

COLESTASIS NEONATAL

Dra. Margarita Ramonet

Médica Peditra especialista en Hepatología.

Ex Presidente de la Sociedad Argentina de Pediatría - SAP (2008-2011).

Vicepresidente de la Asociación Latinoamericana de Pediatría - ALAPE (2012-2015).

Integrante del Comité Permanente de la *International Pediatric Association* - IPA (2012-2016).

Integrante del Comité Nacional de Hepatología de la SAP (2013-2015).

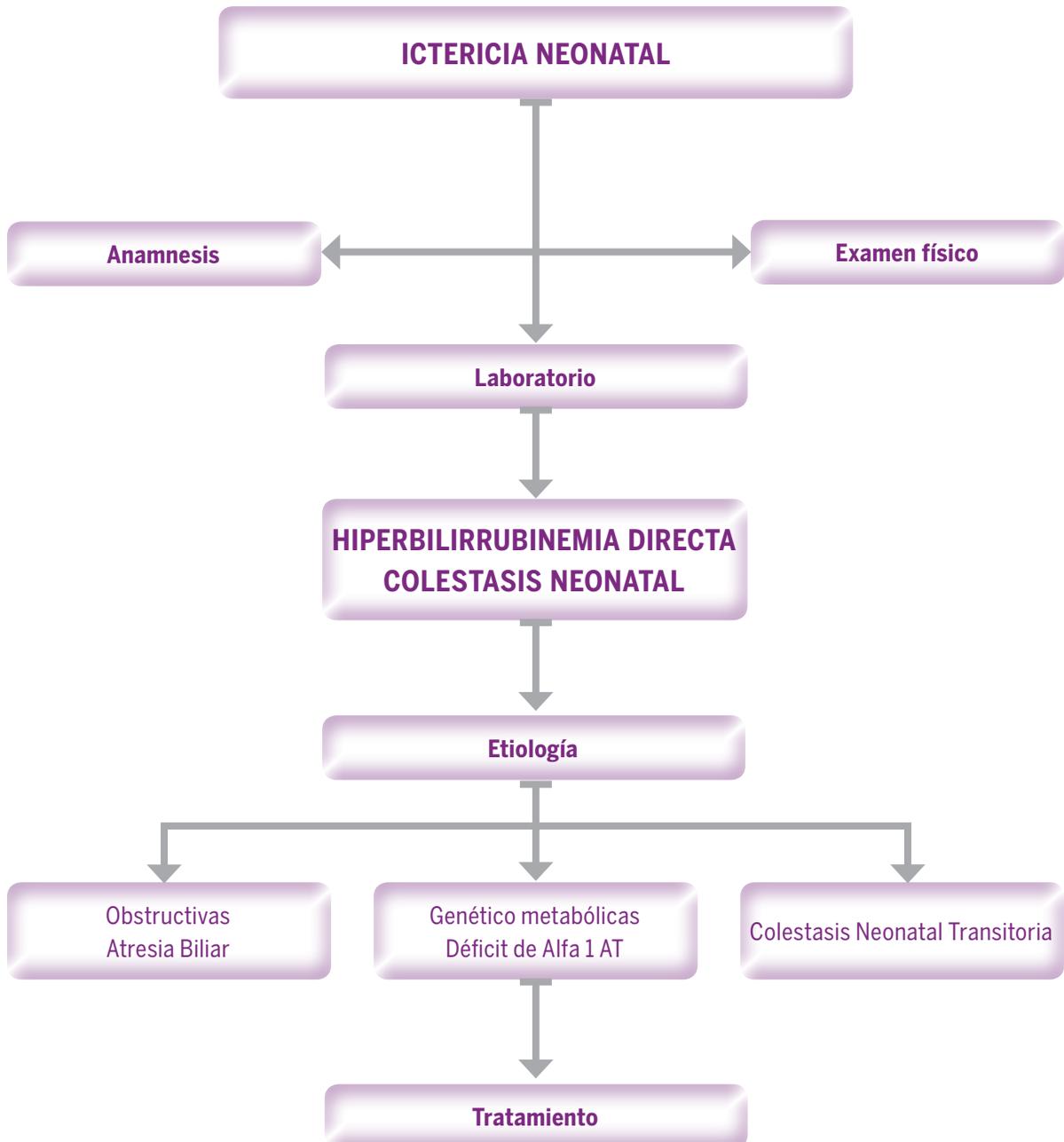
Agradecimiento:

A los miembros del Comité Nacional de Hepatología de la SAP por su apoyo.

OBJETIVOS

- ❖ Identificar oportuna y precozmente a todo Recién Nacido (RN) de más de dos semanas de vida con ictericia y acolia.
- ❖ Describir las diferentes manifestaciones clínicas de la colestasis neonatal (CN).
- ❖ Conocer la historia natural de las diferentes entidades para realizar prevención de las complicaciones.
- ❖ Resaltar la importancia de la anamnesis, la clínica y el laboratorio para realizar el diagnóstico.
- ❖ Valorar la importancia del trabajo multidisciplinario: neonatólogo, pediatra, hepatólogo, gastroenterólogo.
- ❖ Garantizar que todos los recién nacidos con colestasis neonatal puedan ser derivados oportunamente.
- ❖ Utilizar herramientas clínicas accesibles para realizar la derivación precoz (no demorar con múltiples estudios).

ESQUEMA DE CONTENIDOS



INTRODUCCIÓN

La ictericia es la coloración amarillenta de la piel y mucosas resultado de un aumento de la bilirrubina, que da como resultado su acumulación en los tejidos corporales. Cuando la bilirrubina sérica es mayor a 5 mg/dl en los recién nacidos (RN), o mayor a 2 mg/dl en niños mayores, tiene expresión clínica.

Existen dos posibilidades del aumento de la bilirrubina:

- ◆ a expensas de la bilirrubina indirecta o no conjugada,
- ◆ o de la bilirrubina directa o conjugada.

La **ictericia fisiológica** se produce por un incremento de la bilirrubina indirecta o no conjugada resultado de la destrucción normal de los eritrocitos.

La denominada ictericia “fisiológica” es un hallazgo clínico frecuente que se presenta, aproximadamente entre el 50-60% de los RN a término, se inicia a partir del 2° día de vida, con una elevación máxima de la bilirrubina indirecta entre el 3° y 5° día, con valores entre 12-15 mg/dl, y se resuelve sola, generalmente al 7° día, siendo la causa una alteración fisiológica del flujo biliar hasta completar la madurez anatómica y funcional del hígado. Esta situación va a estar notablemente acentuada en los casos de prematuridad y la duración puede ser mayor.

Cuando la ictericia se prolonga más allá de las dos semanas de vida, es imprescindible realizar la determinación de bilirrubina total y directa sin demoras, y efectuar una exhaustiva evaluación del lactante.

ETIOLOGÍA

La presencia de ictericia colestática en el período neonatal es una de las formas de presentación más habitual de las enfermedades hepáticas de la infancia. Es importante considerar el gran espectro de etiologías de enfermedad hepática en esta etapa de la vida, siendo el diagnóstico diferencial difícil, ya que es frecuente la similitud en los hallazgos clínicos, humorales, e histológicos (Tabla 1). Algunas de ellas requerirán un tratamiento específico, entre las que se encuentran las de causas anatómico-obstructivas, genético-metabólicas e infecciosas.

La colestasis es definida como la alteración del flujo biliar normal, secundaria a anomalías estructurales o moleculares del hígado y/o del tracto biliar, que origina la retención de bilirrubina, ácidos biliares y otros componentes de la bilis, condicionando un cuadro clínico caracterizado por ictericia, coluria e hipo/acolia.

El diagnóstico diferencial de la colestasis neonatal en la década del '60 era relativamente simple: correspondía un 25% aproximadamente a atresia biliar; menos del 10%

a injuria inducida por virus (TORCH), y “hepatitis neonatal”, o idiopática, que se elevaba a un 65%.

En los últimos años, con el avance del conocimiento y desarrollo de la bioquímica y biología molecular de la colestasis neonatal, que fue paralelo con el crecimiento y desarrollo de la especialidad de hepatología pediátrica, los porcentajes han variado notablemente entre las distintas etiologías.

La atresia biliar (30%), errores congénitos del metabolismo (20%), la deficiencia de alfa 1 antitripsina (5-10%), otras causas hereditarias (10-20%), infecciones (5%) y las indeterminadas (15%).

El hígado neonatal inmaduro presenta las siguientes características:

- ◆ Produce ácidos biliares atípicos, a través de vías alternativas de síntesis.
- ◆ Circulación entero hepática incompetente.
- ◆ Disminución del flujo biliar.
- ◆ La concentración de ácidos biliares séricos; en consecuencia, se encuentra aumentada durante los primeros 4-6 meses de vida.

La incidencia de colestasis neonatal se estima entre 1:2500 a 1:5000 RN vivos.

En la bibliografía de los últimos años, es interesante la búsqueda de diferentes estrategias destinadas a identificar a los RN o lactantes ictericos, de más de 14 días, para realizar el diagnóstico diferencial entre atresia biliar y las demás etiologías que requieren un diagnóstico y tratamiento precoz.

Tabla 1: Etiologías de Colestasis Neonatal

Hepatitis neonatal idiopática	Anormalidades de los conductos biliares	Infecciones	Enfermedades endocrino-lógicas	Genético-metabólicas
Colestasis neonatal transitoria.	Atresia biliar. Quiste de colédoco, perforación espontánea del ducto biliar, Colelitiasis. Bilis espesa. Colangitis esclerosante neonatal, pobreza de conductos biliares no sindrómica, fibrosis hepática congénita /enfermedad de Caroli.	Virales: CMV, Herpes virus (HSV y HHV-6), Coxsackie, Echo, Rubéola, HBV, VIH, Parvovirus, Rotavirus, bacterianas: Sepsis, infección urinaria, Sífilis, Toxoplasmosis, Tuberculosis, Listeria.	Hipotiroidismo, Hipopituitarismo.	Síndrome de Alagille, Fibrosis quística, Deficiencia de alfa 1 AT; Colestasis intrahepática familiar progresiva, Errores congénitos del metabolismo de ácidos biliares, Tirosinemia, Galactosemia, Fructosemia, Enfermedad de Gaucher, Enfermedad de Wolman, Enfermedad de Niemann-Pick, tipo C, Enfermedades mitocondriales, Alteraciones congénitas de la glicosilación, enfermedades peroxisomales, síndrome de Dubin Johnson y de Rotor.
Tóxicos o drogas	Desórdenes cromosómicos	Alteraciones vasculares	Inmunológicas	Misceláneas
Nutrición parenteral total, paracetamol, anticonvulsivantes.	Trisomía 21, 13 y 18 Síndrome de Turner.	Asfisia perinatal, Shock o hipoperfusión, Insuficiencia cardíaca congestiva, Hemangiomas múltiples.	Hemocromatosis neonatal. Lupus eritematoso neonatal.	Linfocitosis hemofagocítica, Leucemia neonatal, Eritroblastosis fetal.

Adaptado de: Bruyne R y col. Neonatal colestasis. Eur J Pediatr 2011; 170; 279-284.

DIAGNÓSTICO

DETECCIÓN DE HIPO O ACOLIA

Es interesante la publicación de Matsui y Dodoriki en 1995, en Japón, en la cual diseñaron un sistema de tarjetas colorimétricas para que los padres y los pediatras / neonatólogos pudieran identificar el color de las heces de los niños. Con la utilización de las mismas, realizaron un estudio prospectivo, de tamizaje en 17.641 RN en el control de salud al mes de edad, durante un período de un año, e identificaron 2 casos de atresia biliar de 3 que presentaban deposiciones hipo o acólicas, logrando realizar la operación de Kasai antes de los 60 días de vida.

Utilizando un método de tamizaje similar en un estudio piloto regional (2002–2003), sobre una cohorte de 119.973 neonatos pertenecientes a 49 hospitales de Taiwán, obtuvieron una tasa de retorno de las tarjetas, por parte de los padres al centro hospitalario del 65,2% en un total de 78.184 RN. Se hallaron deposiciones anormales en 94 casos (0,12%). De éstos, en 29 lactantes (30,9%), se confirmó el diagnóstico de atresia biliar, 8 casos (8,5%), correspondieron a hepatitis neonatal idiopática y 3 lactantes a otras causas de colestasis neonatal (CN). Los restantes 54 casos presentaron decoloración transitoria de las heces, que se normalizaron durante los tres meses de seguimiento. Luego de este estudio piloto, el sistema de tamizaje con la utilización de la tarjeta se integró a la cartilla de salud de todo RN en Taiwán desde el año 2004. Dentro de las 24 horas siguientes a la detección de hipo o acolia, el evento es informado a un centro de registro. La incidencia anual de atresia biliar por 10.000 RN vivos en 2004 y 2005 fue de 1,85 y 1,70 respectivamente. La sensibilidad en la detección de atresia biliar con el uso de la tarjeta, antes de los 60 días de edad fue de 72,5% en el 2004 y aumentó al 97,1% en el 2005. La tasa nacional de la operación de Kasai antes de los 60 días de edad fue de 60% en 2004 y se incrementó al 74,3% en 2005.

En 2011, Tseng J y col, publican un estudio de cohorte retrospectivo en lactantes con diagnóstico de atresia biliar en el período 1996-2008. En dicho período, 1.133 lactantes fueron admitidos con sospecha de atresia biliar, se les efectuó Kasai a 440 y a 32 un trasplante hepático. La edad de ingreso del lactante con sospecha de AB disminuyó después de la implementación de la prueba de tamizaje del color de las deposiciones de 47 a 43 días (p 0,28), y en relación al procedimiento de Kasai, la mediana de edad a la cirugía se redujo de 51 a 48 días antes y después del tamizaje respectivamente (p 0,51).

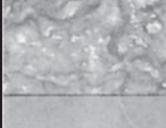
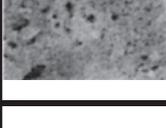
Otro trabajo, también efectuado en Taiwán, tuvo como objetivo comparar la evolución de los pacientes con atresia biliar a los que se les efectuaba la operación de Kasai, antes y después de que se implementara el programa de tamizaje con la tarjeta de colores de las materias fecales. El porcentaje de pacientes que se operó antes de los 60 días mejoró significativamente (p 0,02), asimismo se incrementó la tasa libre de ictericia a los 3 meses del postoperatorio, lo que constituye un valioso predictor de la evolución a los 5 años de seguimiento. Con el programa se logró mejorar la sobrevivencia a los 3 y 5 años de los pacientes operados exitosamente.

Una experiencia del King's College Hospital, de Londres, resulta interesante, ya que tuvo como objetivo verificar el nivel de reconocimiento del color de las heces en RN

con CN, en profesionales de la salud. Se realizó en tres hospitales pediátricos de Londres, participaron 36 pediatras y 45 enfermeras pediátricas, a los que se les mostraron fotografías de heces de color normal, acólicas e indeterminadas. Un tercio de las heces no fueron correctamente identificadas, por ambos profesionales.

En nuestro país, se realizó un estudio cuyo objetivo fue la identificación de lactantes de un mes de edad que presentaban heces hipo/acólicas, para la detección precoz de atresia biliar y otras causas probables de CN. Se realizó un estudio piloto, prospectivo, observacional, usando el método de tamizaje de las heces con tarjetas colorimétricas, semejante a la publicación realizada por Matsui y col (Figura 1), en todos los RN atendidos en el control de salud del primer mes, que habían nacido en el Hospital Nacional Prof. A. Posadas, durante el periodo 1999-2002.

Figura 1: tarjeta colorimétrica de Matsui y col (versión en castellano)

	1	<p>Por favor escriba el número que corresponda al COLOR DE LA MATERIA FECAL de su hijo en el casillero correspondiente, unos días antes del control del primer mes y no se olvide de llevar esta ficha ese día.</p> <p>El color de la materia fecal de mi hijo se parece al N° Fecha.....</p> <p>DATOS Nombre y apellido del niño: HC N° Fecha de nacimiento: Hospital donde nació:..... Nombre de la madre: Fecha de control:</p> <p>PARA COMPLETAR POR EL MÉDICO Cuando la madre elige uno de los números del 1 al 4, por favor observar si el niño presenta: Ictericia (No, Moderada o Severa).</p> <p>.....</p> <p>Color de la materia fecal, comprobada por el médico: N° Fecha</p> <p>Si el número corresponde del 1 al 4, comuníquese lo antes posible con:</p>
	2	
	3	
	4	
	5	
	6	
	7	
	8	
<p>Sección Gastroenterología Pediátrica Hospital Nacional P.A. Posadas • V. Sto. Haedo Provincia de Buenos Aires Teléfono (011) 4469-9300 Interno 1511 • Fax (011) 4469-9220</p>		<p>(Ver tarjeta adjunta en color)</p>

De los 12.484 RN de dicho período, 4.239 (33,9%) fueron atendidos en la visita del primer mes con la tarjeta colorimétrica. Se identificaron 18 niños con deposiciones acólicas / hipocólicas, de los cuales sólo 4 demostraron tener enfermedad colestática. Los diagnósticos definitivos fueron: síndrome de Alagille, hepatitis luética, CN idiopática o transitoria y litiasis biliar. Si bien no se identificó ningún caso de atresia biliar, la prueba de tamizaje demostró ser de utilidad para la detección de otras causas de CN. Luego de la finalización del estudio piloto en 2002, y en base a esta experiencia, se decidió la implementación del tamizaje con las tarjetas colorimétricas, como una práctica de rutina en nuestro hospital.

Con esta estrategia se logró la detección de CN de otras etiologías y de ocho casos de atresia biliar detectados antes de los 45 días de vida, en los cuales fue posible realizar precozmente la intervención de Kasai, antes de los 60 días de vida.

Por la experiencia realizada desde 1999 hasta la fecha en el Hospital Posadas pensamos y trabajamos arduamente para que esta estrategia pueda ser utilizada en todo el país.

Por tal motivo, reforzamos los siguientes puntos:

- ◆ **Conocimiento de las autoridades de Salud de la problemática, a nivel nacional.**
- ◆ **Inclusión del tamizaje durante el período neonatal.**
- ◆ **Cumple con los requisitos que exige un tamizaje: disponible; fácil; bajo costo; no invasivo, inocuo.**
- ◆ **Educación intensiva del equipo de salud.**
- ◆ **Guías efectivas para padres: Educación para la Salud.**

DETECCIÓN DEL AUMENTO DE BILIRRUBINA DIRECTA*

El programa de “Alerta Amarillo” lanzado en Londres en 1993, tuvo como objetivo la determinación de bilirrubina directa (BD), en todos los neonatos que continuaban icterícos luego de los 14 días de vida, a los efectos de derivar a aquellos con niveles anormales de BD a centros de mayor complejidad para su diagnóstico y tratamiento. Neimark, y col realizaron un *screening* o tamizaje de bilirrubina directa en 34 RN con diagnóstico de atresia biliar, en los cuales la BD fue más alta en los pacientes con atresia biliar comparada con los controles ($p < 0,001$), siendo la bilirrubina directa elevada ya en los primeros 4 días de vida.

En un estudio retrospectivo efectuado entre diciembre de 2000 y febrero de 2008, en Leeds Teaching Hospital NHS, UK, se aplicó un protocolo con la determinación de la bilirrubina total (BT) y bilirrubina directa (BD) en todos los RN de más de dos semanas de vida con ictericia. Se consideró patológico un valor de BD mayor a $18 \mu\text{mol/l}$ y/o mayor o igual al 20% de la BT. Se incluyeron 882 neonatos, de los cuales 38 presentaron una enfermedad hepática neonatal, y de ellos uno, atresia biliar. La edad media de derivación fue de 21 días, notándose un aumento en cada año estudiado, logrando que el 93% de los RN estudiados fueran derivados antes de las 4 semanas de vida. La sensibilidad del estudio fue del 100%. En otro estudio retrospectivo, años 2007 al 2010,

* Ingresó para su tratamiento el 20-11-14 a la Cámara de Senadores de la provincia de Buenos Aires, impulsado por los senadores A. Urdampilleta, L. Granados y P. Segovia (Expediente E314/14-15). Seguimiento por la página web del Senado: www.senado-ba.gov.ar

se recolectaron los datos de todos los RN de término, a los que se les había realizado la medición de BT/BD. De los 73 pacientes incluidos, 61 eran atresia biliar, presentando el 56% niveles altos de BD ($2,5 \pm 0,72$ mg/dl) durante los primeros 4 días de vida.

Con el título atrayente de “Color de la piel: una barrera para la derivación temprana de los niños con AB, en UK”, Martin y col, realizan un estudio de cohorte retrospectivo para investigar la relación entre el color de la piel y la edad de derivación de los pacientes con atresia biliar. Los pacientes no blancos fueron derivados más tardíamente que el grupo control (blancos) con una diferencia significativa ($p < 0,02$).

OTRAS BÚSQUEDAS: LABORATORIO, ESTUDIOS RADIOLÓGICOS

Shteyer y col, en un estudio piloto basado en la relación de los niveles de metabolitos exhalados con el grado de injuria hepática, evaluaron la capacidad del test de metahcetina espirada marcada con C13 (MBT), para diferenciar atresia biliar de otras causas de CN, en 15 lactantes. Detectaron 8 con atresia biliar, con una sensibilidad del 88% y especificidad del 100%.

Otra alternativa dirigida a la precoz detección de la atresia biliar, es la evaluación del análisis de ácido biliar sulfatado en orina (USBA). Se efectuó un estudio multicéntrico entre agosto de 2006 y mayo del 2007, incluyéndose 1.148 pacientes, 47 tuvieron ácido biliar sulfatado en orina (USBA)/ creatinina por encima del valor de corte. En los restantes se confirmó la ausencia de atresia biliar. Se reiteró el estudio en 34 de los 47 pacientes a los 45 días de vida, 27 con valores normales, y en uno se confirmó atresia biliar. Los autores concluyen que como método de tamizaje no es perfecto, pero es un intento promisorio, por lo no invasivo, y también por obtener un dato objetivo. La identificación de potenciales bio marcadores en proteínas séricas, utilizando dos métodos, espectrometría de masa y ensayo inmunoenzimático, ya que estos Apo-CII y Apo-CIII, aparecerían muy precozmente, antes de la presencia de síntomas clínicos, por tal motivo su valor. Se realizó en 42 muestras de lactantes con atresia biliar, 38 con CN de otras etiologías, y 36 controles sanos, con una sensibilidad del 95% y una especificidad del 93% para diferenciar la AB de otras causas de CN.

La colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) no es tan utilizada en niños como en adultos, y se realiza en pocos centros especializados. En el trabajo de Shteyer E y col, del año 2012, el objetivo fue revisar la experiencia con CPRE en niños menores de tres meses, en centros de referencia nacional. Se efectuó una revisión retrospectiva de todas las historias de niños menores de tres meses a los que se hubiese efectuado la CPRE, entre los años 2000 y 2010. Fueron examinados los datos de un total de 27 niños, la edad media fue de 55 días ($r: 33 - 89$). Se arribó al diagnóstico de AB en 13 niños, a los cuales se les realizó a continuación, en el mismo procedimiento, la operación de Kasai. En el resto, la CPRE mostró quiste de colédoco en 1, litiasis biliar en 2, y dilatación de los ductos biliares en 1, siendo en 6 normal y no resultó exitosa en 5. Los diagnósticos en el grupo en el que la CPRE no fue exitosa, incluyó 2 con AB, uno con pobreza de conductos y 2 con litiasis. En 4 (19%) con sospecha clínica de AB, la CPRE fue normal, se descartó la misma, evitándose la colangiografía intraoperatoria. No se registraron complicaciones.

La CPRE es factible de realizar en niños menores de tres meses, no presentando complicaciones. Es una herramienta más en el diagnóstico de CN poco claras, y puede prevenir procedimientos más invasivos. La CPRE puede ser parte del algoritmo de una CN cuando está disponible y existe experiencia en el centro.

Benchimol E y col, en una publicación de revisión de las prácticas de diagnóstico y tratamiento de la CN, señalan que la AB cumple los criterios para ser considerada una patología apropiada para realizar un tamizaje, avalando el algoritmo que utiliza la *North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition* (NASPGHAN).

El Comité de expertos de la NASPGHAN examinó el valor de los tests diagnósticos utilizados para la evaluación de la CN y cómo deben aplicarse en dichas situaciones clínicas.

En las “Guías de Evaluación de las Colestasis Neonatales”, las recomendaciones de la NASPGHAN son las siguientes:

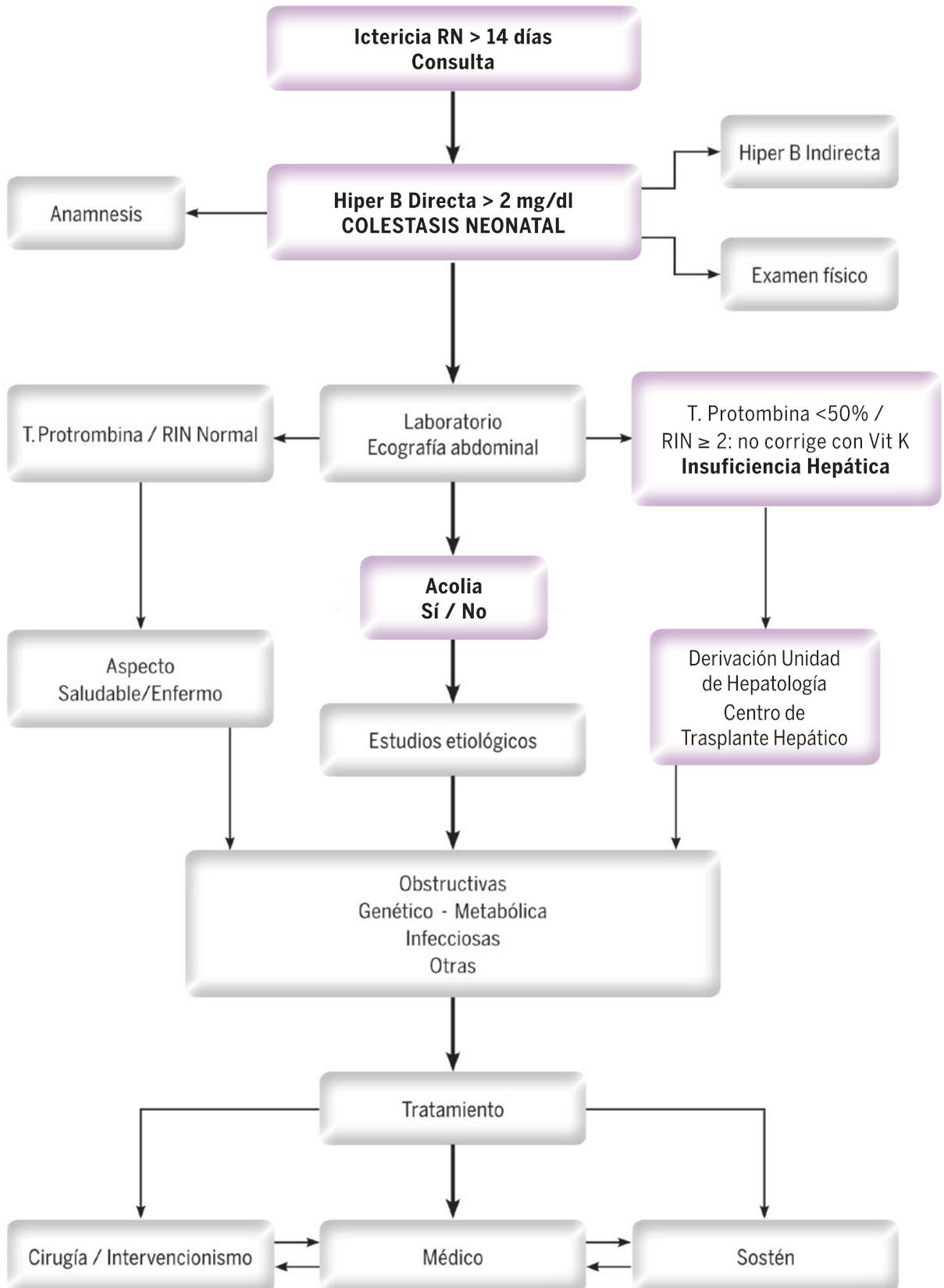
- La meta continúa siendo la detección precoz y el diagnóstico eficiente.
- No hay un test de tamizaje que pueda predecir cual lactante con ictericia va a desarrollar colestasis.
- La detección de colestasis es patrimonio del reconocimiento clínico de ictericia, la detección de deposiciones acólicas, por los padres o el Primer Nivel de Atención.
- La recomendación es que cualquier RN que presente Ictericia a las 2 semanas de vida debe ser evaluado con la determinación de Bilirrubina total y directa y control del color de las deposiciones.

Las Guías proveen recomendaciones para el manejo en el Primer Nivel de Atención, indicaciones de consulta con el especialista y manejo del Pediatra Hepatólogo. Además, desarrollaron un proceso que intenta incorporar la mejor evidencia disponible de la bibliografía, en conjunto con el consenso de expertos, cuando la evidencia es limitada.

La derivación tardía de los neonatos con colestasis constituye un grave problema y se presenta en más del 50% de los casos.

En el diagnóstico diferencial del neonato con CN, es conveniente considerar los siguientes puntos: la anamnesis, los parámetros clínicos, los hallazgos del laboratorio, las imágenes y la biopsia hepática (Figura 2).

Figura 2: Algoritmo diagnóstico



1. Anamnesis:

- ❖ Antecedentes familiares de consanguinidad: Colestasis Intrahepática Familiar Progresiva o defecto en el metabolismo de los ácidos biliares.
- ❖ Familiares con cardiopatías congénitas o facies peculiar: Síndrome de Alagille.
- ❖ Hermanos fallecidos en el período neonatal: Galactosemia, Tirosinemia, Hemocromatosis.

2. Clínica:

- ❖ Bajo peso de nacimiento: síndrome de Alagille, fetopatía.
- ❖ Petequias o púrpuras en el RN: fetopatía.
- ❖ Defectos de la línea media: hipopituitarismo.

La presencia de acolia total y persistente durante un período mayor de 4 ó 5 días, obliga a considerar los siguientes diagnósticos posibles: AB, deficiencia de alfa 1 antitripsina, síndrome de Alagille, fibrosis quística del páncreas y colangitis esclerosante neonatal.

- ❖ Hepatoesplenomegalia importante nos sugiere enfermedad de Niemann Pick tipo C, infección por citomegalovirus (además de otras infecciones fetales).
- ❖ Hepatomegalia de consistencia firme o dura (en general mayor de 2 cm del reborde costal): AB u otra causa de obstrucción extrahepática.
- ❖ Fenotipo peculiar: síndrome de Alagille, panhipopituitarismo, alteraciones cromosómicas.

3. Laboratorio:

- ❖ Hipoglucemia: panhipopituitarismo o hipocorticismo.
- ❖ Colesterol bajo: fibrosis quística del páncreas.
- ❖ Gama glutamil transferasa normal: colestasis intrahepática familiar progresiva o defecto en el metabolismo de los ácidos biliares.
- ❖ Plaquetopenia: infección fetal.
- ❖ Coagulopatía e hipoalbuminemia: insuficiencia hepática por hemocromatosis neonatal o hepatitis viral aguda.
- ❖ Anemia hemolítica por incompatibilidad ABO o Rh: síndrome de bilis espesa.

4. Imágenes:

- ❖ Columna dorsal con vértebras en ala de mariposa: síndrome de Alagille
- ❖ Ecografía abdominal con:
 - 1) Ausencia de vesícula biliar, hígado mediano, vena porta preduodenal, poli-splenía, quiste en hilio hepático: AB.

- 2) Barro biliar, litiasis, quiste de colédoco.
- 3) Dilatación de las vías biliares por obstrucción litiásica, perforación de las vías biliares (o ambas patologías asociadas).
- 4) Hepato / esplenomegalia.

5. Biopsia hepática: los hallazgos histológicos pueden ser inespecíficos, como signos de colestasis hepatocitaria, estasis biliar canalicular, proliferación ductular, fibrosis portal, que orientan a AB. Mientras que colestasis hepatocitaria, infiltrados inflamatorios y presencia de células gigantes pueden estar presentes en una colestasis neonatal transitoria. La siderosis se asocia a hemocromatosis, la ductopenia a síndrome de Alagille y la esteatosis a déficit de alfa 1 antitripsina.

***Jazmín, de 45 días de vida,** es llevada por su madre a control de rutina y por presentar color amarillento en la piel. Antecedentes familiares: ninguno de importancia; antecedentes personales: recién nacida a término de peso adecuado para la edad gestacional, peso de nacimiento: 3.250 g, parto por cesárea, período neonatal: normal, alimentación materna exclusiva hasta la fecha. A las 72 horas de vida presenta ictericia moderada controlada por el neonatólogo, antes del egreso hospitalario. Continúa ictericia hasta los 10 días de vida. El progreso de peso y talla es adecuado. Al examen físico: buen estado general, ictericia de piel y mucosas, en abdomen se palpa el hígado a 2 cm del reborde costal, con leve aumento de la consistencia.*

Frente a esta niña, piense: ¿Qué estudios solicita? ¿Le pregunta a la mamá por el color de las deposiciones? ¿En cuánto tiempo la vuelve a controlar? ¿Cuáles son los diagnósticos presuntivos?

.....

.....

2° consulta: a los 7 días de la primera consulta (52 días de vida) concurre con los resultados de laboratorio y ecografía abdominal solicitados.

Hto: 36%; Hb: 10,4 g/dl ; Glóbulos blancos 8.700 mm³; Plaquetas 230.000 /mm³; BT: 7,4 mg/dl; BD: 4,8 mg/dl; TGO: 101 UI/l; TGP: 82 UI/l; GGT: 1.234 UI/l; FA: 1.140 UI/l; Proteínas totales: 5,80 g/dl; albúmina: 3,71 g/dl; α 1: 0,20 g/dl; α 2: 0,30 g/dl; β : 0,60 g/dl; δ :1,34 g/dl; Tiempo de Protrombina: 85%; KPTT: 34 segundos; urea: 19 mg/dl; glucemia: 89 mg/dl; colesterol: 189 mg/dl; serología TORCH: negativa; pesquisa neonatal: negativa; orina completa y urocultivo: negativos.

Ecografía abdominal (con 4 horas de ayuno): parénquima hepático con ecoestructura homogénea, venas porta, arteria hepática y suprahepática con flujos normales, bazo: 4,5 cm. Vía biliar no dilatada, vesícula biliar pequeña, no se observa líquido libre en cavidad abdominal.

La madre refiere que le parece que las deposiciones son amarillas, claras, no siempre. El examen físico no se modificó, continúa ictericia, activa, subió de peso (peso 4.120 g).

En este momento: ¿Cuál es la conducta que adopta? ¿Repite los estudios en 10 días? ¿La deriva a un centro pediátrico donde puede consultar con un hepatólogo y un cirujano hepatobiliar pediátrico? ¿Le indica a la madre continuar con las mismas pautas?

.....

.....

La paciente es derivada a un centro de mayor complejidad por presentar:

- ◆ *Persistencia de la ictericia.*
- ◆ *Aumento de la bilirrubina directa.*
- ◆ *Deposiciones hipo/acólicas.*
- ◆ *Leve hepatomegalia.*

*Por la sospecha clínica de **atresia biliar** a los 59 días de vida se le efectúa laparotomía exploradora con colangiografía y biopsia hepática por punción. Por falta de pasaje del material de contraste, se realiza la portoenterostomía u operación de Kasai.*

La biopsia (diferida) confirma el diagnóstico, se observa el parénquima hepático con infiltrados celulares, proliferación ductular, fibrosis moderada, y estasis biliar hepatocitaria y canalicular.

Jazmín presenta buena evolución clínica, disminución de la ictericia, con deposiciones más coloreadas, que confirman la presencia del restablecimiento del flujo biliar, y mejoría de los parámetros de laboratorio, como la disminución de la bilirrubina directa, TGO, TGP, y GGT.

Continúa con los controles periódicos con el pediatra y el hepatólogo, con estrictas medidas nutricionales, aporte de vitaminas liposolubles (doble dosis), vitamina K IM, según el tiempo de protrombina, y ácido ursodesoxicólico a 20 mg/Kg/día en dos tomas, además del cumplimiento del programa de inmunizaciones completo. Jazmín tiene actualmente 4 años, está anictérica, continúa con los controles, y comienza el jardín.

■ ■ ■ ATRESIA BILIAR (AB)

La atresia biliar (AB) es la causa más frecuente de ictericia obstructiva en los primeros tres meses de vida y es responsable del 40 al 50% de todos los trasplantes hepáticos en el mundo.

Existe firme consenso en la literatura pediátrica, que los esfuerzos dirigidos para la detección de la AB no deben demorarse, ya que su pronóstico depende de un diagnóstico y tratamiento precoz.

La AB es el resultado final de un proceso inflamatorio, destructivo e idiopático que afecta a los ductos biliares intra y extrahepáticos, que finaliza con la fibrosis y obliteración del tracto biliar y eventual desarrollo de cirrosis biliar con hipertensión portal y falla hepática, provocando el óbito dentro de los 2 a 3 años, si no media una intervención quirúrgica.

Se estima que la prevalencia mundial de la enfermedad oscila entre el 1 en 8.000 a 18.000 RN vivos, con predominio en el sexo femenino. No se conoce la naturaleza del proceso que conduce a la obliteración de los conductos biliares.

En la actualidad se reconocen tres formas clínicas:

1. AB asociada a otras malformaciones congénitas (poliesplenia, situs inverso, vena porta preduodenal, etc.);
2. AB quística, se puede presentar como una formación quística;
3. AB aislada, con una presentación más tardía, es más frecuente (90%), relacionada, probablemente con una etiología viral (reovirus, citomegalovirus, adenovirus y enterovirus).

La presentación clínica es habitualmente un RN a término, con peso adecuado, aspecto normal, que comienza con ictericia e hipo o acolia entre las 2 y 6 semanas de vida. Al examen físico presenta hepatomegalia aumentada de consistencia, y a veces esplenomegalia. Los hallazgos de laboratorio son aumento de la bilirrubina total y directa, elevación moderada de las transaminasas, gama glutamil transferasa elevada y función hepática normal.

Al efectuar la ecografía abdominal se debe tener en cuenta la importancia de un ayuno de 4 horas para poder visualizar o no la vesícula biliar. Otro signo, como el del cordón fibroso, que es un área ecogénica del portahepatis, y además identificar malformaciones vasculares que se asocian al síndrome de poliesplenia, como la vena porta preduodenal, agenesia de la vena cava, y otras entidades, como el quiste de colédoco y la litiasis biliar.

La realización de la biopsia hepática percutánea constituye una herramienta de mucho valor, dado los hallazgos histológicos permiten confirmar el diagnóstico hasta un 95% (siempre y cuando se cuente con una muestra adecuada, con por lo menos 10 espacios porta y la experiencia de un patólogo en patología hepática pediátrica). Los hallazgos histológicos más frecuentes son la proliferación ductular, estasis hepatocitaria de los pequeños conductos biliares, fibrosis y, a veces, transformación gigantocelular.

El diagnóstico debe ser considerado en primer lugar, frente a un lactante de un mes de edad, icterico, con heces acólicas, y hepatomegalia. Ante la sospecha clínica de AB, la conducta adecuada es la realización de una laparotomía laparoscópica exploradora con colangiografía intraoperatoria, la cual debe ser efectuada precozmente, por un cirujano pediátrico con experiencia en la cirugía hepatobiliar.

El tratamiento inicial es quirúrgico, consiste en la resección de los conductos biliares extrahepáticos obliterados y la realización de una portoenterostomía hepática en Y de Roux, la llamada operación de Kasai (1959), antes de los dos meses de vida, en centros con experiencia del equipo quirúrgico en dicha operación.

Aproximadamente un 30% de los casos no van a recuperar el flujo biliar y un 20% lo harán parcialmente, por lo tanto, en el corto o mediano plazo, requerirán un trasplante hepático. Del 50% restante, que sí restablece el flujo biliar, normalizando la bilirrubina, dentro de los seis meses de la operación de Kasai.

Las medidas nutricionales son fundamentales en todas las etapas de la enfermedad, para lograr el óptimo crecimiento y desarrollo, como la administración de fórmulas con triglicéridos de cadena media, las vitaminas liposolubles, y el ácido ursodesoxicólico también se utiliza en forma oral, en dosis variable, como estimulante del flujo biliar.

La sobrevida actuarial a los 5 años con el hígado nativo, es del 30 al 60%, mientras que alrededor del 70% van a requerir a largo plazo un trasplante hepático dado la evolución a la cirrosis biliar. El nivel de bilirrubina sérico luego de la cirugía, es el predictor evolutivo más importante, desde el punto de vista bioquímico. Su normalización nos anticipa una evolución favorable en el largo plazo.

Las complicaciones más frecuentes, luego de una intervención de Kasai exitosa incluyen la colangitis ascendente y la hipertensión portal.

La AB es la indicación de trasplante hepático pediátrico más frecuente. La mayoría de los pacientes que no han obtenido la restauración del flujo biliar serán trasplantados durante el primer año de vida. Tanto la persistencia de la ictericia como la presencia de ascitis refractaria, peritonitis bacteriana, colestasis progresiva, deterioro de la función hepática o presencia de un síndrome hepatopulmonar constituyen indicaciones de trasplante hepático. La sobrevida anual del paciente con AB trasplantado hepático es actualmente del 90%, siendo a los 5 años, también del 90%.

Desde la etapa neonatal los padres de los niños con AB van a necesitar de mucho apoyo del equipo multidisciplinario, que sin duda el pediatra juega un rol muy importante para coordinar a todos los especialistas que deben asistir, en las distintas etapas de la enfermedad, y ante las nuevas alternativas terapéuticas que se plantean en la evolución. La posibilidad de compartir con otros padres que atraviesan experiencias similares, puede ayudar a comprender que no están solos.

El abordaje interdisciplinario del paciente con atresia biliar es imprescindible para lograr que el diagnóstico se efectúe durante el primer mes de vida, y poder implementar el tratamiento quirúrgico precoz, en un centro con experiencia en la cirugía de Kasai, para lograr mejores resultados a corto y largo plazo.

Pedro, de 55 días de vida, consulta al pediatra por presentar ictericia e hipocolia. Antecedentes familiares: madre con hipertiroidismo. Antecedentes personales: recién nacido a término de bajo peso para su edad gestacional, peso de nacimiento: 2.890 g; período neonatal normal, recibe alimentación materna exclusiva, con buen desarrollo pondo estatural. La mamá lo nota pálido amarillento, con deposiciones claras, y orina oscura. Al examen físico presenta: buen estado general, ictericia de piel y mucosas, y leve palidez de piel, el hígado se palpa a 1 cm del reborde costal, bazo no se palpa; se constatan deposiciones acólicas / hipocólicas y coluria.

Piense ¿Qué interrogatorio le realiza a la mamá? ¿Le solicita un laboratorio de rutina? ¿O algo más específico? ¿Qué pautas indica? ¿Cuáles son los diagnósticos presuntivos?

.....

2ª consulta: a los 10 días de la primera, concurre Pedro con los resultados de los estudios solicitados:

Hto: 34%; Hb: 10,2 g/dl; Glóbulos blancos: 8.300; Bilirrubina total: 3,9 mg/dl; Bilirrubina directa: 2,5 mg/dl ; TGO: 192 UI/l; TGP: 113 UI/l; GGT: 130 UI/l; Proteínas totales: 6,3 g/dl; albúmina: 4,2 g/dl; α 1: 0,03 g/dl; α 2: 0,30 g/dl β : 0,70 g/dl; δ : 1,2 g/dl; Tiempo de protrombina: 70%; KPTT: 31 segundos; urea: 20 mg/dl; glucemia: 80 mg/dl ; colesterol: 190 mg/dl; serología TORCH: negativa; pesquisa neonatal: negativa.

Ecografía abdominal (con 4 horas de ayuno): hígado aumentado levemente de tamaño, con parénquima hepático de ecoestructura homogénea, con leve aumento de tamaño, venas porta, arteria hepática y suprahepática con flujos normales, bazo: 6 cm. Vesícula biliar colapsada, no ascitis.

Al examen físico: persiste la ictericia de piel y mucosas, deposiciones hipocólicas, leve hepatomegalia.

¿Qué conducta adopta luego de realizar el examen físico? ¿Cómo interpreta los resultados que recibe del laboratorio? ¿Pide algún otro estudio más específico? ¿Lo deriva a un centro especializado? ¿Le indica algún tratamiento?

.....

El paciente es derivado por presentar:

- ◆ *Persistencia de la ictericia a predominio de la BD.*
- ◆ *Heces hipocólicas.*
- ◆ *Hepato esplenomegalia.*
- ◆ *En la determinación del proteinograma, el hallazgo de una alfa1 baja.*

Se reitera el laboratorio, agregando la determinación de alfa1 antitripsina, alfa fetoproteína.

Hto: 34,1%; Hb: 10,1 g/dl; Glóbulos blancos: 8.900 mm³; Bilirrubina total: 4,8 mg/dl; Bilirrubina directa: 3,4 mg/dl ; TGO: 209 UI/l; TGP: 159 UI/l; GGT: 154 UI/l; Proteínas totales: 6,1g/dl; albúmina: 4,0 g/dl; α 1: 0,02 g/dl; α 2: 0,25 g/dl; β : 0,80 g/dl; δ : 1,07 g/dl; Tiempo de protrombina: 70%; KPTT: 31 segundos; alfa1 antitripsina: 36 μ g/dl (VN: 74-180); alfa fetoproteína: 1.680 ng/ml.

Con el cuadro clínico y el laboratorio se sospecha de un déficit de alfa1 antitripsina, y es derivado a un centro especializado. En dicho centro el hepatólogo le reitera el nivel de alfa 1 antitripsina para confirmar la sospecha diagnóstica, complementándolo con la determinación del fenotipo. En este caso el fenotipo fue PiZZ. La realización de biopsia hepática fue diferida, efectuándose a los 4 meses de vida.

Pedro, mejoró desde un punto de vista clínico-humoral, desapareció la ictericia, también los parámetros de laboratorio, pero continuó con los controles, ya que se constataban leves alteraciones de las enzimas hepáticas. A los 4 meses se efectuó la biopsia hepática apareciendo en la misma los gránulos PAS +, característicos de la enfermedad.

DÉFICIT DE ALFA 1 ANTITRIPSINA

Es la causa más común de enfermedad congénita de herencia autosómica codominante no ligada al sexo, que condiciona un riesgo elevado de enfermedad hepática en niños, especialmente de colestasis en el período neonatal. Afecta a 1/1.600-2.000 RN vivos en poblaciones de USA y Europa, de los cuales, entre un 10-20% van a desarrollar una enfermedad hepática crónica, de características variables durante la infancia. La mutación en el cromosoma 14 condiciona la producción de una alfa1 antitripsina anómala con la acumulación de la misma en el hepatocito.

La alfa 1 AT es una glucoproteína de 52 kD, constituida por una cadena de 394 aminoácidos y 3 cadenas laterales de hidratos de carbono. El gen que codifica la alfa 1 AT se expresa fundamentalmente en los hepatocitos. La alfa 1 AT es una molécula anti-inflamatoria natural de amplio espectro, cuya función sería modular las reacciones inflamatorias que se producen continuamente en el organismo.

Las variantes estructurales de la alfa 1 AT se clasifican de acuerdo a un sistema inhibidor de la proteasa. Se han descrito más de 75 variantes, siendo la mayoría de las variantes no asociadas a enfermedad hepática, pero hay alrededor de 30 que pueden tener repercusiones patológicas. El inhibidor de proteasa ZZ (PI ZZ) es en la mayoría de los casos el que con más frecuencia se asocia a enfermedad hepática y a déficit marcado de alfa 1 AT.

A pesar de todo, los que llevan la misma mutación, sólo el 15% de los RN con PIZZ deficiente alfa 1 AT presentan enfermedad sintomática.

No se conoce totalmente la patogénesis, si bien es claro que la injuria hepática es causada por la acumulación de la alfa 1 AT. El desarrollo de enfermedad en el paciente individual probablemente represente un balance entre factores ambientales, los cuales pueden incrementar la producción de alfa 1 AT, factores genéticos los cuales regulan la degradación de la mutación alfa 1 AT y factores físicos, como la fiebre que fomenta la polimerización.

La enfermedad hepática en los niños se presenta como una colestasis neonatal, que afecta entre un 10 y un 20% de los homocigotos ZZ, y se produce por la acumulación de agregados de polímeros de la variante Z de alfa 1 AT en los hepatocitos. Luego de unos meses, la ictericia desaparece, si bien puede persistir la alteración de los niveles de enzimas hepáticas, durante años. Un 10% desarrolla una enfermedad hepática con evolución a la cirrosis. El déficit de alfa 1 AT con fenotipo ZZ se detecta en el 14 al 29% de los niños con colestasis neonatal.

La forma de presentación clínica de los RN con deficiencia de alfa 1 AT, es muy similar a los que presentan atresia biliar:

- ◆ Aumento de la bilirrubina directa;
- ◆ heces acólicas;
- ◆ leve hepatomegalia;
- ◆ **restricción del crecimiento intrauterino** (característico);
- ◆ aproximadamente un 2% de los RN con coagulopatía, pero que responden a la vitamina K parenteral.

La sospecha diagnóstica se establece por: aumento de la bilirrubina directa, niveles de TGO, TGP y FA de hasta 10 veces los valores normales, GGT también elevada, pero hasta 5 veces y el hallazgo de una alfa 1 AT baja en sangre (menor a 100 mg/dl), con la confirmación de la determinación de un fenotipo compatible (PIZZ) por electroforesis, y en la biopsia hepática, por técnicas de inmunohistoquímica, y también por microscopía electrónica, la demostración de los gránulos de alfa 1 AT en los hepatocitos, con un diámetro de 2 a 20 nm, PAS positivos diastasa-resistentes, que pueden observarse precozmente, desde las 6 a 8 semanas de vida. Sin embargo, dichos gránulos pueden no ser prominentes en los primeros meses, y sí se encuentran después de los tres meses de vida. Es importante destacar que si la biopsia hepática se efectúa antes, es posible hallar cambios histológicos inespecíficos de colestasis y dificultar el diagnóstico diferencial con AB. A mayor edad del niño, tanto la colestasis, como la inflamación y la necrosis hepatocelular se resuelven, permaneciendo la inflamación limitada a los tractos portales.

No existe un tratamiento específico. El manejo consiste en el soporte nutricional para mantener el máximo crecimiento. El resultado se relaciona con la severidad de la enfermedad hepática neonatal.

Se definen cuatro posibles evoluciones: • Del 5 al 10% de los que se presentaron como colestasis severa en el período neonatal, fallecen o requieren un trasplante hepático, dentro del primer año de vida; • En un 20 a 30% la colestasis se resuelve, pero hay evidencias de enfermedad hepática progresiva o cirrosis, y los niños fallecen o requieren un trasplante hepático cerca de los 10 años de vida; • Más del 50% de los niños cursan una enfermedad compensada, la mitad se encuentran clínica y humoralmente normales, con leve enfermedad hepática clínica. Alrededor de los 10 años, un 40% pueden fallecer o necesitan un trasplante hepático, pero el 50% de los niños se encuentran estables.

El pronóstico es variable. Con un adecuado manejo nutricional y de la colestasis, los niños pueden resolver su enfermedad hepática. Pero si la fibrosis es precoz, el desarrollo de cirrosis e hipertensión portal es posible.

Una recomendación la Organización Mundial de la Salud es que se debe realizar la cuantificación sérica de la alfa 1 AT a todos los niños con alteraciones hepáticas en la primera infancia.

La presentación clínica de la deficiencia de alfa 1 AT, es similar a la atresia biliar, como el aumento de la bilirrubina directa, heces acólicas, y leve hepatomegalia, pero la restricción del crecimiento intrauterino es un antecedente que lo diferencia. Mientras que en el laboratorio el hallazgo de una alfa 1 AT baja en sangre (menor a 100 mg/dl), con posterior confirmación de la determinación de un fenotipo compatible (PIZZ), y la biopsia hepática realizada a partir de las 6 a 8 semanas de vida, demostrando los gránulos de alfa 1 AT, PAS positivos diastasa-resistentes confirman el diagnóstico.

Aylen, de 40 días de vida se encuentra internada en el área de Neonatología, por antecedentes de un embarazo de 30 semanas, con parto vaginal, con un Apgar: 6/8. Desde su nacimiento requiere asistencia respiratoria mecánica (ARM), permaneciendo en la misma hasta los 16 días de vida. A los 25 días desarrolló una sepsis a *Pseudomona*, y *E. Coli*, medicado con meropenem y ampicilina durante 20 días. Recibió alimentación parenteral total durante 35 días, iniciando alimentación enteral a los 10 días. Se constata colestasis a los 25 días de vida. Antecedentes familiares: madre con hipertiroidismo. Antecedentes personales: RN pretérmino de bajo peso para su edad gestacional, peso de nacimiento: 1.340 g; con regular desarrollo pondo estatural. Al examen físico presenta: regular estado general, ictericia de piel y mucosas, hígado a 2 cm del reborde costal, sin esplenomegalia; se constata deposiciones hipocólicas, peso actual: 1.550 g, alimentación materna más suplemento.

Laboratorio actual: Hto: 27%; Hb: 9,2 g/dl; Glóbulos blancos: 11.890/mm³; glucemia: 76 mg/dl; urea: 20 mg/dl; BT: 8,5 mg/dl; BD: 5,4 mg/dl; TGO: 126 UI/l; TGP: 91 UI/l; GGT: 239 UI/l; Tiempo de Protrombina: 63%; KPTT: 36 seg; Fosfatasa alcalina: 924; colesterol: 187 mg/dl. Pesquisa neonatal: negativa.

¿Cuál es su orientación diagnóstica? ¿Cuáles son los diagnósticos que piensa? ¿Qué nuevos estudios solicita? ¿Le indica alguna medicación?

.....

Por tratarse de un RNPTBPEG, que estuvo en ARM, con antecedentes de sepsis y alimentación parenteral, todos estos son factores de riesgo para desarrollar colestasis, no se debe omitir descartar otros diagnósticos que se presentan en el período neonatal. Se le solicita: proteinograma electroforético, alfa 1 antitripsina, alfa fetoproteína, serología para CMV IgM e IgG, repetir TGO, TGP, GGT, BT, BD, Tiempo de Protrombina, Fosfatasa alcalina, colesterol. Una ecografía abdominal, una radiografía de columna dorsal y examen oftalmológico. Se indica comenzar con Ácido Ursodesoxicólico a una dosis de 15 mg/kg/día en dos tomas y vitamina K: 10 mg IM, además de las vitaminas liposolubles.

A los 15 días de la consulta, presenta igual estado general continúa con ictericia, y deposiciones que varían de hipocólicas a más coloreadas.

El laboratorio: Hto: 29%; Hb: 9,4 g/dl; Glóbulos blancos: 10.560/mm³; glucemia: 79 mg/dl; urea: 29 mg/dl; BT: 8,9 mg/dl; BD: 5,9 mg/dl; TGO: 138 UI/l; TGP: 98 UI/l; GGT: 198; Tiempo de Protrombina: 70%; Fosfatasa alcalina: 910 UI/l; colesterol: 180 mg/dl; alfa fetoproteína: 1.919 ng/ml; proteínas totales: 6,21 g/dl, albúmina: 4,31 g/dl; α 1: 0,10 g/dl; α 2: 0,65 g/dl; β : 0,47 g/dl; δ : 0,68 g/dl; CMV IgM: negativo; CMV IgG: + 1/184; alfa 1 antitripsina: 182 mg%.

Ecografía: hígado de forma normal, hepatomegalia, ecoestructura conservada, no hay imágenes focales, vesícula no se observa (no presentaba ayuno de 4 horas), bazo: 4,8 normal, no se observa líquido en cavidad. Radiografía de columna: normal y examen oftalmológico normal.

En este momento ¿Qué conducta adopta? ¿Realiza algún cambio o continúa con iguales indicaciones? ¿Le indica una biopsia hepática?

.....

.....

Se repite la ecografía abdominal con las 4 horas de ayuno, visualizándose la vesícula biliar de pequeño tamaño, el resto no difiere de la anterior.

Continúa con los controles, y la misma medicación luego del alta del sector de Neonatología. Aunque a los 5 meses está anictérica, con deposiciones coloreadas, no se palpa el hígado, en el laboratorio persisten leves alteraciones de las enzimas hepáticas, TGO: 76 UI/l; TGP: 70 UI/l; GGT: 98 UI/l; Fostasa alcalina: 702 UI/l; alfa fetoproteína: 163 ng/ml.

Con el diagnóstico presuntivo de una Colestasis Neonatal Transitoria no se considera la indicación de una biopsia hepática. A los 8 meses normaliza las alteraciones de las enzimas hepáticas, manteniendo los controles pediátricos habituales.

COLESTASIS NEONATAL TRANSITORIA (CNT)

Es una de las causas más frecuentes en lactantes que presentan una patología neonatal importante, y suele suceder en el área de internación, habitualmente en neonatología.

En la población general de RN, el diagnóstico de colestasis es muy importante para poder realizar un conveniente y oportuno tratamiento.

Una serie de factores pueden desencadenar la colestasis: inmadurez hepática (prematurez); situaciones de hipoxemia severa (cardiopatía, shock); infecciones (sepsis, infección urinaria); falla intestinal y necesidad de nutrición parenteral total, con ausencia de alimentación enteral; infección perinatal (TORCH) o infección neonatal (virus del Herpes, CMV, adenovirus, virus de la hepatitis B).

Las características de la colestasis neonatal transitoria son:

- ◆ comienzo temprano (durante 1ª y 2ª semana de vida);
- ◆ ausencia de etiologías conocidas;
- ◆ normalización de las alteraciones bioquímicas y clínicas en el seguimiento;
- ◆ antecedentes de: isquemia / hipoxemia del hígado, con restricción del crecimiento intrauterino, sepsis, alimentación parenteral total.

En general, existe una relación entre la severidad de la patología asociada y el grado de disfunción hepática y generalmente tiene buen pronóstico. Cuando la evolución de la colestasis es favorable, generalmente se asocia con el tratamiento de los factores desencadenantes y la resolución de los mismos.

Los mecanismos involucrados en el desarrollo de colestasis en los casos de asfixia neonatal no se conocen con precisión. Se considera que la circulación enterohepática ineficiente, la inmadurez de la secreción biliar y la ausencia de nutrición enteral pueden combinarse con el sufrimiento fetal y el flujo sanguíneo esplácnico reducido.

Este conjunto de situaciones induciría a una pobre oxigenación del hígado e intestino y una disminuida expresión de las proteínas de transporte de ácidos biliares, lo cual empeoraría la secreción ya inmadura de los mismos. Aunque estas alteraciones son reversibles, pueden paradójicamente exacerbarse al restablecerse el flujo sanguíneo o aporte de oxígeno hacia el hígado previamente hipóxico o isquémico.

La colestasis provocada por inflamación es una complicación habitual en los neonatos con procesos infecciosos o inflamatorios extrahepáticos, generalmente vinculado a la colestasis asociada a sepsis. La determinación de GGT y TGO han demostrado tener un valor pronóstico en la evolución de la sepsis asociada a colestasis. Los neonatos con niveles séricos bajos de GGT y altos de TGO se asocian a una peor evolución en dicha patología.

En RN con bajo peso para la edad gestacional (33%) y asfixia perinatal, se describió una mayor incidencia de colestasis neonatal transitoria comparándolos con los de peso adecuado (8,5%). Otro elemento a considerar es la presencia de arritmias cardíacas, como taqui o bradiarritmia sostenida durante la vida fetal, ya que se demostró que el 15% de los neonatos desarrollaban signos de colestasis.

La nutrición parenteral total en el período neonatal, presenta una variedad de complicaciones secundarias, siendo la colestasis una de las más frecuentes e importantes, su incidencia es variable, de un 40-60% y depende de la edad gestacional, del peso de nacimiento y la duración de la nutrición parenteral.

Como en las otras causas de CN es necesario realizar, además del laboratorio de rutina e imágenes para esta patología, todas las determinaciones destinadas a investigar las diferentes etiologías cuyo tratamiento y pronóstico dependerán del diagnóstico preciso.

El tratamiento es fundamentalmente el de las causas que provocaron la colestasis, y como tratamiento sintomático, ácido ursodesoxicólico a una dosis de 15 a 30 mg/Kg/día, en dos tomas, y vitaminas liposolubles.

La prolongación de la ictericia en un RN después de la segunda semana de vida, se debe complementar con la realización de la determinación de bilirrubina total y directa, visualización del color de las heces, una valoración diagnóstica exhaustiva, presencia de factores de riesgo, como prematurez, infecciones, alimentación parenteral total y la ausencia de una etiología definida nos orienta al diagnóstico de CNT, que en la actualidad es de aproximadamente el 15% de las causas de CN.

Identifique Verdadero o Falso en los siguientes enunciados

1. Cuando la ictericia se prolonga más allá de las dos semanas de vida, es imprescindible realizar la determinación de bilirrubina total y directa sin demoras, y efectuar una exhaustiva evaluación del lactante.

V F
2. Todo RN que presente Ictericia a las 2 semanas de vida debe ser evaluado con la determinación de bilirrubina total y directa y control del color de las deposiciones.

V F
3. En el diagnóstico diferencial del neonato con CN, se debe considerar: la anamnesis, los parámetros clínicos, los hallazgos del laboratorio, las imágenes y la biopsia hepática.

V F
4. La presentación clínica habitual de la AB es un RN pre término, bajo peso que comienza con ictericia e hipo o acolia entre los 2 y 6 días de vida.

V F
5. El tratamiento inicial de la atresia biliar (AB) es quirúrgico.

V F
6. La AB es la causa de indicación de trasplante hepático pediátrico más frecuente.

V F
7. La sobrevida anual del paciente con AB trasplantado hepático es actualmente del 75%.

V F
8. El déficit de alfa 1 antitripsina es la causa más común de enfermedad congénita de herencia autosómica codominante no ligada al sexo, que condiciona un riesgo elevado de enfermedad hepática en niños.

V F
9. La forma de presentación clínica de los RN con deficiencia de alfa 1 AT, es muy similar a los que presentan atresia biliar.

V F
10. Entre los antecedentes de la colestasis neonatal transitoria se encuentran: isquemia/hipoxemia del hígado, restricción de crecimiento intrauterino, sepsis y alimentación parenteral total.

V F

2

AUTOEVALUACIÓN

Responda las siguientes consignas

1. Defina ictericia.

.....
.....

2. Defina ictericia fisiológica.

.....
.....

3. Defina colestasis.

.....
.....

4. Ordene, por frecuencia las principales etiologías de la colestasis neonatal.

- Infecciones.
- Deficiencia de alfa 1 antitripsina.
- Atresia biliar.
- Errores congénitos del metabolismo.

5. Mencione por lo menos tres ventajas de la realización de tamizaje para CN con utilización de tarjetas colorimétricas, (Matsui o semejantes).

.....
.....

6. Explique en qué se diferencia la presentación clínica de la deficiencia de alfa 1 antitripsina de la de atresia biliar.

.....
.....

CONCLUSIONES

- ❖ El diagnóstico rápido y efectivo de la causa de la Colestasis Neonatal es un desafío.
- ❖ Gran parte de las pruebas diagnósticas que se usan para determinar la etiología son operador dependiente y variable en su utilidad, y muchos no son comúnmente realizados fuera de los Centros de referencia.
- ❖ El algoritmo diagnóstico debe ser útil y rápido.
- ❖ La sensibilidad y especificidad de las pruebas es muy variable.

¡El diagnóstico de Colestasis Neonatal es una URGENCIA!!

LECTURAS RECOMENDADAS

- ❖ Benchimol EL, Walsh CM, Ling SC. Early diagnosis of neonatal cholestatic jaundice. *Can Fam Physician* 2009;55:1184-1192.
- ❖ De la Vega Á, Frauca Remacha. Síndrome colestático. Actitud diagnóstico-terapéutica. *Pediatr Integral* 2011;XV(3):207-218.
- ❖ Feldman A, Sokol R. Neonatal cholestasis. *Neoreviews* 2013;14(2):63-73.
- ❖ Guideline for the evaluation of cholestatic jaundice in infants recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Gastroenterol Nutr* 2004;39(2):115-128.
- ❖ Ramonet MD, Gómez S, Morise S, Parga L, et al. Detección precoz de la colestasis neonatal en las heces por el método de tamizaje con tarjetas colorimétricas. *Arch Argent Pediatr* 2013;111(2):135-139.
- ❖ Roberts E. The jaundiced baby. *Diseases of the Liver and Biliary System in Children*, 3rd edition. Edited by Deirdre Kelly. 2008;57-105.

2

CLAVE DE RESPUESTAS

Identifique Verdadero o Falso en los siguientes enunciados

1. Verdadero.
2. Verdadero.
3. Verdadero.
4. Falso. La presentación clínica es habitualmente un RN a término, con peso adecuado, aspecto normal, que comienza con ictericia e hipo o acolia entre las 2 y 6 semanas de vida. Al examen físico presenta hepatomegalia aumentada de consistencia, y a veces esplenomegalia. Los hallazgos de laboratorio son aumento de la bilirrubina total y directa, elevación moderada de las transaminasas, gama glutamil transferasa elevada y función hepática normal.
5. Verdadero.
6. Verdadero.
7. Falso. La sobrevida anual del paciente con AB trasplantado hepático es actualmente del 90%, siendo a los 5 años, también del 90%.
8. Verdadero.
9. Verdadero.
10. Verdadero.

Responda las siguientes consignas

1. La ictericia es la coloración amarillenta de la piel y mucosas resultado de un aumento de la bilirrubina, que da como resultado su acumulación en los tejidos corporales. Cuando la bilirrubina sérica es mayor a 5 mg/dl en los recién nacidos (RN), o mayor a 2 mg/dl en niños mayores, tiene expresión clínica.
2. La ictericia fisiológica se produce por un incremento de la bilirrubina indirecta o no conjugada resultado de la destrucción normal de los eritrocitos. Es un hallazgo clínico frecuente (entre el 50-60% de los RN a término), se inicia a partir del 2° día de vida, con una elevación máxima de la bilirrubina indirecta entre el 3° y 5° día, con valores entre 12-15 mg/dl, y se resuelve sola, generalmente al 7° día.
3. La colestasis es definida como la alteración del flujo biliar normal, secundaria a anomalías estructurales o moleculares del hígado y/o del tracto biliar, que origina la retención de bilirrubina, ácidos biliares y otros componentes de la bilis, condicionando un cuadro clínico caracterizado por ictericia, coluria e hipo/acolia.

CLAVE DE RESPUESTAS

2

4. La atresia biliar (30%), errores congénitos del metabolismo (20%), la deficiencia de alfa 1 antitripsina (5-10%), otras causas hereditarias (10-20%), infecciones (5%) y las indeterminadas (15%).
5. Con esta estrategia se puede detectar CN antes de los 45 días de vida, lo que permite realizar precozmente la intervención de Kasai (antes de los 60 días de vida). Además, dicho tamizaje cumple con los requisitos; es de fácil aplicación; tiene bajo costo; es no invasivo, es inocuo para el bebé.
6. La presentación clínica de la Deficiencia de alfa 1 AT, es similar a la atresia biliar, como el aumento de la bilirrubina directa, heces acólicas, y leve hepatomegalia, pero la restricción del crecimiento intrauterino es un antecedente que lo diferencia. Mientras que en el laboratorio el hallazgo de una alfa1 AT baja en sangre (menor a 100 mg/dl), con posterior confirmación de la determinación de un fenotipo compatible (PIZZ), y la biopsia hepática realizada a partir de las 6 a 8 semanas de vida, demostrando los gránulos de alfa 1 AT, PAS positivos diastasa-resistentes confirman el diagnóstico.

ANEXO 1. CENTROS DE REFERENCIA DEL PAÍS

Ciudad de Buenos Aires

Hospital General de Niños Pedro de Elizalde

Av. Montes de Oca 40 - CABA
 Servicio de Gastroenterología, 3er piso
 Teléfono: 4363-2100 4363-2200 int 6163
 Contacto: patridalia@yahoo.com.ar
 Referentes: Dras. Patricia D'Alia, Anahí Reartes

Hospital de Niños "Dr Ricardo Gutiérrez"

Unidad 4 - Hepatología
 Teléfono: 4962-2827 (directo y fax), rotativas: 4962-9212/9229/9281
 Email: hepatogutierrez@gmail.com
 Referentes: Dres. Marcela Galoppo, Carol Lezama, María Solaegui

Hospital de Pediatría Prof. Dr. Juan P. Garrahan

Hepatología
 Teléfono: 5411 4308 4300
 Email: mcuarterolo@intramed.net
 Referente: Dra. Miriam Cuarterolo

Hospital Italiano de Buenos Aires

Perón 4190 CP 1181
 Servicio de Gastroenterología-Hepatología
 Trasplante Hepático-Intestinal
 Departamento de Pediatría
 www.hospitalitaliano.org.ar
 Teléfono: 4959 0200 Int. 8605-9336
 Celular: 15 44480481
 Referentes: Dres. Marina Orsi, Daniel D' Agostino

Provincia de Buenos Aires

La Plata - Hospital de Niños Sor María Ludovica

Servicio de Gastroenterología
 Email: tere1@fibertel.com.ar
 Teléfono: 0221-4980098
 Referente: Dra. Teresita González

Pilar - Hospital Universitario Austral

Sección Hepatología Infantil y Trasplante Hepático Pediátrico
 Av. Juan Domingo Perón 1500
 Email: IMALLA@cas.austral.edu.ar /www.hospitalaustral.edu.ar
 Teléfono: +54230 448 2422/2872
 Referente: Dra. Ivone Malla

Morón - Hospital Nacional Profesor Alejandro Posadas

Illía y Marconi. Haedo
 Sección Gastroenterología y Hepatología Infantil
 Teléfono: +54-11-4469-9200/9300 int 1511
 Email: plcaglio@gmail.com/morisesilvia@gmail.com
 Referentes: Dras. Patricia Caglio, Silvia Morise

Santa Fe**Servicio de Gastroenterología y Nutrición
Hospital de Niños Dr Orlando Alassia**

Email: gastroalassia@gmail.com

Teléfono: +54-342-4505933

Referente: Dra. Marta Wagener

Rosario**Sanatorio Clínica del Niño**

Alvear 863. Rosario

Email: alejandro.costaguta@gmail.com

Teléfono: 03414204400

Referente: Dr. Alejandro Costaguta

Mendoza**Hospital Pediátrico Dr Humberto Notti**

Bandera De Los Andes 2603. Guaymallén

www.hospinotti.mendoza.gov.ar

Teléfono: 0261-413-2500

Área de Gastroenterología

Referente: Dra. Graciela Saieg

Email: gracielsaieg@yahoo.com.ar

Neuquén**San Lucas Clínica Pediátrica. Centro Materno Infantil**

Alcorta 797. Neuquén

Email: patriciacarbonatto@yahoo.com.ar

Teléfono: 0299-4485057/84439

Referente: Dra. Patricia Carbonatto

Córdoba**Hospital Privado de Córdoba**

Naciones Unidas 346

Barrio Parque Vélez Sarsfield.

Email: joaquinjohn@yahoo.com

Teléfono: 0351-4688200. Interno 752

Referentes: Dres. Nora Agüero y Joaquín Khon

Hospital Infantil Municipal de Córdoba

Área de Gastroenterología

Email: gabi_oropeza@hotmail.com

Teléfono: 0351-4708800. Interno: 5074/5061

Referente: Dra. Gabriela Oropeza Gianfelici