

Colestasis neonatal

Solange Heller Rouassant, MD*

Resumen

La colestasis neonatal es causada por una bilirrubina conjugada elevada. Sus causas más frecuentes son la atresia de vías biliares, colestasis intrahepática de diferentes etiologías y la hepatitis neonatal idiopática. Una detección temprana de colestasis y un diagnóstico acertado son importantes para un tratamiento adecuado. Se presenta un análisis de causas frecuentes, de una evaluación diagnóstica y tratamiento. La valoración de recién nacidos después de dos semanas de elevación de bilirrubina conjugada tiene como objetivo un diagnóstico temprano de atresia de vías biliares y de otras enfermedades que pueden ser tratadas.

[Heller S. Colestasis neonatal. MedUNAB 2005; 8 (1 Supl 1):S18-S25]

Palabras clave: Colestasis, atresia de vías biliares, hepatitis neonatal, ictericia.

Se define "colestasis" como la disminución o cese de excreción biliar por una obstrucción de flujo a través del árbol biliar intra o extrahepático (colestasis intra y extrahepática), que ocasiona un acúmulo de sustancias que se excretan normalmente en la bilis, como bilirrubina, ácidos biliares y colesterol, un cuadro clínico de ictericia, hepatomegalia y prurito, y la presencia de pigmentos biliares en hepatocitos y conductos biliares.^{1,2}

En casos de colestasis, se encuentra una elevación de bilirrubina conjugada. La presencia de ictericia, que es una coloración amarilla de piel, escleróticas y membranas mucosas asociada a elevación de bilirrubinas séricas se detecta si la bilirrubina sérica total es de más de 5 mg/dl. La definición bioquímica de colestasis es una bilirrubina directa o conjugada sérica de más de 2 mg/dl o de más del 20% del total de la hiperbilirrubinemia, con concentración de ácidos biliares de 2 a 3 veces por arriba de valores normales. Esta definición es especialmente importante en las primeras semanas de la vida, ya que los recién nacidos y lactantes pueden cursar con hiperbilirrubinemia indirecta, y en ellos un aumento de bilirrubina directa puede pasar desapercibido.¹⁻³

La colestasis neonatal engloba un grupo de enfermedades hepatobiliares que se presentan en los tres primeros meses de vida, que incluyen inmadurez hepática, errores congénitos del metabolismo y anomalías congénitas^{1,2,4} y se ha usado también el término de colestasis prolongada del lactante para referirse a ella.

Epidemiología

La incidencia de enfermedad hepática neonatal es de cerca de 1 en 2500 nacidos vivos. La frecuencia de atresia de vías biliares varía de 1 en 15 000 en países europeos a 1 en 8 000 en países asiáticos,^{1,4} con predominio en el sexo femenino (1.4 a 1.0 relación mujer: hombre).

Las causas más comunes de colestasis neonatal son la atresia de vías biliares y la hepatitis neonatal idiopática, que corresponden a 50-70% de los casos. En la serie publicada por el King's College Hospital, en Inglaterra,⁵ que analiza 1086 casos de colestasis neonatal, se muestra que las causas más frecuentes corresponden

* Ex-Jefe del Servicio de Gastroenterología Pediátrica, Hospital General Dr Gaudencio González Garza, Centro Médico Nacional "La Raza", IMSS, México D.F. México.

a atresia de vías biliares (34.7%) y a hepatitis neonatal idiopática (30.4%). En la tabla 1 se enuncian las causas más frecuentes de colestasis neonatal.

La atresia de vías biliares es la causa de colestasis neonatal más importante, ya que es la indicación de trasplante hepático en cerca del 50% de niños que lo requieren.

Un grupo muy heterogéneo de padecimientos cursan con colestasis intrahepática, con o sin escasez de conductos biliares, con síndromes clínicos y pronóstico variables. La escasez de conductos indica una ausencia o reducción importante del número de conductos biliares interlobulares en la triada portal, con menos de 0.5 conductos biliares para cada triada portal.⁶ En recién nacidos de término, lactantes, niños y adultos, la relación normal de conductos biliares con tractos biliares de menos de 0.9 (normal de 0.9 a 1.8). Balistreri⁶ propone clasificar las colestasis intrahepáticas en:

- Persistentes, en las que se incluyen las que tienen escasez de conductos biliares, la colestasis progresiva intrafamiliar y la hepatitis neonatal "idiopática"
- Recurrentes, como la colestasis intrahepática benigna recurrente y la colestasis hereditaria con linfedema (síndrome de Aagaens)

La hepatitis neonatal idiopática ha reducido su frecuencia desde su descripción inicial, debido a que con los avances tecnológicos, se han identificado entidades como la deficiencia de alfa-1 antitripsina y los defectos de síntesis de ácidos biliares.⁷

Fisiopatología

El sistema de excreción hepatobiliar se encuentra inmaduro desde el punto de vista anatómico y funcional al nacimiento. En el recién nacido existe una reabsorción ileal ineficiente, un aumento de los niveles de ácidos biliares séricos (colestasis fisiológica), concentraciones bajas de ácidos biliares a nivel intraluminal, disminución de la velocidad de secreción de ácidos biliares, disminución de la conjugación, sulfatación y glucuronidación de los ácidos biliares, así como diferencias cualitativas y cuantitativas en la síntesis de ácidos biliares.⁷

Los mecanismos involucrados en colestasis son los mismos para el niño que para el adulto, hepatocelular en el que existe una alteración de la formación de bilis y obstructivo con alteración del flujo biliar. La retención de ácidos biliares endógenos en el hepatocito con la presencia de colestasis está relacionada con daño hepático progresivo. Los ácidos biliares hidrofóbicos juegan un

Tabla 1. PRINCIPALES CAUSAS DE COLESTASIS NEONATAL

Colestasis extrahepática

- Atresia de vías biliares
- Perforación espontánea de conductos biliares
- Colangitis esclerosante neonatal
- Estenosis congénita del conducto biliar
- Escasez de conductos biliares
 - Síndrome de Alagille
 - No sindrómica
 - Enfermedad de Wolman
 - Colestasis intrahepática familiar progresiva
 - Enfermedad de Byler tipo I, II y III
- Colestasis benigna recurrente

Colestasis intrahepática

- Enfermedades metabólicas
 - Deficiencia de alfa₁-antitripsina
 - Fibrosis quística
 - Hemocromatosis neonatal
 - Hipotiroidismo
 - Trastornos del metabolismo
 - De aminoácidos: Tirosimenia
 - De lípidos: Enfermedad de Gaucher, Enfermedad de Niemann-Pick tipo C
 - De carbohidratos: Galactosemia, fructosemia, glucogenosis hepática tipo IV
- Hepatitis neonatal
 - Idiopática
 - Asociada a infecciones: Septicemia por bacterias Gramnegativas, sífilis, toxoplasmosis, paludismo
 - Infección viral congénita: Citomegalovirus, reovirus 3, rubéola, virus ECHO, adenovirus, virus Cocksakie, virus de hepatitis, virus de inmunodeficiencia humana
- Hepatopatías mitocondriales
 - Enfermedades peroxisomales
 - Defectos de síntesis de ácidos biliares: Deficiencia de 3delta- hidroxisteroide ⁵ C₂₇ deshidrogenasa isomerasa, de beta⁴-3-oxosteroide 5alfa reductasa, de 7 beta- hidroxilasa
- Hepatitis tóxica. Drogas, nutrición parenteral
- Otros padecimientos: Histiocitosis X, lupus eritematoso neonatal

Tomado de Balistreri W. Liver disease in infancy and childhood. En Schiff E, Sorrell M, Maddrey W (ed). Schiff's diseases of the liver. 8 ed, vol 2, Lippincott Williams & Williams, Philadelphia, 1999:1386-92, y de Suchy F. Approach to the infant with cholestasis. In Suchy F, Sokol R, Balistreri W (ed). Liver disease in children. 2 ed, 2001, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia: 315-25.

Tabla 2. Manifestaciones clínicas de colestasis neonatal

Manifestaciones clínicas primarias	Manifestaciones clínicas secundarias
Ictericia	Esteatorrea
Acolia, hipocolia	Detención de crecimiento
Prurito	Xeroftalmia y otros signos de deficiencia de vitamina A
Hepatomegalia	
Xantomas y xantelasmas	Coagulopatía asociada a deficiencia de vitamina K
Bilirrubina directa elevada	Signos clínicos de deficiencia de vitamina E: Degeneración neuromuscular, ataxia
Acidos biliares elevados	Datos clínicos de deficiencia de vitamina D
Fosfatasa alcalina elevada	Osteodistrofia
Cobre sérico elevado	
Hipercolesterolemia, hiperlipidemia	

papel importante en la inducción de permeabilidad mitocondrial, apoptosis y necrosis celular.

Como la colestasis más frecuente es la colestasis neonatal, se han generado teorías que tratan de explicar anomalías de desarrollo o perinatales que se traducen clínicamente en enfermedades como atresia de vías biliares o hepatitis neonatal idiopática.

En 1974, Landing propuso que la hepatitis neonatal, la atresia de vías biliares extrahepática y el quiste de colédoco son manifestaciones diferentes de un mismo proceso al que denominó "colangiopatía infantil obstructiva", que puede estar relacionado con etiología viral, como reovirus tipo 3, citomegalovirus y otros virus.^{7,9}

El hígado proviene del divertículo hepático, que se desarrolla alrededor de la 4ª semana de gestación, en la parte ventral del intestino anterior, que forma el hígado primitivo y caudalmente la vesícula biliar y los conductos biliares extrahepáticos. Las células del divertículo hepático se llaman hepatoblastos y dan lugar al parénquima hepático primordial. El epitelio de los conductos biliares intrahepáticos tiene origen en la parte proximal de los cordones hepáticos primitivos y la capa epitelial en contacto directo con el mesénquima alrededor de la vena porta, se transforma en células epiteliales de conductos biliares. Esta estructura en el embrión de 8 mm y en la 5ª o 6ª semana de gestación, se ha denominado "placa ductal". Esta placa ductal se duplica y forma una segunda capa (2ª placa ductal lobular) que sigue un proceso de "remodelación" y de migración hasta formar el sistema normal de conductos biliares en los tractos portales.^{7,9,10} Una teoría propone que durante el proceso de remodelación de la placa ductal, existen defectos que ocasionan enfermedades hepáticas como son atresia de vías biliares, fibrosis hepática congénita, enfermedad de Caroli, enfermedad poliquística del hígado, quiste de colédoco y microhamartoma biliar.^{7,10}

La atresia de vías biliares es el resultado de un proceso inflamatorio idiopático que afecta conductos biliares intra y extrahepáticos, que da por resultado fibrosis y obliteración del tracto biliar y desarrollo de cirrosis biliar. Su etiología ha sido motivo de muchos estudios y actualmente se han propuesto seis teorías para explicar su desarrollo:^{4,11,12}

1. Infección viral, por reovirus, rotavirus, retrovirus, citomegalovirus, virus del papiloma humano y otros agentes.
2. Disregulación inmune
3. Mecanismos autoinmunes
4. Lesiones vasculares o arteriopatía

5. Morfogénesis defectuosa por mutaciones hereditarias (genes asociados a síndromes de poliesplenia y ausencia de bazo, malformación de placa ductal, genes Jagged I y otros; mutaciones somáticas, o genes modificadores)
6. Exposición a toxinas.

Cuadro clínico

Las manifestaciones clínicas pueden ser primarias, que se presentan por acumulación de componentes biliares en el organismo, secundarias, que se asocian a absorción intestinal deficiente. Se pueden presentar en pacientes con diferentes patologías, lo que se presenta en la tabla 2.

Una historia clínica y exploración física completa pueden orientar a algunos padecimientos específicos que producen colestasis. En la atresia de vías biliares, se observan dos formas clínicas, una fetal o embrionaria, que se presenta en el 35% de los casos, con colestasis de inicio temprano, sin periodo libre de ictericia después de ictericia fisiológica neonatal y asociada a malformaciones congénitas en un 10 a 20% de casos, sin restos de conductos biliares en el ligamento hepatoduodenal, y una forma perinatal o postnatal, que se presenta en el 65% de los casos, con inicio más tardío de ictericia, intervalo libre de ictericia después del nacimiento, sin anomalías congénitas asociadas y con presencia de remanentes de estructuras biliares en el ligamento hepatoduodenal.^{12,13}

En el síndrome de Alagille, el cuadro clínico típico se caracteriza por facies peculiar (frente prominente, ojos de implantación profunda con hipertelorismo y cara triangular), escasez de conductos biliares, anomalías vertebrales (vértebras en alas de mariposa), embriotoxon posterior, anomalías cardíacas (como atresia y estenosis pulmonar, tetralogía de Fallot en 7 a 11% de pacientes) y anomalías renales. Otras manifestaciones hepáticas, además de la escasez de conductos biliares, que pueden estar presentes son hepatitis neonatal con ictericia o ictericia más tardía, fibrosis, cirrosis, hipertensión portal, insuficiencia hepática, carcinoma hepatocelular y hamartoma nodular.¹⁴⁻¹⁶

En padecimientos como la colestasis familiar intrahepática progresiva,¹⁷ se presenta colestasis en el periodo neonatal o en el primer año de vida, con desarrollo de insuficiencia hepática en la niñez o adolescencia. La presencia de hepatomegalia, esplenomegalia, e ictericia en recién nacidos, se asocia frecuentemente a infecciones bacterianas con septicemia.¹

Padecimientos congénitos como la deficiencia de alfa-1 antitripsina¹⁸ cursan con manifestaciones hepáticas como ictericia prolongada en lactantes, hepatitis neonatal, hepatitis en el preescolar, insuficiencia hepática en el niño y adolescente, hipertensión portal, cirrosis y desarrollo de carcinoma hepatocelular en el adulto.

Evaluación del niño con colestasis neonatal

La presencia de ictericia a las 2 semanas de vida es frecuente, y se observa en el 2,4 a 15% de recién nacidos.⁴ Muchos de estos niños puede tener ictericia asociada a alimentación con leche materna y se ha reportado que el 9% de niños alimentados con leche materna presentan ictericia a las 4 semanas de edad, mientras que esta frecuencia se reduce a 1 en 1000 en recién nacidos alimentados con leches comerciales. A pesar de que se ha demostrado que un diagnóstico temprano puede cambiar el pronóstico de niños con colestasis, se siguen observando referencias muy tardías de estos niños, con evaluaciones iniciales entre los 45 a 60 días de vida.

Además de solicitar cuantificación de bilirrubinas y pruebas de funcionamiento hepático, ante un caso de ictericia neonatal de más de 15 días de duración, se ha buscado incrementar una valoración temprana de ictericia, con estudios sencillos que orienten al diagnóstico, como la determinación de ácidos biliares urinarios sulfatados en Japón,¹⁹ un método sencillo, rápido, con sensibilidad alta y de mínima invasión, lo que Mowat denominó "alerta amarilla", diseñado como un programa nacional en Inglaterra²⁰ y, más recientemente, la publicación de una guía para la evaluación de ictericia colestásica en lactante,²¹ con recomendaciones de la North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (NASPGHAN).

Evaluación inicial. En la colestasis neonatal existe una elevación de la bilirrubina conjugada y se recomienda que todo recién nacido con ictericia detectable a las 2 semanas de vida sea valorado con determinación de bilirrubina directa y total en suero.²¹ Si se trata de un niño alimentado con leche materna, que presenta ictericia leve, con historia clínica y exploración física normales, se puede diferir el estudio hasta las 3 semanas de vida. Los estudios que se recomiendan inicialmente son:

- Biometría hemática, con cuenta de plaquetas
- Bilirrubina total y directa, alaninoaminotransferasa (ALT), aspartatoaminotransferasa (AST), fosfatasa alcalina (FA), glucosa sérica, gammaglutamil transpeptidasa (GGT).
- Tiempo de protrombina, albúmina, determinación de alfa -1 antitripsina
- Azúcares reductores en heces
- Ultrasonido abdominal

El ultrasonido abdominal permite identificar una anomalía anatómica, como es un quiste de colédoco. Una vesícula biliar pequeña o ausente puede sugerir atresia de vías biliares. En los últimos años, algunos autores le han dado importancia al denominado "signo de la cuerda triangular" que se describe como una densidad ecogénica triangular o tubular arriba de la bifurcación de la vena porta, que representa el remanente fibrótico del conducto obliterado en atresia de vías biliares.²² Los datos de la historia clínica o de la exploración física, pueden ser útiles para dirigir los estudios diagnósticos a entidades más específicas.

Evaluación completa. Una vez establecido el diagnóstico de colestasis, se debe completar el estudio de diagnóstico diferencial. Debe realizarse entre la 2 y 8 semanas de vida, y un objetivo primordial del mismo es descartar atresia de vías biliares. Los estudios que mayores evidencias de utilidad han demostrado son

la biopsia hepática percutánea, la centelleografía hepática y la prueba de Greene.

Biopsia hepática percutánea. Está indicada en forma temprana en el estudio diagnóstico de colestasis. Puede orientar a patología extra o intrahepática. Los datos histológicos más importantes en la atresia de vías biliares son proliferación de conductos biliares, fibrosis portal perilobular, preservación de la arquitectura básica hepática, estasis biliar y ausencia de conductos biliares. En la hepatitis neonatal, existe desarreglo lobular, necrosis hepatocelular, presencia de células inflamatorias y transformación de células gigantes, proliferación portal ductal y hematopoyesis extramedular. Se recomienda realizar una biopsia antes de un procedimiento quirúrgico diagnóstico o terapéutico. Si la biopsia se realiza antes de las 6 semanas de edad, es probable que sea necesario repetirla si sus resultados no son concluyentes.

Centelleografía hepática. Este estudio, realizado con material radioactivo como es el tecnecio 99, permite valorar excreción biliar. La no visualización de radioactividad en el intestino 24 horas después de la inyección de material radioactivo indica obstrucción biliar o disfunción hepatocelular. Recientemente, Poddar y cols mostraron la utilidad de administrar ácido ursodeoxicólico por 48-72h previas al estudio, con el fin de mejorar la excreción biliar y incrementaron significativamente la especificidad del estudio para descartar atresia de vías biliares.²³

Prueba de Greene. Consiste en un sondeo duodenal de 24 horas para detección de bilis, y que es un estudio sencillo y rápido, que ofrece información valiosa para determinar si es necesaria una intervención quirúrgica.²⁴ Este estudio ha sido recientemente validado por Larrosa como una herramienta clínica útil en el diagnóstico diferencial del lactantes con colestasis.²⁵

La colangiopancreatografía transduodenal retrógrada puede ayudar al diagnóstico en un porcentaje alto de pacientes;²⁶ sin embargo, es un estudio de alto costo y difícil de realizar en recién nacidos. La colangiopancreatografía por resonancia magnética requiere de sedación profunda o anestesia general y no se recomienda en forma rutinaria en el estudio de lactantes.

El estudio diagnóstico debe completarse en un periodo de tiempo muy corto, y de acuerdo a resultados, se programa una laparotomía exploradora o cirugía laparoscópica con colangiografía transoperatoria. Algunos grupos americanos han diseñado un protocolo corto de estudio que se inicia con pruebas de funcionamiento hepático; si la GGT y FA se encuentran elevadas, se procede a toma de biopsia hepática percutánea, en menos de 48 horas, y ultrasonido hepático para descartar quiste de colédoco. Si existen dudas en el resultado de la biopsia, ésta se repite una semana después y en base a resultados, se realiza laparotomía exploradora y derivación de vías biliares.^{27, 28}

Para descartar otras causas de colestasis, el estudio diagnóstico puede incluir cultivos bacterianos y virales, pruebas serológicas para descartar etiología viral, tamiz metabólico, determinación de alfa-1 antitripsina, electrolitos en sudor, estudio cualitativo de ácidos biliares, el cual no está disponible en nuestro medio, y algunos otros estudios específicos. Ante la sospecha de padecimientos metabólicos, se incluyen, además del tamiz metabólico, cuantificación de amonio y glucosa séricos, pH y gases en sangre y lactato sérico.^{27, 28}

La biología molecular ha permitido conocer el origen genético de varios padecimientos asociados a colestasis intrahepática y ha reducido el número de casos catalogados como hepatitis neonatal idiopática. Se ha identificado el gen responsable del síndrome de Alagille, en el brazo largo del cromosoma 20, en el locus 20p12,

Tabla 3. Guía de la NASPGHAN21 de evaluación de ictericia colestásica en lactantes

Recomendación	Nivel de evidencia
Determinación de BT y BD en RN de de más de 2 semanas de edad.	C
En niños alimentados con leche materna, valoración a las 3 semanas de edad.	C
Estudio de lactantes con ictericia con diagnóstico específico sin mejoría después de tratamiento específico	D
El ultrasonido abdominal se recomienda para lactantes con colestasis de etiología no determinada	A
La biopsia hepática se recomienda para la mayoría de los lactantes con colestasis de etiología no determinada	A
La GGT y lipoproteína X no se recomiendan en forma rutinaria en la evaluación de colestasis en lactantes pequeños	C
La centelleografía y la prueba de Greene no se recomiendan en forma rutinaria pero pueden ser útiles en situaciones en las que otros estudios no están disponibles	A
La colangiopancreatografía por resonancia magnética y endoscópica retrógrada (CPRM y CPER) no se recomiendan en forma rutinaria, aunque la CPER puede ser útil si es realizada por expertos	C

con la presencia de mutaciones *Jagged1* presentes en el 70% de los casos. El genotipo del síndrome de Alagille demuestra expresión variable, desde casos subclínicos a casos con un pronóstico muy grave.²⁹ De acuerdo a los estudios genéticos y de biología molecular se conocen actualmente 3 tipos de colestasis familiar intrahepática progresiva(CFIP):17, 30, 31 El tipo 1 (CFIP I) es la denominada enfermedad de Byler, con un gen causal *FIC1* localizado en el locus cromosómico 18q21-22, el tipo 2(CFIP II) presenta un fenotipo semejante al tipo 1, sin relación con la familia Byler original, con un gen localizado en el locus 2q24 y con un defecto en la bomba de exportación de sales biliares y el tipo 3(CFIP III) o deficiencia de *MDR3*, en la que se ha postulado un defecto genético en el gen *MDR3*, localizado en 7q21.²⁹

Para descartar otras causas de colestasis, el estudio diagnóstico puede incluir cultivos bacterianos y virales, pruebas serológicas para descartar etiología viral, tamiz metabólico, determinación de alfa-1 antitripsina, electrolitos en sudor, estudio cualitativo de ácidos biliares, el cual no está disponible en nuestro medio, y algunos otros estudios específicos. Ante la sospecha de padecimientos metabólicos, se incluyen, además del tamiz metabólico, cuantificación de amonio y glucosa séricos, pH y gases en sangre y lactato sérico.^{27, 28}

Algunos grupos americanos han diseñado un protocolo corto de estudio, que se inicia con pruebas de funcionamiento hepático; si la GGT y FA se encuentran elevadas, se procede a toma de biopsia hepática percutánea, en menos de 48 horas y ultrasonido hepático para descartar quiste de colédoco. Si existen dudas en el resultado de la biopsia, ésta se repite una semana después y en base a resultados, se realiza laparotomía exploradora y derivación de vías biliares.²⁷

En la guía de la NASPGHAN²¹ de evaluación de ictericia colestásica en lactantes, recientemente publicada, se sugiere un algoritmo práctico para el estudio diagnóstico y se valoran las recomendaciones de estudios de acuerdo a los niveles de evidencia establecidos a nivel internacional (tabla 3).

Es diagnóstico de colestasis neonatal es urgente. El desarrollo de algoritmos y/o protocolos de estudio tiene como finalidad realizar el mayor número de estudios necesarios en poco tiempo y tomar una decisión de tratamiento médico o quirúrgico.

Tratamiento

Una vez realizados los estudios diagnósticos de niños con colestasis, el tratamiento específico únicamente es posible en un número pequeño de padecimientos, como es el manejo quirúrgico de la atresia de vías biliares y de padecimientos metabólicos como la galactosemia y la tirosinemia. En la mayoría de los casos, el tratamiento está enfocado al manejo de la colestasis y de sus complicaciones.

Ácido ursodeoxicólico. Se ha utilizado en colestasis crónicas en varios padecimientos, como son atresia de vías biliares, enfermedad de Byler, en la fibrosis quística y escasez de conductos intrahepáticos.^{30, 31} La dosis recomendada es de 10 a 15 mg/kg/día en dos dosis, y puede incrementarse hasta 20 a 30 mg/kg/día. Se ha utilizado también en lactantes con colestasis asociada a nutrición parenteral.^{32, 33}

Colestiramina. La dosis empleada es de 250 a 500 mg/kg/día, administrada con jugo o con agua antes o después del desayuno, momento en el que flujo biliar es máximo, o bien en 2 a 3 dosis junto con la ingesta de alimentos.

Rifampicina. Se ha usado en el manejo del prurito intratable en pacientes con colestasis, a dosis de 4-10 mg/kg/día.³⁴

Antibióticos y antivirales. El empleo de antibióticos está indicado en episodios de colangitis, en los que también se han administrado también corticosteroides y ácido ursodeoxicólico. En infección por citomegalovirus, se ha recomendado tratamiento prolongado con ganciclovir.^{35, 36} La evolución no predecible de la hepatitis perinatal por citomegalovirus y la posibilidad de enfermedad

hepática crónica a pesar de tratamiento antiviral, han llevado a cuestionar su utilidad real, tomando en cuenta el aspecto de costo-beneficio.³⁷

Manejo de hipertensión portal. El sangrado de tubo digestivo suele ser secundario a la presencia de várices esofágicas y puede manejarse con escleroterapia o ligadura de várices. La ascitis se maneja con restricción de sodio en la dieta y con furosemide solo o combinado con espirolactona.

Tratamiento quirúrgico. La primera opción es la portoenteroanastomosis; este procedimiento, descrito inicialmente por Kasai, es el tratamiento de elección de la atresia de vías biliares. Se completa con un asa de Roux en Y, que puede tener éxito con drenaje biliar adecuado postoperatorio en un porcentaje elevado de pacientes intervenidos quirúrgicamente en forma temprana.³⁸ En 1978, Chandra³⁹ describió que el éxito de una operación de Kasai dependía del tamaño de los conductos; con conductos de más de 150 μm , el flujo biliar se restituyó en el 92% de pacientes, con un tamaño de 50-150 μm , en el 81% y ante la ausencia de estructuras epiteliales, en el 18%. Se considera que la portoenterostomía es un procedimiento efectivo en el 40 a 50% de pacientes, y el 50 a 60% requiere trasplante hepático antes de los 2 años de edad.⁴⁰ Actualmente se acepta que la primera cirugía que debe realizarse en pacientes con atresia de vías biliares es una portoenteroanastomosis, y la 2ª cirugía un trasplante hepático, ya que, a pesar de un buen drenaje biliar postquirúrgico, se desarrolla cirrosis y éste último es necesario en un porcentaje alto de pacientes.

La derivación biliar parcial externa (colecisto-yeyunostomía) ha mostrado ser útil en pacientes con prurito intratable, como sucede en casos de colestasis familiar intrahepática progresiva, antes de que desarrollen cirrosis y que puede ser una alternativa al trasplante hepático.⁴¹

Finalmente, en caso de existir un quiste de colédoco, este debe ser resecado.

Manejo nutricional. Los niños con colestasis, especialmente con diagnóstico de atresia de vías biliares, cursan con anorexia importante, reducción de la absorción de grasas y necesidades calóricas aumentadas, por lo que la dieta debe ser hipercalórica, con un aporte calórico de 130% de las recomendaciones de ingesta diaria, con proteínas de 2.5 a 4 g/kg/día, fórmulas semielementales con triglicéridos de cadena larga y cadena media, y la administración de ácidos grasos esenciales en cantidades adecuadas para evitar una deficiencia de los mismos; las vitaminas hidrosolubles se administran en dosis del doble de las recomendaciones diarias y las vitaminas liposolubles en dosis altas:^{50, 51}

- Vitamina D (25 hidroxivitamina D): 5 mcg/día
- Vitamina K (fitomenadiona): 2.5 a 5 mg/día
- Vitamina E (alfa-tocoferol): 25 a 200 U/Kg/día o d-alfa-tocoferil polietilenglicol-1000 succinato: 15-25 UI/Kg/día o 50-400 U/día
- Vitamina A: 5000 UI/día

Se recomienda la administración de vitamina E en dosis altas, ya que su deficiencia causa un síndrome neurológico que puede ser no reversible si no se maneja en forma temprana.^{42, 43} La administración de calcio por vía oral puede prevenir o mejorar las anomalías óseas que se presentan. Se suplementa magnesio si se detecta reducción en sus niveles séricos. Se han detectado concentraciones bajas de zinc sérico en niños con colestasis. En lactantes con crecimiento deficiente, con colestasis e ingesta alimentaria pobre, se puede administrar zinc a dosis de 1 mg/kg/d de zinc elemental por 2 a 3 meses.

La alimentación enteral continua por sonda nasogástrica o nasoduodenal con fórmulas semielementales y fórmulas enriquecidas con aminoácidos de cadena ramificada, puede ser útil en niños con hepatopatías en fase terminal.^{44, 45, 46} El uso de gastrostomía endoscópica percutánea en niños con colestasis crónica con hipertensión portal leve, en espera de trasplante hepático,⁴⁷ puede facilitar el manejo de una nutrición enteral intensiva.

Opciones de tratamiento no trasplante. Se utilizan medicamentos, enzimas, eliminación de sustratos, sustancias quelantes, etc. En la galactosemia se elimina la galactosa de la dieta, y en la tirosinemia hereditaria tipo I, se administra una dieta baja en tirosina y en fenilalanina, y el 2-(2-nitro-4-trifluorometilbenzoilo)-1-3-ciclohexanediona (NTBC), que inhibe la enzima oxidasa ácida 4-hidroxifenilpirúvica;⁴⁸ es un medicamento de alto costo y accesible únicamente en algunos países, sin el cual existe una evolución rápida a cirrosis y muerte antes del año de edad, a menos de que se realice trasplante hepático.

Trasplante hepático. Es la única opción en muchos casos de colestasis en la infancia. El mayor número de niños con colestasis que han sido sometidos a trasplante hepático, corresponden a niños con atresia de vías biliares. A nivel mundial, existen muchos avances en las técnicas quirúrgicas de trasplante hepático y en el manejo de la inmunosupresión post-trasplante, con sobrevida prolongada en un porcentaje elevado de casos. Las complicaciones post-trasplantes incluyen estenosis biliares, rechazo agudo y crónico, infecciones y la enfermedad linfoproliferativa post-trasplante, en la que existe una proliferación anormal de linfocitos B, asociada a infección por virus Epstein-Barr y que es especialmente frecuentes en niños menores de 5 años de edad.

En la atresia de vías biliares se ha recomendado un tratamiento secuencial, con una primera cirugía con portoanastomosis y una segunda de trasplante hepático. Las ventajas de este manejo secuencial son que existe un posible éxito de cirugía de Kasai, que la sobrevida es igual en casos de trasplantes post-portoenterostomía que en los de trasplante hepático primario, que se permite un crecimiento pre-trasplante y que el riesgo de enfermedad linfoproliferativa post-trasplante es mayor en niños menores de 5 años. A pesar de estos conceptos, en los últimos años ha aumentado la experiencia en trasplantes hepáticos en lactantes menores de 12 meses de edad, con buenos resultados; van Morurik⁴⁹ valoró la evolución de 25 niños con trasplante hepático antes de los 12 meses de edad, y reportó un crecimiento adecuado de 12 a 24 meses después de la cirugía. Schulz reporta recientemente la evolución de 43 lactantes de menos de 6 meses de edad, sometidos a trasplante hepático, con diagnósticos de atresia de vías biliares, hepatitis neonatal, colestasis neonatal y otras causas, con una sobrevida de 90.7% al año y de 87.2% a los dos años posttrasplante.⁵⁰

El trasplante de hepatocitos se encuentra aún en fase de experimentación, al igual que la terapia celular o génica, las cuales se encuentran actualmente en estudio y serán probablemente un tratamiento real a corto o mediano plazo, en pacientes con diagnósticos temprano de enfermedades o diagnóstico prenatal.

Summary

Cholestatic jaundice in infancy is caused by an elevated conjugated bilirubin. The most frequent causes are biliary atresia, intrahepatic cholestasis of different causes and neonatal idiopathic hepatitis. Early detection of cholestasis and an accurate diagnosis are important for an adequate treatment. An analysis of frequent causes, evaluation for diagnosis and treatment is presented. Evaluation of newborns after two weeks of elevated conjugated bilirubin is recommended for an early diagnosis of biliary atresia and other diseases that can be treated.

Key words: Cholestasis, biliary atresia, neonatal hepatitis, jaundice.

Bibliografía

- Balistreri WF. Liver disease in infancy and childhood. In: Schiff ER, Sorrel MF, Maddrey WC. *Schiff's diseases of the liver*. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia 1999:1369-421.
- Whittington PF. Chronic cholestasis of infancy. *Pediatr Clin N Am* 1996; 43:1-26.
- Bezerra J. Liver development: A paradigm for hepatobiliary disease in later life. *Sem Liver Disease* 1998; 18:203-16.
- Sokol R, Mack C, Narkewicz M, Karrer F M. Pathogenesis and outcome of biliary atresia: Current concepts. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003; 37:4-21.
- Davenport M, Kerkar N, Mieli-Vergani A, Mowat A, Howard ER. Biliary atresia: The King's College Experience (1974-1995). *J Pediatr Surg* 1997; 32:479-85.
- Balistreri WF. Intrahepatic cholestasis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001; 35: S17-S23.
- McLin VA, Balistreri WF. Approach to neonatal cholestasis. In Walker WA, Goulet O, Kleinman RE, Sherman PM, et al. *Pediatric gastrointestinal disease, pathophysiology, diagnosis, management*. BC Decker Inc, Hamilton, Ontario; 4th ed, 2004: 1079.
- Balistreri WF, et al. Immaturity of the enterohepatic circulation in early life: factors predisposing to "physiologic" maldigestion and cholestasis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1983; 2:346.
- Desmet VJ. Intrahepatic bile ducts under the lens. *J Hepatol* 1985; 1:545-59.
- Desmet VJ. Congenital diseases of intrahepatic bile ducts: Variation on the theme "ductal plate malformation". *Hepatology* 1992; 16:1069-83.
- Ohi R. Biliary atresia. A surgical perspective. *Clin Liver Dis* 2000; 4:779-804.
- Balistreri W, Bove K, Ryckman F. Biliary atresia and other disorders of the extrahepatic bile ducts. In: Suchy F, Sokol R, Balistreri W (ed). *Liver disease in children*, 2nd Ed 2001, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2d ed, 2001: 253-74.
- Balistreri W, Grand R, Hoofnagle J, Suchy F, et al. Biliary atresia: current concepts and research. *Directions*, summary of a symposium. *Hepatology* 1996; 23:1682-92.
- Piccoli D. Alagille syndrome. In Suchy F, Sokol R, Balistreri W (ed). *Liver disease in children*. Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia, 2nd Ed, 2001:327-432.
- Crosnier E, Lykavieris P, Meunier-Rotival M, Hadchouel M. Alagille syndrome: The widening spectrum of arteriohepatic dysplasia. In: Bezerra J, Balistreri W. *Clinics in liver disease. Pediatric Liver: helping adults by treating children* 2000; 4:765-78.
- Emerick KM, Rand EB, Goldmuntz E, Krantz ID, Spinner N, Piccoli D. Features of Alagille syndrome in 92 patients. Frequency and relation to prognosis. *Hepatology* 1999; 28:822.
- Jacquemin E. Progressive familial intrahepatic cholestasis, genetic basis and treatment. In: Bezerra J, Balistreri W. *Clinics in liver disease. Pediatric Liver: helping adults by treating children* 2000; 4:753-64.
- Perlmutter D. Alpha-1-antitrypsin deficiency. *Sem Liver Dis* 1998; 18:217-25.
- Matsui A, Kasano Y, Yamauchi Y, Momoya T, Shimada T, et al. Direct enzymatic assay of urinary sulfated bile acids to replace serum bilirubin testing of selective screening of neonatal cholestasis. *J Pediatr* 1996; 129:306-8.
- Mowat A. Biliary atresia into the 21st century: A historical perspective. *Hepatology* 1996; 23:1693-5.
- Guideline for the evaluation of cholestatic jaundice in infants: Recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004; 39:115-28.
- Park W-H, Choi S-O, Lee H-J, Kim S-P, Zeon S-K, Lee S-L. A new diagnostic approach to biliary atresia with emphasis of the ultrasonographic triangular cord sign. Comparison of ultrasonography, hepatobiliary scintigraphy, and liver needle biopsy in the evaluation of infantile cholestasis. *J Pediatr Surg* 1997; 32: 1555-9.
- Poddar U, Bhattacharya A, Thapa BR, Mittal BR, Singh K. Ursodeoxycholic acid-augmented hepatobiliary scintigraphy in the evaluation of neonatal jaundice. *J Nucl Med* 2004; 45: 1488-92.
- Greene HL, Helinek GL, Moran R. A diagnostic approach to prolonged obstructive jaundice by 24 hour collection of duodenal fluid. *J Pediatr* 1979; 95:412.
- Larrosa-Haro A, Caro-Lopez AM, Coello-Ramirez P, Zavala-Ocampo J, Vazquez-Camacho G. Duodenal tube test in the diagnosis of biliary atresia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001; 32:311-5.
- Ohnuma N, Takahashi T, Tanabe M, Yoshida H, Iwai J. The role of ERCP in biliary atresia. *Gastrointest Endosc* 1997; 45:365-70.
- El-Youssef M, Whittington PF. Diagnostic approach to the child with hepatobiliary disease. *Sem Liver Dis* 1998; 18:195-202.
- D'Agata ID, Balistreri WF. Evaluation of liver disease in the pediatric patient. *Pediatr Rev* 1999; 20:376-89.
- Piccoli D, Spinner N. Alagille syndrome and the *Jaged1* gene. *Semin Liver Dis* 2001; 21:525-34.
- Balistreri WF. Bile acid therapy in pediatric hepatobiliary cholestasis: The role of ursodeoxycholic acid. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1997; 24:573-89.
- Occena R, Sokol RJ. Medical management of cholestasis. In Suchy FJ (ed) *Liver disease in children*. Mosby, St Louis, 1994: 356-8.
- Spagnuolo MI, Iorio R, Vegnete A, Guarino A. Ursodeoxycholic acid for treatment of cholestasis in children on long-term total parenteral nutrition: A pilot study. *Gastroenterology* 1996; 111: 716-9.
- Sordino D, De Marco G, Bruzzese E, Aceto B, et al. Efficacy of ursodeoxycholic acid for parenteral nutrition-associated cholestasis in children with intestinal failure. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004; 39 (Suppl 1):353.
- Yerushalmi B, Sokol RJ, Narkewicz MR, Smith D, Karrer FM. Use of rifampicin for severe pruritus in children with chronic cholestasis. *J Pediatr Gastroenterol*.
- Fischler B, Casswall T, Malmborg P, Nemeth A. Ganciclovir treatment in infants with cytomegalovirus infection and cholestasis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002; 34:154-7.
- Levine A, Maayan A, Shamir R, Dinari G, Sulkes J, Sirota L. Parenteral nutrition-associated cholestasis in preterm neonates: evaluation of ursodeoxycholic acid treatment. *J Pediatric Endocrinol* 1999; 12:549-53.

37. Vancikova Z, Kucerova T, Pelikan L, Zikmundova L, Priglova M. Perinatal citomegalovirus hepatitis: to treat or not treat with ganciclovir. *Paediatr Child Health* 2004; 40:444-8.
38. Emblem R, Stake G, Monclair T. Progress in the treatment of biliary atresia: a plea for surgical intervention within the first two months of life in infants with persistent cholestasis. *Acta Paediatr* 1993; 82:971-4.
39. Chandra RS, Altman RP. Ductal remnants in extrahepatic biliary atresia: a histopathologic study with clinical correlation. *J Pediatr* 1978; 93:196-200.
40. Davenport M, Kerkaar N, Mieli-Vergani A, Mowat A, Howard ER. Biliary atresia: The King's College Experience (1974-1995). *J Pediatr Surg* 1997; 32:479-85.
41. Ng VL, Ryckman FC, Porta G, Miura IK, de Carvalho E, Servidoni MF, Becerra JA, Balistreri WF. Long term outcome after partial external biliary diversion for intractable pruritus in patients with intrahepatic cholestasis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 30:152-6.
42. Sokol RJ. Fat-soluble vitamins and their importance in patients with cholestatic liver diseases. *Gastroent.Clin North Am* 1994; 23:673-705.
43. Shepherd RW. Nutritional support of the child with chronic liver disease. In: Suchy FJ (ed). *Liver disease in children*. St Louis. Mosby, 1994:389-400.
44. Moreno L, Gottrand F, Hoden S, Turck D, Loeuille G, Farriaux J-P. Improvement of nutritional status in cholestatic children with supplemental nocturnal enteral nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1991; 12:213-6.
45. Larrosa A. Tratamiento nutricio de los padecimientos hepáticos en pediatría. En Séller S (ed). *Nutrición. Temas de Pediatría*. Asociación Mexicana de Pediatría, AC, México DF. Ed Interamericana-McGraw-Hill, 1996:241-54.
46. Charlton CP, Buchanan E, Holden CE, et al. Intensive enteral feeding in advanced cirrhosis: reversal of malnutrition without precipitation of hepatic encephalopathy. *Arch Dis Child* 1992; 67: 603-7.
47. Duche M, Habes D, Lababidi A, Chardot C, Wenz J, Bernard O. Percutaneous endoscopic gastrostomy for continuous feeding in children with cronic cholestasis. *J Pediatr Gastroent Nutr* 1999;29:42-5.
48. Lindstedt S, Holme E, Lock EA, Hjalmarason O, Stravik B. Treatment of hereditary tyrosinemia type I by inhibition of 4-hydroxyphenylpyruvate dioxygenase. *Lancet* 1992; 340: 813-7.
49. van Mourik ID, Beath SV, Brook GA, Cash AJ, Mayer AD, Buckels JA, Kelley DA. Long-term nutritional and neurodevelopmental outcome of liver transplantation in infants aged less than 12 months. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 30:269-75.
50. Schulz GE, Helmke K, Hinrichs B, et al. Short- and long-term results of liver transplantation in infants aged less that 6 months. *Transplantation* 2004; 78:235-41.