

**CARACTERIZACIÓN ETIOLÓGICA Y CLÍNICA DE LA COLESTASIS  
NEONATAL EN EL HOSPITAL INFANTIL NAPOLEON FRANCO PAREJA DE  
CARTAGENA DE 2010 A 2013**

**JORGE JOSE MENDOZA HERRERA, MD.**

**UNIVERSIDAD DE CARTAGENA  
FACULTAD DE MEDICINA  
DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA  
ESPECIALIDAD EN PEDIATRIA  
CARTAGENA DE INDIAS D.T. Y C., COLOMBIA  
2013**

**CARACTERIZACIÓN ETIOLÓGICA Y CLÍNICA DE LA COLESTASIS  
NEONATAL EN EL HOSPITAL INFANTIL NAPOLEON FRANCO PAREJA DE  
CARTAGENA DE 2010 A 2013**

**JORGE JOSE MENDOZA HERRERA, MD.**

**TUTORES**

**RODRIGO DE VIVERO CAMACHO**

Médico. Gastroenterólogo Pediatra. Docente Departamento de Pediatría. Facultad de Medicina. Universidad de Cartagena. Hospital Infantil Napoleón Franco Pareja. Colombia.

**NELSON MUÑOZ ALVAREZ**

Médico. Especialista en Pediatría. Docente Departamento de Pediatría. Facultad de Medicina. Universidad de Cartagena. Colombia.

**CARLOS MONERIZ PRETELL**

Químico Farmacéutico. Docente Investigador de Bioquímica PhD. Facultad de Medicina. Universidad de Cartagena (Colombia)

**UNIVERSIDAD DE CARTAGENA  
FACULTAD DE MEDICINA  
DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA  
ESPECIALIDAD EN PEDIATRIA  
CARTAGENA DE INDIAS D.T. Y C., COLOMBIA  
2013**

**Nota de aceptación**

---

---

---

---

---

**Nombre y firma del  
Presidente del jurado**

---

**Nombre y firma del Jurado**

---

**Nombre y firma del Jurado**

---

**ENOVALDO HERRERA GALVIS**

Médico. Especialista en Pediatría. Jefe del Departamento de pediatría.  
Facultad de Medicina. Universidad de Cartagena. Colombia

Cartagena de Indias D. T. y C., 10 de Septiembre de 2013

Cartagena de Indias D. T. y C., 10 de Septiembre de 2013

**Doctora:**

**RITA SIERRA MERLANO**

Jefe Departamento de Postgrado y Educación Continua  
Facultad de Medicina  
Universidad de Cartagena  
L. C.

Cordial saludo.

La presente tiene como fin el dar a conocer la nota cuantitativa del informe final del proyecto de investigación: **CARACTERIZACIÓN ETIOLÓGICA Y CLÍNICA DE LA COLESTASIS NEONATAL EN EL HOSPITAL INFANTIL NAPOLEON FRANCO PAREJA DE CARTAGENA DE 2010 A 2013**. Realizado por el estudiante de postgrado: **JORGE MENDOZA HERRERA**, del programa de: Especialización en Pediatría.

Calificación obtenida: \_\_\_\_\_.

Atentamente,

---

**RODRIGO DE VIVERO CAMACHO**

Médico. Gastroenterólogo Pediatra. Docente Departamento de Pediatría. Facultad de Medicina. Universidad de Cartagena. Hospital Infantil Napoleón Franco Pareja. Colombia.

---

**NELSON MUÑOZ ALVAREZ**

Médico. Especialista en Pediatría. Docente Departamento de Pediatría. Facultad de Medicina. Universidad de Cartagena. Colombia

---

**CARLOS MONERIZ PRETELL**

Químico Farmacéutico. Docente Investigador de Bioquímica PhD. Facultad de Medicina. Universidad de Cartagena. Colombia

Cartagena de Indias D. T. y C., 10 de Septiembre de 2013

**Doctor:**

**ALVARO MONTERROSA CASTRO**

Jefe Departamento de Investigaciones

Facultad de Medicina

Universidad de Cartagena

L. C.

Cordial saludo.

Por medio de la presente, autorizo que nuestro trabajo de investigación titulado: **CARACTERIZACIÓN ETIOLÓGICA Y CLÍNICA DE LA COLESTASIS NEONATAL EN EL HOSPITAL INFANTIL NAPOLEON FRANCO PAREJA DE CARTAGENA DE 2010 A 2013**, realizado por JORGE JOSE MENDOZA HERRERA, bajo la asesoría de los Doctores. RODRIGO DE VIVERO CAMACHO, NELSON MUÑOZ ALVARES Y CARLOS MONERIZ PRETELL, sea digitalizado y colocado en la web en formato PDF, para la consulta de toda la comunidad científica. Lo anterior es exigencia de la rectoría de la Universidad de Cartagena según circular 021 de la vicerrectoría académica de la Universidad de Cartagena del 28 de agosto del 2012.

Atentamente,

---

**JORGE JOSE MENDOZA HERRERA**

Especialización en Pediatría

C.C. 73.578.775 de Cartagena

---

**RODRIGO DE VIVERO CAMACHO**

Médico. Gastroenterólogo Pediatra. Docente Departamento de Pediatría. Facultad de Medicina. Universidad de Cartagena. Hospital Infantil Napoleón Franco Pareja. Colombia.

---

**NELSON MUÑOZ ALVAREZ**

Médico. Especialista en Pediatría. Docente Departamento de Pediatría. Facultad de Medicina. Universidad de Cartagena. Colombia

---

**CARLOS MONERIZ PRETELL**

Químico Farmacéutico. Docente Investigador de Bioquímica PhD. Facultad de Medicina. Universidad de Cartagena. Colombia

Cartagena de Indias D. T. y C., 10 de Septiembre de 2013

**Doctor:**

**ALVARO MONTERROSA CASTRO**

Jefe Departamento de Investigaciones

Facultad de Medicina

Universidad de Cartagena

L. C.

Cordial saludo.

A través de la presente cedemos los derechos de propiedad intelectual del trabajo de investigación de nuestra autoría titulado: **CARACTERIZACIÓN ETIOLÓGICA Y CLÍNICA DE LA COLESTASIS NEONATAL EN EL HOSPITAL INFANTIL NAPOLEON FRANCO PAREJA DE CARTAGENA DE 2010 A 2013**, bajo la asesoría de los Doctores. RODRIGO DE VIVERO CAMACHO, NELSON MUÑOZ ALVARES Y CARLOS MONERIZ PRETELL, a la Universidad de Cartagena para la consulta y préstamos a la biblioteca únicamente con fines académicos y/o investigativos descartándose cualquier fin comercial, permitiendo de esta manera su acceso al público. Esto exonera a la Universidad por cualquier reclamo de tercero que invoque autoría de la obra. Lo anterior es exigencia de la rectoría de la Universidad de Cartagena circular 021 de la vicerrectoría académica de la Universidad de Cartagena del 28 de agosto del 2012:

Hago énfasis de que conservamos el derecho como autores de registrar nuestra investigación como obra inédita y la facultad de poder publicarlo en cualquier otro medio.

Atentamente,

---

**JORGE JOSE MENDOZA HERRERA**

Especialización en Pediatría

C.C. 73.578.775 de Cartagena

---

**RODRIGO DE VIVERO CAMACHO**

Médico. Gastroenterólogo Pediatra. Docente Departamento de Pediatría. Facultad de Medicina. Universidad de Cartagena. Hospital Infantil Napoleón Franco Pareja. Colombia.

---

**NELSON MUÑOZ ALVAREZ**

Médico. Especialista en Pediatría. Docente Departamento de Pediatría. Facultad de Medicina. Universidad de Cartagena. Colombia

---

**CARLOS MONERIZ PRETELL**

Químico Farmacéutico. Docente Investigador de Bioquímica PhD. Facultad de Medicina. Universidad de Cartagena. Colombia

Cartagena de Indias D. T. y C., 09 de Agosto de 2013

**Doctor:**

**ALVARO MONTERROSA CASTRO**

Jefe Departamento de Investigaciones  
Facultad de Medicina  
Universidad de Cartagena  
L. C.

Cordial saludo.

Con el fin de optar por el título de: Especialista en Pediatría, he presentado a la Universidad de Cartagena el trabajo de grado titulado: **“CARACTERIZACIÓN ETIOLÓGICA Y CLÍNICA DE LA COLESTASIS NEONATAL EN EL HOSPITAL INFANTIL NAPOLEON FRANCO PAREJA DE CARTAGENA DE 2010 A 2013.**

Por medio de este escrito autorizo en forma gratuita y por tiempo indefinido a la Universidad de Cartagena para situar en la biblioteca un ejemplar del trabajo de grado, con el fin de que sea consultado por el público. Igualmente autorizo en forma gratuita y por tiempo indefinido a publicar en forma electrónica o divulgar por medio electrónico el texto del trabajo en formato PDF con el fin de que pueda ser consultado por el público. Toda persona que consulte ya sea en la biblioteca o en medio electrónico podrá copiar apartes del texto citando siempre la fuente, es decir el título y el autor del trabajo. Esta autorización no implica renuncia a la facultad que tengo de publicar total o parcialmente la obra. La Universidad no será responsable de ninguna reclamación que pudiera surgir de terceros que reclamen autoría del trabajo que presento.

Lo anterior es exigencia de la rectoría de la Universidad de Cartagena según circular 021 de la vicerrectoría académica de la Universidad de Cartagena del 28 de agosto del 2012.

Atentamente,

---

**JORGE JOSE MENDOZA HERRERA**

Especialización en Pediatría  
C.C. 73.578.775 de Cartagena

---

**RODRIGO DE VIVERO CAMACHO**

Médico. Gastroenterólogo Pediatra. Docente Departamento de Pediatría. Facultad de Medicina. Universidad de Cartagena. Hospital Infantil Napoleón Franco Pareja. Colombia.

---

**NELSON MUÑOZ ALVAREZ**

Médico. Especialista en Pediatría. Docente Departamento de Pediatría. Facultad de Medicina. Universidad de Cartagena. Colombia

---

**CARLOS MONERIZ PRETELL**

Químico Farmacéutico. Docente Investigador de Bioquímica PhD. Facultad de Medicina. Universidad de Cartagena. Colombia

Cartagena de Indias D. T. y C., 09 de Agosto de 2013

**Señores**

**REVISTA CIENCIAS BIOMEDICAS**

Departamento de Investigaciones

Facultad de Medicina

Universidad de Cartagena

Estimados señores:

Es mi deseo que el informe final del trabajo de grado: **CARACTERIZACIÓN ETIOLÓGICA Y CLÍNICA DE LA COLESTASIS NEONATAL EN EL HOSPITAL INFANTIL NAPOLEON FRANCO PAREJA DE CARTAGENA DE 2010 A 2013**, que he realizado en conjunto con mis asesores y del cual los abajo firmantes somos autores:

- SI, sea considerado, evaluado editorialmente y revisado por pares y publicado en la REVISTA CIENCIAS BIOMEDICAS, órgano de información científica de la Facultad de Medicina de la Universidad de Cartagena.
- NO, sea considerado, evaluado editorialmente y revisado por pares y publicado en la REVISTA CIENCIAS BIOMEDICAS, órgano de información científica de la Facultad de Medicina de la Universidad de Cartagena.

Atentamente,

---

**JORGE JOSE MENDOZA HERRERA**

Especialización en Pediatría

C.C. 73.578.775 de Cartagena

---

**RODRIGO DE VICERO CAMACHO**

Médico. Gastroenterólogo Pediatra. Docente Departamento de Pediatría. Facultad de Medicina. Universidad de Cartagena. Hospital Infantil Napoleón Franco Pareja. Colombia.

---

**NELSON MUÑOZ ALVAREZ**

Médico. Especialista en Pediatría. Docente Departamento de Pediatría. Facultad de Medicina. Universidad de Cartagena. Colombia

---

**CARLOS MONERIZ PRETELL**

Químico Farmacéutico. Docente Investigador de Bioquímica PhD. Facultad de Medicina. Universidad de Cartagena. Colombia

**CARACTERIZACIÓN ETIOLÓGICA Y CLÍNICA DE LA COLESTASIS  
NEONATAL EN EL HOSPITAL INFANTIL NAPOLEON FRANCO PAREJA DE  
CARTAGENA DE 2010 A 2013**

**ETIOLOGICAL AND CLINICAL CHARACTERIZATION OF NEONATAL  
CHOLESTASIS AT HOSPITAL INFANTIL NAPOLEON FRANCO PAREJA  
CARTAGENA 2010 TO 2013**

Mendoza Herrera Jorge José (1)  
De Vivero Camacho Rodrigo (2)  
Muñoz Álvarez Nelson (3)  
Carlos Moneriz Pretell (4)

- (1) Médico. Estudiante de Postgrado. Pediatría. Facultad de Medicina. Universidad de Cartagena. Colombia.
- (2) Médico. Gastroenterólogo Pediatra. Docente Departamento de Pediatría. Facultad de Medicina. Universidad de Cartagena. Hospital Infantil Napoleón Franco Pareja. Colombia.
- (3) Médico. Especialista en Pediatría. Docente Departamento de Pediatría. Facultad de Medicina. Universidad de Cartagena. Colombia.
- (4) Químico Farmacéutico. Docente Investigador de Bioquímica PhD. Facultad de Medicina. Universidad de Cartagena (Colombia)

## **RESUMEN**

**Introducción:** La colestasis es una alteración en el flujo biliar que se presenta por la disminución o cese de excreción biliar, debido a una obstrucción de flujo a través del árbol biliar intra o extrahepático. Se define analíticamente por elevación de ácidos biliares séricos y de bilirrubina directa (> 2 mg/dl). En la actualidad en Colombia son pocos los estudios sobre esta patología.

**Objetivo:** Caracterizar etiológica y clínicamente los pacientes con diagnóstico de colestasis entre 0 y 3 meses de edad en el Hospital Infantil Napoleón Franco Pareja de Cartagena entre 2010 y 2013.

**Material y Métodos:** Estudio de tipo descriptivo transversal. Se seleccionaron pacientes entre 0 y 3 meses de edad con bilirrubina directa > 2 mg/dl, que se internaron en la sala de hospitalización general del Hospital Infantil Napoleón Franco Pareja y en la UCI Doña Pilar. Los datos fueron recogidos por medio de entrevistas y elaboración de historias clínicas y paraclínicas, durante el periodo comprendido entre enero de 2010 y abril de 2013. Esta información fue registrada en una base de datos en Excel y procesada en el paquete estadístico SigmaPlot 11.0 para su tabulación.

**Resultados:** Se evidenció que según el género el 52,4% fueron de sexo masculino y 47,6% de sexo femenino. La edad gestacional predominante fue a término en un 76,2%, sin antecedentes perinatales el 57,1% y la edad de hallazgos clínicos fue en

los primeros 30 días de nacido en un 71% de los pacientes; 4 pacientes fueron remitidos a centros para trasplante hepático. La etiología más frecuente fue de tipo infeccioso en 13 de los pacientes estudiados y etiologías relacionadas con atresias en 4 pacientes.

**Conclusiones:** La causa más frecuente de colestasis neonatal en nuestro estudio resultó estar asociado a etiologías infecciosas. Tener en cuenta siempre el diagnóstico temprano de atresia de vías biliares y que a pesar de ser menos frecuentes su manejo es más complejo.

**PALABRAS CLAVES:**

colestasis neonatal, bilirrubinas, atresia de vías biliares, ictericia neonatal, sepsis neonatal.

**SUMMARY**

**Introduction:** Cholestasis is an alteration in bile flow, which is presented for the reduction or cessation of biliary excretion, due to obstruction of the bile ducts intrahepatic or extrahepatic, which is defined analytically by elevated serum bile acids and direct bilirubin (> 2 mg / dl). Currently in Colombia are few case studies on this topic.

**Objective:** etiological and clinically characterize of patients diagnosed with cholestasis between 0 and 3 months old at Hospital Infantil Napoleon Franco Pareja de Cartagena between 2010 and 2013.

**Material and Methods:** Transversal descriptive study. Patients were selected between 0 and 3 months of age with direct bilirubin > 2 mg / dl, which went into the Hospital Infantil Napoleon Franco Pareja de Cartagena and ICU Pilar. Data were collected through interviews and preparation of medical records and laboratory during the period between January 2010 and April 2013. This information was recorded in a database in Excel and processed in Sigma Plot 11.0 statistical software for tabulation.

**Results:** by gender showed that 52.4% were male and 47.6% (female, predominant gestational age was normal birth weight in 76.2% without perinatal 57.1% and clinical findings was in the first 30 days of life in 71% of patients and 4 patients were referred for transplantation. The most frequent type was Infeccioso in 13 of the patients studied and related etiologies atresia in 4 patients

**Conclusions:** The most common cause of the study was found to be associated with infection.

**KEY WORDS:**

neonatal cholestasis, bilirubin, biliary atresia, neonatal jaundice, neonatal sepsis.

## INTRODUCCION

La colestasis es un síndrome de disfunción hepática con alteraciones en el flujo biliar, definido analíticamente por elevación de ácidos biliares séricos y de bilirrubina directa ( $> 2 \text{ mg/dl}$ ) (1). Se produce por una obstrucción de flujo a través del árbol biliar intra o extrahepático, que ocasiona un acumulo de sustancias que se excretan normalmente en la bilis, suele presentarse con ictericia prolongada, orina oscura, heces pálidas (figura 1), hepatomegalia y prurito dentro de las primeras 4 semanas de vida(2, 3). El termino colestasis neonatal involucra el periodo del recién nacido hasta los 3 meses de edad (1, 4).

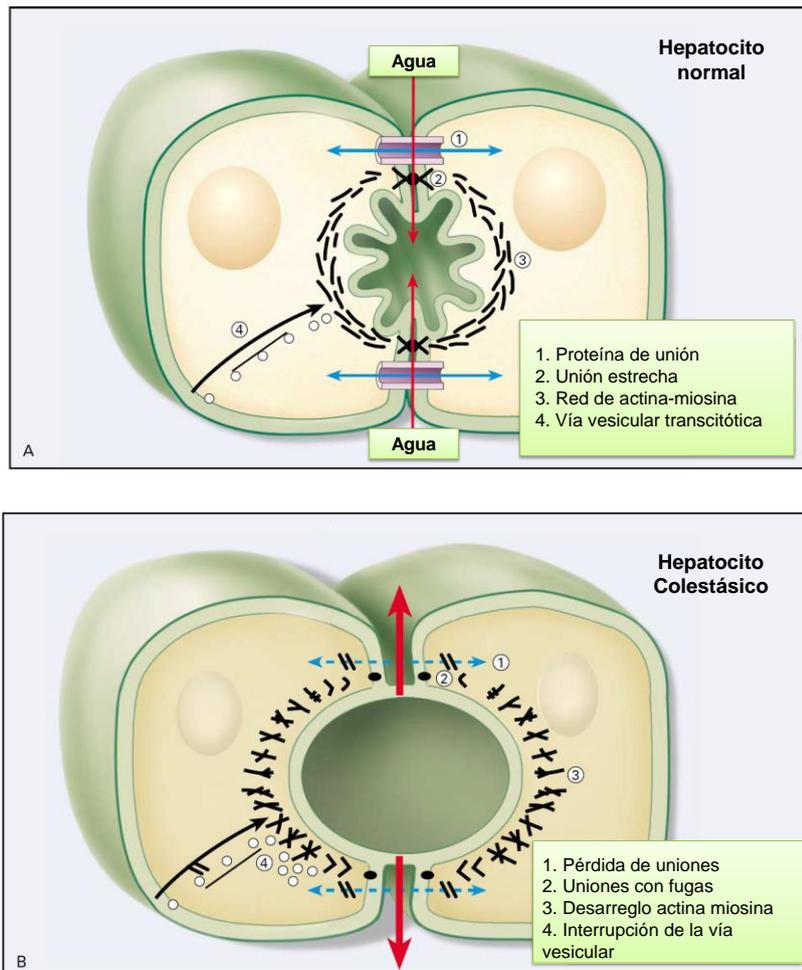


**Figura 1. Heces pálidas en la colestasis neonatal.** Heces de un bebé con colestasis neonatal (blanco) y un bebé sano (amarillo). Tomado y adaptado de Samyn et. al (2).

Los ácidos biliares son tóxicos para las membranas y deben ser transportados de forma protegida, lo que se logra mediante la acción de diversas proteínas y transporte vesicular en el interior del hepatocito (figura 2)(5). En un hepatocito colestásico se altera la funcionalidad de las proteínas transportadoras y se afecta el transporte vesicular por desorganización de los microtúbulos de la célula, ocasionando acumulación de los componentes biliares(6, 7).

Este síndrome o alteración clínica se presenta en 1 de cada 2.500 hasta 1 de cada 5.000 o se puede decir que ocurre entre el 0,04% a 0,2% de los nacidos vivos(8). Sin embargo, esta tasa por individuo puede variar según raza y sexo, por ejemplo: la incidencia en Europa es de 1 de cada 18.000 nacidos vivos (1, 9, 10).

La incidencia de la colestasis neonatal a nivel mundial es baja, lo cual hace que se subestime la patología, por otra parte cabe resaltar que la etiología de dicha alteración es multifactorial por lo que pueden estar involucrados factores genéticos, ambientales y hormonales(11, 12). Con base en lo anterior, es importante que todos los neonatos que presenten síntomas como ictericia prolongada sean estudiados y mediante un diagnóstico acertado y tratamiento exitoso se pueda garantizar su supervivencia.



**Figura 2. Transporte biliar en el hepatocito.** A. hepatocito normal y B. Hepatocito con Colestasis neonatal. Tomado y adaptado de Trauner et al. (6).

Por otra parte, el hígado de los neonatos es inmaduro(13) y presenta una desventaja frente a niños con más edad, ya que poseen menos volumen de ácidos biliares y la expresión de los transportadores hepatobiliares están disminuidos(14). Por tanto, esta condición predispone al recién nacido a hemorragias, encefalopatías, déficit de vitaminas D, k, E, aparición de ictericia entre otros (4). Sin embargo, se debe aclarar que para el recién nacido que presenta una edad gestacional a término, la ictericia es un proceso fisiológico(15). La ictericia fisiológica del neonato es un proceso benigno auto limitado y se estima que se presenta en un 40 a 60% de los nacidos a término y en 80% a prétermino (1, 4). Es importante enfatizar, que deben estudiarse con detalle, aquellos neonatos donde la ictericia es prolongada.

En un estudio descriptivo de corte transversal, realizado por Álvarez et al (9), donde se evaluaron 76 recién nacidos, se evidenció que la colestasis predomina en recién nacidos de género masculino y en un tiempo de gestación a término, sin contar con antecedentes perinatales. Sin embargo, concluyen que las causas de la colestasis pueden ser de diferentes fuentes.

Como bien se ha descrito, la colestasis neonatal es un síndrome con etiología multifactorial dentro de las cuales se pueden relacionar la hepatitis neonatal, la

obstrucción biliar, los síndromes colestásicos genéticos y enfermedades metabólicas, para lo cual se requiere determinar tempranamente mediante diagnóstico especializado que apoye los tratamientos adecuados y tempranos con el fin de evitar complicaciones a futuro(16-18).Algunos autores afirman que no siempre es posible identificar las causas de la colestasis, siendo necesario y urgente para poder tratar al paciente (19). La atresia de la vía biliar y la hepatitis neonatal comprenden del 55% al 65% de todos los casos de colestasis neonatal (1, 4).En cuanto al tratamiento, puede ser médico o quirúrgico dependiendo del caso y algunas veces trasplante hepático, que es la terapia estandarizada para la insuficiencia hepática aguda y crónica, más de 50% de los trasplantes se deben a enfermedades colestásicas (20).

La colestasis neonatal es un problema a nivel mundial, con una mortalidad, estimada en un 15 -50% o en algunos casos llegan a un 100%. Se encuentra asociada a factores perinatales que en un momento determinado pueden ayudar a hacer un diagnóstico adecuado, lo que llevaría a un manejo óptimo que se reflejaría en la disminución de consecuencias graves como sepsis, falla hepática y finalmente la muerte, aumentando los costos en servicios de salud por la mayor estancia hospitalaria y deterioro de calidad de vida del paciente (8, 21).

De acuerdo a lo anterior, el propósito del presente artículo es identificar las principales características etiológicas y clínicas de los pacientes con colestasis neonatal en el Hospital Infantil Napoleón Franco Pareja en el periodo comprendido entre enero de 2010 a marzo del año 2013, lo cual permitiría establecer en nuestro medio cuáles son las principales causas de colestasis neonatal y realizar el manejo adecuado, determinar la relación riesgo–beneficio del procedimiento quirúrgico en los casos indicados, ya que el manejo médico y quirúrgico constituyen la piedra angular de la colestasis neonatal.

Según cifras presentadas por el Departamento Administrativo Distrital de Salud-DADIS, en Cartagena se presenta una tasa de 24,44 nacimientos por cada 1.000 habitantes, de los cuales podríamos afirmar que al aplicar la tasa de incidencia encontrada en la literatura sobre esta población, es probable que entre 8 a 10 nacidos vivos por año pudieran sufrir alteraciones biliares. Debido a lo anterior, el presente estudio puede probar o afirmar esta incidencia en la población de recién nacidos de la ciudad y por tanto estudiar los procedimientos y diagnósticos, para determinar y controlar enfermedades que desde temprana edad podrían ser tratadas y curadas. Es importante resaltar, que en el territorio colombiano son pocos los estudios relacionados para detectar dicha enfermedad y por tanto esta investigación conllevaría a proponer nuevo conocimiento, determinar elementos de apoyo en el diagnóstico más preciso y mejoramiento de la atención neonatal.

## **MATERIALES Y METODOS**

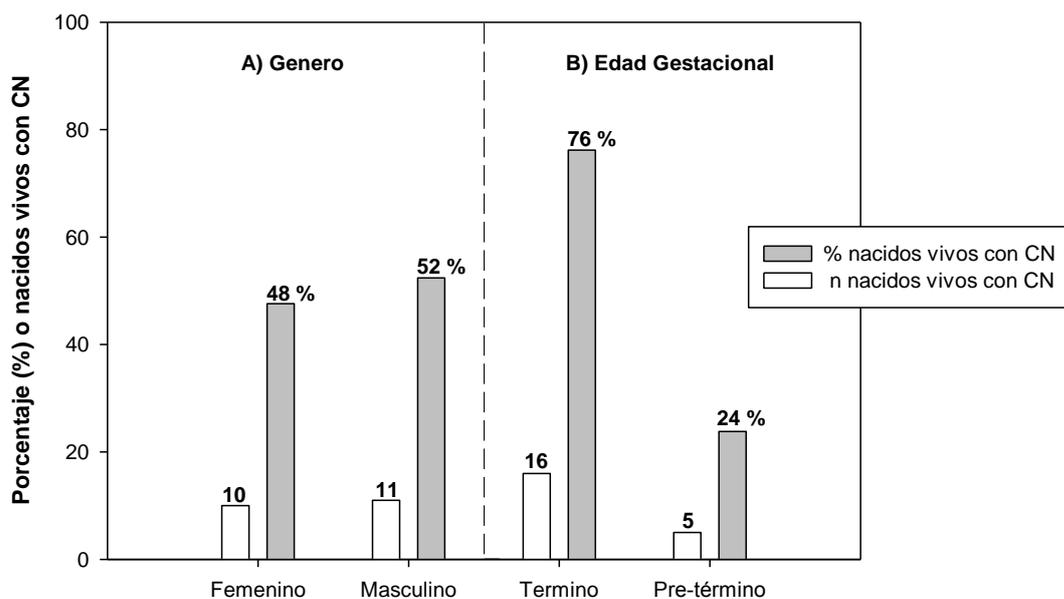
Se llevó a cabo un estudio de tipo descriptivo de corte transversal en el Hospital Infantil Napoleón Franco de la ciudad de Cartagena de Indias, donde se seleccionaron a conveniencia veintiún (21) pacientes, entre los 0 y 3 meses de edad con bilirrubina directa  $>2$  mg/dl, que fueron internados en las salas de hospitalización general del Hospital Infantil Napoleón Franco Pareja y en la UCI Doña Pilar. Los datos fueron recogidos durante el periodo comprendido entre enero

de 2010 y abril de 2013, a partir de la realización de entrevistas a los familiares responsables de los pacientes, al personal médico responsable de su cuidado y la revisión de historias clínicas. Los parámetros que se evaluaron fueron: edad, sexo, manifestaciones clínicas, resultados de laboratorios como bilirrubinas totales, bilirrubina directa, imagenología y etiología. Esta información fue registrada en un formato especial de registro e ingresada en una base de datos en Excel. Las variables cualitativas y cuantitativas se analizaron utilizando el paquete estadístico SigmaPlot v 11.0. Para las comparaciones entre grupos etiológicos, se utilizó el test U de Mann Whitney y el test de Fisher. Se consideró significativo un valor de  $p < 0.05$ . Este estudio se clasificó en la categoría de investigación sin riesgo, según el artículo 11 de la resolución del Ministerio de Salud No. 008430 de 1993 (18). El manejo de los datos obtenidos de las historias clínicas se realizó bajo estricta reserva y confidencialidad según lo dispuesto en la ley 23 de 1981 del Congreso de Colombia y la resolución 1995 de 1999 del Ministerio de Salud. Este trabajo contó con el aval del Comité de Ética, del Hospital Infantil Napoleón Franco Pareja.

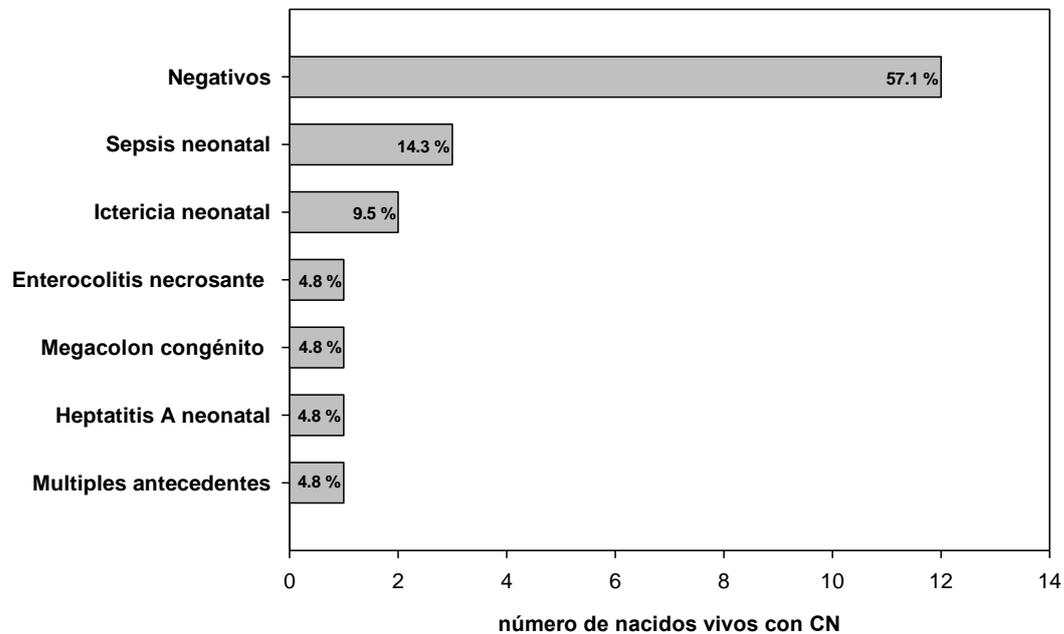
## RESULTADOS

El grupo de estudio estuvo integrado por 21 pacientes, de los cuales el 52 % fueron de género masculino, mientras que el 48 % de sexo femenino. La edad gestacional más frecuente fue a término con un 76%, mientras que los pacientes pre-término correspondieron a un 24 %.

Se observó en el estudio, que el 57.1% de los pacientes no presentaron antecedentes perinatales de ningún tipo y un 14.3 % presentaron antecedentes de sepsis neonatal (4 pacientes) (figura 4). Un paciente presentó sepsis neonatal temprana (< de 3 días); dos pacientes presentaron sepsis neonatal asociado a nutrición parenteral y un paciente con sepsis neonatal estuvo asociado con atresia intestinal y ano imperforado.

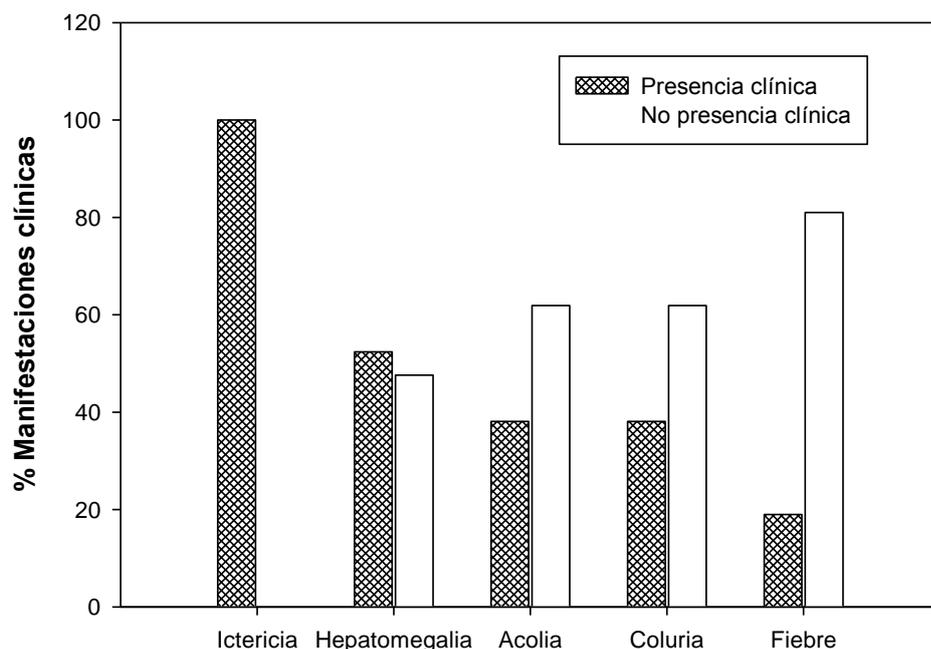


**Figura 3. Distribución por género y edad gestacional de los nacidos vivos con Colestasis Neonatal en el Hospital Infantil Napoleón Franco Pareja 2010-2013.** CN = colestasis neonatal. % (porcentaje). n (número de nacidos con colestasis neonatal)

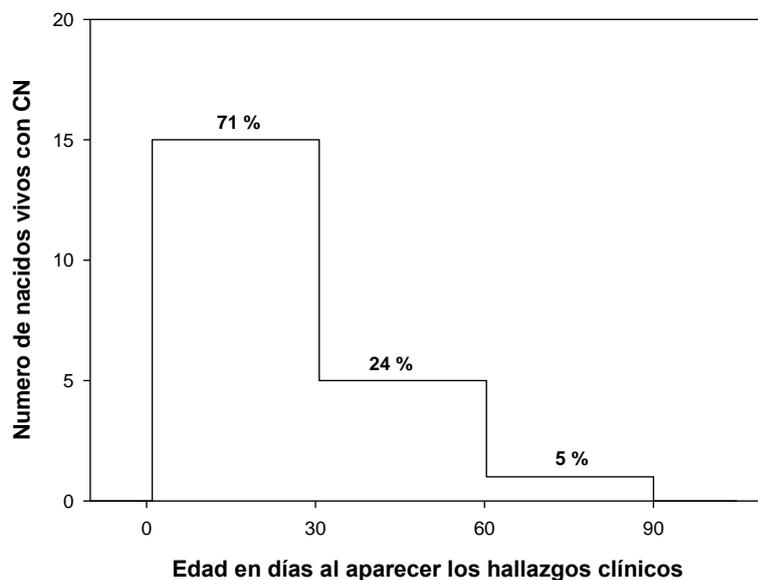


**Figura 4. Antecedentes perinatales de los nacidos vivos con Colestasis Neonatal en el Hospital Infantil Napoleón Franco Pareja 2010-2013.**

En lo referente a la presencia de síntomas clínicos, en la muestra estudiada, se observó lo siguiente: el hallazgo clínico más frecuente fue la presencia de ictericia, la cual estuvo presente en el 100% de los pacientes; la hepatomegalia estuvo presente en 11 de los 21 pacientes. En cuanto a la presencia de acolia y coluria, se presentó en 8 pacientes y un 19 % presentó fiebre (figura 5).

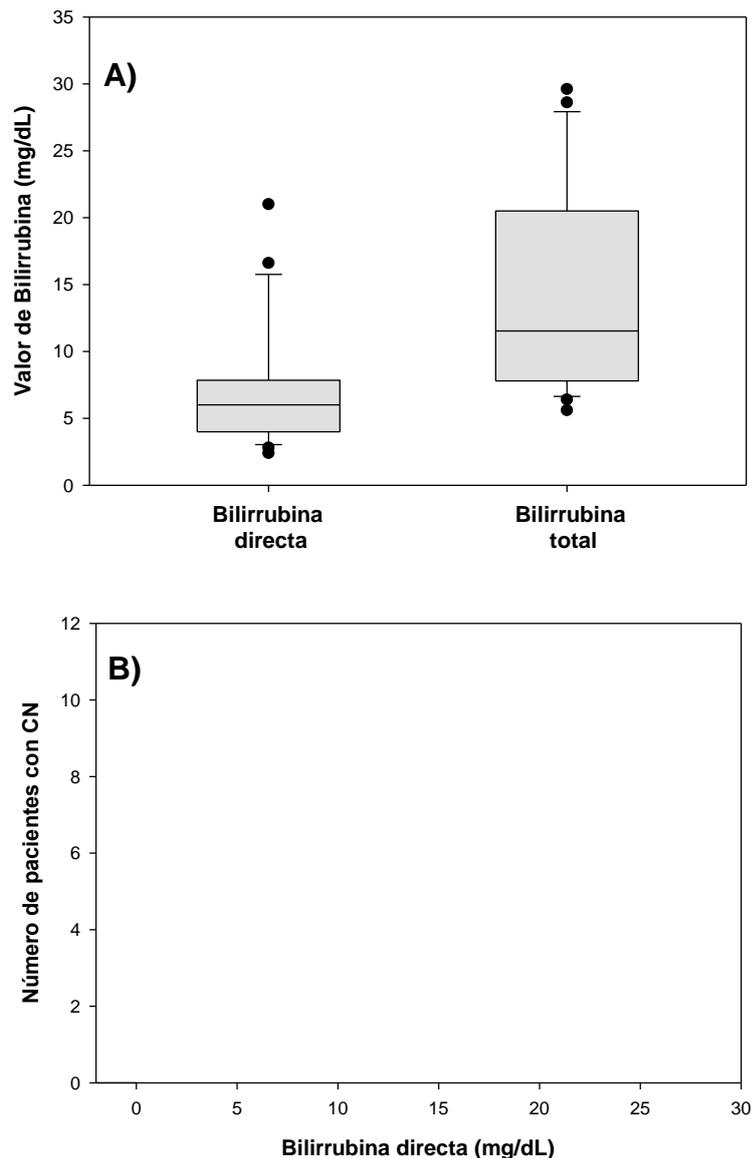


**Figura 5. Presencia de síntomas en los nacidos vivos con Colestasis Neonatal en el Hospital Infantil Napoleón Franco Pareja 2010-2013.**



**Figura 6. Histograma de frecuencias de la edad de aparición de los hallazgos clínicos en pacientes con Colestasis Neonatal en el Hospital Infantil Napoleón Franco Pareja 2010-2013.**

En cuanto a los hallazgos clínicos se presentaron con más frecuencia al mes de vida en un 71 %, siguió en frecuencia a los 2 meses de edad, y en menor proporción a los 3 meses de edad (figura 6). El promedio de edad al momento de la aparición clínica fue de  $33.6 \pm 24$  días.

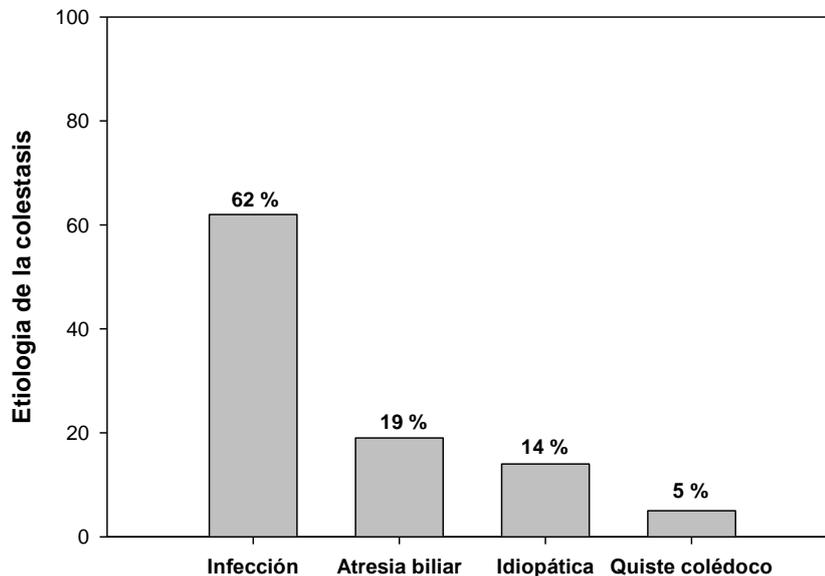


**Figura 7. Bilirubinas de pacientes con colestasis neonatal en el Hospital Infantil Napoleón Franco Pareja 2010-2013. A) Perfil de bilirubinas directa y total. B) Histograma de frecuencias de los valores de bilirrubina directa.**

Por otra parte, en lo relacionado con los niveles de bilirrubina más frecuentemente observados fueron alrededor de 4 mg/dl y con un rango de valores entre 5-10 mg/dL, además solo 2 pacientes presentaron valores de 7.2 mg/dl y un sólo paciente presentó un valor de 21 mg/dL. (Figura 7). El promedio de bilirrubina directa de todos los pacientes fue de  $7.2 \pm 4.6$  mg/dL.

Con respecto a la etiología, se encontraron 13 pacientes asociados a causa infecciosa, 4 del total de nacidos vivos estudiados presentaron atresia en vías biliares, 3 pacientes con causa idiopática y sólo 1 paciente presentó un quiste en el colédoco (figura 8). Cabe resaltar, que el nivel de bilirrubina directa de 21 mg/dl más alto, estuvo asociado a infección neonatal y no a atresia de vías biliares.

También se observó, que dentro de las principales causas infecciosas se encuentran 8 pacientes asociados a sepsis neonatal (62%), 4 pacientes positivos para infección con citomegalovirus(31%) y otro paciente con toxoplasmosis (8%).



**Figura 8. Distribución por Etiologías de los nacidos vivos con presencia de Colestasis Neonatal en el Hospital Infantil Napoleón Franco Pareja 2010-2013.**

De acuerdo a los resultados arrojados en el análisis estadístico, cabe resaltar que los casos de algunos recién nacidos con presencia de bilirrubina de 4 mg/dl, presentaron acolia y coluria, plaquetas disminuidas, fosfatasa alcalina aumentada, ALT/GPT aumentada y AST/GOT aumentada.

Los recién nacidos que fueron remitidos a trasplantes, se caracterizaron por la edad gestacional a término, presentar antecedentes perinatales, acolia, coluria, presentaron diferentes momentos de edad de hallazgo, con un AST/GOT aumentada, ALT/GPT aumentada, bilirrubinas directas desde 4 a 16.6 mg/dL.

Al comparar las características de la colestasis neonatal entre los grupos etiológicos: infección y atresia biliar se encontró lo siguiente: 4 pacientes (31%) dentro del grupo asociado a causa infecciosa presentaron prematuridad a diferencia del grupo de atresias donde ningún paciente presentó esta característica; sin embargo la proporción de las observaciones en estas 2 categorías no resultaron ser significativamente diferentes de lo que se esperaba ( $p > 0.05$ ) (tabla 1). Inferencias estadísticas similares, se encontraron con las características de: cesárea, coluria y fiebre. Lo que significa que aunque en este estudio la mayoría de los pacientes dentro del grupo de atresias no presentan prematuridad, coluria y fiebre, no se puede afirmar con certeza de que estas características son exclusivas del grupo de causa infecciosa.

En el caso de la hepatomegalia, esplenomegalia y acolia, todos los pacientes (100%) del grupo de atresias presentaron estas características clínicas. Sin embargo sólo la esplenomegalia y la acolia presentaron diferencias significativas en comparación con el grupo de causa asociada a infección ( $p < 0.05$ ). Los valores de

bilirrubina directa y edad de aparición de la colestasis neonatal no presentaron diferencias significativas. Por último, es de resaltar que el 75% de los pacientes del grupo de atresias se remitieron a trasplantes frente a un 8% del grupo de causa infecciosa ( $p < 0.05$ ) (tabla 1).

**Tabla 1. Características de la colestasis neonatal por grupos etiológicos en el Hospital Infantil Napoleón Franco Pareja 2010-2013.**

	<b>Infección (%)</b>	<b>Atresia (%)</b>	<b>valor p*</b>
<b>Prematuridad</b>	4/13 (31%)	0/4 (0%)	0.519 <sup>a</sup>
<b>Cesárea</b>	6/13 (46%)	3/4 (75%)	0.576 <sup>a</sup>
<b>Hepatomegalia</b>	5/13 (38%)	4/4 (100%)	0.082 <sup>a</sup>
<b>Esplenomegalia</b>	2/13 (15%)	4/4 (100%)	0.006 <sup>a</sup>
<b>Acolia</b>	2/13 (15%)	4/4 (100%)	0.006 <sup>a</sup>
<b>Coluria</b>	4/13 (31%)	3/4 (75%)	0.250 <sup>a</sup>
<b>Fiebre</b>	4/13 (31%)	0/4 (0%)	0.519 <sup>a</sup>
<b>Edad de CN (días)</b>	29	32	0.765 <sup>b</sup>
<b>BD (mg/dL)</b>	8.8	4.8	0.079 <sup>b</sup>
<b>Trasplante</b>	1/13 (8%)	3/4 (75%)	0.022 <sup>a</sup>

<sup>a</sup> test de Fishers

<sup>b</sup> test de Mann-Whitney

\*Los valores significativos se determinaron usando un  $p < 0,05$

BD = bilirrubina directa

CN = colestasis neonatal

## **DISCUSION**

A nivel mundial la incidencia de la colestasis puede variar entre el 7 al 57%, aunque varía según la raza y el género(22). En nuestro estudio se observó que el género masculino predominó sobre el femenino, similar a un estudio realizado en el hospital pediátrico William Soler de Cuba donde el género masculino fue el 59,2% del total de la población estudiada(9).

Así mismo la edad gestacional predominante fue a término en 76,2% de los pacientes, por otra parte los antecedentes perinatales fueron negativos en la mayoría de los casos, sin embargo aquellos que evidenciaron antecedente desarrollaron síntomas y diagnósticos que incluso conllevaron a remisión de trasplante.

Por otro lado, en un estudio retrospectivo realizado por Jacquemin et al. (23), se encontró también predominancia de género masculino en los pacientes con colestasis neonatal al igual que el presente estudio.

Los resultados obtenidos de este estudio demuestran la fuerte asociación que tienen algunas fuentes etiológicas con la patología, como es la presencia de sepsis neonatal, así como también las atresias biliares. Estos resultados evidencian diferencias etiológicas con respecto a otros estudios realizados en otras zonas del mundo. Por ejemplo, un estudio realizado por Méndez et al. (24) en Montevideo, se evidenció que las principales etiologías encontradas fueron la hepatitis (16 pacientes) y la atresia (13 pacientes).

Otros autores afirman, que las causas de colestasis por infecciones están asociadas a citomegalovirus, toxoplasmosis, rubeola, sífilis, herpes, sepsis bacteriana, entre otras (25, 26), esta información coincide con el resultado del presente estudio.

Las infecciones congénitas suelen compartir similitudes clínicas, como agrandamiento del hígado y el bazo, ictericia, neumonitis y una tendencia a la prematuridad o el crecimiento intrauterino deficiente (26). La presentación clínica con insuficiencia hepática neonatal es posible con cualquiera de estos agentes; pero aunque se reporta que es más común con la infección por herpes simple, en este estudio se evidenció una mayor frecuencia en la infección por citomegalovirus.

En esta investigación se encontraron 4 pacientes (19% del total) con Colestasis Neonatal y asociados a infección por citomegalovirus. La presencia del Citomegalovirus (CMV), es la causa más común de infección congénita, que afecta a 1-2% de los recién nacidos, la mayoría de los cuales son asintomáticos (26). Los hallazgos clínicos incluyen una erupción petequial, hepatoesplenomegalia e ictericia en el 60-80% (26). La infección por CMV puede causar insuficiencia de hígado neonatal, y aunque la literatura lo reporta como poco común, en este estudio se encontró una proporción alta de pacientes con colestasis neonatal y asociados a este tipo de infección.

En relación a la toxoplasmosis congénita, aunque se presentó en el 5% de los pacientes, otros 3 pacientes con otra causa de origen principal, arrojaron resultado positivo en la IgG para el toxoplasma. Estos resultados son una alerta para nuestro medio y coinciden con los casos reportados por otros investigadores (27, 28). Un estudio en Brasil, confirma que la toxoplasmosis en dicho país tiene una incidencia que varía de 2 a 20:10.000 nacidos, dicho estudio de caso presenta bilirrubina directa de 35,6mg/dl, concluyendo que la toxoplasmosis es una enfermedad de alta morbilidad que debe ser prevenida mediante tratamiento durante el periodo de vida (29).

Sin embargo, esto nos evidencia que opuesto a la literatura, la principal etiología o más frecuente en este estudio fue de carácter infeccioso. Resulta interesante saber que los resultados a diferencia de la literatura, en donde informa que las atresias de las vías biliares son las más frecuentes (17, 20, 30), en nuestra población se presentaron mayores casos de sepsis e infección por citomegalovirus en comparación con los casos de atresias biliares. Este hallazgo nos hace pensar que la coincidencia de este tipo de etiología infecciosa presentado en los casos de colestasis neonatal sea un factor importante que estudiar en nuestra población.

Un estudio realizado en Medellín (Colombia), coincide con el presente estudio de acuerdo a la presencia de manifestaciones clínicas de la ictericia como acolia y

coluria (31). Sin embargo la causa de colestasis neonatal más frecuente fue la atresia (18 niños) 28%(31), lo cual difiere de los resultados obtenidos en la presente investigación.

La atresia de vías biliares es la causa más frecuente de trasplante hepático pediátrico, datos que concuerdan con los encontrados en este estudio. Sin embargo pueden existir otras enfermedades hepáticas diferentes en su origen y evolución que requieren de este tratamiento(32). Hasta el 60 % de los pacientes con atresia de vías biliares pueden requerir un trasplante en los primeros 10 años de vida, e incluso, aquellos en los que la cirugía consigue restablecer el flujo biliar pueden precisar un trasplante en la segunda o tercera década(20).

En esta investigación se encontró un solo paciente con quiste en el colédoco. Esta alteración se refiere a un grupo de malformaciones congénitas en el sistema biliar. El más común es un tipo fusiforme, a veces en forma de salchicha, dilatación de las vías biliares extrahepáticas. Los quistes de colédoco se identifican cada vez más en el feto por ecografía prenatal y han sido encontrados en las 15-16 semanas de gestación(26). El diagnóstico debe ser confirmado inmediatamente después del nacimiento. La mayoría de estos niños tienen hiperbilirrubinemia conjugada, y la cirugía se debe realizar prontitud.

Finalmente, la evaluación diagnóstica del recién nacido con colestasis debe realizarse de un modo sistematizado, lógico y coste-efectivo. Un equipo coordinado integrado por clínicos, cirujanos, radiólogos, debe minimizar la realización de pruebas diagnósticas innecesarias y lograr un diagnóstico correcto en el período de tiempo más corto posible.

### **Conclusión**

Las características etiológicas de la colestasis no se encuentran precisas en la literatura, debido a que existe diversificación en cuanto a su clasificación etiológica. En algunas regiones la causa más frecuente puede ser la atresia de vías biliares y en otras zonas la causa infecciosa, como es el caso de este estudio. Tener en cuenta siempre el diagnóstico temprano de atresia de vías biliares y que a pesar de ser menos frecuentes su manejo es más complejo. Por lo tanto, los procesos diagnósticos para los neonatos deben comprender todos los estudios necesarios para así determinar la causa más prevalente y abordar el tratamiento de la manera más acertada, teniendo en cuenta el género, la raza y localización geográfica.

### **REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Frauca E, Muñoz G. Colestasis en el lactante. In: Protocolos de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición (AEP). 2º edición (España). Ergón S.A. ed; 2010. p. 177-87.
2. Samyn M, Mieli-Vergani G. Liver and biliary disease in infancy. *Medicine*. 2007;35(2):61-6.
3. Bellomo-Brandao MA, Porta G, Hessel G. Clinical and laboratory evaluation of 101 patients with intrahepatic neonatal cholestasis. *Arq Gastroenterol*. 2008 Apr-Jun;45(2):152-5.
4. Heller S. Colestasis neonatal. *MedUNAB*. 2005;8(1):S18-25.

5. Wagner M, Zollner G, Trauner M. New molecular insights into the mechanisms of cholestasis. *J Hepatol.* 2009 Sep;51(3):565-80.
6. Trauner M, Meier PJ, Boyer JL. Molecular pathogenesis of cholestasis. *N Engl J Med.* 1998 Oct 22;339(17):1217-27.
7. McKiernan PJ. Neonatal cholestasis. *Semin Neonatol.* 2002 Apr;7(2):153-65.
8. De Bruyne R, Van Biervliet S, Vande Velde S, Van Winckel M. Clinical practice: neonatal cholestasis. *Eur J Pediatr.* 2011 Mar;170(3):279-84.
9. Hondal Alvarez N, Silverio García C. Comportamiento de la colestasis del recién nacido y del lactante en el Hospital Pediátrico «William Soler». *Revista Cubana de Pediatría.* 2010;82:13-9.
10. Ciocca M, Alvarez F. [Transient neonatal cholestasis]. *Arch Argent Pediatr.* 2011 Apr;109(2):163-6.
11. Lorente S, Montoro MA. [Cholestasis of pregnancy]. *Gastroenterol Hepatol.* 2007 Nov;30(9):541-7.
12. Girard M, Lacaille F. Diagnosis of Neonatal Cholestasis. *Annales Nestlé (English ed).* 2008;66(3):109-20.
13. Balistreri WF, Heubi JE, Suchy FJ. Immaturity of the enterohepatic circulation in early life: factors predisposing to "physiologic" maldigestion and cholestasis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1983 May;2(2):346-54.
14. Hierro L, Jara P. [Childhood cholestasis and bile transporters]. *Gastroenterol Hepatol.* 2005 Aug-Sep;28(7):388-95.
15. Manzanares López-Manzanares J, Medina Benítez E. Colestasis en el recién nacido y lactante. Orientación diagnóstica. *An Pediatr.* 2003;58(02):162-7.
16. Balistreri WF. Neonatal cholestasis: lessons from the past, issues for the future. *Semin Liver Dis.* 1987 May;7(2):61-6.
17. Fischler B, Papadogiannakis N, Nemeth A. Aetiological factors in neonatal cholestasis. *Acta Paediatr.* 2001 Jan;90(1):88-92.
18. Venigalla S, Gourley GR. Neonatal cholestasis. *Semin Perinatol.* 2004 Oct;28(5):348-55.
19. Balistreri WF. Neonatal cholestasis. *J Pediatr.* 1985 Feb;106(2):171-84.
20. Donat Aliaga E, Polo Miquel B, Ribes-Koninckx C. Atresia de vías biliares. *An Pediatr (Barc).* 2003;79(02):168-73.
21. Moyer V, Freese DK, Whittington PF, Olson AD, Brewer F, Colletti RB, et al. Guideline for the evaluation of cholestatic jaundice in infants: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2004 Aug;39(2):115-28.
22. Suchy FJ. Neonatal cholestasis. *Pediatr Rev.* 2004 Nov;25(11):388-96.
23. Jacquemin E, Lykavieris P, Chaoui N, Hadchouel M, Bernard O. Transient neonatal cholestasis: origin and outcome. *J Pediatr.* 1998 Oct;133(4):563-7.
24. Méndez V, Burastero M, Cuadro MN, Casamayou L, Gutiérrez C, Montano A, et al. Colestasis neonatal: evolución de los pacientes diagnosticados entre 1983 y 2000 en dos servicios gastroenterológicos de referencia de Montevideo. *Archivos de Pediatría del Uruguay.* 2005;76:210-21.
25. Mowat AP, Davidson LL, Dick MC. Earlier identification of biliary atresia and hepatobiliary disease: selective screening in the third week of life. *Arch Dis Child.* 1995 Jan;72(1):90-2.
26. Roberts EA. Neonatal hepatitis syndrome. *Semin Neonatol.* 2003 Oct;8(5):357-74.

27. Glassman MS, Dellalzedah S, Beneck D, Seashore JH. Coincidence of congenital toxoplasmosis and biliary atresia in an infant. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1991 Oct;13(3):298-300.
28. Robino L, Machado K, Montano A. [Neonatal cholestasis due to congenital toxoplasmosis: Case report]. *Arch Argent Pediatr.* 2013 Aug;111(4):e105-8.
29. Tavares LA, Bittar D, Teixeira S. Relato de caso de colestase neonatal ocasionada por *Toxoplasma gondii*. *HU Revista, Juiz de Fora.* 2009;35(4):324-7.
30. Donat Aliaga E, Polo Miquel B, Vila Carbó JJ, Sanguesa Nebot C, García-Sala Viguer C, Hernández Martí M, et al. Atresia de vías biliares: estudio clínico retrospectivo. *An Pediatr (Barc).* 2004;79(02):323-9.
31. Sepúlveda M, Yepes N, Gutiérrez F. Hepatopatía crónica en niños. Justificación para un programa de transplante hepático infantil. 2002.
32. Rosenthal P, Podesta L, Sher L, Makowka L. Liver transplantation in children. *Am J Gastroenterol.* 1994 Apr;89(4):480-92.