects on neonatal cholestasis based on observations at a Swedish tertiary referral centre. *Acta Paediatrica.* 90: 171-178.
- FISCHLER B. y otros. 2004. Association between low Apgar score and neonatal cholestasis. *Acta Paediatrica.* 93: 368-371.
- FRANCAVILLA R. Miniello y otros. 2003. Hepatitis and cholestasis in infancy: clinical and nutritional aspects. *Acta Paediatrica.* 441: 101-104.

- FRAUCA Remacha Esteban. 2005. Colestasis en el lactante. Protocolos diagnósticos y terapéuticos en pediatría. 1: 191-201.
- GLASOVA Helena and Ulrich Beuers. 2002. Extrahepatic manifestations of cholestasis. Journal of Gastroenterology and Hepatology. 17: 938-948.
- GARCIA García Carlos. 2006. Fisiopatología de la colestasis. Med. Int. Mex. 22: 411-421.
- GARZON L. y otros. 2009. Colestasis asociada a la nutrición parenteral prolongada en el periodo neonatal: posible eficacia del ácido úrsodesoxicólico. Anales de Pediatría. 70: 547-552. Barcelona
- GUTIÉRREZ Benjumea Antonio. 2003. Ictericia colestásica en el recién nacido. Protocolos diagnósticos y terapéuticos en pediatría. 18:141-145.
- HEEJIN Lee y otros. 2009. The Clinicopathological Parameters for Making the Differential Diagnosis of Neonatal Cholestasis. The Korean Journal of Pathology. 43: 43-47.
- HELLER Roussant Solange. 2005. Colestasis neonatal. Med. UNAB. 8: 18-25
- HELLER Roussant Solange y Gaudencio González Garza. 2005. Enfermedad Hepática asociada a nutrición parenteral. Med. UNAB. 8: 26- 29.
- IMANICH H. Mohammad y otros. 2010. Triangular Cord Sign in Detection of Biliary Atresia: Is It a Valuable Sign? Dig. Dis. Sci. 55: 172-175.
- JIMENEZ Urueta Pedro Salvador. 2007. Colelitiasis en neonato prematuro. ¿Colecistectomía o manejo conservador? Acta pediátrica Mexicana. 28: 104-106.
- KANEGAWA Kimio y otros. 2003. Sonographic Diagnosis of Biliary Atresia in Pediatric Patients Using the “Triangular Cord” Sign Versus Gallbladder Length and Contraction. American Roentgen Ray Society. 181: 1387-1390.

- LEE Way Seah. 2008. Pre- admission consultation and late referral in infants with neonatal cholestasis. *Journal of Paediatrics and Child Health*. 44: 57-61
- LEHMANN Guillermo y otros. 2008. Aquaporins: Their role in cholestatic liver disease. *World J. Gastroenterol*. 14: 7959-7067
- LLOYD D.A. J y otros. 2008. Chronic biochemical cholestasis in patients receiving home parenteral nutrition: prevalence and predisposing factors. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. 27: 552- 560.
- MANZANARES López J. y E Medina Benítez. 2003. Colestasis en el recién nacido y lactante. Orientación diagnóstica. *An. Pediatría*. 58: 162-167.
- MARUY Saito Aldo. 2005. Colestasis neonatal: enfoque diagnóstico. *Revista peruana de pediatría*. 28-32.
- MATSUI Akira. 2004. Recent topics on neonatal intrahepatic cholestasis. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 19: 386- 387.
- MENDEZ Virginia y otros. 2005. Colestasis neonatal: evolución de los pacientes diagnosticados entre 1983 y 2000 en dos servicios gastroenterológicos de referencia de Montevideo. *Arch. Pediatr. Urug*. 76: 210-221.
- MCKIERNAN P. J. 2002. Neonatal cholestasis. *Semin Neonatology*. 7: 153-165.
- MCLIN A. Valerie y William F. Balistreri. 2003. Approach to Neonatal Cholestasis. pp 1079.
- MORENO Villares J.M. 2008. Complicaciones hepáticas asociadas al uso de nutrición parenteral. *Nutr. Hosp*. 23: 25-33.
- PÉREZ Fernandez T y otros. 2004. Diagnostic and therapeutic approach to cholestatic liver disease. *Rev. Esp. Enfermedades Dig*. 96: 60-73.

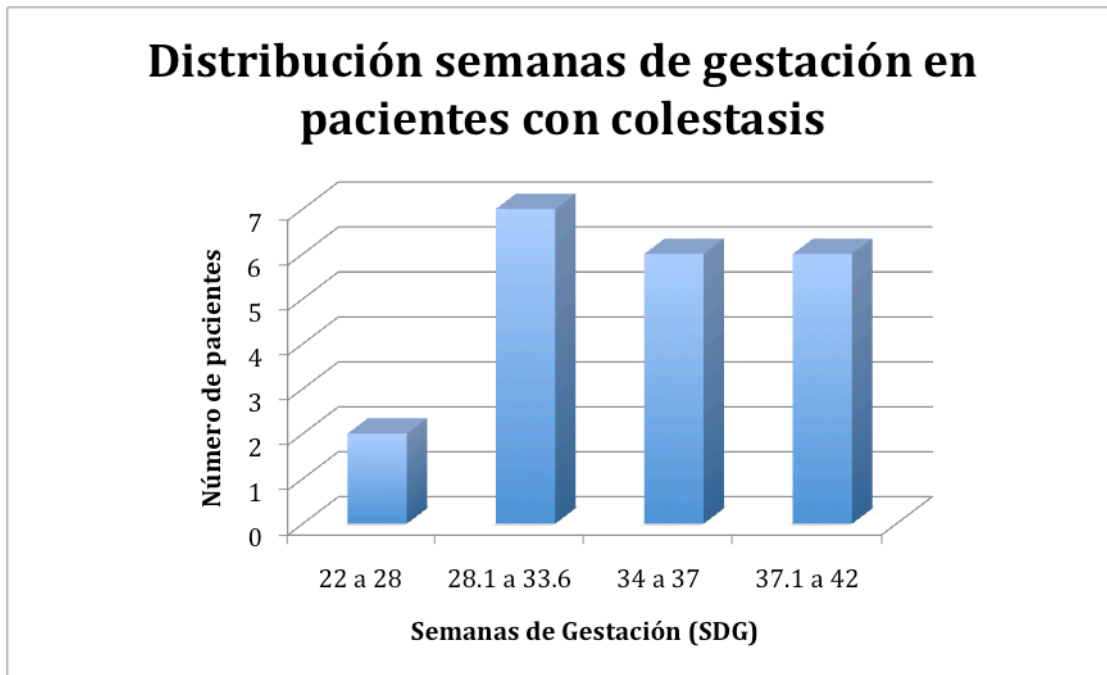
- PIROLA Carlos y otros. 2008. Aquaporins: Their role in cholestatic liver disease. *World Journal of Gastroenterology*. 14: 7059- 7067.
- PODDAR Ujjal y otros. 2004. Ursodesoxycholic Acid- Augmented Hepatobiliary Scintigraphy in the Evaluation of Neonatal Jaundice. *The Journal of Nuclear Medicine*. 45: 1488- 1492.
- PODDAR Ujjal y otros. 2009. Neonatal choletasis: differentiation of biliary atresia from neonatal hepatitis in a developing country. *Acta Paediatrica*. 98: 1260-1264.
- PONCE García Isabel y otros. 2007. Paciente con fracaso hepático agudo tras toma de Amoxicilina-ácido clavulánico. *Rev. Clín. Med. Fam.* 2: 92-96
- RASTOGI Archana y otros. 2009. Histopathological features and accuracy for diagnosing biliary atresia by prelaparotomy liver biopsy in developing countries. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 24: 97-102.
- RAMIREZ Mayans Jaime y otros. 1993. Hallazgos óseos radiológicos en 25 niños con colestasis neonatal. *Hond. Ped.* pp. 16.
- ROBINSON Daniel T. y Richard A. Ehrenkranz. 2008. Parenteral Nutrition- Associated Cholestasis in Small for Gestational Age Infants. *Journal of Pediatrics*. 59-62.
- SANGHAI Saket R. y otros. 2009. Incidence and prognostic factors associated with biliary atresia in western India. *Annals of Hepatology*. 8: 120-122.
- SANCHEZ Alejandra Consuelo y otros. 2009. Colestasis neonatal no obstructiva asociada a infección por citomegalovirus. Seguimiento a largo plazo de una serie de casos del Hospital Infantil de México Federico Gómez. *Bol. Med. Hosp Infant Mex.* 66: 141-152.
- SHIN Jae Il. 2008. Could lipid infusión be a risk for parenteral nutrition- associated cholestasis in low birth weight neonatos? *Eur Journal of Pediatrics*. 167: 197-202.

- SOTELO Cruz Norberto. 2006. Utilidad del Ácido Ursodesoxicólico en diferentes hepatopatías Informe de 6 casos. Bol. Clin. Hosp. Infant. Edo. Son. 23: 69-80.
- SUCHY Frederick J. Y otros. 2002. Cholestatic Liver Disease: Working Group Report of the First World Congress of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. 35: 89- 97.
- TAN Josephine J y otros. 2006. Low incidence of alpha 1- antitripsin deficiency among Filipinos with neonatal cholestasis. Journal of Paediatrics and Child Health. 42: 694-697.
- TEITELBAUM Daniel. H y otros. 2005. Use of Cholecystokinin-Octapeptide for the Prevention of Parenteral Nutrition Associated Cholestasis. Pediatrics. 115: 1332-1340.
- TUFANO Maria y otros. 2009. Cholestasis in neonatal intensive care unit: incidence, aetiology and Management. Acta Paediatrica. 98: 1756-1761.
- UKARAPOL Nuthapong y otros. 2007. Hyaluronic acid: Additional biochemical marker in the diagnosis of biliary atresia. Pediatrics International. 49: 6060-611.
- VASQUEZ de Kartzow y otros. 2005. Ictericia neonatal. Asociación Colombiana de Facultades de Medicina Ascofame. pp. 10.
- VELASCO Benítez Carlos Alberto. 2009. Actualización en colestasis pediátrica, incluida colestasis neonatal. Revista Gastrohnp. 11: 82-92.
- ZECA Enrico y otros. 2006. Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy and Neonatal Respiratory Distress Syndrome. Pediatrics, 117: 1669-1672.

VIII. APÉNDICE

Figuras presentadas

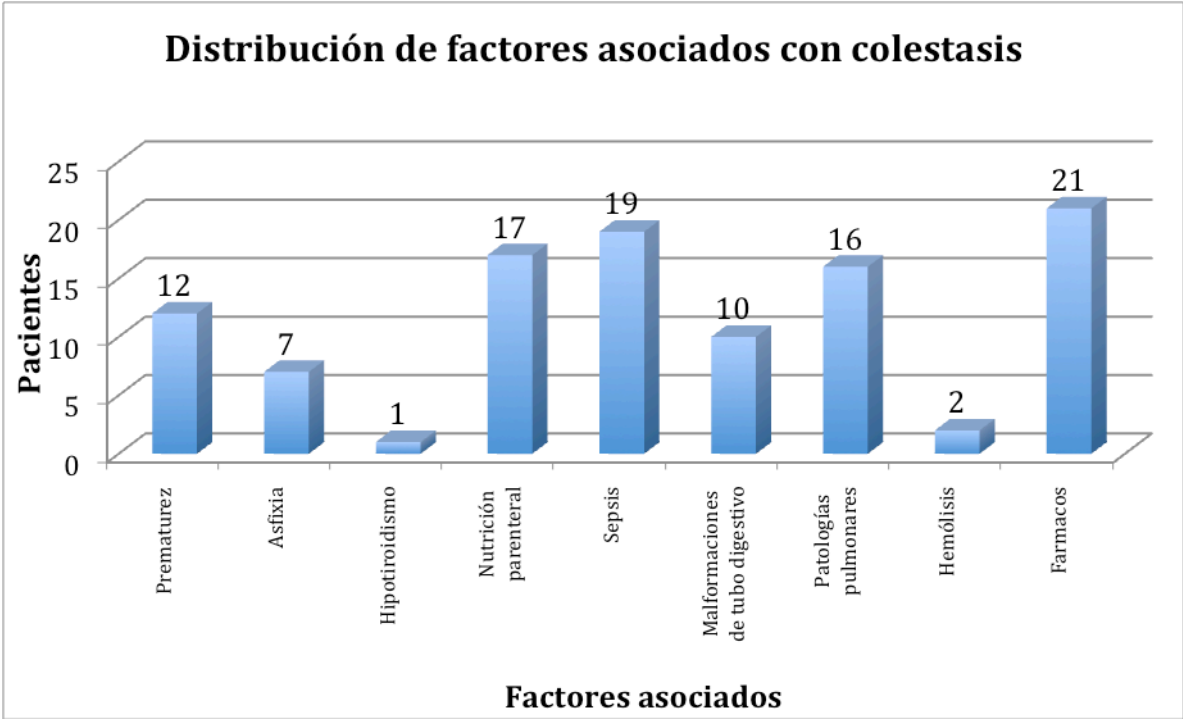
Figura 4.1 Distribución de semanas de gestación en pacientes con colestasis en el HENM



N= 21

Fuente: Cédula de recolección de datos. Prevalencia de síndrome colestásico y sus factores asociados en pacientes de 14-90 días de vida en el Hospital de Especialidades del Niño y la Mujer “Felipe Núñez Lara” en el periodo del 1º marzo 2009 al 31 agosto 2010.

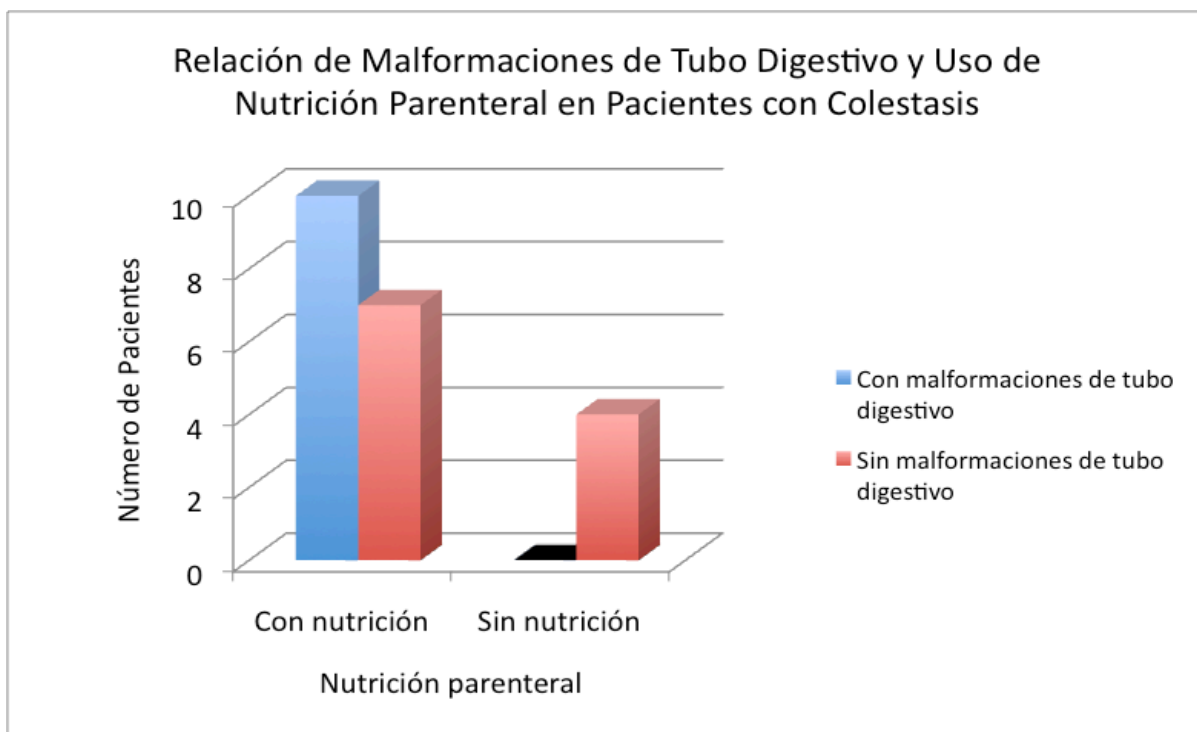
Figura 4.2 Distribución de factores asociados con colestasis neonatal en el HENM



N= 21

Fuente: Cédula de recolección de datos. Prevalencia de síndrome colestásico y sus factores asociados en pacientes de 14-90 días de vida en el Hospital de Especialidades del Niño y la Mujer “Felipe Núñez Lara” en el periodo del 1º marzo 2009 al 31 agosto 2010.

Figura 4.3 Relación entre malformaciones de tubo digestivo y uso de nutrición parenteral en pacientes con colestasis neonatal.



N= 21

Fuente: Cédula de recolección de datos. Prevalencia de síndrome colestásico y sus factores asociados en pacientes de 14-90 días de vida en el Hospital de Especialidades del Niño y la Mujer “Felipe Núñez Lara” en el periodo del 1º marzo 2009 al 31 agosto 2010.

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DEL NIÑO Y LA MUJER
HOJA DE VALORACIÓN SÍNDROME COLESTÁSICO

NOMBRE: SEXO: EDAD: días VEU al dx.

SERVICIO: FECHA DE DIAGNÓSTICO:

a) ANTECEDENTES PERINATALES

Fecha de nacimiento:	Apgar:
Semanas de Gestación:	Peso:

b) FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS

ASFIXIA PERINATAL	SI	NO
SEPSIS	SI germen:	NO
PREMATUREZ	SI (SDG)	
HEMOLISIS	SI	NO
HIPOTIROIDISMO	SI	NO
PATOLOGÍAS RESPIRATORIAS	SI especificar	NO
MALFORMACION DIGESTIVA	SI especificar:	NO
NUTRICION PARENTERAL	SI Fecha inicio: / /	NO
FÁRMACOS QUE PRODUCEN COLESTASIS	SI	NO

c) LABORATORIOS AL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO

BT:	Leucocitos	BD:	GGT:
BI:	Plaquetas	Reticulocitos:	Hb: Hto:

d) Ultrasonido (hallazgos):