



**Benemérita Universidad Autónoma de Puebla**

**Facultad de Medicina**

**Hospital General Zona Norte**

**Nombre de la Tesis**

**“Prevalencia de síndrome colestásico en recién nacidos en los primeros 30 días de vida en la unidad de cuidados intermedios neonatales del Hospital Zona Norte de Puebla”**

Tesis presentada para obtener el grado de Especialidad en

**Pediatría**

Presenta

**Dra. Alma Karina Reyes Salgado**

Director

**Dr. Eduardo Gracidas Sandoval**



H. Puebla de Z. Septiembre de 2019

Dedicatoria:

Dedico esta tesis a Dios y a mis padres. A Dios porque ha estado conmigo a cada paso que doy, cuidándome y dándome fortaleza para continuar, a mis padres Alma de Jesús Salgado Cruz y Carlos Reyes Mendoza , quienes a lo largo de mi vida han velado por mi bienestar y educación siendo mi apoyo en todo momento. Depositando su entera confianza en cada reto que se me presentaba sin dudar ni un solo momento en mi inteligencia y capacidad. Es por ellos que soy lo que soy ahora.

Gracias los amo con todo mi corazón.

### Agradecimientos:

Le agradezco a Dios por haberme dado la fortaleza para seguir adelante en aquellos momentos de debilidad. Le doy gracias a mis papas Carlos y Alma por apoyarme en todo momento, por los valores que me han inculcado, y por haberme dado la oportunidad de tener una excelente educación en el transcurso de mi vida. Sobre todo por ser un excelente ejemplo de vida a seguir. A mis hermanos Karla, Carlos, Marco por apoyarme en aquellos momentos de necesidad, por ser un gran ejemplo y apoyo a lo largo de mi carrera.

Profesores les agradezco por todo el apoyo brindado a lo largo de la carrera, por su tiempo, amistad y por los conocimientos que me transmitieron.

Gracias Dr. Eduardo Gracidas Sandoval por todo lo que me ha enseñado y sobre todo por la oportunidad brindada para el desarrollo de esta tesis.

## ÍNDICE

	<b>PÁGINA</b>
<b>1. RESUMEN</b>	1
<b>2. INTRODUCCIÓN</b>	2
<b>3. ANTECEDENTES</b>	3
3.1. ANTECEDENTES GENERALES	3
3.2. ANTECEDENTES ESPECÍFICOS	5
<b>4. JUSTIFICACIÓN</b>	19
<b>5. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b>	19
<b>6. HIPÓTESIS</b>	20
<b>7. OBJETIVOS</b>	21
7.1. OBJETIVO GENERAL	21
7.2. OBJETIVOS ESPECIFICOS	21
<b>8. MATERIAL Y MÉTODOS</b>	21
<b>9. RESULTADOS</b>	25
<b>10. DISCUSIÓN</b>	30
<b>11. CONCLUSIONES</b>	31
<b>12. BIBLIOGRAFÍA</b>	32
<b>13. ANEXOS</b>	34

## 1. RESUMEN

**Objetivo:** Determinar la prevalencia de síndrome colestásico en recién nacidos en sus primeros 30 días de vida en la Unidad de Cuidados Intermedios Neonatales del Hospital Zona Norte de Puebla (UCIREN).

**Material y métodos:** Estudio retrospectivo, transversal, observacional, homodémico. Se tomaron datos de 88 expedientes correspondientes al año 2016-2019 de UCIREN incluyendo a recién nacidos pretérmino-termino (34-40sdg), de ambos sexos, peso >1500gr, primeros 30 días de vida y se excluyeron recién nacidos dismórficos.

**Resultados:** De 128 pacientes ingresados en Unidad de cuidados intermedios neonatales durante los años 2016-2019 . Se tomaron 88 pacientes (68.7%) que cumplían al menos un criterio de inclusión: 52 mujeres (59%) y 36 hombres ( 41%) recién nacidos

Con los resultados de bilirrubinas séricas se obtuvieron que 10 de los pacientes cumplieron el criterio de  $BD > 2\text{mg/dl}$ . (11.36%), 2 pacientes con BT mayor al 20% de BD 6 pacientes (6.8%) con alteración de función hepática (AST, ALT, GGT). 5 pacientes con diagnóstico de sepsis (5.6%), 9 pacientes con nutrición parenteral (10.22%), 7 pacientes en ayuno prolongado (7.95%). Del porcentaje obtenido con criterios de síndrome colestásico solo el (4% )de los pacientes recibieron tratamiento médico. 0% de pacientes con colestasis secundaria a causas extrahepáticas.

**Conclusión:** Es importante la toma precoz de bilirrubinas séricas y pruebas de funcionamiento hepático con su respectivo seguimiento en todos los pacientes recién nacidos que muestran clínica característica y antecedentes de ayuno prolongado, sepsis neonatal, nutrición parenteral, ya que de esta forma disminuiríamos y detectaremos de forma oportuna síndrome colestásico en los primeros días de vida para la prevención de complicaciones a corto y largo plazo.

## 2. INTRODUCCION

La colestásis neonatal se define generalmente como hiperbilirrubinemia conjugada que ocurre en el período neonatal o poco después. La colestasis es el resultado de la disminución de la formación y / o excreción de bilis, que puede ser causada por varios trastornos. El término "colestasis neonatal" se usa a menudo para referirse a la enfermedad hepática colestásica que está presente al nacer y / o se desarrolla dentro de los primeros meses de vida, en lugar de referirse estrictamente al período neonatal (los primeros 28 días de vida). La ictericia colestática es una característica típica de presentación de la enfermedad hepática neonatal en lugar de una manifestación tardía, como se observa a menudo en el niño mayor o en el adulto. Esto se relaciona, en parte, con una inmadurez de la función excretora hepática, a veces denominada "colestasis fisiológica" del recién nacido.<sup>(1)</sup>

La colestasis del recién nacido (RN) es un síndrome clínico caracterizado por ictericia, acolia o hipocolia, y coluria, que evoluciona con alteración de la función hepática y elevación de la bilirrubina directa o conjugada ( $> 2$  mg/dL) o bien cuando la bilirrubina conjugada es  $>$  de 1mg/dl en presencia de una bilirrubina total  $< 5$ mg/dl, o más del 20% cuando la bilirrubina total es  $> 5$ mg/dl. Se habla de colestasis neonatal cuando ésta se presenta en los primeros 3 meses de la vida.<sup>(2)</sup>

Cualquier bebé con ictericia después de dos o tres semanas de vida debe ser evaluado para la colestasis neonatal. La hiperbilirrubinemia conjugada, las heces pálidas y la orina oscura son las características cardinales de la colestasis neonatal. Los bebés prematuros tienen colestasis multifactorial y necesitan un enfoque modificado para la evaluación de la colestasis.<sup>(3)</sup>

El diagnóstico diferencial de la colestasis es extenso, y un enfoque gradual basado en la historia inicial y el examen físico es útil para identificar rápidamente la etiología subyacente. El

reconocimiento temprano de la colestasis neonatal es esencial para garantizar un tratamiento oportuno y un pronóstico óptimo. Incluso cuando no hay un tratamiento específico disponible, los bebés con colestasis se benefician del tratamiento médico temprano y la optimización de la nutrición. Se necesitan estudios futuros para determinar el método más confiable y rentable de detección universal para la colestasis neonatal<sup>(4)</sup>

### **3. ANTECEDENTES**

#### **3.1 ANTECEDENTES GENERALES**

En el año 2016 se reporta que del 60% al 80% de los recién nacidos desarrollan ictericia y entre 1:2500 a 1:5000 nacidos vivos e México desarrollan colestasis<sup>(5)</sup>

La incidencia de colestasis oscila entre 7 y 57%, aunque la frecuencia de cada trastorno individual varía según raza y género. Las causas principales son: toxicidad por nutrición parenteral (NPT), hepatitis neonatal idiopática: 1/4 800-9 000; atresia de vías biliares extrahepáticas: 1/8 000-18 000; escasez de conductos biliares intrahepáticos: 1/70 000; déficit de 1-alfa-antitripsina con colestasis neonatal: 1/10 000-20 000; enfermedad de Byler: 1/50 000-100 000; y quiste de colédoco: 1/13 000-2 000 000.<sup>(6)</sup>

En Europa se observa colestasis neonatal en 1/5.000 RN. La causa más frecuente en niños con patología neonatal importante (prematuridad, etc.) sería la inmadurez hepática asociada a diferentes noxas (cardiopatía, infección, cirugía, nutrición parenteral, etc).<sup>(7)</sup>

En Estados Unidos se reporta incidencia de un neonato por cada 2 500 nacidos vivos, de cualquier etiología.<sup>(8)</sup>

En el año 2012 se atendieron a 8050 neonatos en el Hospital de la Mujer de la Secretaría de Salud del Gobierno Federal de México, de los cuales 322 (4%) pacientes fueron ingresados a la

unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN), 4 (1.2%) de ellos desarrollaron colestasis por causas infecciosas<sup>(9)</sup>

## ETIOLOGÍA

La colestasis puede ser a causa de un defecto en la formación de la bilis a nivel del hepatocito o por daño en la secreción y flujo de la bilis a nivel del ducto biliar. Las causas de la colestasis se clasifican en extra hepáticas e intrahepáticas (Tabla 1 y 2).<sup>(10)</sup>

La colestasis intrahepática representa casi el 50% de las causas de colestasis neonatal y comprende un grupo heterogéneo de enfermedades (infecciosas, tóxica, metabólica, hereditaria, congénita e idiopática).

Las causas exclusivamente extrahepáticas de la colestasis neonatal son raras (5%) y pueden diagnosticarse fácilmente por ecografía. Las deposiciones pueden ser permanente o transitoriamente acólicas.<sup>(11)</sup>

### Tabla 1

#### Etiología de síndrome colestasico (intrahepatica)

<b>MULTIFACTORIAL</b>	RNPT NUTRICION PARENTERAL AYUNO HIPOXIA / HIPOPERFUSION MEDICAMENTOS
<b>INFECCIOSO</b>	INFECCION DEL TRACTO URINARIO Y OTRAS INFECCIONES VIRUS:CITOMEGALOVIRUS, VIRUS DE EPSTEIN BARR , COXSACKIE, Echo, ADENOVIRUS, VARICELA, PARVOVIRUS B19,VIRUS DE HEPATITIS B,VIRUS HEPATITIS A, VIRUS HEPATITIS C, VIH SEPSIS INFECCIONES TORCH TUBERCULOSIS LISTERIA SIFILIS
<b>METABOLICO</b>	HIPOTIROIDISMO, ALTERACION DEL METABOLISMO DE ACIDOS BILIARES, TIROSINEMIA, GALACTOSEMIA,GLUCOGENOLISIS, FIBROSIS QUISTICA, DEFICIT DE HORMONA DE CRECIMIENTO, DEFICIT DE CORTISOL, DEFICIENCIA DE ALFA 1 ANTITRIPSINA
<b>SINDROMATICO</b>	SINDROME DE ALAGILLE, CROMOSOMOPATIA:TRISOMIA 21,18 Y 22, ENFERMEDAD DE NIEMANN PICK(TIPOS A Y C)



**Tabla 2**

Etiología de síndrome colestásico (Extra-hepática)

<b>OBSTRUCTIVO</b>	ATRESIA BILIAR QUISTE EN COLEDOCO COLANGITIS ESCLEROSANTE CIRUGIA DEL TRACTO GASTROINTESTINAL
--------------------	--

**3.2 ANTECEDENTES ESPECÍFICOS****FISIOPATOLOGÍA DE LA COLESTASIS**

Existen múltiples sitios dentro del árbol hepatobiliar, así como en la síntesis de ácidos biliares y las vías del metabolismo, donde la formación de bilis o el flujo de bilis pueden verse afectados, lo que resulta en colestasis neonatal (Figura 1) Estos sitios incluyen perturbaciones en la función y bioenergética de los hepatocitos, defectos en las vías secretoras hepatocelulares y biliares y formación de uniones estrechas, desarrollo anormal del conducto biliar o lesiones y obstrucción mecánica al flujo biliar<sup>(12)</sup>.

La generación reducida de bilis puede resultar de variantes patológicas heredadas de genes que regulan la síntesis de ácidos biliares (AKR1D1, AMACR, CYP7B1, HSD3B7, CYP7A1 y CYP27A1), conjugación de ácidos biliares (BA AT y SLC27A5) y transporte (ABCB11, ABCB4, FXR (también conocido como NR1H4), ATP8B1 (también conocido como FIC1), ABCC2 y SLC10A1), estructura de unión cerrada (CLDN1, TJP2 y MYO5B) o secreción de colangiocitos (CFTR) o por la supresión de estas vías por fármacos, toxinas (incluidas las endotoxinas, como los lipopolisacáridos y los esteroides vegetales presentes en las emulsiones intravenosas de lípidos de soja) o mediadores inflamatorios<sup>(13)</sup>.

Como la principal fuerza impulsora del flujo biliar es la secreción de ácidos biliares dependiente de ATP a través de la bomba de exportación de sal biliar canalicular (BSEP), la

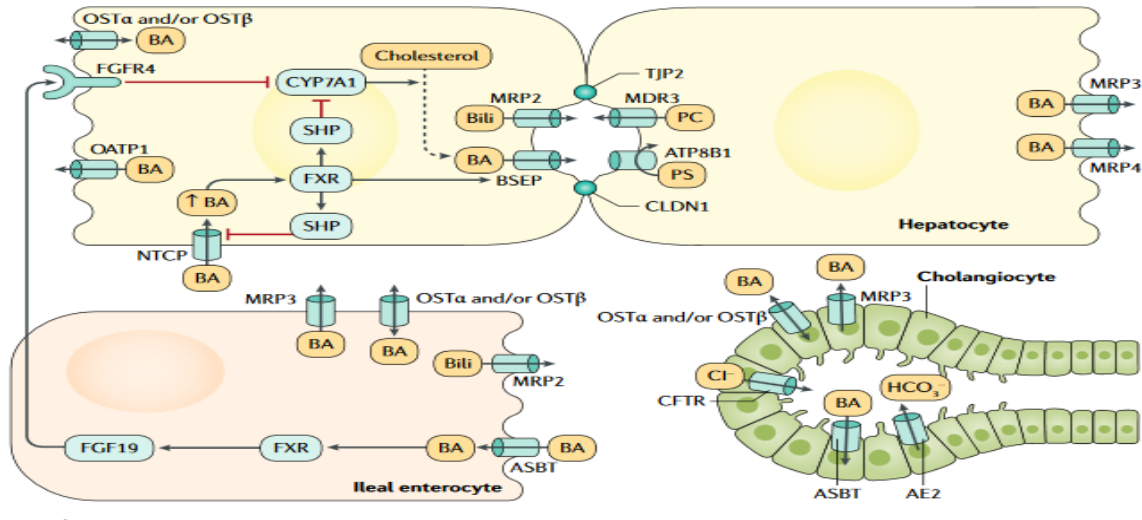
colestasis neonatal también podría ser la consecuencia de mutaciones en el gen que codifica BSEP (ABCB11), de mitocondrial disfunción causada por mutaciones en genes nucleares que regulan el ADN mitocondrial o los complejos de la cadena respiratoria (por ejemplo, POLG, DGUOK o MPV17) o de isquemia-reperfusión y asfixia al nacer<sup>(14)</sup>

Otros trastornos genéticos autosómicos recesivos pueden conducir a disfunción metabólica hepatocelular manifestada por esteatosis hepática y disminución de la secreción de bilis (por ejemplo, tirosinemia tipo 1, intolerancia hereditaria de fructosa o galactosemia) o estrés por retículo endoplásmico (deficiencia de A1AT)<sup>(15)</sup>.

La embriogénesis defectuosa y el mantenimiento de la morfología del conducto biliar pueden ser el resultado de ambas variantes genéticas (por ejemplo, mutaciones en JAGGED1, NOTCH2, DCDC2, ABCB4 o PKHD1) y enfermedades inflamatorias o inmunomediadas (por ejemplo, infección por CMV, mutaciones ABCB4 o biliar). Atresia), así como toxinas como la biliar y los esteroides vegetales en la colestasis parenteral asociada a la nutrición. El nuevo descubrimiento de mutaciones en un gen asociado a la ciliopatía, PKD1L1, como causa de atresia biliar en un subconjunto de pacientes con síndrome de malformación esplénica de atresia biliar abre la posibilidad de que otros genes de ciliopatía puedan estar involucrados en la patogénesis de la atresia biliar<sup>(16)</sup>.

Puede ser causada por una secreción de colangiocitos defectuosa determinada genéticamente (por ejemplo, mutaciones en CFTR) 44 o condiciones que resultan en obstrucción anatómica (por ejemplo, atresia biliar, quiste de colédoco, colangiitis esclerosante neonatal, perforación espontánea del conducto biliar, tumores y colelitiasis)<sup>(17)</sup>

Figura 1.



## TRANSPORTE DE PROTEÍNAS INVOLUCRADAS EN LA CIRCULACIÓN ENTEROHEPÁTICA DE LOS ÁCIDOS BILIARES.

La producción de bilis es un proceso activo en el que participa el transporte de ácidos biliares y otros compuestos osmóticos a través de un gradiente de concentraciones dentro del canalículo biliar. Esta concentración osmótica induce el movimiento pasivo de agua en el interior del canalículo.<sup>(18)</sup>

Los transportadores activos se localizan en la membrana basolateral del hepatocito para la captación de sangre sinusoidal : polipéptido cotransportador de taurocolato sódico (PCTS), proteína transportadora de aniones orgánicos (PTAO) y, en la membrana canalicular para la excreción biliar, bomba exportadora de sales biliares (BESB), transportador mul-tiespecífico de aniones orgánicos canaliculares (TMAOc) y proteína de resistencia a fármacos múltiples 3 (PRFM3). La expresión de estos transportadores es modificada por hepatopatías, traumatismos o sepsis con la finalidad de proteger al hepatocito frente a los efectos citotóxicos de una elevación de la concentración de ácidos biliares.<sup>(19)</sup>

## **INMADUREZ DEL SISTEMA HEPATOBILIAR.**

Puede ocurrir mientras se adquiere la competencia del sistema biliar. Esta inmadurez además aumenta la probabilidad de ictericia como manifestación de una enfermedad hepática o sistémica.<sup>(20)</sup>

### **POR INFECCIÓN**

- Por acción directa colestásica de toxinas bacterianas (en gram negativos, principalmente E. coli), por liberación de citoquinas como IL1 y FNT alfa que disminuyen el transporte y son fibrogénicos; o por compromiso directo al hígado.

- Hepatitis neonatal por infección congénita: microorganismos del grupo TORCH, parvovirus B19, tuberculosis, y Listeria.<sup>(21)</sup>

- Hepatitis por infección postnatal: CMV, herpes 1, 2 y 6; Coxsackie, Echovirus, Adenovirus, varicela .En lactantes, los virus clásicos de hepatitis no son causa de colestasis, excepto cuando hay falla hepática por VHB (usualmente luego de 45 días de vida)<sup>(21)</sup>

### **NUTRICION PARENTERAL**

Diferentes alteraciones hepáticas ocurren durante la NPT y algunas se relacionan directamente con el tipo de NPT. Estos cambios pueden estar vinculados con 1) modificaciones hemodinámicas, el acino, el depósito biliar y colangiolo, causados por la administración de los nutrientes a través de la arteria hepática en lugar de la vena porta; 2) los efectos del ayuno prolongado sobre la circulación enterohepática, y 3) los cambios en la composición de los nutrientes, que nunca son iguales a los administrados por la vía enteral<sup>(22)</sup>

Los cambios histológicos de la hepatopatía por NPT son inespecíficos y variables, además de que evolucionan con el tiempo. Inicialmente, se eleva la concentración de la gamma glutamil transferasa (GGT), seguida de la fosfatasa alcalina (FA), la aspartato aminotransferasa (AST) y alanina aminotransferasa (ALT), y luego, la bilirrubina directa.<sup>(22)</sup>

### **ATRESIA DE VÍAS BILIARES EXTRA HEPÁTICA**

Causa de colestasis en un 35%-41% de los pacientes. Ocurre fibrosis y obliteración progresiva de la vía biliar extra hepática, que lleva a daño del parénquima y de la vía biliar intrahepática, lo que al final produce cirrosis y muerte antes de los 3 años de vida.<sup>(23)</sup>

El pronóstico mejora con el manejo quirúrgico, siempre y cuando este se realice antes de los 45 a 60 días de vida. Hay una forma prenatal, que se cree es por alteración genética (pero no hereditaria), y una forma perinatal, en donde se ha visto inflamación y posterior fibrosis, tanto extra como intrahepática, en ocasiones asociada a otras alteraciones en diversos órganos (síndromático) como Situs inverso, cardiopatía, poliesplenia o vena porta preduodenal.<sup>(24)</sup>

Hay tres tipos de atresia, según la alteración en el sistema hepatobiliar:

I. Atresia de colédoco

IIa. Atresia del conducto hepático común

IIb. Atresia de cístico y colédoco

III. Atresia del conducto hepático en adelante, y hacia la vía biliar intrahepática.

Está presente en el 90% de pacientes y no es corregible. Usualmente es el recién nacido a término, que nace sano y que entre las 2 y 6 semanas de vida inicia con ictericia, hipocolia, con posterior hepatomegalia firme y esplenomegalia. Entre los 2 a 3 meses de vida hay deterioro del estado general, con hipertensión portal, progresando a cirrosis y falla hepática.<sup>(24)</sup>

Desde el punto de vista bioquímico presenta:

1. Elevación de GGT como principal marcador.
2. Elevación de BT y BD, FA y elevación de transaminasas y de la relación ALT/AST.

En cuanto al tratamiento, a la realización de una derivación del flujo biliar directamente hacia el intestino, para permitir su drenaje, se le denomina técnica de Kasai, que consiste en una portoenterostomía entre la vía biliar intrahepática permeable y un asa de yeyuno (en “Y” de Roux intestinal). Se debe realizar la unión a intestino en forma de “Y” para disminuir la posibilidad de reflujo del contenido intestinal a la vía biliar.<sup>(25)</sup>

## **DIAGNOSTICO**

La ictericia colestática siempre es patológica e indica disfunción hepatobiliar. La detección temprana por parte del médico de atención primaria y las derivaciones oportunas al gastroenterólogo / hepatólogo pediátrico son contribuyentes importantes para un tratamiento y pronóstico óptimos. La ictericia en los primeros meses de vida es atresia biliar (25% -40%) seguida de una lista en expansión de trastornos monogénicos (25%), junto con muchas causas desconocidas o multifactoriales (por ejemplo, relacionadas con la nutrición parenteral), cada una de las cuales puede tener planes de tratamiento distintos y sensibles al tiempo.<sup>(26)</sup>

La prueba inicial más importante es la medición de la bilirrubina sérica total y directa, un nivel elevado de bilirrubina directa en suero (niveles de bilirrubina directa > 1.0 mg / dL o > 17  $\mu\text{mol} / \text{L}$ ) justifica una consideración oportuna para evaluación y derivación a un gastroenterólogo o hepatólogo pediátrico. Es de destacar que los planes de diagnóstico diferencial actuales ahora incorporan la consideración de tecnologías modernas de

secuenciación de ADN de próxima generación de amplia base en el contexto clínico adecuado.<sup>(27)</sup>

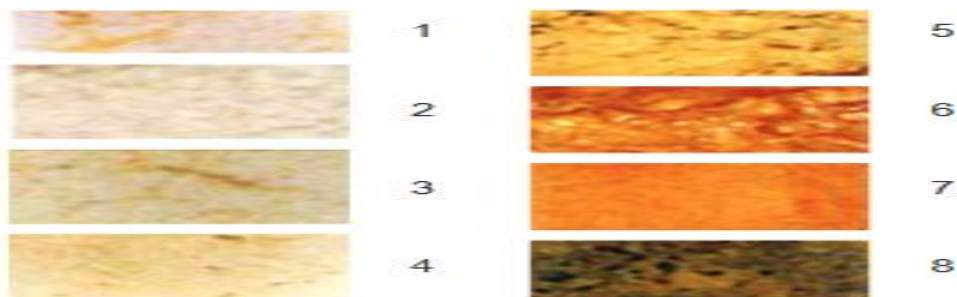
## CUADRO CLINICO

Debe sospecharse la presencia de colestasis si la ictericia no ha desaparecido en el curso de la segunda semana de vida.<sup>(28)</sup>

1. Ictericia: coloración amarilla de la piel.
2. Coluria: hiperpigmentación amarilla, naranjada-café, de la orina.
3. Hipocolia: decoloración parcial de las deposiciones durante 10 días (heces como color crema).
4. Acolia: decoloración total de las deposiciones (heces blancas).
5. Hepatomegalia.
6. Esplenomegalia.

### Esquema 1

Carta colorimétrica visual de diferentes deposiciones.



**Nota:** Del 1 al 4 representan hipocolia, y el número 5, aunque se ve amarillo, puede producir duda ante el interrogatorio, por lo que se recomienda, en favor del paciente, estudiar como hipocolia.

## PRUEBAS DIAGNOSTICAS

### LABORATORIO

Para valorar la función y permeabilidad del sistema hepatobiliar se tienen a disposición las pruebas encontradas en las tablas. Cada una de ellas con valores de referencia.<sup>(29)</sup>

**Tabla 3**

Pruebas para valorar función del sistema hepatobiliar

ACTIVIDAD BIOQUIMICA		ACTIVIDAD FUNCIONAL
DAÑO CELULAR	COLESTASIS	
ALT	GGT	ALBUMINA
		PROTEINAS SERICAS
AST	FA	TP
LDH	BT	AMONIO
	BD	AMINOACIDOS EN PLASMA Y ORINA
	5 NUCLEOTIDASAS	COLESTEROL
	UROBILINOGENO ORINA	TRIGLICERIDOS
	AC. BILIARES EN ORINA Y SUERO	

---

**ALT:** Alanina Aminotransferasa, **AST:** Aspartato Aminotransferasa, **LDH:** Lactato Deshidrogenasa, **GGT:** Gamma-Glutamil Transferasa, **FA:** Fosfatasa Alcalina, **BT:** Bilirrubina Total, **BD:** Bilirrubina Directa, **TP:** Tiempo de Protrombina



**Tabla 4**

Valores de referencia para transaminasas séricas.

	<b>AST(U/lt)</b>	<b>ALT (U/lt)</b>
<b>&lt; 5 DIAS DE VIDA</b>	47 - 150	6 – 50
<b>&lt; 10DIAS DE VIDA</b>	9 - 80	13 – 45
<b>&lt; 12 MESES</b>	90 - 80	5 - 45

AST: Aspartato Aminotransfersa, ALT: Alanino Aminotrasferasa

**Tabla 5**

Valores de referencia para bilirrubina total y directa sérica.

<b>BT (MG/DL)</b>		
<b>RNPT</b>	<b>RNAT</b>	<b>BD (MG/DL)</b>
<b>1 DIA: &lt; 8</b>	1 DIA: < 8	NEONATO < 0.6
<b>1-2 DIAS: &lt; 12</b>	1-2 DIAS: <11.5	> 1 MES < 0.2
<b>DIAS: &lt;16</b>	3-5 DIAS: <12	
<b>&gt; 5 DIAS: &lt;2</b>	> 5 DIAS: < 1.2	

BT: Bilirrubina Total, RNPT: Recién Nacido Pretermino, RNAT :Recién Nacido a Termino, BD: Bilirrubina Directa

**Tabla 6**

Valores de referencia para gamma glutamiltransferasa y fosfatasa alcalina sérica.

**GGT (U/lt)****FA (U/lt)**

NEONATO 13 - 147	< 2 AÑOS: 150 – 420
1-2 MESES DE EDAD: 12- 123	

---

**GGT:** Gamma Glutamil Transpeptidasa **FA:** Fosfatasa Alcalina

**Tabla 7**

Valores de referencia para albumina y amonio séricos.

**ALBUMINA (GR /DL)****AMONIO (MCG /DL)**

< 15 DIAS DE VIDA: 3- 3.9	NEONATO: 90 – 150
15 DIAS A 12 MESES: 2.2 – 4.8	

**GABINETE**

- Ecografía de hígado con ayuno de 4 a 6 h, una sensibilidad del 85% y especificidad del 100%. Es operador dependiente.
- Gammagrafía hepática con administración previa de fenobarbital (5 mg/kg/día por 3 a 5 días) . Alta sensibilidad (83%-100%) pero baja especificidad (33%-80%)

- Aspirado duodenal: método diagnóstico para causas obstructivas con una sensibilidad similar a la gammagrafía.
- Biopsia hepática: que encuentra colestasis, proliferación ductal y fibrosis portal. Sensibilidad de 79%-98% según el entrenamiento del patólogo.
- Laparotomía exploratoria y realización intraoperatoria de colangiografía: único método de confirmación mediante visión directa de la vía biliar.<sup>(29)</sup>

## RECOMENDACION PARA LA SOLICITUD DE AYUDA DIAGNÓSTICA SEGÚN LA ACADEMIA AMERICANA DE PEDIATRIA<sup>(30)</sup>

### Tabla 8

Estudios de laboratorio que se solicitan en síndrome colestasico.

#### ESTUDIOS DE LABORATORIO

1. CONCENTRACIÓN DE BILIRRUBINA SÉRICA FRACCIONADA

2. QUÍMICA SÉRICA DEL HÍGADO: ALANINA AMINOTRANSFERASA, ASPARTATO AMINOTRANSFERASA, FOSFATASA ALCALINA, GAMMA GLUTAMIL TRANSFERASA

3. PRUEBAS DE LA FUNCIÓN HEPÁTICA: GLUCOSA SÉRICA, ALBÚMINA, COLESTEROL, AMONÍACO Y ESTUDIOS DE COAGULACIÓN (TIEMPO DE PROTROMBINA, TIEMPO DE TROMBOPLASTINA PARCIAL, NIVELES DE FACTORES DE COAGULACIÓN)

4. CONTEO SANGUÍNEO COMPLETO

5. CULTIVOS BACTERIANOS DE SANGRE, ORINA

6. PARACENTESIS SI ASCITIS (EXAMINAR BILIS E INFECCIÓN)

7. SEROLOGÍA TORCH

- TOXOPLASMOSIS: IGG Y M
- RUBEOLA: IGG Y M
- CMV IGG Y M
- VIH ANTICUERPOS
- VHA IGM-ANTICUERPOS TOTALES
- VHB: ANTÍGENO SUPERFICIE Y ANTICUERPOS
- VHC ANTICUERPOS TOTALES

8. ECOGRAFÍA CONVENCIONAL DE HÍGADO Y VÍAS BILIARES CON AYUNO DE 4 A 6 HORAS

**Tabla 9**

Según la sospecha clínica y bioquímica de etiología, se solicitan exámenes de una causa específica

INFECCIOSO	OBSTRUCTIVO	METABOLICO	SINDROMATICO
CULTIVO VIRAL O BACTERIANO	ECOGRAFIA DE VIAS BILIARES	HORMONAS TIROIDEAS	CUANTIFICACION DE a1-ANTITRIPSINA EN SUERO
AMPLIFICACION POR PCR	GAMMAGRAFIA HEPATOBILIAR	ACIDEMIAS ORGANICAS	ALAGILLE: RAYOS X TORACOLUMBAR(VERTEBRAS EN ALA DE MARIPOSA)
CARGA VIRAL VIH SI ANTICUERPOS POSITIVOS	COLANGIOGRAFIA	GASES ARTERIALES	CARDIOLOGIA-ECOCARDIOGRAMA(ESTENOSIS DE LA PULMONAR)
HERPES IGG Y M	ASPIRADO DUODENAL	LACTATO Y BICARBONATO	OFTALMOLOGIA (EMBRIOTOXON POSTERIOR)
SEROLOGIA PARA SIFILIS	CPRE NO DE RUTINA	TP	
		AZUCARES REDUCTORES EN ORINA	
		ALMACENAMIENTO DE GLUCOGENO:ADICIONAR ACIDO URICO, LACTATO CPK Y CPK MB IONTOFORESIS	

## TRATAMIENTO DEL SÍNDROME COLESTÁSICO

Debido a la variabilidad de la etiología del síndrome colestásico, el tratamiento médico está enfocado a resolver la causa primaria del síndrome; el tratamiento específico únicamente es posible en un número pequeño de padecimientos como lo es el manejo quirúrgico en la atresia de vías biliares y de padecimientos metabólicos como la galactosemia y la tirosemia.<sup>(31)</sup>

La administración de ácido ursodesoxicólico (un ácido biliar hidrofílico) es beneficiosa en la colestasis. Sus mecanismos precisos de acción no se conocen en todos sus extremos; se produce probablemente un enriquecimiento de la reserva de ácidos biliares con ácidos biliares más hidrofílicos y la estimulación del flujo de bilis. Mejora los parámetros bioquímicos y controla la

progresión de la fibrosis. Aunque su eficiencia no ha sido demostrada en otros síndromes colestáticos, el ácido ursodesoxicólico parece mejorar los parámetros bioquímicos y acelerar la eliminación de la ictericia en la colestasis.<sup>(32)</sup>

El fenobarbital, en comparación con el ursodiol, tiene una eficacia limitada para la reducción de la bilirrubina directa en recién nacidos y niños pequeños con colestasis. Dada la nueva información sobre la posible neurotoxicidad del fenobarbital en el cerebro en desarrollo, los proveedores pueden optar por evitar el fenobarbital en el tratamiento de la colestasis en los bebés<sup>(33)</sup>

## **NUTRICIÓN**

La dieta, el suplemento de vitaminas y las opciones de fórmula, se deben acordar con nutrición pediátrica.

### **Dieta**

Sugerir a la madre que ofrezca primero la fórmula con TCM (triglicéridos de cadena media) y luego el seno materno. La dieta debe ser Hipercalórica: 120 a 150% de las necesidades para edad.

- Normo proteica (2 a 3 g/kg/día).
- Hipoproteica, solo en caso de sospecha de metabolopatía (1 a 2 gr/kg/día).
- Normo grasa, enriquecido con TCM del 40 al 70% de la grasa total de la dieta.
- Vitaminas liposolubles: lo ideal es tener control de los niveles séricos, pero no se deben esperar los resultados para iniciar el suplemento de estas
- Vitamina K: 5-10 mg oral; intramuscular o intravenoso 0,2 a 0,3 mg/kg/día, 2-3 veces por semana.

- Vitamina E: 75-100 mg/día, oral o 0,2-0,5 mg/kg/día parenteral o 50 U/kg/día. •

Vitamina D3: 1.200-5.000 UI/día, o 500 U/kg/día.

- Vitamina A: 5.000-10.000 UI/día oral o 1500 U/kg/día.

Según el estado nutricional posterior e idealmente con niveles séricos:

- Suplemento de vitaminas hidrosolubles 1-2 veces, según las recomendaciones para la edad.
- Suplemento de calcio: 50 mg/kg/día.<sup>(34)</sup>

### **TRATAMIENTO QUIRÚRGICO**

Puede ser curativo (coledocolitiasis, quiste colédoco, trasplante hepático en el DA1AT) o paliativo (operación de Kasai en AVB).<sup>(35)</sup>

#### **4. JUSTIFICACION**

Hoy en día una de las principales causas de morbilidades en recién nacidos en unidad de cuidados intermedios neonatales del Hospital General Zona Norte “Bicentenario de la Independencia” es el síndrome colestásico. El diagnóstico rápido y efectivo de la causa, los costos elevados que esta enfermedad implica, los riesgos y las complicaciones es un desafío, ya que no hay un test de “screening” que puedan predecir cual recién nacido va a desarrollar Colestasis.

Por lo tanto, es de gran importancia saber identificar factores de riesgos, clínica, signos de alarma, dar seguimiento a casos ya diagnosticados para permitir el desarrollo de acciones preventivas y de control.

Este trabajo permitirá demostrar el número de casos de síndrome colestásico en el Hospital General Zona Norte “Bicentenario de la Independencia” para tratar adecuada y oportunamente a los enfermos con el fin de lograr un adecuado desarrollo y crecimiento.

#### **5. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

La colestasis se encuentra comúnmente en la unidad de cuidados intermedios neonatales como resultado de múltiples afecciones médicas, incluida la prematuridad extrema, la restricción del crecimiento y la sepsis. Además, las anomalías congénitas del tracto gastrointestinal que requieren cirugía y otras afecciones médicas que requieren nutrición parenteral prolongada se asocian con colestasis.

La atención a este padecimiento en ocasiones se hace de forma tardía, atendiendo la enfermedad en sus etapas complicadas.

Con mayor frecuencia, la ictericia es de la variedad de bilirrubina indirecta / no conjugada y se resuelve espontáneamente sin intervención. Sin embargo, la ictericia persistente es anormal y puede ser el signo de presentación de disfunción hepática y metabólica grave.

Cuando la ictericia persiste después de las 2 semanas de edad, se debe considerar la colestasis o la hiperbilirrubinemia conjugada en el diagnóstico diferencial. La colestasis representa un deterioro en el flujo de bilis y puede ser causada por un trastorno intrahepático o extrahepático.

Por lo que la detención oportuna permite mejorar las condiciones y calidad de vida en un futuro de estos pacientes, de ahí la importancia de que surge la pregunta.

¿Cuál es la prevalencia del síndrome colestasico en recién nacidos durante los primeros 30 días de vida en unidad de cuidados intermedios neonatales del Hospital General Zona Norte?

## **6. HIPOTESIS**

La ictericia es consecuencia del síndrome colestasico en recién nacidos en sus primeros 30 días de estancia en unidad cuidados intermedios neonatales

La ictericia en el recién nacido no es consecuencia del síndrome colestasico en sus primeros 30 días de estancia en unidad cuidados intensivos intermedios

Con la toma oportuna de bilirrubinas séricas se disminuye la incidencia de desarrollar síndrome colestasico en el recién nacido pretermino-termino



## **7. OBJETIVO**

### **7.1 OBJETIVO GENERAL**

Determinar la prevalencia de síndrome colestásico en recién nacidos en sus primeros 30 días de vida en la unidad de cuidados intermedios neonatales hospital General Zona Norte Puebla

### **7.2 OBJETIVO ESPECÍFICOS**

Cantidad de mujeres y hombres recién nacidos

Determinar factores de riesgo de los recién nacidos.

Toma oportuna de bilirrubinas séricas en recién nacido

Toma de pruebas de funcionamiento hepático en recién nacidos

Analizar causas de colestasis en recién nacidos

## **8. MATERIAL Y METODOS**

### **8.1 TIPO DE ESTUDIO**

Direccionalidad: Estudio retrospectivo

Temporalidad: Transversal

Participación: Observacional

Tipo de población: Homodémico (Misma población de neonatos)

## **8.2 UBICACIÓN ESPACIO- TEMPORAL**

El presente estudio se realizara con información recabada de expedientes completos correspondientes a los años 2016-2019 en el Hospital General Zona Norte “Bicentenario de la Independencia”.

## **8.3. ESTRATEGIA DE TRABAJO**

Se revisaran censos del 2016-2019 de recién nacidos que estuvieron ingresados en la Unidad de Cuidados intermedios Neonatales, se recolectaron expedientes completos de donde se tomaron datos como: edad gestacional (34-40sdg), días de estancia intrahospitalaria, antecedentes perinatales, antecedentes natales, genero, peso, días de ayuno, administración y días de nutrición parenteral, pacientes con diagnóstico de sepsis neonatal (temprana y tardía), pacientes con reporte de bilirrubinas séricas, pruebas de funcionamiento hepático (ALT, AST, GGT, FA), Triglicéridos, colesterol y albumina. Se verificaron la cantidad de casos que se detectaron y si recibieron algún manejo médico para dicho padecimiento.

Los datos recabados se organizaron en hoja de datos de acuerdo a criterios de inclusión, exclusión y eliminación tomando encuesta variables de medición

Obtuve porcentajes de pacientes que cumplieron criterios y de acuerdo a estos se graficaron.

## **8.4 MARCO MUESTRAL**

### **8.4.1 UNIVERSO DE ESTUDIO**

Población Fuente: Pacientes recién nacidos que estuvieron ingresados en UCIREN del 2016 – 2019 en el Hospital General Zona Norte Puebla.

## **8.4.2 CRITERIOS DE SELECCIÓN**

### **8.4.2.1 CRITERIOS DE INCLUSION**

Pacientes derechohabientes al hospital General Zona Norte

Pacientes con un expediente completo (90%)

Recién nacidos de 34 a 40 sdg

Pacientes de ambos sexos

Peso mayor 1500gr

Pacientes con 30 días de estancia intrahospitalaria

Pacientes con NPT

### **8.4.2.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

Pacientes recién nacidos dismorficos

### **8.4.2.3 CRITERIOS DE ELIMINACION**

Pacientes con expediente clínico incompleto

## **8.5. DISEÑO Y TIPO DE MUESTRA**

Muestreo no probabilístico intencional

### **8.5.1 TÉCNICA Y PROCEDIMIENTOS**

Se formó la población en estudio con base en los criterios de inclusión y de exclusión, se obtuvieron las variables de interés y se ordenaron para su análisis.

## **8.5.2. DEFINICION DE VARIABLES**

### **8.5.2.1 VARIABLE DEPENDIENTE**

#### **1. COLESTASIS:**

Definición conceptual. La colestasis del recién nacido es un síndrome clínico caracterizado por ictericia, acolia o hipocolia, y coluria, que evoluciona con alteración de la función hepática y elevación de la bilirrubina directa o conjugada ( $> 2$  mg/dL) y de los ácidos biliares séricos. Se habla de colestasis neonatal cuando ésta se presenta en los primeros 3 meses de la vida.<sup>(3)</sup>

Definición operacional: La variable será analizada mediante la clínica y criterios de inclusión de cada uno de los pacientes en estudio.

### **8.5.2.2 VARIABLES INDEPENDIENTE**

#### **2. BILIRRUBINA:**

Definición conceptual.: La bilirrubina es un producto de la degradación del grupo hemo por el sistema mononuclear fagocítico

y existe en dos formas, conjugada y no conjugada. La bilirrubina no conjugada (indirecta) es transportada por la albúmina al hígado, donde se conjuga con ácido glucurónico en los hepatocitos convirtiéndose en bilirrubina conjugada (directa), permitiendo de este modo su excreción a través de la bilis.

Definición operacional. Se analizara esta variable con la toma sérica de bilirrubinas. Tomando en cuenta el incremento de la bilirrubina sérica más de 5 mg/dL/día., bilirrubina directa mayor a

2 mg/dL o más del 20% de la bilirrubina sérica total o bilirrubina total mayor de 15mg/dL en el neonato a término en los recién nacidos de la unidad de cuidados intermedios neonatales.

## 8.6 METODO DE RECOLECCION DE DATOS

Consultaremos los expedientes que estén completos de la unidad de cuidados intermedios neonatales del Hospital General Zona Norte de los años 2016- 2019.

## 9. RESULTADOS

### Cuadro1.

Número de pacientes por género

<b>GENERO</b>	
<b>HOMBRES</b>	36 RECIEN NACIDOS
<b>MUJERES</b>	52 RECIEN NACIDOS

### Cuadro 2

Número de pacientes con criterios de síndrome colestásico

	<b>POSITIVOS</b>	<b>NEGATIVOS</b>
<b>BILIRRUBINAS DIRECTAS</b>	10 PACIENTES	78
<b>PFH</b>	6 PACIENTES	82

### Cuadro 3.

Número de pacientes en ayuno, con NPT y con diagnóstico de sepsis neonatal

	<b>POSITIVOS</b>
<b>AYUNO</b>	7 PACIENTES
<b>NPT</b>	9 PACIENTES
<b>SEPSIS</b>	5 PACIENTES

**Fuente: Hospital General Zona Norte.**

**Cuadro 4**

Porcentajes de pacientes con criterios de síndrome colestasico

	<b>PORCENTAJE</b>
<b>BILIRRUBINA DIRECTA</b>	11.36%
<b>PFH POSITIVAS</b>	6.8%
<b>AYUNO</b>	7.95%
<b>NPT</b>	10.22%
<b>SEPSIS</b>	5.6%
<b>TRATAMIENTO</b>	4%

**Cuadro 5**

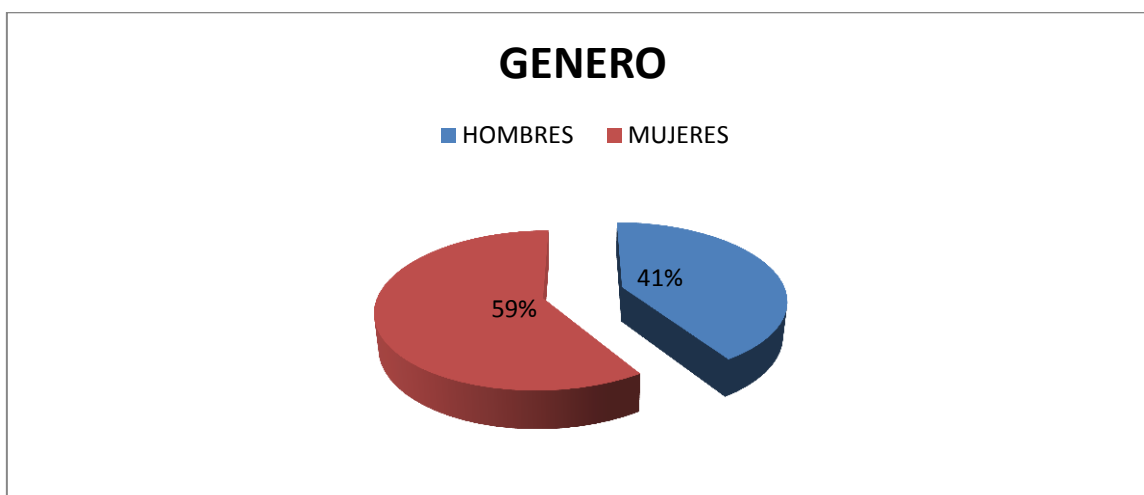
Porcentaje de pacientes con criterios de síndrome colestasico por causas extrahepaticas

	<b>PORCENTAJE</b>
<b>ATRESIA DE VÍAS BILIARES</b>	0%

**Grafico 1**

Sexo de pacientes estudiados.

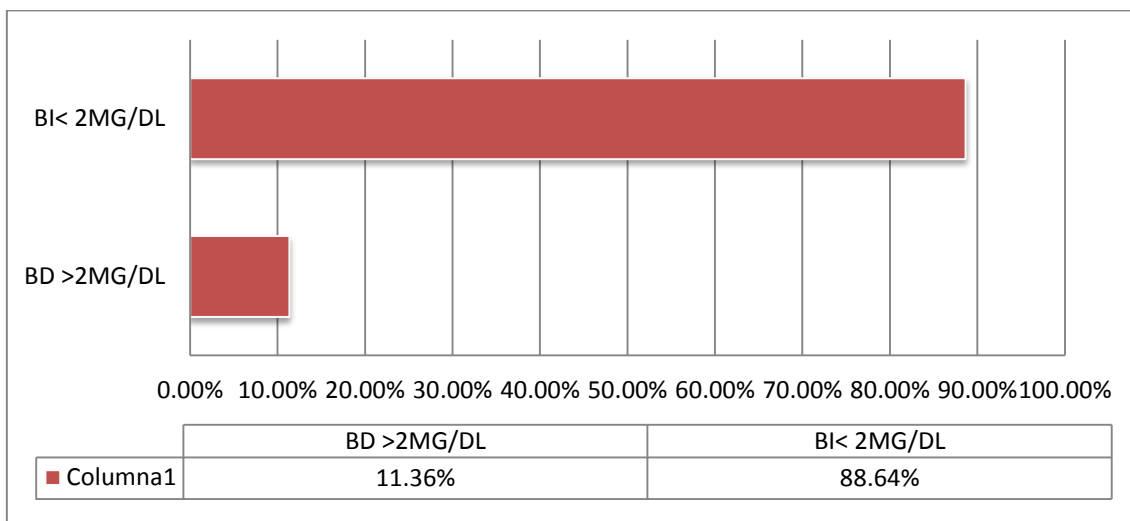
El porcentaje de mujeres fue 59% y hombres del 41%, tomando en cuenta 100% a los 88 pacientes.



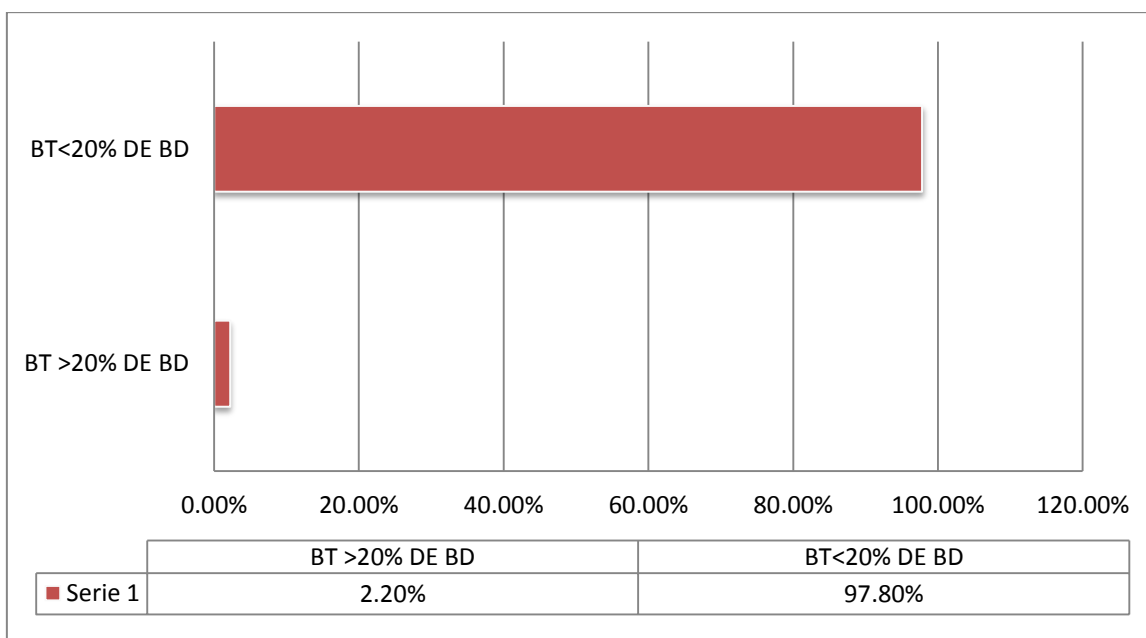
**Fuente: Hospital General Zona Norte**

**Grafico 2**

Porcentaje de pacientes con bilirrubina directa positiva (>2mg/dl)

**Grafico 3**

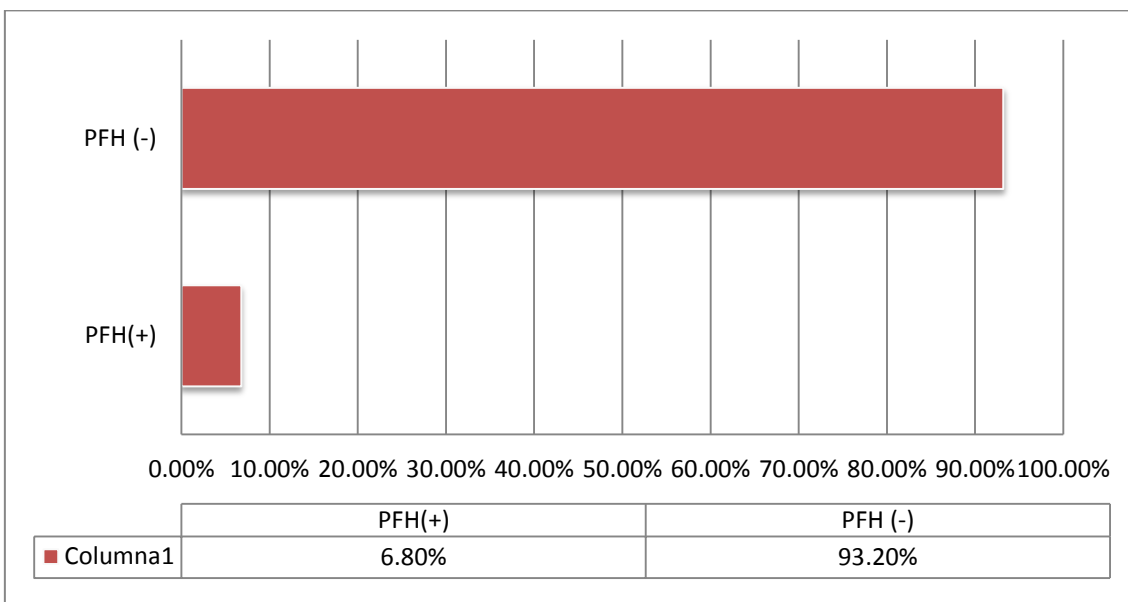
Porcentaje de pacientes que presentaron bilirrubina total por arriba del 20% de la bilirrubina directa.



Fuente: Hospital General Zona Norte

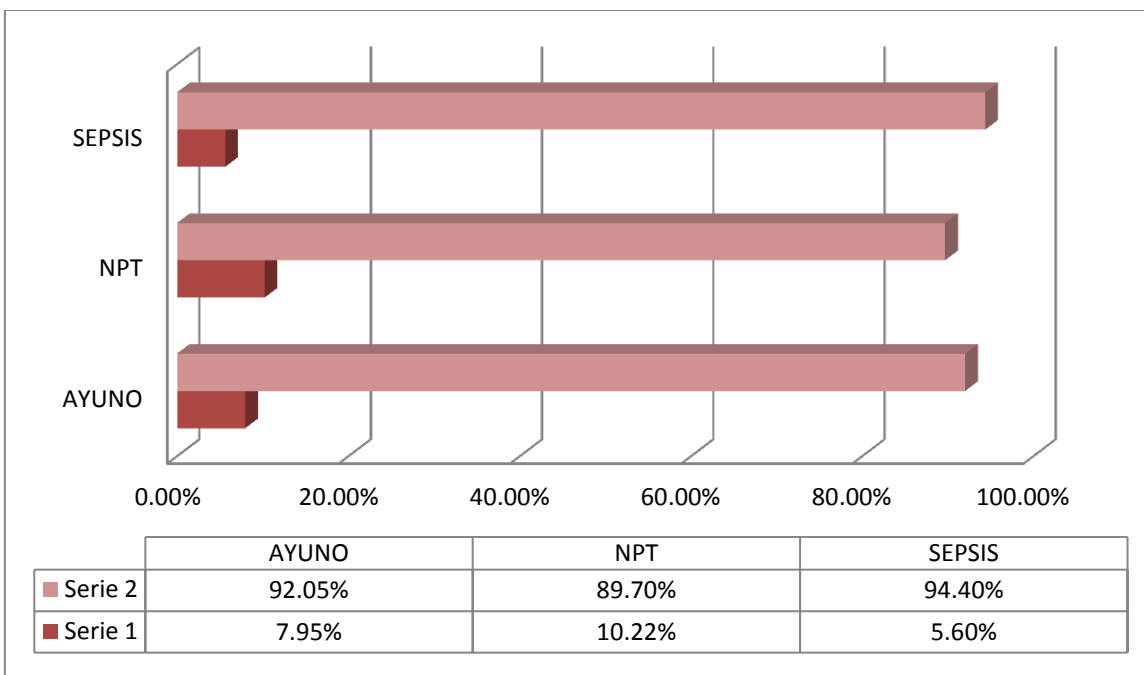
**Grafico 4.**

Porcentaje de pacientes con incremento de las pruebas de funcionamiento hepático.



**Grafico 5**

Paciente con criterios de colestasis secundaria a causas intrahepaticas (sepsis, NPT y ayuno)

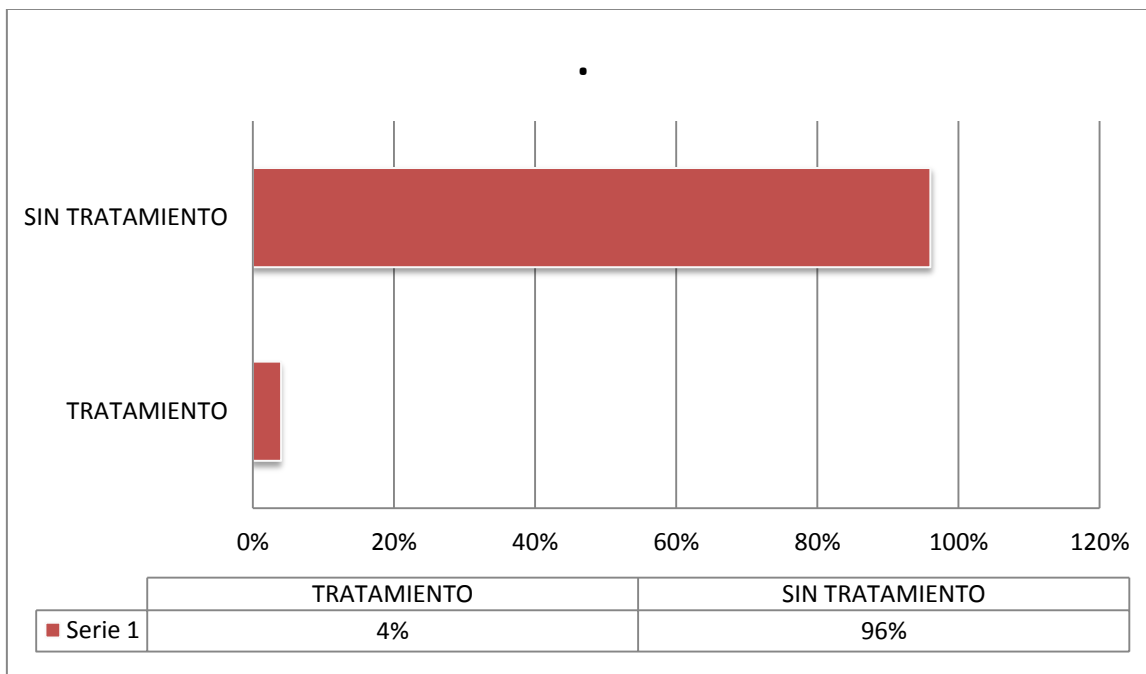


**Fuente: Hospital General Zona Norte**

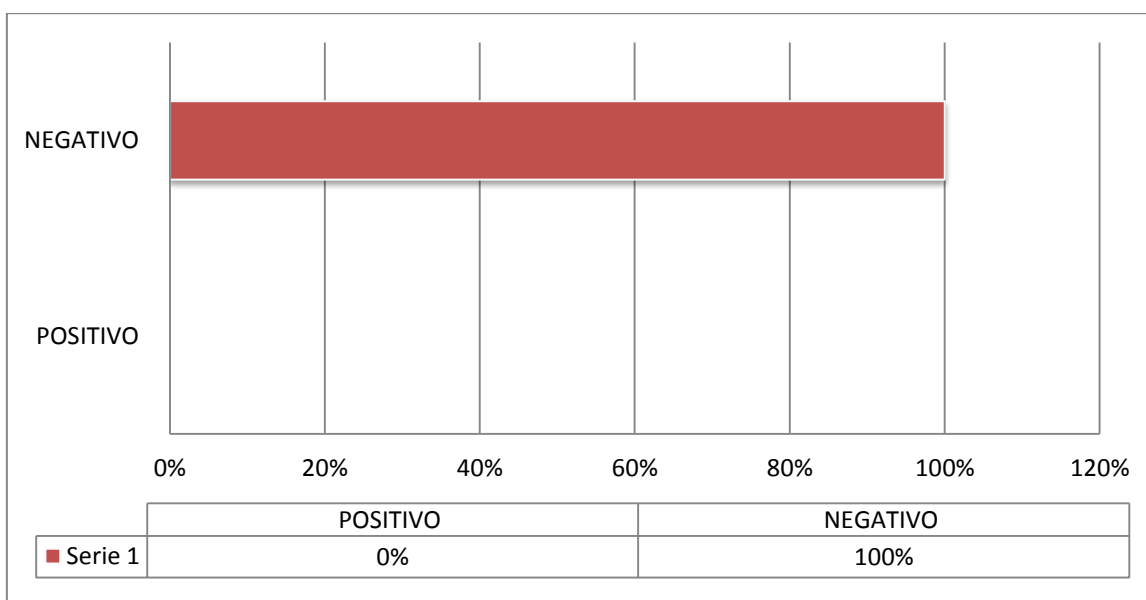


**Grafico 6**

Porcentaje de pacientes que recibieron tratamiento

**Grafico 7**

Porcentaje de pacientes diagnosticados con síndrome colestasico por causas extrahepaticas.



**Fuente: Hospital General Zona Norte**

## 10. DISCUSION

De 128 pacientes ingresados en unidad de cuidados intermedios neonatales del año 2016 – 2019 del Hospital General Zona Norte, Se tomaron 88 pacientes (68.7%) que cumplían al menos un criterio de inclusión: 52 mujeres (59%) y 36 hombres ( 41%) recién nacidos. De estos pacientes se evaluaron bilirrubinas séricas (bilirrubina directa, indirecta, total) y pruebas de funcionamiento hepático (ALT, GGT, AST), colesterol, albumina.

Con los resultados de bilirrubinas séricas se obtuvieron que 10 de los pacientes cumplieron el criterio de  $BD > 2 \text{mg/dl}$ . (11.36%), 2 pacientes con criterio de  $BT > 20\%$  de la bilirrubina directa, 6 pacientes (6.8%) con alteración de función hepática (AST, ALT, GGT). 5 pacientes con diagnóstico de sepsis (5.6%), 9 pacientes con nutrición parenteral (10.22%), 7 pacientes en ayuno prolongado (7.95%). Del porcentaje obtenido con criterios de síndrome colestásico solo el 4% de los pacientes recibieron tratamiento médico. De los recién nacidos en estudio no se encontró reporte de síndrome colestásico secundario a causas extrahepáticas.

Comparado con los reportes publicados en el Hospital Infantil de México coincide la incidencia de colestasis de 7 y 57%, comprobando que las principales causas son nutrición parenteral (NPT), hepatitis neonatal idiopática (infecciosas), el ayuno.<sup>(6)</sup>

Se comprueba que el 50% de las causas de colestasis neonatal son de causa intrahepática y las causas extrahepáticas son raras (5%).<sup>(11)</sup>

## 11. CONCLUSION

En los 3 años del estudio , el porcentaje de neonatos que se diagnosticaron con síndrome colestasico fue muy baja (7.8%) tomando en cuenta a la población total de ingreso durante los años correspondientes , por lo que hay que insistir en la importancia de la toma oportuna de bilirrubinas séricas , pruebas de funcionamiento hepático y toma de ultrasonidos de via biliar con su respectivo seguimiento en todos los recién nacidos con estancia prolongada de hospitalización que muestran clínica característica y antecedentes de ayuno prolongado ( más de 3 días), sepsis neonatal (temprana y tardía), nutrición parenteral (control sérico cada 7 días) para la prevención de complicaciones a corto y largo plazo.

## 12. BIBLIOGRAFIA

1. Frederick J. Suchy, *Pediatrics in Review* November 2004, 25 (11) 388-396  
<https://doi.org/10.1542/pir.25-11-388>
2. Manzanares LMJ. Colestasis en el recién nacido y lactante. Orientación diagnóstica. *Annales Pediatr* 2013;58(2):162-7.
3. Sridevi Venigalla MD<sup>a</sup> Glenn R. Gourley MD<sup>a</sup>. *Seminars in Perinatology*. Volumen 28, Issue 5, October 2004, Pages 348-355
4. Amy G. Feldman and Ronald J. Sokol. *Journal of America Academy of Pediatrics*. February 2013, 14 (2) e63-e73
5. Erick Manuel Toro-Monjaraz, Flora Zárate-Mondragón, Roberto Cervantes-Bustamante. *Acta Pediátrica de México* Volumen 33, Núm. 3, mayo-junio, 2012
6. Worona DL, García AJ. Colestasis neonatal. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2003; 60:334–348.
7. Frauca E, Muñoz G. Colestasis en el lactante. Protocolos diagnóstico-terapéuticos de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica SEGHNPAEP. Disponible en: [www.gastroinf.es/sites/default/files/files/Protocolos%20SEGHNP.pdf](http://www.gastroinf.es/sites/default/files/files/Protocolos%20SEGHNP.pdf)
8. José Manuel Moreno Villares. Protocolos diagnóstico-terapéuticos de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica SEGHNPAEP. 2010. 2ª edición (pp 177-187).
9. Carsi-Bocanegra, Eduardo Emilio; Rafael-Alemá. *Rev Esp Méd Quir* 2014; 19:261-266. Volumen 19, Núm. 3, julio-septiembre 2014
10. Roberts EA. The jaundiced baby. *Diseases of the liver and biliary system in children*. 1st ed. Oxford: Blacwell-Science; 2010. Pp. 11-45.
11. Muriel Girard Florence Lacaille Pediatric Gastroenterology-Hepatology-Nutrition Unit Necker-Enfants Malades Hospital, *Ann Nestlé [Esp]* 2008;66:109–120
12. Boyer, J. L. Bile formation and secretion. *Compr. Physiol.* 3, 1035–1078 (2013)
13. Wagner, M. & Trauner, M. Recent advances in understanding and managing cholestasis. *F1000Res* 5, 705 (2016).36
14. Lee, W. S. & Sokol, R. J. Mitochondrial hepatopathies: advances in genetics, therapeutic ,and outcomes. *J. Pediatr.* 163, 942–948 (2013).
15. Feldman, A. & Sokol, R. J. Alpha-1-antitrypsin deficiency: an important cause of pediatric liver disease. *Lung Health Prof. Mag.* 4, 8–11 (2013).40.
16. Waisbourd-Zinman, O. et al. The toxin bilitresone causes mouse extrahepatic cholangiocyte damage and fibrosis through decreased glutathione and SOX17. *Hepatology* 64, 880–893 (2016).
17. Feranchak, A. P. & Sokol, R. J. Cholangiocyte biology and cystic fibrosis liver disease. *Semin. Liver Dis.* 21, 471–488 (2001).
18. Setchell D, Dumaswala R, Colombo C, Ron-chi M: Hepatic bile acid metabolism during early development revealed from the analysis of human fetal gallbladder bile. *J Biol Chem* 1988; 263: 16637–16644.
19. Jacquemin E: Development and physiopathology of biliary secretion. *Arch Fr Pediatr* 1992; 49: 741–748.
20. Hondal E. Colestasis del recién nacido y del lactante. *Rev Cubana de Pediatr.* 2010;82(3): 49-61
21. Frauca E, Remacha G, Muñoz B. Colestasis en el lactante. Tratamiento en Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica. SEGHNPA. Madrid. Ed 3ª. Editorial Ergon. 2012, 44: 575-590.

22. Anaya-Flórez MS, Barbosa-Cortés L. Colestasis y nutri-ción parenteral en pediatría. *Rev Mex Pediatr* 2018; 85(3):106-111.
23. Frauca E, Muñoz G. Colestasis en el lactante. Protocolos diagnóstico-terapéuticos de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica SEGHNP-AEP. [08/05/2016]. <http://www.aeped.es/protocolos/>
24. Chardot C. Biliary atresia. *Orphanet J Rare Dis.* 2006;1(28):1-9
25. Lien TH, Chang MH, Wu JF, Chen HL, Lee HC, Chen AC, et al. Effects of the Infant Stool Color Card Screening Program on 5-Year Outcome of Biliary Atresia in Taiwan. *Hepatology.* 2011;53(1):202-208.
26. Rima Fawaz. Guía para la evaluación de la ictericia colestásica en lactantes: recomendaciones conjuntas de la Sociedad Norteamericana de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017 Jan;64(1):154-168
27. Frederick J. Suchy. *Pediatrics in Review journal of the American Academy of Pediatrics Pediatrics in Review,* Sep 2019, 40 (9) 488-490
28. Bernard O: Early diagnosis of neonatal cho-lestatic jaundice. *Pediatric Gastroenterology-Hepatology-Nutrition Ann Nestlé [Esp]* 2008; 66:109–120
29. Ramonet M. Colestasis neonatal. En: Programa Nacional de Actualización Pediátrica 2015. Buenos Aires: Sociedad Argentina de Pediatría; 2015. p. 43-72.
30. Suchy, F. J. (2004). Neonatal Cholestasis. *Pediatrics in Review,* 25(11), 388–396.
31. Maisels MJ, Gifford K. Normal serum bilirubin levels in the newborn and the effect of breast-feeding. *Pediatrics. J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004;39(2):115-128.
32. Karpen SJ. Update on the etiologies and management of neonatal cholestasis. *Clin Perinatol.* 2002;29:159 –180
33. Tamorah Lewis, Simisola Kuye, Ashley Sherman. *BMC Pediatr.* 2018; 18: 197. Published online 2018 Jun 20.
34. Nightingale S, et al. Optimización del manejo nutricional de los niños con enfermedad hepática crónica. *Pediatr Clin N Am* 2009; 56: 1161-1183
35. Ramírez HI, Jiménez UP, Sánchez-Michaca V et al. Atresia de vías biliares. Seguimiento y comportamiento clínico de pacientes operados con técnica de Kasai. *Acta Pediatr Mex.* 2010; 31 (5): 201-205.

## 13. ANEXOS

## VARIABLES Y ESCALAS DE MEDICION

NOMBRE	DEFINICION OPERACIONAL	TIPO VARIABLE	DE	NIVEL DE MEDICION	UNIDAD DE EXPRESION
<b>EDAD GESTACIONAL</b>	PACIENTES PREMATUROS DE 34- 40SDG	CUANTITATIVA		ESCALA	SEMANAS
<b>GENERO</b>	SE EXPLORA FISICAMENTE LA CONDICION ORGANIZA QUE DISTINGUE HOMBRE DE MUJER	CUALITATIVA		NOMINAL	FEMENINO MASCULINO
<b>PESO</b>	ESTIMA LA GRASA CORPORAL QUE TIENE UNA PERSONA	CUANTITATIVA		NOMINAL	GRAMOS
<b>BILIRRUBINAS SERICAS</b>	LIQUIDO PRODUCIDO POR EL HIGADO	CUANTITATIVA		INTERVALO	MG/DL
<b>BILIRRUBINA DIRECTA</b>	BILIRRUBINA DIRECTA >2MG/DL	CUANTITATIVA		INTERVALO	MG/DL
<b>PFH</b>	ENZIMAS PRESENTES EN EL HIGADO(ALT, GGT, AST, FA)	CUANTITATIVAS		INTERVALO	UL/LT
<b>NPT</b>	NUTRIENTES ORGANICOS POR VIA EXTRADISGESTIVA	CUALITATIVA		NOMINAL	ML
<b>AYUNO</b>	FALTA DE INGRESOS DE NUTRIENTES	CUANTITATIVA		INTERVALO	DIAS