PREVALENCIA Y PRINCIPALES FACTORES ASOCIADOS DE COLESTASIS NEONATAL DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO ERASMO MEOZ EN EL PERIODO COMPRENDIDO ENTRE ENERO DEL 2019 A ENERO DEL 2023

María Camargo, María Sáenz, Antony Suarez, Natali González, Albert Cova.

RESUMEN

La colestasis neonatal ocurre como consecuencia de un aumento en ácidos biliares y bilirrubina directa mayor a 1 mg/dl, ocasionado por diversas etiologías; a nivel mundial se reportan un total de 1 de cada 2500 nacidos vivos, aun así, su conocimiento es de gran importancia ya que el diagnostico e identificación temprana reduce de manera significativa su morbimortalidad. Se realizó una selección de 612 historias clínicas en el Hospital Universitario Erasmo Meoz de las cuales 43 casos cumplían con criterios de inclusión y exclusión; se les realizo un instrumento de recolección de datos que cuenta con un total de 15 variables en total, con la finalidad de identificar los principales factores de riesgo a desarrollar colestasis neonatal en dicha población. Obteniendo una proporción de 4 casos por cada 2500 nacidos vivos y como principales factores de riesgo identificados tenemos la exposición a leche de fórmula con el mayor porcentaje en un 83.7% de los casos, seguido de exposición a antibióticos en 81.4%, patologías infecciosas en 65%, bajo peso al nacer 44.2%, nacidos pretérmino y exposición a nutrición parenteral 34.8% respectivamente y sufrimiento fetal en 25.8% de los casos. Como principal etiología identificada la sepsis. Se puede concluir que se presenta una proporción aumentada debido a que nuestra población representa pacientes con alto riesgo obstétrico además de población migrante, siendo de vital importancia mejorar la promoción y prevención de patologías infecciosas, además de promover los controles prenatales con la finalidad de disminuir patologías infecciosas en recién nacidos.

Palabras clave: colestasis neonatal, bilirrubina directa, nutrición parenteral.

ABSTRACT

Neonatal cholestasis occurs as a consequence of an increase in bile acids and direct bilirubin greater than 1 mg/dl, caused by various etiologies; worldwide, a total of 1 in 2500 live births are reported, even so, its knowledge is of great importance since early diagnosis and identification significantly reduces its morbidity and mortality. A selection of 612 medical records was made at the Erasmo Meoz University Hospital, of which 43 cases met the inclusion and exclusion criteria; A data collection instrument was carried out that has a total of 15 variables in total, in order to identify the main risk factors for developing neonatal cholestasis in said population. Obtaining a proportion of 4

cases per 2500 live births and as the main risk factors identified we have exposure to formula milk with the highest percentage in 83.7% of cases, followed by exposure to antibiotics in 81.4%, infectious pathologies in 65 %, low birth weight 44.2%, born preterm and exposure to parenteral nutrition 34.8% respectively and fetal distress in 25.8% of the cases. Sepsis was identified as the main etiology. It can be concluded that there is an increased proportion due to the fact that our population represents patients with high obstetric risk in addition to the migrant population, being of vital importance to improve the promotion and prevention of infectious pathologies, in addition to promoting prenatal controls in order to reduce pathologies. infectious in newborns.

Key words: neonatal cholestasis, direct bilirubin, parenteral nutrition.

INTRODUCCIÓN

La colestasis neonatal se define como un aumento en la bilirrubina sérica (>1 mg/dl) o más del 20% de la bilirrubina total cuando esta excede los (5 mg/dL); ocurre secundario a una alteración del flujo biliar ya sea intrahepático o extrahepático, como consecuencia se aumentan los ácidos biliares ocasionando una clínica de ictericia, coluria, acolia, hepatomegalia y prurito dentro de las primeras 4 semanas de vida. Este término abarca desde el nacimiento hasta los primeros tres meses de vida, pudiendo representar hasta 100 tipos diferentes de patologías o desórdenes metabólicos. (1)(2)(3)

De acuerdo a los datos epidemiológicos encontrados en Dynamed la incidencia oscila entre 1 de cada 2500 (0.4%) nacidos vivos por año, aunque esto varía dependiendo de la zona geográfica; en España la incidencia puede alcanzar hasta 1 de cada 5000 nacidos vivos y hasta en un 30% de los casos se pueden presentar otras alteraciones congénitas. Por otro lado, en la India la colestasis neonatal constituye aproximadamente el 30% de los trastornos hepatobiliares, hecho que tiene una relación directa con factores genéticos y ambientales.

La colestasis neonatal incluye un gran número de etiologías, las cuales varían desde desórdenes genéticos hasta patologías infecciosas. Estas suelen dividirse entre quirúrgicas y médicas; entre las más frecuentes se encuentra la atresia de vías biliares (25-55%), seguida de alteraciones genéticas monogénicas (10-20%), infecciones (12%), exposición a nutrición parenteral (6.5%) y enfermedades metabólicas (4.4%); el porcentaje restante es de etiología desconocida, aunque se piensa que puede estar asociado a causas genéticas. (4)(5)

En cuanto a su fisiopatología, puede ocasionarse por trastornos en la excreción y

afectación hepatocelular, o por alteraciones en el flujo biliar. Los hepatocitos colestásicos tienen alteración de las proteínas transportadoras por desorganización de los microtúbulos celulares, ocasionando retención de sales biliares, bilirrubina y lípidos. Esto representa un alto riesgo para el neonato ya que tiene una función hepática inmadura que aumenta el riesgo de que padezca hemorragias, encefalopatías, déficit de vitaminas A, D, K y E, aparición de ictericia, entre otros pudiendo alcanzar una mortalidad de entre 15-50%.(1)(3)

La presentación clínica de colestasis neonatal consiste principalmente en ictericia, más acolia y coluria, además de la clínica clásica dependiendo de la etiología podemos encontrar manifestaciones tales como, diátesis hemorrágica, prurito; deficiencia de vitaminas A, D, E, K insuficiencia hepática o trastorno metabólico del hígado, esplenomegalia, cirrosis e hipertensión portal, manifestaciones neurológicas que incluyen irritabilidad, letargo, pobre alimentación, hipotonía o convulsiones. En india un promedio para la atención primaria se presenta a las 4.5 semanas de vida y en un centro terciario puede tardar hasta 3.5 meses; incluso en países como Alemania y Estados Unidos tiene un promedio diagnóstico de 60 días, esto se debe principalmente a la falta de personal que realice la sospecha clínica a tiempo.

El diagnóstico debe iniciar a partir de la identificación de hiperbilirrubinemia conjugada/directa, la cual debe llevar al médico a una evaluación adicional de diversas causas hepatobiliares siendo necesario solicitar valores de ácidos biliares, bilirrubinas y pruebas de función hepática; además de valoración por gastroenterología pediátrica para pruebas diagnósticas que definan la etiología tales como, colangiografía y biopsia hepática; además de considerar estudios genéticos, los cuales han tomado fuerza en los últimos años.

El tratamiento dependerá de la causa y en la mayoría de los casos un diagnóstico precoz significa un mejor pronóstico; este debe ser adaptado a las diferentes etapas de la enfermedad, la etapa temprana, crónica y terminal. En cuanto a las etiologías tratables, deben identificarse lo antes posible como es el caso de la atresia de vías biliares ya que la intervención de Kasai debe realizarse en los primeros 30 a 45 días de vida para mejorar el pronóstico y reducir el riesgo de cirrosis; así como el inicio de terapias específicas en los casos de hipopituitarismo, tirosinemia tipo 1 e infecciones, entre otras condiciones cuyo manejo iniciado de manera temprana

muestra disminución en morbilidades y mortalidad.

Los tratamientos farmacológicos, dietéticos o quirúrgicos dirigidos se encuentran disponibles para algunas etiologías genéticas de la colestasis; tales como el ácido cólico oral cuando se presenta alteración en la síntesis de ácidos biliares y la nitisinona que previene la acumulación de intermediarios tóxicos y se deben abordar diversos tipos de dieta dependiendo de las condiciones que sean restringidas en fructosa, sacarosa y sorbitol en casos de errores innatos del metabolismo. (6)

METODOLOGÍA

Se realizó un estudio de tipo retrospectivo/transversal. El enfoque de la Investigación corresponde a un modelo positivista-empirista; ya que se plantea hallar la frecuencia del problema, su distribución en la población y en el tiempo, por medio de la revisión de historias clínicas del Hospital Universitario Erasmo Meoz, en busca de identificación de los principales factores de riesgo a desarrollar colestasis neonatal en pacientes recién nacidos.

La población de estudio para el presente trabajo fue tomada a partir de revisión de historias clínicas del Hospital Universitario Erasmo Meoz en el periodo de tiempo comprendido entre enero del 2019 a enero del 2023 que cumplan con los criterios de inclusión; de esta población se realizará un análisis de prevalencia y los principales factores de riesgo de la Colestasis neonatal propios de nuestra institución.

Criterios de inclusión:

- Historias clínicas en el periodo comprendido entre enero del 2019 a enero del 2023.
- Historias clínicas de recién nacidos hasta lactantes menores (0 días hasta los 12 meses).
- Historias clínicas que incluyan los diagnósticos del CIE10 (Q440, Q441, Q442, Q443, Q444, Q445, Q447, K710, K820, K828, K829, K835, K38, K839, P580, P581, P582, P583, P584, P585, P588, P589, P590, P592, P593, P598, P599).

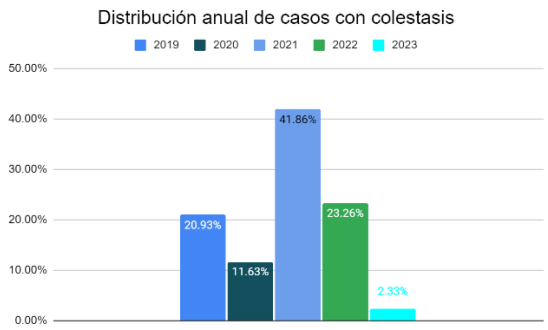
Criterios de exclusión:

- Historias clínicas fuera del periodo de tiempo comprendido entre enero del 2019 a enero del 2023.
- Historias clínicas que no incluyan recién nacidos o lactantes menores.
- Historias clínicas sin los diagnósticos del CIE-10 previamente mencionados.

RESULTADOS

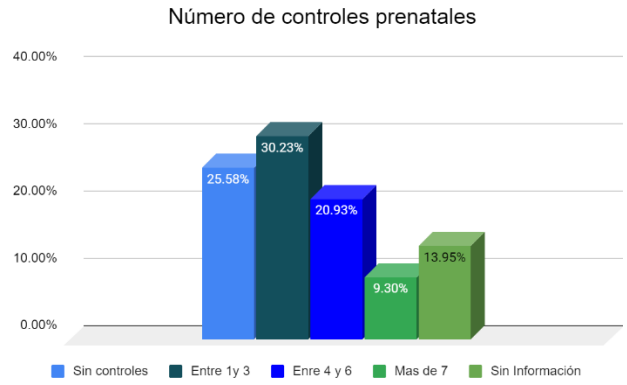
Se hizo una revisión de un total de 601 historias clínicas de las cuales un total de

43 historias clínicas cumplían con los criterios de inclusión, exclusión y definición de colestasis, realizando en estas el instrumento de recolección de datos que cuenta con un total de 15 variables en total. En cuanto al año de nacimiento se encuentra que el 20.9% (9) fueron del año 2019, 11.6% (5) fueron del año 2020, 41.8% (18) del año 2021, el 23.6% (10) fueron del año 2022 y el 2.3% (1) de enero del año 2023. (Anexo 1) El número de nacidos vivos en el Hospital Universitario Erasmo Meoz en este periodo de tiempo fue de 25594, alcanzando una proporción de 4 casos por cada 2500 nacidos vivos; siendo los porcentajes anuales del 0.13% en 2019, el 0.08% en 2020 el 0.26% en 2021 y el 0.18% en 2022 respectivamente, con la mayor cantidad de casos presentada en el año 2021.



Anexo 1. Distribución de casos por año.

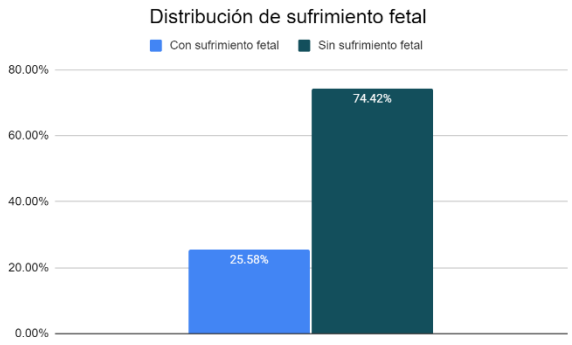
En cuanto a la edad materna entre 18 y 35 años representó el 51.2% (22) de los casos, 18.6% (8) de los casos fueron de madres menores de 18 años y 16.3% (7) de los casos fueron de madres mayores de 35 años; en un 13.9% (6) de los casos no se encontró dicha información en las historias clínicas. El 55.8% (24) de los casos fueron producto de madres multigestantes y el 37.2% (16) de los casos fueron producto de madres primigestantes, en un 6.9% (3) de las historias clínicas no se encontró dicha información. El 30.3% (13) de las madres tenían entre 1 Y 3 controles prenatales, el 25.5% (11) No contaban con controles prenatales, el 20.9% (9) entre 4 y 6 controles prenatales, el 9.3% (4) más de 7 controles prenatales y en el 13.5% (6) de los casos sin información. (Anexo 2)



Anexo 2. Número de controles prenatales.

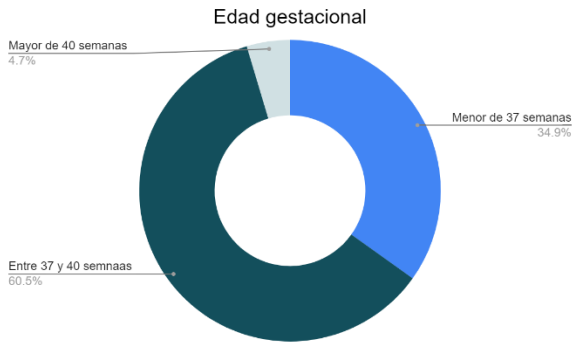
La vía de acceso por parto vaginal representa el 62.8% (27) de los casos, un 32.5% (14) de los casos fue por cesárea y el 4.6% (2) restante no contaba con información en las historias clínicas. De todas las historias clínicas revisadas el 25.8% (11) reportó sufrimiento fetal, mientras que el 74.4% (32) no presentó sufrimiento fetal. (Anexo 3) En

cuanto al género el 67.4% (29) de los participantes fueron de sexo masculino y sexo femenino un 32.5% (14).



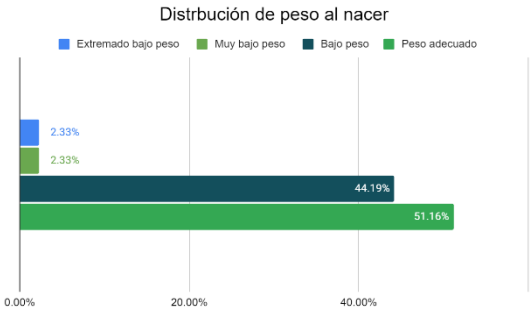
Anexo 3. Sufrimiento Fetal.

La edad gestacional a término representó el 60.4% (26) de los casos, menores de 37 semanas es decir pretérmino un total de 34.8% (15) de los casos y mayores de 40 semanas postérmino el 4.65% (2) (Anexo 4) En el 2021 se encontró que un 38.8% de los casos eran menores de 37 semanas y en el 2022, este porcentaje subió a 40% mientras que en los años 2019 y 2020 los porcentajes fueron del 33.3% y 20% respectivamente.



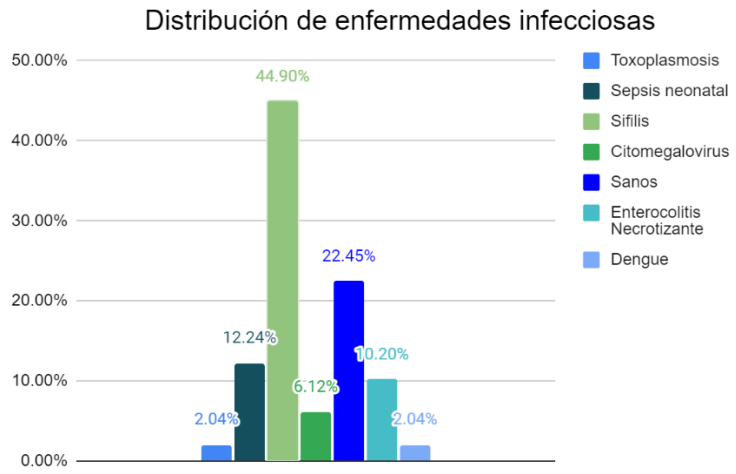
Anexo 4. Distribución de edad gestacional.

El peso para la edad gestacional que se encontró con mayor frecuencia fue el peso adecuado para la edad gestacional con un total de 51.2% (22), bajo peso al nacer un 44.2% (19) y muy bajo peso al nacer 2.3% (1) y un 2.3% (1) extremo bajo peso al nacer. (Anexo 5) En el año 2021 donde encontramos el mayor número de casos tenemos que el 61.11% de los casos y en el 2022 el 60% de los casos tenían bajo peso al nacer, esto puede significar un factor de riesgo importante ya que en 2019 y en 2020 el bajo peso al nacer alcanza el 22.2% y 0% respectivamente.



Anexo 5. Peso según edad gestacional.

En cuanto a las enfermedades infecciosas del recién nacido 44.9% (22) de las historias clínicas tenían diagnóstico de sífilis, el 22.4% (11) de los casos fueron recién nacidos sin patologías infecciosas, el 12.24% (6) fueron diagnosticados con sepsis neonatal, el 10.2% (5) de los casos tenían diagnóstico de enterocolitis necrotizante, el 6.1% (3) diagnóstico de citomegalovirus y el

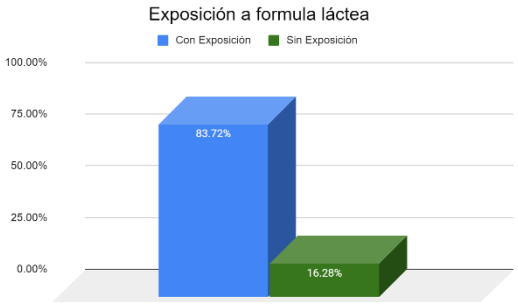


Anexo 6. Enfermedades del recién nacido.

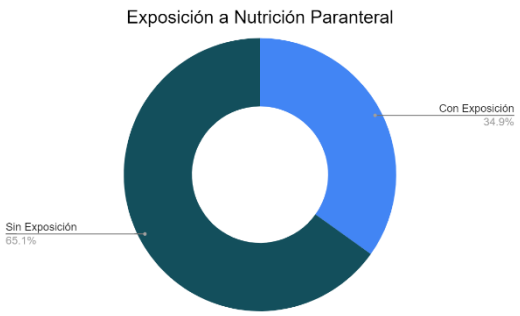
2.04% (1) toxoplasmosis y 2.04% (1) dengue. (Anexo 6)

El 81.4% (35) tuvo exposición a antibióticos (Anexo 7), el 83.7% (36) tuvo exposición a leche de fórmula (Anexo 8) y el 34.8% (15) exposición a nutrición parenteral. (Anexo 9) En cuanto a las enfermedades infecciosas no se encuentra relación directa ya que en el año que se presentaron mayor número de casos se obtiene un 27.7% de recién nacidos sin enfermedades infecciosas mientras que en el 2020 el año con menos casos de colestasis todos los pacientes tenían alguna enfermedad infecciosa.

Anexo 7. Exposición a antibióticos.

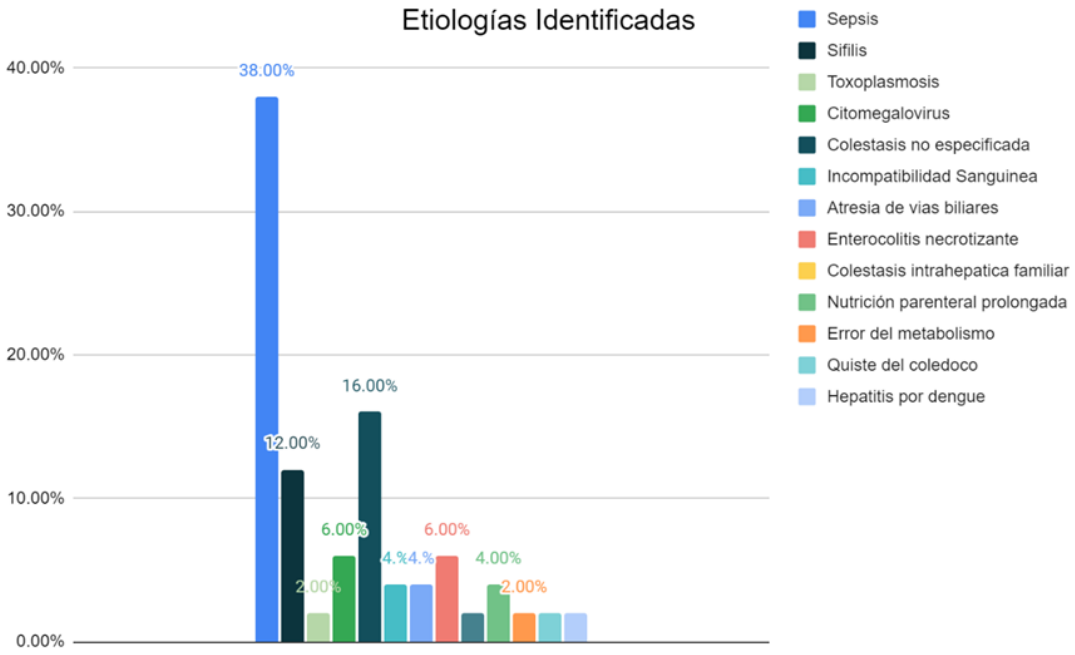


Anexo 8. Exposición a leche de fórmula.



Anexo 9. Exposición a nutrición parenteral.

Entre las etiologías identificadas de colestasis gestacional, tenemos sepsis en el 38% (19) de los casos, en 16% (8) de las historias no se determinó una causa específica de colestasis, un 12% (6) de los casos se reporta sífilis, el citomegalovirus y la enterocolitis necrotizante fueron el causante del 6% (3) de los casos respectivamente. En cuanto a la incompatibilidad de grupo o factor RH, Atresia de vías Biliares y Nutrición parenteral prolongada tenemos que se identificaron en un 4% (2) de los casos respectivamente. Por último, la toxoplasmosis, colestasis intrahepática familiar, error innato del metabolismo por mala absorción de folato, el quiste de colédoco y hepatitis por dengue representan el 2% (1) respectivamente. (Anexo 10).



Anexo 10. Etiologías identificadas.

DISCUSIÓN

Como ya se mencionó anteriormente la colestasis neonatal ocurre por la acumulación de sustancias biliares en sangre y tejidos extrahepáticos, con niveles de bilirrubina conjugada elevadas como consecuencia de una alteración canalicular del flujo biliar con etiología variable. El periodo neonatal representa el momento de mayor susceptibilidad al deterioro de formación de bilis, debido a que las demandas metabólicas superan la capacidad funcional de las primeras semanas de vida.(24) En este estudio se encontraron un total de 43 casos de colestasis neonatal en un periodo de cuatro años, con una proporción de 4 de cada 2500 nacidos vivos, siendo más elevada a la reportada mundialmente de 1 de cada 2500 casos, debido a que en el Hospital Universitario Erasmo Meoz se maneja una población de alto riesgo obstétrico asociado a una gran proporción de población migrante.

Aunque el género representa una variable generalmente de proporción 1:1 en un gran número de estudios, tal como es el caso de la investigación realizada por Jorge Mendoza y colaboradores en el hospital de Cartagena Colombia, en nuestros resultados se obtuvo un mayor número de casos de género masculino con un 67.4% lo cual se asemeja a un estudio retrospectivo realizado por Jacquemin y colaboradores. (16)(25)

En cuanto al sufrimiento fetal presente en un 25.8% de los casos, la edad gestacional menor a 37 semanas en 34.8% de los casos y el bajo peso al nacer en un 44.2% de los casos, representan factores de riesgo que suelen manifestarse de manera conjunta en los casos de colestasis tal como se evidencia en el estudio de Maria Tufano y colaboradores realizado en UCI neonatal, en el cual encuentran dichos factores en 92.5% de los casos.(24) Carol Jean y colaboradores realizaron un artículo de revisión en el año 2020 en el cual obtienen como resultado que el solo hecho de tener un neonato pretérmino es un indicador de disfunción hepática o de una capacidad reducida para responder a las noxas que dichos pacientes se verán expuestos mientras alcanzan el desarrollo metabólico adecuado. (26)

Las enfermedades infecciosas del recién nacido representan en este estudio la principal causa de colestasis neonatal, solo el 22.4% fueron recién nacidos sin patologías infecciosas mientras que el 44.9% presentó sífilis, el 12.24% sepsis neonatal, el 10.2% de los casos tenían diagnóstico de enterocolitis necrotizante, el 6.1% diagnóstico de citomegalovirus, el 2.04% toxoplasmosis y 2.04% dengue; dichos resultados se asemejan

a los obtenidos por José Vera y colaboradores, donde obtuvieron la sepsis neonatal con etiología de gram negativos en 41% de los casos como principal hallazgo.(15) Aunque en nuestro estudio se presentaron dos casos de citomegalovirus Jonas Teng y colaboradores concluyeron que dos de tres pacientes diagnosticados con citomegalovirus presentaron colestasis neonatal siendo un dato de vital importancia para realizar estudios hepáticos y realizar abordaje temprano en dichos pacientes.(27)

El papel de la nutrición parenteral en la colestasis neonatal ha sido un factor de riesgo identificado en múltiples estudios realizados en cuidados intensivos, teniendo relación directa con el tiempo y la composición de dicho soporte nutricional alcanzando el 55% en el estudio realizado por Maria Tufano y colaboradores; estos resultados junto con los obtenidos por nuestra investigación representan un porcentaje significativo en relaciona la aparición de síndrome de colestasis neonatal. (24)(28)

Entre las etiologías identificadas con mayor frecuencia, evidenciamos que la sepsis neonatal estuvo presente en 38% de los casos, en el 16% no se identificó una etiología específica, seguido de las patologías del grupo TORCH en 20% de los casos. Por otro lado, la atresia de vías biliares y la nutrición parenteral prolongada se identificaron en un 4% de los casos respectivamente. Por último, la colestasis intrahepática familiar, el error innato del metabolismo por mala absorción de folato, el quiste de colédoco y la hepatitis por dengue representaron cada uno el 2%. estos resultados varían a los obtenidos en el estudio realizado por André Hoering en un centro de atención terciaria, teniendo como principal etiología la atresia de vías biliares en 41% de los casos, hecho que evidencia cómo cambian los factores de riesgo según la etiología en países en vía de desarrollo versus países desarrollados. (14)

Se considera que dicha información debe ampliarse a nivel regional ya que el presente estudio tiene un bajo número de casos y es realizado en una población específica, siendo insuficiente para demostrar características significativas.

CONCLUSIÓN

La colestasis neonatal es una patología que representa un reto diagnóstico en la atención en salud, esto principalmente debido a su baja prevalencia, siendo a nivel mundial 1 de cada 2500 casos. La cantidad de nacidos vivos en el periodo estudiado alcanza un total de 25594, con una proporción de 4 casos por cada 2500 nacidos vivos, dichos resultados son superiores a los obtenidos a

nivel mundial, debido a que la población del Hospital Universitario Erasmo Meoz representa pacientes con alto riesgo obstétrico además de población migrante. En cuanto a la distribución anual se encontró el menor número de casos en 2020 con un total de 5 casos, seguido del año 2019 con 9 casos, 2022 con 10 casos y el año 2021 representa el año con más casos, 18 en total. Siendo de vital importancia el conocimiento de dicha patología con la finalidad de realizar un buen abordaje inicial e identificación temprana.

Entre los principales factores de riesgo identificados tenemos la exposición a leche de fórmula con el mayor porcentaje en un 83.7% de los casos, seguido de exposición a antibióticos en 81.4%, patologías infecciosas en 65%, bajo peso al nacer 44.2%, nacidos pretérmino y exposición a nutrición parenteral 34.8% respectivamente y sufrimiento fetal en 25.8% de los casos. La principal etiología identificada representa la sepsis neonatal, seguida de las patologías infecciosas del grupo TORCH ambas alcanzan el 58% de los casos, siendo de vital importancia mejorar la promoción y prevención de controles prenatales con la finalidad de disminuir patologías infecciosas en recién nacidos y disminuir la exposición a estancia hospitalaria que conlleva como consecuencia la exposición a antibióticos, leche de fórmula y en algunos casos nutrición parenteral.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Fawaz r.; Baumann U.; Ekong U; Fischler B. et al. Guía para la evaluación de la ictericia colestática en Infantes: Recomendaciones Conjuntas de la Asociación Norteamericana Sociedad de Gastroenterología Pediátrica, Hepatología y Nutrición y la Sociedad Europea de Pediatría Gastroenterología, Hepatología y Nutrición. 2017. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27429428/ 2. Mena M.; Castillo A.; Cesare S.; Reyes R. Ictericia neonatal revisión de tema. Hospital San Vito, Coto Brus, Puntarenas, Costa Rica.2022. Disponible en: https://www.revistaportalesmedicos.com/ 3. Zárate M.; Casas L.; Ayala G. Síndrome colestásico. Acta Pediátrica México. 2021. Disponible en: https://www.medigraphic.com/ 4. Feldman A.; Sokol R. Avances recientes en el diagnóstico y tratamiento de la colestasis neonatal. 2020. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/ 5. Dani C.; Pratesi S.; Raimondi F.; Romagnoli C. Directrices italianas para el manejo y tratamiento de la colestasis neonatal. 2015. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/ 6. Pandita A.; Gupta V.; Gupta G. Colestasis neonatal:

una caja de Pandora. 2018. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/ 7. Windfield C.; MacFaul R. Estudio clínico de ictericia prolongada en bebés alimentados con leche materna y biberón. Archivos de enfermedades en la infancia. 1978. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/686778/ 8. Dick M.; Mowat A. Síndrome de hepatitis en la infancia: una encuesta epidemiológica con seguimiento de 10 años. Archivos de enfermedades en la infancia.1985. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3874604/ 9. Stanton K. Ictericia en bebés: implicaciones para el cribado comunitario de atresia biliar. Revisión médica. 1995. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7767152/ 10. Keffler S.; Stanton K.; Green P. Cribado poblacional de enfermedad hepática neonatal: un estudio de viabilidad. Revista de gastroenterología y nutrición pediátrica. 1998. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9740202/ 11. Fischler B.; Haglund B.; Hjern A. Un estudio de base poblacional sobre la incidencia y los posibles factores de riesgo etiológicos prenatales y perinatales de la atresia biliar. Revista de pediatras. 2002. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12183717/ 12. Champion V.; Carbajal R.; Lozar J.; Girard I.; Mitanchez D. Factores de riesgo para desarrollar colestasis neonatal transitoria. Revista de gastroenterología y nutrición pediátrica. 2012. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22684346/ 13. Chiu C.; Chen P.; Chan C.; Chang M. et al. Atresia biliar en bebés prematuros en Taiwán: una encuesta a nivel nacional. El diario de pediatría. 2013. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23414661/ 14. Hoering A.; Raub S.; Dechene A.; Brosch M. et al. Diversidad de trastornos que causan colestasis neonatal: la experiencia de un centro pediátrico terciario en Alemania. Fronteras en pediatría. 2014. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25003101/ 15. Ovalle M.; Vera J.; Piñeros J. Colestasis del recién nacido y lactante en la UCI neonatal de la fundación Santa Fe Bogotá 2007-2012. Universidad colegio mayor nuestra señora del Rosario. 2016. Disponible en: https://repository.urosario.edu.co/bitstream/handle/ 16. Mendoza J.; De Vivero R.; Muñoz N.; Suarez A.; Moneriz C. Colestasis neonatal: reporte de 21 casos en un hospital infantil de Cartagena, Colombia. sociaciones Colombianas de Gastroenterología, Endoscopia digestiva, Coloproctología y Hepatología. 2015. Disponible en: https://revistagastrocol.com/index.php/rcg/article/view/27/27 17. Lane E.; Murray K.; Neonatal Cholestasis. Pediatric Clinic of North

America. 2017. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28502442/
18. Feldman A.; Sokol R. Neonatal Cholestasis: Updates on Diagnostics, Therapeutics, and Prevention. 2021. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34850148/
19. Feldman A.; Sokol R. “Recent Developments in diagnostics and treatment of neonatal 20. cholestasis”. 2020. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32861449/
21. Ministerio de Protección Social y Ministerio de Hacienda y Crédito Público. Ley N° 1438 de 19 enero 2011, por medio de la cual se reforma el Sistema General de Seguridad Social en Salud y se dictan otras disposiciones". Bogotá: El Ministerio; 2011.
22. Ministerio de Salud y Protección Social Colombia. Resolución 2003 del 2014, Por la cual se definen los procedimientos y condiciones de inscripción de los Prestadores de Servicios de Salud y de habilitación de servicios de salud. Bogotá: El Ministerio; 2003. 23. Ministerio de Salud y Protección Social Colombia. Decreto 1011 de 2006, Por el cual se establece el Sistema Obligatorio de Garantía de Calidad de la Atención de Salud del Sistema General de Seguridad Social en Salud. Bogotá: El Ministerio; 2006. 24. Tufano M; Nicastro E; Giliberti P.; Vegnente A.; Raimondi F.; Raffaele Iorio. Cholestasis in neonatal intensive care unit: incidence, aetiology and management. (2009). Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19664101/
25. Jacquemin E.; Lykavieris P.; Chaoui N., Hadchouel M.; Bernard O. Transient neonatal cholestasis: origin and outcome. The Journal of pediatrics. 1998. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9787700/
26. Jean P. Cholestasis in the Premature Infant. 2020. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27235213/
27. Teng J.; Elwin A.; Omarsdottir S.; Aquilano G. et al. High Rate of Cytomegalovirus Detection in Cholestatic Preterm Infants. 2021. Disponible en: https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fped.2021.754941/full 28. Madnawat H., Welu A.; Gilbert E.; Taylor D. Himani Madnawat, BS, Adam L. Welu, BS, BSHS, Ester J. Gilbert, BS, Derian B. Taylor. 2021. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31872510/