



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
SECRETARÍA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA**

**EXPERIENCIA DE 10 AÑOS DE SÍNDROME COLESTÁSICO
NEONATAL PROLONGADO EN EL INSTITUTO NACIONAL DE
PEDIATRÍA.**

TESIS

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE
SUBESPECIALISTA EN GASTROENTEROLOGÍA Y NUTRICIÓN
PEDIÁTRICA**

**PRESENTA:
DR. ADRIANA MOLINA ROSALES**

**TUTOR:
DRA. FLORA ZARATE MONDRAGON**

**CO-TUTOR:
DR. ERICK TORO MONJARAZ**



AGRADECIMIENTOS

A Dios por estar conmigo en todo momento, por permitirme cumplir mis sueños.

A mis padres Wilberth (+) y Wilma por creer en mí, por su amor, por darme su apoyo en buenos y malos momentos, por su paciencia, por ser un ejemplo en mi vida hoy y siempre.

A mi hermano Alejandrino por haber sido siempre la luz que me impulsa a seguir y por haberme dado siempre un motivo por el que luchar.


A mi Esposo Javier, por ser mi mejor amigo, confidente, por estar siempre a mi lado dándome amor y apoyo incondicional, por ser mi inspiración, por alentarme a superarme cada día más.

A mi hermana Lesly y mis queridos sobrinos Sebastian y Adrian, por su amor, apoyo y por haberme dado tantas alegrías. Gracias por existir.

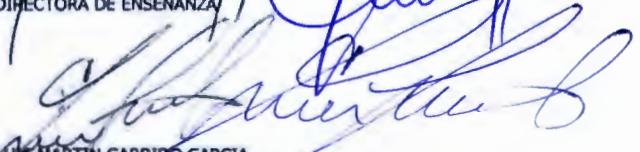
A todos mis queridos maestros del INP en especial Dr. Ramírez Mayans, Dr. Cervantes, Dra. Flora Zarate, Dr. Erick Toro, por haberme permitido ingresar a su prestigioso servicio, por su paciencia, por sus enseñanzas, por haberme permitido aprender y comprender un poco de todos sus conocimientos en el área de la Gastroenterología Pediátrica.

A Gobierno de México ya que esta tesis corresponde a los estudios realizados con una beca de excelencia otorgada, a través de la Secretaría de Relaciones Exteriores.

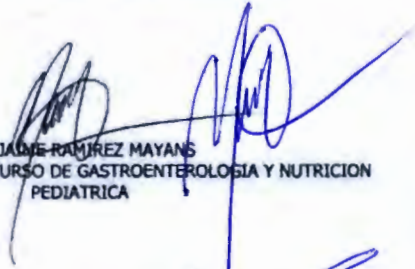
**EXPERIENCIA DE 10 AÑOS DE SÍNDROME COLESTÁSICO NEONATAL
PROLONGADO EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA.**



**DRA. ROSAURA ROSAS VARGAS
DIRECTORA DE ENSEÑANZA**



**DR. LUIS MARTÍN GARRIDO GARCÍA
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO**



**DR. JAIME RAMÍREZ MAYANS
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE GASTROENTEROLOGÍA Y NUTRICIÓN
PEDIÁTRICA**



**DRA. FLORA ZARATE MONDRAGON
TUTORA DE TESIS**



ÍNDICE

Resumen	3
Marco teórico	5
Pregunta de investigación	14
Justificación	14
Planteamiento del problema	14
Objetivos	15
Material y métodos	16
Variables	19
Análisis estadístico.....	20
Aspectos Eticos	20
Resultados.....	21
Discusión	23
Conclusiones.....	26
Anexos	27
Bibliografía	31

RESUMEN.

Introducción. El síndrome colestásico es caracterizado fisiológicamente por una disminución del flujo biliar y una elevación de la bilirrubina directa más de 2mg/dl, se constituye en una de las principales causas de mortalidad a mediano y corto plazo e importante morbilidad en los primeros meses de vida. En esta institución no se han realizado estudios previos de similares características, por lo que realiza el presente estudio en el que describiremos las principales características clínicas y paraclínicas de esta patología. **Método.** Se realizó un estudio transversal, descriptivo, retrospectivo, observacional; obteniendo los datos de la revisión de expedientes clínicos del año 2000 al 2010. **Resultados.** Se encontró que la edad media de presentación es a los 2 meses de edad, género más frecuente femenino (50,4%), los diagnósticos más frecuentemente encontrados hepatitis neonatal idiopática (40,7%), en segundo lugar atresia de vías biliares (29,3%). Se reporto acolia y coluria en el 100 % de pacientes con atresia de vías biliares. El hallazgo por ultrasonido hígado y vías biliares más frecuente fue hepatomegalia (30,1%), la gammagrafía se reporta como excreta en (37,4%). La histopatología más frecuentemente encontrada fue hepatitis neonatal en (52%). **Conclusiones.** Se debe estudiar causa en todo neonato con ictericia de más de 15 días de evolución. En pacientes con acolia es imperativo descartar una atresia de vías biliares. La biopsia se recomienda como uno de los métodos más útiles en el abordaje de síndrome colestasico neonatal prolongado. Se deben implementar

métodos diagnósticos para descartar etiología metabólica. La deficiencia de alfa 1 antitripsina no es una patología encontrada como causa de síndrome colestásico neonatal prolongado.

Palabras clave: Síndrome colestásico neonatal, atresia vías biliares,

ANTECEDENTES.

El síndrome colestásico neonatal prolongado, se define de forma fisiológica como la disminución del flujo biliar, patológicamente como la presencia histológica de pigmentos biliares en los hepatocitos y conductos biliares, clínicamente como la acumulación en sangre y tejidos extrahepáticos de sustancias normalmente excretadas en la bilis (bilirrubinas, ácidos biliares y colesterol), y de forma bioquímica como la elevación de más de 2mg/dl de la bilirrubina directa o que esta represente más del 20% de la bilirrubina total. Estas características deben de presentarse al menos 14 días, durante los primeros 90 días de vida extrauterina.

La etiología de esta enfermedad es muy variada y se puede clasificar en grandes grupos: Hepatitis neonatal, obstrucción de conductos biliares, síndromes colestásicos familiares, enfermedades cardiovasculares, enfermedades cromosómicas y enfermedades metabólicas, dentro de estas últimas se incluyen: endocrinopatías, alteraciones de los aminoácidos, enfermedades lisosomales, alteraciones en el metabolismo de los carbohidratos, enfermedades mitocondriales, defectos en la síntesis de ácidos biliares y defectos en la síntesis de colesterol.

MARCO TEÓRICO

El síndrome colestásico neonatal prolongado, se define de forma fisiológica como la disminución del flujo biliar, patológicamente como la presencia histológica de pigmentos biliares en los hepatocitos y conductos biliares, clínicamente como la acumulación en sangre y tejidos extrahepáticos de sustancias normalmente excretadas en la bilis (bilirrubinas, ácidos biliares y colesterol), y de forma bioquímica como la elevación de más de 2mg/dl de la bilirrubina directa o que esta represente más del 20% de la bilirrubina total. Estas características deben de presentarse dentro de los primeros 90 días de vida extrauterina y con una duración de al menos 14 días. (1)

La incidencia se ha reportado de 1 en 2500 nacidos vivos. La hepatitis neonatal idiopática se consideraba la causa más frecuente, sin embargo con el advenimiento de nuevos métodos diagnósticos se han logrado identificar nuevas etiologías principalmente del tipo de errores innatos del metabolismo, así como deficiencias hormonales. (2)

La etiología de esta enfermedad es muy variada y se puede clasificar en grandes grupos: Hepatitis neonatal, obstrucción de conductos biliares, síndromes colestásicos familiares, enfermedades cardiovasculares, enfermedades cromosómicas y enfermedades metabólicas, dentro de estas últimas se incluyen: endocrinopatías, alteraciones de los aminoácidos, enfermedades lisosomales, alteraciones en el metabolismo de los carbohidratos, enfermedades mitocondriales, defectos en la síntesis de ácidos biliares y defectos en la síntesis de colesterol. (1)

La hepatitis neonatal idiopática y la atresia de vías biliares representan la causa más frecuente, en una serie australiana, la hepatitis neonatal idiopática representó el 25% de los casos (3) y de acuerdo a otros autores la atresia de vías biliares representa el 30% de los casos (4), las causas metabólicas y genéticas, dentro de las que se incluyen los errores innatos del metabolismo y las cromosomopatías representan del 20 al 23 % de los casos, la deficiencia de alfa 1 antitripsina representa el 5 al 15% de los casos, la nutrición parenteral el 20% de los casos y las causas infecciosas el 9% del total.

Para realizar el abordaje diagnóstico del síndrome colestásico es importante realizar un adecuado interrogatorio y exploración física, posterior a ello se solicitarán exámenes de laboratorio básicos, como una biometría hemática, pruebas de función hepática completas, examen general de orina, además de un ultrasonido de hígado y vías biliares, así como gamagrama de excreción hepática el cual evalúa la ausencia de obstrucción biliar, de tal manera que si excreta descarta esta ya que un resultado de no excreción no es específico ya que la colestasis severa puede evitar la excreción del radiofármaco. De acuerdo a los resultados de los mismos se realizaran los siguientes estudios, dentro de los que podemos encontrar, el clinitest, el cual evalúa la presencia de sustancias reductoras en orina, lo que orienta el diagnóstico de errores del metabolismo de los carbohidratos; cultivos de sangre, orina y perfil TORCH, que incluye virus de rubeola, citomegalovirus, herpes simple así como algunas bacterias y parásitos (toxoplasma, sífilis) si la sospecha es de un proceso infeccioso, radiografías de huesos largos y de vertebras dorsales si se sospecha de sífilis en el primer caso o

de síndrome de Alagille en el segundo, (5) además de la determinación de alfa 1 antitripsina en suero.

La biopsia hepática es muy útil en el abordaje de los pacientes con colestasis, en ella se evaluará el número de conductos biliares, la presencia de células inflamatorias, el grado de fibrosis o si existe depósito del algún material que oriente al diagnóstico de alguna patología en específico. La biopsia puede dar el diagnóstico de certeza en enfermedades como deficiencia de α -1-antitripsina, enfermedad de Gaucher, enfermedad de Niemann Pick, Pompe (glucogenosis II), amilopectinosis (glucogenosis IV), enfermedad de Wolman, cistinosis y gangliosidosis GM1 y puede ser sugestiva en enfermedades como galactosemia, tirosinemia, fructosinemia, glucogenosis I y III, hemocromatosis, cirrosis Infantil India, alteración de los ácidos biliares y alteración de los ácidos grasos. (6).

HEPATITIS NEONATAL.

Esta patología incluye un grupo extenso de enfermedades, dentro de las que se encuentran las enfermedades infecciosas, metabólicas e incluso aquellas sin una etiología clara, histológicamente se caracteriza por una pérdida de la arquitectura lobular con preservación de los tractos portales y venas centrales, existe una degeneración de hepatocitos con fusión de sus membranas y transformación nuclear en células multinucleadas gigantes, de ahí que muchas veces se le conoce como hepatitis de células gigantes. Las etiologías infecciosas más frecuentes, son bacterianas, (*Escherichia coli*, *Streptococcus grupo B*, *Listeria monocytogenes*, *Sifilis*) virales (Citomegalovirus, herpes, rubeola, hepatitis A, B y C, parvovirus B 19, HIV) y parasitarias como *Toxoplasma gondii* (7).

El pronóstico de estos pacientes depende del daño hepático y del grado de fibrosis, sin embargo es mejor que en los pacientes con atresia de vías biliares y enfermedades metabólicas. La tasa de recuperación es entre el 60 y 80%. (1)

ATRESIA DE VIAS BILIARES. (AVB)

Es una colangiopatía obliterante inflamatoria que afecta los conductos biliares intra y extrahepáticos. La incidencia es de 1 en 17,000 a 19,000 recién nacidos vivos. El 20% de los casos está asociado a otras malformaciones, como poliesplenia y situs inversus. Existen tres tipos de AVB, de acuerdo a la obstrucción biliar proximal. En la tipo 1, atresia del colédoco y en ocasiones con dilatación quística del mismo, en la tipo 2 hay atresia del conducto hepático común y en la tipo 3 hay atresia de todas las vías biliares extrahepáticas. El diagnóstico confirmatorio se realiza mediante colangiografía transoperatoria, sin embargo es útil realizar el gammagrama de excreción hepática y la biopsia de hígado en la cual puede observarse proliferación de conductos, fibrosis en diferentes grados y colestasis. El tratamiento es la cirugía de Kasai o portoenteroanastomosis de no realizarse el desarrollo de cirrosis y muerte del paciente es inevitable. (8) Las complicaciones que pueden presentarse son las propias de la hipertensión portal y cirrosis, éstas pueden ser, ascitis, peritonitis bacteriana espontánea, síndrome hepatopulmonar, síndrome hepatorenal y encefalopatía hepática. (9)

QUISTE DE COLEDOCO.

Es un conjunto de malformaciones congénitas del árbol biliar. Existen 5 formas de quiste de colédoco. La tríada de síntomas son, ictericia, dolor y masa abdominal.

Existe un predominio de mujeres de 5:1 y el diagnóstico se confirma mediante ultrasonido en donde se evidencia el quiste. (12)

SINDROME DE ALAGILLE.

El síndrome de Alagille, es una enfermedad autosómica dominante, que afecta el hígado, ojos, cara y sistema esquelético, pudiendo existir manifestaciones en riñón y vasos sanguíneos. Existe una mutación en el gen JAGGED 1, una proteína de superficie, que sirve de ligando a alguno de los receptores NOTCH, iniciando una cascada de eventos, que juegan un papel importante en la determinación del destino final de las células. Tradicionalmente se diagnostica basado en la presencia de disminución de los conductos biliares en la biopsia hepática y al menos 3 de los criterios mayores: colestasis, cardiopatía congénita (generalmente estenosis periférica de la arteria pulmonar), vertebras en alas de mariposa, anomalías oculares (embriotoxon posterior) y las características faciales propias del síndrome. La incidencia es de 1 en 30,000 recién nacidos vivos. (10-11). El tratamiento está encaminado a corregir las complicaciones propias de la enfermedad, desde la cardiopatía, la desnutrición y la talla baja y el prurito. El pronóstico va a depender de las complicaciones que se presenten, reportándose una tasa de supervivencia a los 20 años que va del 40 al 92%, dependiendo de la serie de casos revisada (1).

DEFICIENCIA DE ALFA 1 ANTITRPSINA.

La deficiencia de alfa 1 antitripsina, afecta a 1 en 1600 a 2000 recién nacidos vivos. Es una enfermedad autosómica codominante, que resulta del mal plegamiento de esta proteína, por lo que no puede ser secretada a la sangre,

permaneciendo en el interior del retículo endoplásmico. Esta proteína se produce predominantemente en el hígado, la producción anormal se puede demostrar en la biopsia hepática, al visualizar los gránulos PAS (ácido peryódico de Schiff), positivos diastasa resistente. Las variantes de esta enfermedad se clasifican de acuerdo al fenotipo del sistema de inhibidor de proteasa, existiendo más de 75 variedades. El tipo que causa la enfermedad hepática, es la asociada al sistema inhibidor ZZ (PI ZZ). Sin embargo también se puede presentar con la variante PI SZ en etapas jóvenes, y la PI FZ y PI MZ en la edad adulta.

Loa neonatos pueden presentarse con síndrome colestásico neonatal prolongado, retardo en el crecimiento intrauterino y hepatomegalia. El cuadro clínico puede presentarse como una hepatitis neonatal, sin embargo también puede semejar un cuadro de obstrucción de la vía biliar extrahepática. El manejo consiste en soporte nutricional, manejo del prurito y suplementación con vitaminas liposolubles. El pronóstico es variable, el 50% tiene adecuada evolución clínica, presentando elevación de enzimas hepáticas, sin progresión a enfermedad hepática crónica y el otro 50% desarrolla cirrosis y muerte. (13-15)

ENFERMEDADES METABOLICAS.

GALACTOSEMIA.

La galactosa es un monosacárido, cuya fuente más importante en la dieta, es la lactosa de la leche. Normalmente es convertida a glucosa por la "Vía de Leloir", en la cual intervienen la galactocinasa (GALK), la galactosa 1 fosfato uridiltransferasa (GALT) y la UDP-galactosa-4-epimerasa (GALE). La galactosemia es autosómica recesiva, cualquiera de las enzimas previamente mencionadas, puede estar

alterada, la que más frecuentemente estar afectada es la GALT, identificándose más de 160 mutaciones.

El cuadro clínico en los neonatos puede presentarse como síndrome colestásico neonatal prolongado, fallo hepático fulminante. Además puede existir catarata bilateral, rechazo a la vía oral, vómitos, estacionamiento ponderal, depresión neurológica, es frecuente en el periodo neonatal la presencia de sepsis por *Escherichia coli*, debida a una inhibición bactericida de los leucocitos.

El diagnóstico se confirma con la elevación de galactosa 1 fosfato eritrocitaria, presencia de galactosa en orina y altos niveles de galactiol (metabolito de la galactosa) en sangre.

La evolución depende del retiro o no de la galactosa de la dieta, un diagnóstico tardío puede llevar a un daño cerebral progresivo y fallo hepatorenal o sepsis, por el contrario si se retira la dieta de la galactosa previene o cura las manifestaciones agudas, sin embargo no garantiza que aparezcan manifestaciones tardías, como trastornos del lenguaje, desarrollo cognitivo, mineralización ósea y de la función gonadal en mujeres, todo esto secundario a probablemente al efecto tóxico continuado a lo largo de la vida de la galactosa y del galactiol del producción endógena. (16-18)

TIROSINEMIA.

La tirosinemia es una enfermedad metabólica, debida al déficit de fumarilactetoacetato hidrolasa, la prevalencia es de 1 en 100, 000 recién nacidos vivos, existen diversas manifestaciones clínicas, la forma de presentación más

común es la que involucra el hígado. En la etapa neonatal, entre los 15 días de vida y los 2 meses de vida, la forma más frecuente de presentación es el fallo hepático agudo o bien puede presentarse antes de los 6 meses de vida, con coagulopatía, sangrado gastrointestinal, ictericia, ascitis o hepatomegalia.

La afección renal es parte de esta enfermedad, afectando el túbulo proximal, dando lugar a síndrome de Fanconi, ocasionando aminoaciduria, fosfaturia, glucosuria y bicarbonaturia, desarrollando raquitismo hipofosfatémico. Así mismo puede presentarse como insuficiencia renal aguda o como nefrocalcinosis por hipercalcúria.

Otros síntomas que pueden acompañar la tirosinemia son: hipoglucemia, neuropatía y miocardiopatía hipertrófica.

En cuanto a los hallazgos en el laboratorio, encontramos, alteración en los tiempos de coagulación, transaminasemia, hiperamonemia, hipoglucemia, elevación de alfa-feto proteína, además de los hallazgos propios del síndrome de Fanconi.

Entre los hallazgos específicos de la enfermedad están la elevación de tirosina y metionina en sangre, niveles elevados de ácido d aminolevulínico en orina y el hallazgo patognomónico que es la elevación de succinilacetona en sangre y en orina. El tratamiento es a base de nitisinona, la dosis es de 1 a 2 mg/kg/día en dos dosis, además de una dieta restringida en fenilalanina y tirosina.

El pronóstico de la enfermedad depende de la instauración del tratamiento y de la restricción dietética. Solo 10% de los pacientes a los que se les inicia un tratamiento oportuno, desarrollan enfermedad hepática progresiva. (19)

FRUCTOSINEMIA.

La fructosinemia es una enfermedad autosómica recesiva, con una frecuencia de 1 en 20,000. Se debe a la deficiencia de aldolasa B, en el hígado, riñón y en el intestino delgado. El gen afectado se encuentra en el cromosoma 9q22.3.

La presentación clínica depende de la exposición de fructosa o sacarosa. Entre menos edad tenga el paciente los síntomas serán mas severos.

Los síntomas pueden ir desde distensión abdominal, dolor tipo cólico, vomito, diarrea, colestasis, falla hepática e insuficiencia renal. (20)

ENDOCRINOPATIAS.

- A) Hipotiroidismo congénito: Se manifiesta principalmente como hiperbilirrubinemia, sin embargo, la colestasis puede ser la principal manifestación de esta entidad, la causa de esta relación no está clara.(1,21)
- B) Hipopituitarismo congénito: Es una causa poco frecuente, sin embargo se debe de considerar como diagnóstico diferencial en todo paciente que presente colestasis e hipoglucemia, pueden coexistir anormalidades de la línea media, nistagmus y micrognatia (22).

ENFERMEDADES CROMOSOMICAS.

Las Trisomía 21, se asocia a colestasis neonatal, puede estar en relación a atresia de vías biliares. Otras cromosomopatías asociadas a colestasis son la Trisomía 18 y el síndrome de "ojo de Gato" (Regiones duplicadas del cromosoma 22).

PREGUNTA DE INVESTIGACION.

¿Cual es la etiología, los datos clínicos, los hallazgos en pruebas de laboratorio, gabinete, biopsia hepática y las causas de muerte en pacientes con síndrome colestásico neonatal prolongado en el Instituto Nacional de Pediatría de 2000 a 2010

JUSTIFICACIÓN.

Siendo que el Instituto es un hospital de tercer nivel y que en el Servicio de Gastroenterología se atienden con frecuencia estos pacientes es de suma importancia conocer las etiologías más frecuentes, las manifestaciones clínicas y el abordaje diagnóstico que se está realizando, ya que esto nos permitirá poder promover estrategias de salud en otros niveles de atención para el diagnóstico y tratamiento oportuno de estas patologías, esto permitirá optimizar los recursos para su atención.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

En el Instituto Nacional de Pediatría, por ser un hospital de tercer nivel de atención y de referencia de todo el país, en el Servicio de Gastroenterología y Nutrición se reciben aproximadamente 200-250 casos por año de enfermedad hepática, el síndrome colestásico neonatal representa la causa más frecuente de consulta en este rubro. En este sentido, sabemos que la atresia de vías biliares y la hepatitis neonatal idiopática son las entidades que con más frecuencia se diagnostican, sin embargo no contamos con un estudio que nos permita conocer que otras patologías se presentan. Por otra parte, en muchas ocasiones el diagnóstico

etiológico de estos pacientes se retrasa por la falta de referencia oportuna de los centros de primer y segundo nivel de atención médica, lo que provoca un diagnóstico tardío y por lo tanto un peor pronóstico en estos pacientes.

OBJETIVO PRIMARIO. Describir el comportamiento clínico y paraclínico del síndrome colestásico neonatal prolongado en el Instituto Nacional de Pediatría durante el período comprendido 2000-2010

OBJETIVO SECUNDARIO

- Describir la edad y el género de presentación más frecuente
- Describir la presentación clínica predominante en el síndrome colestásico neonatal prolongado.
- Determinar los valores laboratoriales más relevantes
- Describir los hallazgos más frecuentes en el ultrasonido de hígado y vías biliares , gamagrama
- Reportar los hallazgos histopatológicos más frecuentemente encontrados.

MÉTODOS.

Estudio observacional, transversal, descriptivo, retrospectivo, en el que se revisaran las variables mencionadas en los expedientes del 10 años con diagnóstico de síndrome colestásico neonatal prolongado. Describiéndose los datos con estadística descriptiva, frecuencias para las variables cuantitativas y medidas de dispersión y tendencia central para las cualitativas.

DISEÑO

- Descriptivo
- Observacional
- Transversal
- Retrospectivo

MATERIAL Y METODOS

- POBLACION BLANCO:

Pacientes con Síndrome colestásico neonatal prolongado.

- POBLACION DE ESTUDIO.

Pacientes diagnosticados con Síndrome colestásico neonatal prolongado en el servicio de Gastroenterología y Nutrición en el Instituto Nacional de Pediatría de enero de 2000 a diciembre de 2010.

- CRITERIOS DE INCLUSION.
 - Pacientes con diagnóstico de síndrome colestásico neonatal prolongado en el Servicio de Gastroenterología y Nutrición en el Instituto Nacional de Pediatría de enero de 2000 a diciembre de 2010.
 - Pacientes que cuenten con expediente completo que incluya síntomas y signos al diagnóstico, pruebas de función hepática completas, gamagrama hepático, ultrasonido de hígado y vías biliares y biopsia hepática.
 - Ambos géneros

- CRITERIOS DE EXCLUSION

- Pacientes que cuenten con el diagnóstico pero no hayan sido abordados por el servicio de Gastroenterología y Nutrición pediátrica.

VARIABLES DEL ESTUDIO

Variable	Definición	Categoría	Escala
Etiología.	El diagnóstico final en el expediente del síndrome coléstico neonatal prolongado	Cualitativa Nominal	1. HEPATITIS NEONATAL. A. Infección por Citomegalovirus. B. Infección por Herpes. C. Infección por Bacterias. D. Infección por Hongos. E. Hepatitis neonatal idiopática. 2. ALTERACIONES ANATÓMICAS DE LA VIA BILIAR B. A. Atresia de vías biliares B. Quiste de colédoco C. Síndrome de Alagille. 3. ENFERMEDADES METABOLICAS A. Galactosemia. B. Glucogenosis. C. Tirosinemia. D. Fructosinemia. 4. ENDOCRINOPATÍAS. 5. OTRAS ETIOLOGÍAS

Edad	Edad en días a la que se diagnóstico el Síndrome colestásico neonatal prolongado.	Cuantitativa Discreta	Días
Genero	Genero al que pertenece la población estudiada	Cualitativa Nominal	Masculino Femenino
Hepatomegalia	Hallazgo durante la exploración física en la primera valoración por Gastronomía.	Cuantitativa Nominal	Presente Ausente
Esplenomegalia	Hallazgo durante la exploración física en la primera valoración por Gastronomía.	Cualitativa Nominal	Presente Ausente
Acolia	Dato clínico que se presente durante su hospitalización	Cualitativa Nominal	Presente Ausente
Coluria	Dato clínico que se presente durante su hospitalización	Cualitativa Nominal	Presente Ausente
Fiebre	Dato clínico que se presente durante el interrogatorio o exploración física	Cualitativa Nominal	Presente Ausente
Bilirrubina directa	Primeros niveles de bilirrubina directa referidos en el expediente clínico del sujeto estudiado. Valores normales: Menor de 0.8mg/dl	Cuantitativa continua	Mg/dl
Fosfatasa alcalina	Primeros niveles de fosfatasa alcalina referidos en el expediente del sujeto estudiado. Valores normales: 140-470 U/L (22)	Cuantitativa continua	Mg/dl

Gamaglutamil transpeptidasa (GGT)	Primeros niveles de GGT referidos en el expediente del sujeto estudiado. Normal: Menor de 225 tU/L	Cuantitativa continua.	Mg/dl
Aspartato amino transferasa (AST)	Primeros niveles de AST referidos en el expediente del sujeto estudiado. Valores normales: 5-60 U/L	Cuantitativa continua	Mg/dl
Alanin amino transferasa (ALT)	Primeros niveles de ALT referidos en el expediente del sujeto estudiado Valores normales: 5-25 U/L	Cuantitativa continua	Mg/dl
Ultrasonido de hígado y vías biliares	Instrumento para valorar tamaño y características del hígado, bazo y vesicular biliar. Primero realizado en INP.	Cualitativa Nominal	Normal Hepatomegalia. Esplenomegalia. Alteraciones en la vesícula biliar Ascitis
Gamagrama hepático	Instrumento para valorar por radioisótopos la permeabilidad de la vía biliar. Primero realizado en INP.	Cuantitativa Nominal	1.Excreta 2.No excreta
Biopsia hepática	Diagnóstico final en la biopsia hepática	Cualitativa Nominal	1.Hepatitis neonatal 2.Obstrucción biliar 3.Otros

DESCRIPCIÓN DE PROCEDIMIENTO.

Se realizará una búsqueda en el archivo clínico del Instituto Nacional de Pediatría, todos aquellos pacientes que tengan el diagnóstico de síndrome colestásico neonatal prolongado entre el periodo de enero de 2000 a diciembre de 2010.

Después de tener los expedientes clínicos que cumplan este criterio, se revisara cada uno de los expedientes y se revisaran el diagnóstico etiológico, los datos clínicos, hallazgos en las pruebas función hepática, hallazgos en el ultrasonido de hígado y vías biliares, hallazgos en el gamagrama hepático, hallazgos en biopsia hepática, causa de muerte, si esta ocurrió.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Por ser un estudio descriptivo, se analizará con estadística descriptiva utilizando medidas de tendencia central y de dispersión, pruebas de normalidad para las variables cuantitativas.

ASPECTOS ÉTICOS.

Debido a que se utilizaran datos del expediente clínico, solo se guardara confidencialidad sobre lo encontrado en los mismos.

PRESUPUESTO:

No se requerirá apoyo económico de ningún tipo.

RESULTADOS

Se revisaron un total de 334 expedientes con el diagnóstico de síndrome colestásico, de los cuales fueron excluidos 75 pacientes con colestasis secundaria

a proceso tumoral; de los 259 expedientes restantes 136 se excluyeron por no cumplir con criterios de inclusión.

De los 123 expedientes revisados se encontró que la mediana de la edad al momento del diagnóstico fue de 71 (mínimo de 16 días, máximo de 510 días). El género que se encontró fue de 62 pacientes femeninos (50,4%), masculinos 61 (49,6%).

Los diagnósticos se encuentran en el cuadro 1.

Cuadro 1
Frecuencia de diagnósticos

	Frecuencia	Porcentaje
Hepatitis neonatal idiopática	50	40,7
Atresia de vías biliares	36	29,3
Otras	15	12,2
Síndrome de Alagille	9	7,3
Hepatitis neonatal por virus CMV	5	4,1
Quiste de colédoco	3	2,4
Hepatitis neonatal por virus Herpes	2	1,6
Hepatitis neonatal por PB19	1	.8
Hepatitis neonatal por bacterias	1	.8
Galactosemia	1	.8
Total	123	100.0

La presentación clínica más frecuente al momento del diagnóstico fue: acolia 73 casos (59,3%), coluria 65 pacientes (52,8%), presentaron fiebre al momento de diagnóstico 16 pacientes (13%).

Al examen físico se encontró hepatomegalia en 109 pacientes (88,6%) y esplenomegalia en 51 pacientes (41,5%)

En cuanto a los laboratorios realizados se reporta valor de bilirrubina media de 7,6 mg/dl con desviación estándar (DE) (+/-4.5), aspartato aminotransferasa (AST) valor media de la 273 con DE (+/-253), alanino aminotransferasa (ALT) con un valor de la media 183 DE (+/-114), gamaglutamiltransferasa con reporte de la media de 346 con DE (+/-299), fosfatasa alcalina con media de 615 y DE (+/-403), actividad de tiempo de protrombina con una media de 79% y DE (+/- 36%).

Dentro de los métodos diagnósticos, el USG hígado y vías biliares reportó hepatomegalia en 37 pacientes (30,1%), hepatoesplenomegalia en 21 (8%), alteración en la vesícula biliar 23 (18,7%), quiste colédoco en 1 (8%). El gamagrama reportó: excreción en 77 pacientes (62,6%) y sin excreción en 46 pacientes (37,4%).

Los diagnósticos histopatológicos a la biopsia hepática se encuentran en el cuadro 2.

Cuadro 2

Diagnóstico histopatológico

	Frecuencia	Porcentaje
Hepatitis neonatal	64	52
Obstrucción biliar	34	27
Otros	16	13
Cirrosis biliar	8	6,5
Necrosis hepatocelular	1	0,8
Total	123	100

De los 123 pacientes, 14 pacientes (11,4%) fueron operados de cirugía portoenteroanastomosis (Kasai).

DISCUSIÓN

En el presente estudio se encontró que la edad de diagnóstico más frecuente fue a los 2 meses, lo que concuerda con la literatura mundial, que refiere la edad promedio de diagnóstico del síndrome colestásico se encuentra entre las 6 y 8 semanas ¹.

En cuanto al género se encontró que existe un mayor porcentaje de mujeres (50,4%), que concuerda con la literatura en donde se reporta una relación hombre/mujer de 1:1,4 ³

A diferencia de los reportado en serie de casos como la del King's College ^{1,28}, donde se muestra que las causas del síndrome colestásico neonatal prolongado en orden de frecuencia son en primer lugar la atresia de vías biliares, hepatitis neonatal idiopática y deficiencia alfa 1 antitripsina, en nuestro estudio se encontró como primer diagnóstico la hepatitis neonatal idiopática seguida de atresia vías biliares como causas más frecuentes. Estos resultados pueden deberse a que aún en nuestro medio existen limitaciones para el diagnóstico de exclusión de algunas otras patologías principalmente de tipo metabólico como la alteración en la síntesis de ácidos biliares. No obstante que a nivel mundial de las causas metabólicas la deficiencia de alfa 1 antitripsina es la causa principal, en nuestra serie de casos no se encontró ni un solo caso, lo que llama fuertemente la

atención ya que parece ser que no es una causa frecuente de síndrome colestásico en nuestra población.

En cuanto al cuadro clínico, en la literatura se reporta que el promedio de presentación de acolia en la atresia de vías biliares es a los 30 días con un promedio de 2-4 semanas¹, en el presente estudio se reportó acolia en un 100% de los pacientes, lo que concuerda con la literatura donde se refiere que la presencia de acolia es un dato clínico de alta sospecha de atresia de vías biliares. Datos similares se encuentran en relación a la coluria, ya que se reportó que en el 100% de los pacientes con atresia vías biliares presentaron coluria. Llama la atención que solo en el 13 % de estos presentaron hipertermia lo que sugiere que un bajo porcentaje se asocia a un proceso infeccioso agudo.²

En la literatura se refiere que podemos encontrar hepatomegalia en un 53 % de las colestasis de causa intrahepática y en un 87% de extra hepática¹, datos que no concuerdan con los encontrados ya que a pesar de que en nuestro estudio la etiología más frecuente fue la intrahepática se encontró un 88% de hepatomegalia. Respecto a la esplenomegalia se reporta que no es frecuente encontrarla exceptuando los casos en los que se haya corroborado una infección viral o exista un gran compromiso hepático⁽¹⁾⁽²⁾, en el presente estudio se encontró un 41,5% de esplenomegalia.

Se reporta que una elevación de la GGT encima de 300 -400UI /L es uno de los exámenes que más se correlacionan con daño canalicular, en enfermedades como atresia de vías biliares y síndrome de Alagille⁴, lo que concuerda con

nuestro estudio en donde se encontró valores de GGT mayores a 300 UI/L en un 78% de las atresias de vías biliares y en un 60% en el síndrome de Alagille. El reporte de la bilirrubina total fue patológico en todos los casos, encontrándose valores promedio de 7,5 mg/dl, lo que está de acuerdo con la literatura en donde aquellos valores por encima de 5 mg/dl deben ser considerados siempre como patológicos¹. Los valores de transaminasas concuerdan con lo reportado en otras series, en donde no se encuentran particularmente elevados.

El ultrasonido de hígado y vías biliares que es el método diagnóstico más utilizado para descartar causas de origen extra hepático, se encontró en esta serie como dato principal la hepatomegalia y alteraciones de la vesícula biliar, lo que se relaciona con las causas más frecuentemente encontradas en este reporte. ⁽¹⁾⁽⁶⁾.

La gammagrafía hepatobiliar, utilizando el tecnecio 99 (Tc 99m) ha sido utilizada como diagnóstico diferencial de la atresia biliar de otras causas de colestasis neonatal ¹. Sin embargo; no es un método sensible ya que la ausencia de excreción se puede presentar hasta en un 25 % en otras causas de colestasis como es la hepatitis neonatal, lo que implica que si en el reporte no excreta no es un diagnóstico exclusivo de atresia de vías biliares, sin embargo si el reporte es de excreción descarta esta patología, en nuestro estudio se encontró la ausencia de excreción en un 37,4%, de los cuales 30,6 % correspondió a AVB.

En el 100% de los pacientes se realizó la biopsia hepática, lo que está recomendado en la literatura como un método diagnóstico de suma importancia recomendándose en el 96,8% de los casos. En esta serie de casos se reportó más

frecuentemente la hepatitis neonatal seguida de la obstrucción biliar, datos que se relacionan con la etiología más frecuente reportada. ¹

CONCLUSIONES

1. En todo neonato con ictericia de más de 15 días de evolución se debe realizar determinación de bilirrubina total y directa, en caso de que este se encuentre elevada se debe estudiar la causa.
- 2.- En cualquier paciente que curse con acolia es imperativo descartar una atresia de vías biliares, ya que de la edad diagnóstico depende el pronóstico y supervivencia de estos.
3. - Hoy en día no hay método diagnóstico que sustituya a la biopsia hepática para determinar la etiología de la mayoría de los casos de un síndrome colestásico neonatal prolongado, por lo que se recomienda realizar biopsia hepática en el abordaje de todo paciente con colestasis, siempre y cuando las condiciones clínicas lo permitan.
- 4.- En nuestro medio se debe de implementar la medición de ácidos biliares para poder descartar este tipo de patologías
- 5.- En nuestra población la deficiencia de alfa 1 antitripsina no es una patología encontrada como causa de síndrome colestásico neonatal prolongado.

ANEXOS I y II

Hojas de recolección de datos y cronograma de actividades

ANEXO 1.

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS.

EXPEDIENTE.

Fecha de ingreso a INP:

EDAD DE INGRESO A INP en días.

Género: ()

1. Masculino
2. Femenino

Diagnostico: ()

1. Hepatitis neonatal.
 - a. Idiopática
 - b. Virus
 - i. Citomegalovirus
 - ii. Herpes
 - iii. Otros.
 - c. Bacterias
 - d. Hongos
2. Alteración anatómica de vías biliares.

- a. Atresia de vías biliares
 - b. Síndrome de Alagille
 - c. Quiste de colédoco.
3. Enfermedades metabólicas.
- a. Tirosinemia
 - b. Galactosinemia
 - c. Fructosinemia
 - d. Otras.
4. Otras

Hepatomegalia. Presente () Ausente ()

Esplenomegalia: Presente () Ausente ()

Acolia: Presente () Ausente ()

Coluria: Presente () Ausente ()

Fiebre: Presente () Ausente ()

Otros.

BILIRRUBINA TOTAL:

BILIRRUBINA DIRECTA:

AST:

ALT:

GGT:

FA:

ALBUMINA:

TP:

HALLAZGO DE USG H Y VB (PRIMER ULTRASONIDO REALIZADO EN INP)

1. Normal
2. Hepatomegalia.
3. Esplenomegalia.
4. Alteraciones en la vesícula biliar

GAMAGRAMA HEPATICO:

1. Excreta medio de contraste
2. No excreta medio de contraste

BIOPSIA HEPATICA:

1. Hepatitis neonatal
2. Obstrucción biliar
3. Otros.

ANEXO 2.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES:

Mes	Actividad
Agosto 2011 a Octubre 2011	Realizar búsqueda y análisis de la literatura para elaboración de marco teórico
Noviembre 2011 a Enero 2012	Realizar protocolo.
Febrero-Marzo 2012	Evaluación de protocolo por comité académico
Mayo 2014	Realizar búsqueda de expedientes y recolección de datos
Junio- 2014	Realizar Análisis estadístico
Julio 2014	Entrega de resultados finales

BIBLIOGRAFÍA

1. Suchy F., Liver disease in children, Cambridge Medicine, 3era edición, 2007, pp 179.
2. Guideline for the Evaluation of Cholestatic Jaundice in Infants: Recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2004;39:2.
3. Stormon MO, Dorney SF, Kamath KR et al, The changing pattern of diagnosis of infantile cholestasis, J Paediatric Child Health, 2001; 37:47-50.
4. De Bruyne R., Van Biervliet S., Vande S., Van Winckel M., Neonatal colestasis, Eur J Pediatr (2011) 170:279–284.
5. Kelly D., Disease of the Biliary System in Children, Wiley Blackweell, 3era edición.
6. Ridaura-Sanz C., La biopsia hepática, Acta Pediatr Mex 2008;29(4):216-26.
7. Bellomo-Brandao MA., Escanhoela C., Meirelles L., Porta G., Hessel G., Analysis of the histologic features in the differential diagnosis of intrahepatic neonatal cholestasis, World J Gastroenterol 2009 January 28; 15(4): 478-483.
8. Hartley J., Davenport M., Kelly DA., Biliary atresia, Lancet 2009; 374: 1704–13.

9. Bezerra JA, The next challenge in pediatric cholestasis: deciphering the pathogenesis of biliary atresia, *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2006;43 (Suppl 1): S23-9
10. Kamath B, Loomes KM, and Piccoli D., Medical Management of Alagille Syndrome, *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2010;50:6.
11. Emerick KM, Rand EB, Goldmuntz E, Krantz ID, Spinner NB, Piccoli DA, Features of Alagille's syndrome in 92 patients: frequency and relations to prognosis, *Hepatology* 1999;29:822-9
12. Burweit CA, Birken GA, Heiss K, The management of choledochal cyst in the newborn, *Pediatr Surg Int*, 1996;11:130-3.
13. Lang T, Muhblauer M, Strobelt M, Weidenger S, Hadorn HB, Alpha 1 antitrypsin deficiency in children: liver disease is not reflected by low serum levels of alpha 1 antitrypsin a study on 48 pediatric patient, *Eur J Med Res* 2005; 10:509-20.
14. Primhak RA, Tanner MS, Alpha-1 antitrypsin deficiency, *Arch Dis Child* 2001;85: 2-5.
15. Volpert D, Molleston JP, Perlmutter DH, Alpha 1-antitrypsin deficiency-associated liver disease progresses slowly in some children, *J Pediatr Gastro Nutr* 2000; 31:258-63
16. Mayatepek E, Hoffmann B, Meissner T, Inborn errors of carbohydrate metabolism, *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 2010 Oct; 24(5); 607-18.

17. Holten JB, Galactosemia: Pathogenesis and treatment, *J Inherit Metab Dis*, 1996; 19:3-7.
18. Walter JH, Collins JE, Leonard JV, Recommendations for the management of galactosaemia: UK Galactosaemia Steering Group, *Arch Dis Child*, 1999; 80: 93-6.
19. Couce ML, Aldamiz-Echeverria L, Baldellou A, Blasco J, Bueno MA, Dalmau J, et al, Recomendaciones y manejo de la tirosinemia hereditaria Tipol o Tirosinemia hepatorenal, *An Pediatr(Barc)*.2010;73(5):279.e1–279.
20. Bouteldja N, Timson D, The biochemical basis of hereditary fructose intolerance, *J Inherit Metab Dis*, 2010 33:105–112.
21. Weldon AP, Danks DM, Congenital hypothyroidism and neonatal jaundice, *Arch Dis Child* 1972;47:469-71
22. Binder G., The course of neonatal cholestasis in congenital combined pituitary hormone deficiency, *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2007; 20:695-701.
23. Botet-Mussons F, Valores en referencia de las pruebas de laboratorio, en: Cruz M., *Tratado de Pediatría*, Ed Ergon, 9na edición, Vol 2, pp: 2280.