



Revista Colombiana de Gastroenterología

ISSN: 0120-9957

revistagastro@cable.net.co

Asociación Colombiana de
Gastroenterología
Colombia

D'Amato G., Mónica; Ruiz N., Patricia; Aguirre R., Karen; Gómez Rojas, Susana
Colestasis en pediatría
Revista Colombiana de Gastroenterología, vol. 31, núm. 4, octubre-diciembre, 2016, pp.
409-417
Asociación Colombiana de Gastroenterología
Bogotá, Colombia

Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=337749741011>

- Cómo citar el artículo
- Número completo
- Más información del artículo
- Página de la revista en redalyc.org

redalyc.org

Sistema de Información Científica
Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal
Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto

Colestasis en pediatría

Cholestasis in Pediatrics

Mónica D'Amato G., MD,¹ Patricia Ruiz N., MD,² Karen Aguirre R., MD.,² Susana Gómez Rojas, MD.³

¹ Médica pediatra, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia.

² Médica pediatra gastro-hepatóloga, Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín, Colombia.

³ Residente de Pediatría, Universidad Militar Nueva Granada, Bogotá, Colombia.

Fecha recibido: 14-01-16
Fecha aceptado: 01-11-16

Resumen

La colestasis indica siempre un proceso patológico que puede dejar secuelas como disfunción hepática crónica, necesidad de trasplante hepático o muerte (1). La colestasis es un proceso en el que existe disminución del flujo biliar, evidencia histológica de depósito de pigmentos biliares en los hepatocitos y conductos biliares, y aumento de la concentración sérica de los productos excretados en la bilis. La colestasis puede presentarse a cualquier edad y la causa es la alteración de la formación de bilis por el hepatocito o la obstrucción del flujo en la vía biliar intrahepática o extrahepática. Nos referimos a colestasis neonatal cuando se presenta en los primeros 3 meses de vida con elevación de niveles séricos de bilirrubina directa, colesterol y ácidos biliares (2). En nuestro medio la principal causa es la hepatitis neonatal idiopática, seguida de las causas infecciosas. Las causas obstructivas son las de peor pronóstico; dentro de estas la más común es la atresia de vías biliares, donde hay obliteración progresiva de la vía biliar extrahepática, daño del parénquima y vía biliar intrahepática, lo que causa cirrosis y muerte antes de los 3 años de vida (1-3). El pronóstico mejora con el manejo quirúrgico si este se realiza antes de los 45 a 60 días de vida (3). La forma de presentación más usual es en un recién nacido a término sano que entre las semanas 2 y 6 de vida presenta ictericia, hipocolia, hepatomegalia firme y esplenomegalia. El diagnóstico se apoya con la elevación de gamma glutamiltransferasa como principal marcador sérico, la ecografía de hígado con ayuno que tiene la mayor sensibilidad y especificidad, siendo el único método confirmatorio la laparotomía exploratoria con visión directa de la vía biliar mediante la realización intraoperatoria de colangiografía (4).

En el manejo de todo paciente con colestasis, además de corregir la causa y tratar la colestasis, está el manejo nutricional con una dieta que ofrezca alto aporte de triglicéridos de cadena media y de vitaminas liposolubles (5).

Palabras clave

Colestasis, ictericia, atresia biliar, hepatitis.

INTRODUCCIÓN

Del 60% a 80% de los recién nacidos desarrollan ictericia y entre 1:2500 a 1:5000 nacidos vivos desarrollan colestasis. Esta última es un proceso en el que existe disminución del flujo biliar, evidencia histológica de depósito de pigmentos biliares en los hepatocitos y conductos biliares, y aumento de la concentración sérica de los productos excretados en la

bilis. La causa de la colestasis es una alteración de la formación de bilis por el hepatocito o la obstrucción del flujo en la vía biliar intrahepática o extrahepática, lo que siempre indica algún proceso patológico (2) que puede dejar secuelas como disfunción hepática crónica, alteración en la calidad de vida, necesidad de trasplante hepático o la muerte (1, 3, 5).

Por lo anterior, es de vital importancia que el personal encargado de la atención inicial de los pacientes pediátricos

Abstract

Cholestasis always indicates a pathological process that can result in chronic liver dysfunction, the necessity of liver transplantation and even death. (1) Cholestasis is a process in which there is a decrease in biliary flow, histological evidence of deposition of bile pigments in hepatocytes and bile ducts, and an increase in the serum concentrations of products excreted in bile. Cholestasis can occur at any age. It is caused by alteration of the formation of bile by the hepatocytes or by obstruction of the flow in the intrahepatic or extrahepatic biliary tracts. Neonatal cholestasis occurs in the first (3) months of life with elevated serum levels of direct bilirubin, cholesterol and bile acids. (2) In our environment, the most frequent cause is idiopathic neonatal hepatitis, followed by infectious causes. Obstructive causes have the worst prognoses. Among them, the most common is biliary atresia in which progressive obliteration of the extra hepatic biliary tract, parenchymal damage and intrahepatic biliary tract cause cirrhosis and death before the patient reaches three years of age. (1-3) The prognosis improves with surgical management if it is performed within the first 45 to 60 days of life. (3) The most common presentation is a healthy full-term newborn who develops jaundice, hypocolony, firm hepatomegaly and splenomegaly between the 2nd and 6th weeks of life. The principal serum marker that supports diagnosis is elevation of gamma glutamyltransferase while ultrasound of the liver following fasting has the greatest sensitivity and specificity. The only method for confirming the diagnosis is exploratory laparotomy with direct vision of the bile duct by intraoperative cholangiography. (4)

In addition to correcting the cause and treating cholestasis, nutritional management with an adequate diet with high levels of medium chain triglycerides and fat-soluble vitamins is important for management of all patients with cholestasis. (5)

Keywords

Cholestasis, jaundice, biliary atresia, hepatitis.

conozca y realice un adecuado enfoque de la colestasis neonatal con el objetivo de lograr un diagnóstico temprano y una evaluación oportuna por hepatología pediátrica.

Esta revisión se enfocará en la colestasis neonatal, aquella que se limita al inicio de colestasis clínica y/ o bioquímica en los primeros 3 meses de vida.

ABREVIATURAS

- ALT: alaninotransferasa
- AST: aspartatotransferasa
- BT: bilirrubina total
- BD: bilirrubina directa
- CCK: colecistoquinina
- CIFP: colestasis intrahepática familiar progresiva
- CMV: citomegalovirus
- CPK: creatinina fosfoquinasa
- CPRE: colangiopancreatografía retrógrada endoscópica
- FA: fosfatasa alcalina
- FQ: fibrosis quística
- GGT: gamma glutamiltransferasa
- Ig: inmunoglobulina
- ITU: infección de tracto urinario
- LDH: lactato deshidrogenasa
- PCR: reacción en cadena de polimerasa
- RNAT: recién nacido a término
- RNPT: recién nacido pretérmino
- NPT: nutrición parenteral total

- TCM: triglicéridos de cadena media
- TP: tiempo de protrombina
- TORCH: toxoplasmosis, rubeola, citomegalovirus, herpes virus
- TGI: tracto gastrointestinal
- TTP: tiempo parcial de tromboplastina
- VEB: virus del Epstein Barr
- VHA: virus hepatitis A
- VHB: virus hepatitis B
- VHC: virus hepatitis C
- VIH: virus de inmunodeficiencia humana

DEFINICIONES

Ante la presencia de un recién nacido con ictericia se debe identificar si cumple los criterios para ictericia patológica y colestasis (3, 5):

- Que la ictericia inicie en las primeras 24 horas de vida.
- Asociada a síntomas de colestasis: coluria, hipocolia, acolia.
- BT que aumenta >5 mg/dl/día
- BT en el RNAT >13 mg/dl, RNPT >15 mg/dl
- Ictericia prolongada, en RNAT >14 días y en RNPT >21 días.
- BD >2 mg/dl o >20% de la BT.

Se define como colestasis la alteración en el flujo biliar que puede llevar a disfunción hepática caracterizada por (3, 6):

- Elevación de la BD en sangre:
 - >2 mg/dl o más del 20% de la bilirrubina total sérica.
- Elevación sérica de colesterol:
 - Elevación de ácidos biliares séricos: en nuestro medio es infrecuente que estos se midan.

ETIOLOGÍA

Son múltiples las causas de colestasis neonatal (tabla 1) (9). La principal causa es la *hepatitis neonatal idiopática* (6), un diagnóstico de descarte que no ofrece una causa específica. Usualmente de presentación tardía, con acolia, más común en RNPT con antecedente de retraso del crecimiento intrauterino y anomalías en ecografía prenatal; es de buen pronóstico con resolución antes del año de edad (8).

Luego, en orden de frecuencia, están las causas infecciosas, sin embargo muchos autores adjudican una causa infecciosa a la hepatitis neonatal idiopática en la que no se logra identificar el microorganismo causante (4).

Las causas obstructivas son las de peor pronóstico y son susceptibles de modificarse con un manejo, quirúrgico, oportuno.

FISIOPATOLOGÍA

Inmadurez del sistema hepatobiliar

Puede ocurrir mientras se adquiere la competencia del sistema biliar. Esta inmadurez además aumenta la probabi-

lidad de ictericia como manifestación de una enfermedad hepática o sistémica (7, 10).

Por infección

- Por acción directa colestásica de toxinas bacterianas (en gram negativos, principalmente *E. coli*), por liberación de citoquinas como IL1 y FNT alfa que disminuyen el transporte y son fibrogénicos; o por compromiso directo al hígado (7,8).
- Hepatitis neonatal por infección congénita: microorganismos del grupo TORCH, parvovirus B19, tuberculosis, y *Listeria* (5).
- Hepatitis por infección postnatal: CMV, herpes 1, 2 y 6; Coxsackie, Echovirus, Adenovirus, varicela (5). En lactantes, los virus clásicos de hepatitis no son causa de colestasis, excepto cuando hay falla hepática por VHB (usualmente luego de 45 días de vida) (7).

NPT

El uso prolongado de NPT, mayor a 15 días, es un factor que predispone para el desarrollo de colestasis; se presenta aproximadamente en un 56,7% de los pacientes (11). Las razones por las cuales la NPT lleva a colestasis son (11, 12):

- Interrupción de la circulación entero-hepática en el ayuno que lleva a disminución de la producción y secreción de ácidos biliares.
- Disminución en la contracción de la vesícula biliar.

Tabla 1. Etiología de la colestasis neonatal.

Multifactorial	Infeccioso	Obstructivo	Metabólico	Sindromático
RNPT	ITU y otras infecciones	Quistes en colédoco	Hipotiroidismo	Síndrome de Alagille
NPT	Virus: CMV, VEB, Coxsackie, Echo, Adenovirus, varicela, parvovirus B19 VHB, VHC, VHA, VIH entre otros	Atresia biliar	Alteración del metabolismo de ácidos biliares	CIFP
Ayuno	Sepsis	Cirugía TGI	Tirosinemia, galactosemia, glucogenosis	Cromosomopatía: trisomía 21, 18 y 22
Cardiopatía congénita	Infecciones del grupo TORCH	Colangitis esclerosanteneonatal	Fibrosis quística	Enfermedad de Niemann Pick (tipos A y C)
Postquirúrgico	Tuberculosis		Déficit hormona del crecimiento, déficit de cortisol	
Hipoxia o hipoperfusión	Listeria		Deficiencia de alfa 1 antitripsina	
Medicamentos	Sífilis			
Hemólisis				

Son múltiples las causas de la colestasis neonatal. En negrilla se señalan las más comunes en nuestro medio (1- 3, 5).

- Disminución en la producción de hormonas intestinales como la CCK, que también se verá afectada por la pérdida de masa celular productora de hormonas ante la resección intestinal.
- Componentes tóxicos de la NPT como los fitosteroles, que favorecen la colestasis, y componentes lipídicos, que favorecen la liberación de leucotrienos B4 que son proinflamatorios (12).

Atresia de vías biliares extra hepática

Causa de colestasis en un 35%-41% de los pacientes. Ocurre fibrosis y obliteración progresiva de la vía biliar extra hepática, que lleva a daño del parénquima y de la vía biliar intrahepática, lo que al final produce cirrosis y muerte antes de los 3 años de vida. El pronóstico mejora con el manejo quirúrgico, siempre y cuando este se realice antes de los 45 a 60 días de vida (3, 5, 7).

Hay una forma prenatal, que se cree es por alteración genética (pero no hereditaria), y una forma perinatal, en donde se ha visto inflamación y posterior fibrosis, tanto extra como intrahepática, en ocasiones asociada a otras alteraciones en diversos órganos (síndromático) como Situs inverso, cardiopatía, poliesplenía o vena porta preduodenal (3, 13).

Hay tres tipos de atresia, según la alteración en el sistema hepatobiliar (13):

- I. Atresia de colédoco
- IIa. Atresia del conducto hepático común
- IIb. Atresia de cístico y colédoco
- III. Atresia del conducto hepático en adelante, y hacia la vía biliar intrahepática. Está presente en el 90% de pacientes y no es corregible.

Usualmente es el recién nacido a término, que nace sano y que entre las 2 y 6 semanas de vida inicia con ictericia, hipocolia, con posterior hepatomegalia firme y esplenomegalia. Entre los 2 a 3 meses de vida hay deterioro del estado general, con hipertensión portal, progresando a cirrosis y falla hepática (13).

Desde el punto de vista bioquímico presenta (14):

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

Ayudas diagnósticas (3, 5, 13-14)

- Ecografía de hígado con ayuno de 4 a 6 h: presencia de vesícula colapsada o signo de la cuerda triangular (hilio hepático hiper ecogénico) con una sensibilidad del 85% y especificidad del 100%. Es operador dependiente (13, 15).
- Gammagrafía hepática con administración previa de fenobarbital (5 mg/kg/día por 3 a 5 días) donde se evi-

dencia ausencia de excreción intestinal a las 24 horas. Alta sensibilidad (83%-100%) pero baja especificidad (33%-80%) (15).

- Aspirado duodenal: método diagnóstico para causas obstructivas con una sensibilidad similar a la gammagrafía. Se analiza la concentración de bilirrubina en líquido duodenal obtenido por sonda; se considera positivo para obstrucción cuando esta concentración es menor que la concentración en suero. No es muy usado pues lleva tiempo hacerlo y no ha demostrado superioridad respecto a la gammagrafía (15).
- Biopsia hepática: que encuentra colestasis, proliferación ductal y fibrosis portal. Sensibilidad de 79%-98% según el entrenamiento del patólogo (13-15).
- Laparotomía exploratoria y realización intraoperatoria de colangiografía: único método de confirmación mediante visión directa de la vía biliar (13-15).

En cuanto al tratamiento, a la realización de una derivación del flujo biliar directamente hacia el intestino, para permitir su drenaje, se le denomina *técnica de Kasai*, que consiste en una portoenterostomía entre la vía biliar intrahepática permeable y un asa de yeyuno (en "Y" de Roux intestinal). Se debe realizar la unión a intestino en forma de "Y" para disminuir la posibilidad de reflujo del contenido intestinal a la vía biliar (3, 7, 13).

De los pacientes a quienes se les realiza esta cirugía, el 30% tendrá un restablecimiento de la vía biliar parcial y otro 30% no lo tendrá, requiriendo ambos trasplante hepático en los próximos meses. Del 40% restante, en quienes se restablece el flujo biliar de manera total, más de 2/3 requerirán también un trasplante hepático, sin embargo se puede utilizar como terapia puente para el trasplante, buscando mejores condiciones nutricionales y clínicas antes de la realización del procedimiento (16, 17). Se han descrito mejores resultados si el Kasai se realiza antes de las 8 semanas de vida (7).

La complicación más común es la colangitis aguda bacteriana (16), por lo que se indica antibiótico en el post operatorio y durante el primer año de vida; sumado a su manejo para colestasis (16), puede suceder que el hígado termine cirrótico y el paciente presente hipertensión portal y las complicaciones de esta sean la indicación del trasplante hepático (16). Sin embargo el éxito del Kasai, se debe medir por los pacientes que no necesitan trasplante y también por los que pueden llegar en mejores condiciones musculonutricionales y mayor edad a dicho procedimiento (16).

Síndrome de Alagille

Escasez de conductos biliares por mutación en el gen JAG1 (ubicado en el cromosoma 20), con herencia autosómica dominante, pero son muy comunes las mutaciones de novo.

Se asocia a alteraciones cardíacas, la más común es estenosis periférica de la arteria pulmonar; alteraciones vertebrales, “vértebras en mariposa”; oculares, embriotoxon posterior; y facies característica con hipertelorismo, abombamiento frontal y mentón prominente (cara triangular) (3, 7).

El diagnóstico definitivo se hace mediante identificación de la mutación o secuenciación del gen. Se puede encontrar en laboratorio: hiperbilirrubinemia, elevación de ácidos biliares séricos, hipercolesterolemia, elevación de GGT y de transaminasas (moderada) (9).

No existe un tratamiento específico. Debe manejarse la colestasis. Con suplementos de vitamina K, la coagulación es normal. Sin tratamiento progresan a desnutrición, raquitismo y talla baja (9). Tienen mayor riesgo de desarrollo temprano de hepatocarcinoma y un 50% de los niños requerirá trasplante (9).

Colestasis intrahepática familiar progresiva (CIFP)

Conforma el 10%-15% de las causas de colestasis en los niños (18). Son mutaciones de novo o heredadas de manera autosómica recesiva en los genes que codifican los sistemas de transporte de la membrana canalicular de los hepatocitos, las cuales causan alteración en la formación de bilis y mala secreción de sales biliares (3, 7).

Hay tres tipos de CIFP con mutaciones en los cromosomas 18q21-22, 7q21; los tipos 1 y 2 se caracterizan por ictericia en el período neonatal y prurito intenso no correlacionado con el grado de ictericia, hepatomegalia firme, esplenomegalia y deterioro nutricional; la tipo 3 puede iniciar en el niño más grande (18). La GGT está disminuida en los tipos 1 y 2, pero elevada en el 3 (18).

El diagnóstico se hace por la detección de la mutación genética y el tratamiento será el de colestasis (18). Los pacientes con CIFP tipo 1 pueden beneficiarse de trasplante hepático ante la presencia de cirrosis y prurito que altere la calidad de vida (18).

Estimulan la producción de litiasis y forman bilis más espesa, lo que obstruye la vía biliar (1-5).

- Medicamentos: furosemida o ceftriaxona.
- Hemólisis: isoinmunización u otra causa.
- Cirugía.

Alteración hormonal

En déficit de hormonas tiroideas, de crecimiento y cortisol, que causa mal funcionamiento hepatocelular (1-5).

Deficiencia de alfa 1 antitripsina

Se da por mutación en el cromosoma 14 que lleva a alteración en la producción y acumulación en hepatocitos de

la α_1 -antitripsina. Es común el antecedente de bajo peso al nacer, se manifiesta en los primeros meses de vida, con niveles bajos de alfa 1 antitripsina en sangre (menor de 100 mg/dl). Se confirma con el estudio genético (7).

Error innato del metabolismo de ácido biliar

Ausencia de síntesis de ácido biliar primario, con prurito intenso de inicio temprano (8).

- Deficiencia de 3- β -hidroxi- Δ -5C27-esteroide dehidrogenasa/isomerasa.
- Deficiencia de Δ -4-3-oxosteroide 5- β -reductasa.
- Deficiencia de la enzima clivadora de 24, 25 dihidroxicolanoico.

Fibrosis quística

Es una enfermedad autosómica recesiva caracterizada por alteración en el movimiento de la transmembrana de sodio y cloro en glándulas exocrinas y endocrinas, debido a una mutación del gen CFTR (proteína reguladora de la conductancia transmembrana de la FQ) que altera el funcionamiento normal de diferentes órganos; los principales son pulmón y páncreas, pero con compromiso también de la vía biliar intrahepática que produce a cirrosis biliar focal que causa colestasis neonatal en el 2% de los pacientes. La presencia de colestasis en el paciente con FQ es un fenotipo de mal pronóstico (19, 21, 20).

Enfermedades metabólicas (12)

- Tirosinemia: colestasis y prolongación de tiempo de coagulación que no se corrige tras la administración inicial de vitamina K. Por déficit de succinil, acetona con elevación en suero de tirosina y fenilalanina (24).
- Galactosemia: compromiso nutricional, hipoglucemia, azúcares reductores en orina positivos con ingesta de lactosa. Se diagnostica midiendo niveles de galactosa 1-P-uridiltransferasa en hematíes (sin transfusión previa de glóbulos rojos) (24).
- Hemocromatosis neonatal: hepatomegalia y colestasis. Hay elevación de saturación de transferrina y ferritina, se confirma mediante biopsia hepática (24).
- Enfermedad de Wolman: diarrea, dislipidemia, calcificaciones en suprarrenales y colestasis; diagnóstico con cuantificación de lipasa ácida en biopsia de piel (24).

CLÍNICA (24)

- Ictericia: coloración amarilla de la piel.
- Coluria: hiperpigmentación amarilla, naranjada-café, de la orina.

- Hipocolia: decoloración parcial de las deposiciones (heces como color crema).
- Acolia: decoloración total de las deposiciones (heces blancas).
- Hepatomegalia.
- Esplenomegalia.

A continuación se presenta un esquema de diferentes colores de las deposiciones. Del 1 al 4 representan hipocolia, y el número 5, aunque se ve amarillo, puede producir duda ante el interrogatorio, por lo que se recomienda, en favor del paciente, estudiar como hipocolia (figura 1).

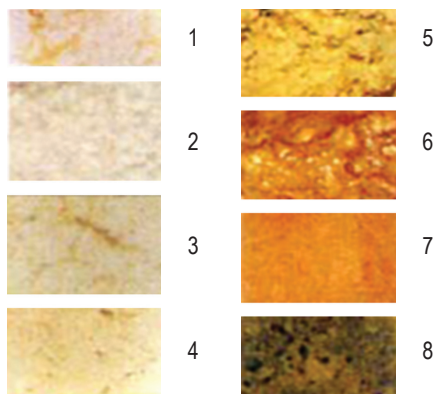


Figura 1. Esquema de colores de la deposición de un recién nacido. Adaptado de Sección de Gastroenterología Pediátrica, Hospital Nacional P.A Posadas – V. Sto. Haedo. Provincia de Buenos Aires. Pronap 2015, módulo 1, capítulo 2, colestasis neonatal, Dra. Margarita Ramonet (29). Del 1 al 4, representantes de hipocolia. El número 5 puede llegar a ser dudoso ante el interrogatorio, por lo que se recomienda, en favor del paciente, estudiar como hipocolia.

LABORATORIO

Para valorar la función y permeabilidad del sistema hepatobiliar se tienen a disposición las pruebas encontradas en las tablas 2 a 6. Cada una de ellas con valores de referencia que, en la edad pediátrica, varían según la edad del paciente (22, 23).

Tabla 2. Pruebas de laboratorio disponibles para valorar la función y permeabilidad del sistema hepatobiliar (1-5).

Actividad bioquímica		Actividad funcional
Dañó celular	Colestasis	
ALT	GGT	Albumina
AST	FA	Proteínas séricas
LDH	BT	TP
	BD	Amonio
	5 nucleotidasa	Aminoácidos en plasma y orina
	Urobilinógeno orina	Colesterol
	Ac biliares en orina y suero	Triglicéridos

Tabla 3. Valores de referencia para transaminasas séricas en la edad pediátrica.

	AST (U/lt)	ALT (U/lt)
<5 días de vida	47-150	6-50
<10 días de vida		13-45
<12 meses	9-80	
>12 meses	90-80	5-45
>36 meses	13-35	10-25

Tabla 4. Valores de referencia para bilirrubina total y directa séricas en la edad pediátrica.

BT(mg/dl)		BD (mg/dl)
RNPT	RNAT	
1 día: <8	1 día: <8	Neonato < 0.6
1-2 días: <12	1-2 días: <11.5	> 1 mes < 0.2
días: <16	3-5 días: <12	
>5 días: < 2	>5 días: < 1.2	

Tabla 5. Valores de referencia para gamma glutamiltransferasa y fosfatasa alcalina séricas en la edad pediátrica.

GGT (U/lt)	FA (U/lt)
Neonato: 13 - 147	< 2 años: 150 - 420
1-2 meses de edad: 12 - 123	>2 años: 100 - 320
2-4 meses: 8 - 90	
>4 meses: 5 - 32	

Tabla 6. Valores de referencia para albúmina y amonio séricos en la edad pediátrica.

Albúmina (gr/dl)	Amonio (mcg/dl)
< 15 días de vida: 3 - 3.9	Neonato: 90 - 150
15 días a 12 meses: 2.2 - 4.8	>1 mes: 29 - 70
>12 meses: 3.6 - 5.2	

¿QUÉ SOLICITAR?

El esquema que se recomienda para la solicitud de ayuda diagnóstica se encuentra en las tablas 7 y 8, pero se debe tenerse en cuenta que “todos los pacientes deben tener valoración por hepatología pediátrica” (3, 5, 13).

Los niveles de vitaminas liposolubles A, D y E se solicitan a partir de los 2 meses de vida, que es cuando se pueden evidenciar la disminución de niveles séricos; ya que antes pueden estar suplementados por aportes maternos (22, 23).

TRATAMIENTO DEL SÍNDROME COLESTÁSICO

Es el manejo de sostenimiento de los pacientes, aparte del manejo de su causa cuando pueda ser tratada.

Tabla 7. Enfoque y ayudas diagnósticas que se deben realizar en todo paciente con colestasis neonatal.

Solicitar a todos:
Realizar en ayuno
Hemograma y plaquetas
Hemoclasificación (si no tiene)
AST, ALT
BT y BD
FA, GGT
Albúmina
Colesterol total, glucosa
TP, INR, TTP (valoran función hepática y vitamina K)
Creatinina, BUN
Sodio, potasio, calcio, magnesio
Gases arteriales. Si se presenta dificultades técnicas tomar gases capilares
Serología TORCH
Toxoplasma: IgG y M
Rubeola: IgG y M
CMV IgG y M
VIH anticuerpos
VHA IgM – anticuerpos totales
VHB: antígeno de superficie y anticuerpos
VHC anticuerpos totales
Gram y citoquímico de orina, con urocultivo
Ecografía convencional de hígado y vías biliares con ayuno de 4 a 6 horas
Siempre evaluación por hepatología pediátrica.

Medicamentos que favorecen el flujo biliar

Ácido ursodeoxicólico: 10-20 mg/kg/día oral, repartido en 3 dosis. Es el medicamento de elección. Tiene efecto citoprotector y estabilizador de la membrana del hepatocito, al aumentar los ácidos biliares hidrofílicos que desplazan a los hidrofóbicos que son hepatotóxicos (8, 26).

Otros para considerar para la hepatología son el fenobarbital (3-5 mg/kg/día oral, repartido en 3 dosis) y la resinolectiramina (0,25-0,5 g/kg/día, en 2 dosis antes de las comidas) (25). Estos dos medicamentos no son de elección, pues para el fenobarbital, que aumenta el flujo biliar independiente de las sales biliares, no es claro si su principal efecto es su acción sobre el flujo biliar o el efecto sedante (25), y para el caso de la colestiramina, que es resina de intercambio aniónico y bloquea la absorción de sales biliares e interrumpe la circulación entero hepática, la dosis requerida para que se dé este efecto es muy alta, y no es bien tolerada por recién nacidos (8).

Nutrición

La dieta, el suplemento de vitaminas y las opciones de fórmula, se deben acordar con nutrición pediátrica (25, 26, 28).

Dieta

Sugerir a la madre que ofrezca primero la fórmula con TCM y luego el seno materno. La dieta debe ser (27):

Tabla 8. Según la sospecha clínica y bioquímica de etiología, se solicitan exámenes en busca de una causa específica.

Infeccioso	Obstrutivo	Metabólico	Sindromático
Cultivo viral o bacteriano	Ecografía de vías biliares	Hormonas tiroideas	Cuantificación de a1-antitripsina en suero
Amplificación por PCR	Gammagrafía hepatobiliar	Acidemias orgánicas	Alagille:
Carga viral VIH si anticuerpos positivos	Colangiografía	Gases arteriales	Rayos x toracolumbar (vertebras en ala de mariposa)
Herpes IgG y M	Aspirado duodenal	Lactato y bicarbonato	Cardiología – ecocardiograma (estenosis de la pulmonar)
Serología para sífilis	CPRE: no de rutina	TP	Oftalmología (embriotoxon posterior)
		Azúcares reductores en orina	
		Almacenamiento de glucógeno: adicionar ácido úrico, lactato	
		CPK y CPK MB	
		Iontoforesis	
	*A consideración de hepatología una resonancia simple y contrastada de abdomen en caso de otras sospechas diagnósticas.		

- Hipercalórica: 120 a 150% de las necesidades para edad.
- Normo proteica (2 a 3 g/kg/día).
 - Hipoproteica, solo en caso de sospecha de metabopatia (1 a 2 gr/kg/día).
- Normo grasa, enriquecido con TCM del 40 al 70% de la grasa total de la dieta.
- Vitaminas liposolubles: lo ideal es tener control de los niveles séricos, pero no se deben esperar los resultados para iniciar el suplemento de estas (1, 6).
 - Vitamina K: 5-10 mg oral; intramuscular o intravenoso 0,2 a 0,3 mg/kg/día, 2-3 veces por semana.
 - Vitamina E: 75-100 mg/día, oral o 0,2-0,5 mg/kg/día parenteral o 50 U/kg/día.
 - Vitamina D3: 1.200-5.000 UI/día, o 500 U/kg/día.
 - Vitamina A: 5.000-10.000 UI/día oral o 1500 U/kg/día.

Según el estado nutricional posterior e idealmente con niveles séricos:

- Suplemento de vitaminas hidrosolubles 1-2 veces, según las recomendaciones para la edad.
- Suplemento de calcio: 50 mg/kg/día (11, 27, 28).

REFERENCIAS

1. Balistreri W. Neonatal cholestasis. *J Pediatr*. 1985;106:171-84.
2. Suchy FJ. Approach to the infant with cholestasis. En: Suchy FJ, Sokol RJ, Balistreri WF, editors. *Liver diseases in children*, 2nd ed. Philadelphia: Lippincott, Williams and Wilkins, 2001; p. 187-194.
3. Götze T, Blessing H, Grillhösl C, Gerner P, Hoerning A. Neonatal cholestasis – differential diagnoses, current diagnostic procedures, and treatment. *Front Pediatr*. 2015;3:43.
4. Moyer V, Freese DK, Whittington PF, Olson AD, Brewer F, Colletti RB, et al. Guideline for the evaluation of cholestatic jaundice in infants: recommendations of the north American society for pediatric gastroenterology, hepatology and nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2004;39(2):115-28. doi:10.1097/00005176-200408000-00001.
5. NASPGHAN. 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(2):115-128.
6. Rodríguez Miguélez JM, Figueras Aloy J. Ictericia neonatal. En: *Protocolos de Neonatología*. Asociación Española de Pediatría. Sociedad Española de Neonatología. 2008; p. 371-373.
7. Frauca E, Remacha G, Muñoz B. Colestasis en el lactante. Tratamiento en Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica. SEGHNP. Madrid. Ed 3ª. Editorial Ergon. 2012; 44: 575-590.
8. Cera D, Vera J, Vargas M, Rodríguez F, Troncoso G. Ictericia colestásica del lactante y del lactante menor. En: Vera J, Suárez M, Briceño G. *Guías de gastroenterología y nutrición pediátrica basadas en la evidencia*. Bogotá. Editorial Distribuna; 2006;11: 265-294.
9. Mieli-Vergani G, Howard ER, Mowat AP. Liver disease in infancy: A 20-year perspective. *Gut*. 1991; 32(Suppl):123-8.
10. Hondal E. Colestasis del recién nacido y del lactante. *Rev Cubana de Pediatr*. 2010;82(3): 49-61.
11. Cavicchi M, Beau P, Crenn P, Degott C, Messing B. Prevalence of liver disease and contributing factors in patients receiving home parenteral nutrition for permanent intestinal failure. *Ann Intern Med* 2000;132:525-32.
12. Kaufman S. Prevention of parenteral nutrition – associated liver disease in children. *Pediatr transplantation* 2002;6(1):37-42.
13. Chardot C. Biliary atresia. *Orphanet J Rare Dis*. 2006;1(28):1-9.
14. Kim M, Park Y, Han S, Yoon C, Hwang E, Chung K. Biliary atresia in neonates and infants: triangular area of high signal intensity in the porta hepatis at T2-weighted MR cholangiography with US and histopathologic correlation. *Radiology* 2000;215 (2): 395-401.
15. Donat Aliaga E, Polo Miquel B, Ribes-Koninckx C. Atresia de vías biliares. *An Pediatr*. 2003;58(2):168-73.
16. Lien TH, Chang MH, Wu JF, Chen HL, Lee HC, Chen AC, et al. Effects of the Infant Stool Color Card Screening Program on 5-Year Outcome of Biliary Atresia in Taiwan. *Hepatology*. 2011;53(1):202-208.
17. Petersen C. Pathogenesis and treatment opportunities for biliary atresia. *Clin Liver Dis* 2006;10:73-88.
18. Ortiz-Rivera CJ. Colestasis intrahepática familiar progresiva. *Gastrohnp*. 2015;17(2):117-125.
19. Guía de práctica clínica para la prevención, diagnóstico, tratamiento y rehabilitación de fibrosis quística. Guía No. 38. Bogotá, Colombia: Ministerio de Salud de Colombia; 2014.
20. Bush A, Alton E, Davies J, Griesenbach U, Jaffe A. Cystic Fibrosis in the 21st Century. *Prog Respir Res*. Basel, Karger 2006;34:2-10.
21. Rowland M, Bourke B. Liver disease in cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med* 2011;17(6):461-466.
22. Batres A, Maller E. Laboratory assessment of liver function and injury in childre. At Suchy F, Sokol R, Balistreri W. *Liver Diseases in children*. Ed Lippincott Williams and Wilkins; 2001;7: 155-169
23. Arcara K. Blood Chemistries and Body fluids. At The Harriet Lane handbook. Ed Elsevier. Edition 19th; 2011; 27: 639-647.
24. Leonard JV, Morris AA. Diagnosis and early management of inborn errors of metabolism presenting around the time of birth. *Acta Paediatr*. 2006;95(1):6.
25. Romero M, Godínez T, Yescas B, Fernández C, Echániz A, Reyna R. Efectividad del ácido ursodesoxicólico versus fenobarbital para el tratamiento de la colestasis en prematuros. Ensayo clínico cruzado. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2010; 67(5):422-429.

26. Smart K, Alex G, Hardikar W. Feeding the Child With Liver Disease: A Practical Guide: Chronic Liver Disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2011;26(5):810-815.
27. Nightingale S, et al. Optimización del manejo nutricional de los niños con enfermedad hepática crónica. *Pediatr Clin N Am* 2009;56: 1161-1183.
28. Lee Ng V, Balistreri W. Treatment options for chronic cholestasis in infancy and childhood. *Curr treat Options Gastroenterol* 2005;8: 419-430.
29. Ramonet M. Colestasis neonatal. En: Programa Nacional de Actualización Pediátrica 2015. Buenos Aires: Sociedad Argentina de Pediatría; 2015. p. 43-72.