

Colestasis Neonatal

Dr. Javier Álvarez Urbina (**), Dra. Patricia Bolaños Azofeifa (**)

** Pediatra - Neonatólogo

Definición

Reducción en la formación o en el flujo de bilis que resulta en la retención de sustancias normalmente excretadas en el líquido biliar. La ictericia colestásica se caracteriza por la elevación de la bilirrubina sérica no conjugada o directa mayor de 1.0 mg/dL si la bilirrubina total es menor de 5 mg/dL o un valor mayor del 20% de la bilirrubina total cuando esta es mayor de 5 mg/dL. Afecta aproximadamente 1 de cada 2,500 niños.

Etiopatogenia

Puede ser una manifestación de lesión hepatocelular generalizada, obstrucción del flujo biliar a cualquier nivel del árbol biliar o problemas con el transporte de bilis dentro de los canalículos. También puede ser causada por enfermedades sistémicas que conducen a hipoxia y/o hipoperfusión, lo cual altera la formación de bilis. Dada la inmadurez de la capacidad excretoria del hígado, el recién nacido es muy susceptible al desarrollo de colestasis.

Las causas más comunes en los primeros meses de vida son prematuridad, atresia biliar y hepatitis neonatal. Otros grupos etiológicos incluyen obstrucción extrahepática, trastornos metabólicos y enzimáticos, alteraciones en el metabolismo de ácidos biliares, malformaciones congénitas e infecciones (tabla 1).

Tabla 1. Diagnóstico diferencial

Obstructivas: atresia biliar, quiste de colédoco, síndrome de bilis espesa, perforación espontánea del conducto biliar

Infección congénita: citomegalovirus, toxoplasmosis, rubeola, sífilis, herpes virus, VIH

Infecciones adquiridas: infección urinaria, sepsis

Metabólicas: deficiencia de Alpha-1 antitripsina, fibrosis quística, galactosemia, tirosinemia, defectos en la síntesis de ácidos biliares; errores en metabolismo de carbohidratos, grasas o proteínas

Síndromes Colestásicos: síndrome de Alagille, colestasis intrahepática familiar progresiva

Endocrinopatía: hipotiroidismo, hipopituitarismo

Inducidas por drogas o toxinas: nutrición parenteral, medicamentos

Trastornos sistémicos: shock, cardiopatía congénita/insuficiencia cardiaca

Obstrucción biliar extrahepática

Atresia biliar la causa obstructiva más común en los primeros 3 meses de vida (25 - 40%). Su prevalencia varía de 1:6,000 (Taiwan) a 1:19,000 (Canadá) nacidos vivos.

Clasificación:

- 1) No sindrómica (84% de casos)
- 2) Con al menos una malformación congénita asociada pero sin lateralidad (Ej.: situs inversus), representa el 6% de casos.
- 3) Sindrómica con defectos de lateralidad (10%), la cual con frecuencia asocia anomalías esplénicas.

Las malformaciones asociadas con mayor frecuencia son cardiovasculares (16%) y gastrointestinales (14%). Su etiología es desconocida, representa una respuesta inflamatoria que afecta los conductos biliares intra y extrahepáticos, los cuales son destruidos gradualmente y reemplazados por tejido fibroso. Estos pacientes están asintomáticos al nacer y desarrollan ictericia en las primeras semanas de vida.

Otras causas importantes de obstrucción biliar son quiste de colédoco y perforación espontánea del conducto biliar.

Infecciones

Las infecciones del grupo TORCH son causa reconocida, de las cuales citomegalovirus ocupa el primer lugar. Las infecciones postnatales pueden ocasionar colestasis inducida por endotoxinas circulantes, de ellas las condiciones más relevantes son infección urinaria por bacterias Gram negativas y síndrome de sepsis.

Trastornos genéticos

El síndrome de Alagille es producto de una mutación del gen dentado 1 en el cromosoma 20, la cual puede ocasionar anomalías hepáticas, cardíacas (estenosis pulmonar periférica), esqueléticas (vertebras en mariposa), renales y oculares.

Existen proteínas transportadoras específicas a lo largo de la superficie apical del hepatocito responsable del paso de componentes biliares dentro de los canalículos biliares, algunos defectos en estas proteínas producen colestasis (Ej.: proteína excretora de sal biliar).

Trastornos metabólicos

Errores congénitos del metabolismo de oxidación de ácidos grasos, trirosinemia y galactosemia, entre otros, pueden presentarse en el periodo neonatal con un espectro de disfunción hepática que incluye colestasis. De particular importancia es la deficiencia de alfa-1-antitripsina (A1AT), un defecto en la molécula "ATZ" que produce acumulación de A1AT en el retículo endoplásmico de los hepatocitos, lo cual conlleva a formación y secreción anormal de bilis.

Endocrinopatías

Colestasis es una manifestación bien reconocida hipotiroidismo congénito. El hipopituitarismo congénito se manifiesta por deficiencias de cortisol, hormonas tiroideas y de crecimiento. Estas hormonas promueven la formación y secreción de bilis, por lo que su deficiencia conlleva a colestasis.

Hepatotoxicidad por drogas

Debido a la inmadurez del sistema citocromo P450 el recién nacido es muy susceptible a hepatotoxicidad inducida por drogas. La lesión hepática más común inducida por drogas

es debida a Nutrición parenteral, ocurre hasta en el 20% de los pacientes que reciben NP por más de 2 semanas. Su causa es multifactorial, pero en particular el fitoesterol presente en los lípidos a base de soya es un antagonista del receptor nuclear FXR, el cual es un regulador de la BSEP, proteína esencial en el transporte de ácidos biliares. Pacientes pequeños para edad gestacional tienen mayor riesgo.

Hay casos reportados de colestasis neonatal asociados con el uso en la madre de carbamazepina y metanfetamina. Ceftriaxona, fluconazol y micafungina también pueden inducir colestasis.

Cuadro clínico

Su detección se basa en la detección de ictericia, coluria y/o acolia. Se recomienda la determinación de bilirrubinas conjugadas en el recién nacido sano si presenta ictericia mas allá de la segunda semana de vida si se alimenta con fórmula y a la tercera semana en los que reciben lactancia exclusiva, o antes si se acompaña de coluria o acolia.

Historia clínica

1. Historia familiar

- Problemas similares en los padres o hermanos: La ocurrencia en otros miembros de la familia implica herencia autosómica dominante y la ocurrencia en hermanos sugiere enfermedad genética o patrón de recurrencia no genético: ej.: deficiencia de A1AT, colestasis intrahepática familiar progresiva (PFIC), síndrome de Alagille, fibrosis quística.
- Consanguinidad: >riesgo de enfermedades con herencia autosómica recesiva.
- Historia de abortos repetidos u óbitos. Enfermedad hepática alloimmune gestacional
- Esferocitosis y otras enfermedades hemolíticas. Agravan la hiperbilirrubinemia directa

2. Historia prenatal

- Hallazgos en Ultrasonido Obstétrico: Quiste de colédoco, colelitiasis, heterotaxia, malformaciones intestinales (quiste de duplicación)
- Colestasis gestacional. Mutaciones heterocigotas del gen PFIC; defectos mitocondriales - Hígado graso agudo del embarazo. Deficiencia neonatal de 3-hidroxiacil-coenzima A deshidrogenasa de cadena larga (LCHAD)
- Infección materna con transmisión perinatal; TORCH, ocasionalmente HBV

3. Historia neonatal

- Prematuridad: Factor de riesgo para hepatitis neonatal
- RCIU: Infecciones congénitas, > riesgo de colestasis.
- Hemólisis alloimmune: Deficiencia de glucosa-6-P-deshidrogenasa; hidrops fetal
- Infección neonatal: Infección urinaria, sepsis, CMV, VIH, sífilis, etc.
- Tamizaje neonatal: Panhipopituitarismo, galactosemia, defectos de oxidación de ácidos grasos, fibrosis quística (FQ)
- Tipo de alimentación (LM, fórmula, NP): Galactosemia, intolerancia hereditaria a la fructosa, hepatopatía asociada NP
- Crecimiento: Enfermedad Genética o metabólica
- Visión: Displasia septo-óptica
- Vómitos: Enf. metabólica, obstrucción intestinal, hipertrofia pilórica
- Defecación: Retraso de defecación: FQ, panhipopituitarismo; diarrea; infección, enf. Metabólica

- Color de heces: Acolia: colestasis, obstrucción biliar
- Orina: Olor y coluria (hiperbilirrubinemia conjugada)
- Sangrado anormal: Coagulopatía; deficiencia de vitamina K
- Estado neurológico: irritabilidad / letargo, enf. metabólica, sepsis, panhipopituitarismo
- Cirugía abdominal: EAN, atresia intestinal

Tabla 2. Hallazgos físicos

Estado de salud	Buen aspecto: atresia biliar Enfermedad aguda: sepsis, enfermedad metabólica
Apariencia física	Dismorfismo: Sind. Alagille (puente nasal amplio, cara triangular, orejas de implantación baja), usualmente no evidentes antes de 6 meses de vida
Visión / Audición	Infección congénita, enf. de depósito, displasia septo-óptica, embriotoxon, cataratas
Cardiovascular: soplo, signos de ICC	Cardiopatía congénita: Sind. Alagille, atresia biliar sindrómica.
Abdomen	Ascitis, venas en pared abdominal, tamaño y consistencia hepática, masas(quiste de colédoco),esplenomegalia, hernia umbilical
Piel	Laceraciones, Petequias, brotes
Genitales	Micropene en panhipopituitarismo
Neurológico	Motricidad, tono y simetría
Aspecto de heces	Hipopigmentación o acolia

Diagnostico

El objetivo principal es diferenciar si la causa es obstructiva o hepatocelular y si el tratamiento requerido es médico o quirúrgico. Los pacientes con colestasis causada por infección bacteriana, galactosemia, hipopituitarismo o perforación de vías biliares lucen agudamente enfermos y ameritan diagnóstico y tratamiento urgente. Sin embargo, muchos pacientes lucen por lo demás sanos y tienen crecimiento normal. La presencia de hallazgos sugestivos de enfermedad específica requiere evaluación diagnóstica más precisa y dirigida.

El diagnóstico de atresia biliar debe establecerse idealmente antes de las 8 semanas de vida para obtener un mejor resultado quirúrgico.

Laboratorio:

Fase 1. Objetivo: identificar las enfermedades tratables y definir la severidad de hepatopatía.

- Sangre. Hemograma, Bilirrubina total y fraccionada, pruebas de función hepática (ASAT, ALAT, GGT), albumina, glucosa, alfa-1-antitripsina, T4 libre y TSH. Serología por TORCHS.
- Verificar resultado o repetir tamizaje por galactosemia, hipotiroidismo, FQP

*Guía revisada y avalada por el Comité Editor de ACONE

- Orina. General de orina, cultivo y sustancias reductoras (desc. galactosemia)
- Considerar Hemocultivo, urocultivo y LCR en presencia de enfermedad sistémica aguda
- Ultrasonido de vías biliares en ayuno

Fase 2: Objetivo: completar evaluación multidisciplinaria dirigida.

- Metabólicas, Amonio, lactato, ácidos orgánicos en orina, aminograma sérico.
- Genética. Cariotipo, panel genético dirigido
- Neumología, cloruros en sudor o análisis genético para FQP.

Imágenes

Rx. de Tórax— si manifestación pulmonar o cardíaca. Anomalías vertebrales.

Ecocardiograma — cardiopatía congénita en Sind. de Alagille

Estudios de gabinete

Ultrasonido de hígado y vías biliares en ayunas:

Útil para identificar la presencia de barro biliar y lesiones obstructivas del árbol biliar como quiste de colédoco; evaluar por signos de hepatopatía avanzada y anomalías vasculares. Una vesícula pequeña o ausente sugiere atresia biliar, pero la sensibilidad diagnóstica es baja (23%), por lo que no puede usarse para descartar este diagnóstico. El signo de cordón triangular en la puerta hepática, probablemente representa fibrosis en la placa porta, es muy sugestivo de atresia biliar. Poliesplenia, asplenia y situs inverso se asocian a atresia biliar.

Gammagrafía:

La mejor resolución se alcanza con administración de fenobarbital al menos en los 3 días previos (5 mg/kg/d). La captación lenta del radioisótopo o no visualización del hígado sugiere disfunción hepatocelular, mientras que la no visualización del medio en el intestino delgado en 4 a 24 horas indica obstrucción de ductos biliares o imposibilidad severa del hepatocito para secretar.

Su sensibilidad es de 83 a 100%, sin embargo, la especificidad es baja (33 %–80 %), lo cual limita su utilidad.

Colangiopancreatografía endoscópica retrograda: Estudio con alta sensibilidad (86 – 100%) y especificidad (87 – 94%) en el diagnóstico de atresia biliar. Requiere endoscopista experto, equipo especial y anestesia general.

Biopsia hepática:

Tiene alta sensibilidad (99%) y especificidad (92%) para el Dx. de atresia biliar (estándar de oro). Además puede revelar hallazgos específicos de otras enfermedades, ejemplo: gránulos PAS positivos en deficiencia de A1AT, escasez ductal en síndrome de Alagille, lesiones ductal necroinflamatoria en colangitis esclerosante y hallazgos característicos en casos de enfermedades metabólicas y de depósito.

Tratamiento

El objetivo principal es identificar las enfermedades que permiten terapia específica y dirigirla a la causa. En el resto de patologías, el manejo se basa en el tratamiento de las complicaciones de la colestasis (malabsorción, deficiencia de vitaminas liposolubles, hipercolesterolemia, falla hepática). Debe prestarse atención especial al soporte nutricional y manejo hidroelectrolítico. En la medida de lo posible promover el consumo de leche materna.

La cirugía da excelente resultado para quistes del colédoco. Los pacientes con atresia de vías biliares requieren porto-enteroanastomosis de Kasai, acompañada de colangiografía operatoria. En casos de colestasis intrahepática familiar progresiva sin cirrosis descompensada, la derivación biliar externa e interna ha mostrado ser de beneficio.

- A) Ácido Ursodeoxicolico (URSO).** Su mecanismo de acción parece tener 2 componentes: sustitución de ácidos biliares hidrofílicos y estimulación del flujo biliar. El efecto adverso más común es diarrea, el cual responde a reducción de la dosis. Debe suspenderse cuando la colestasis resuelve. Dosis 20-30mg/kg/día V.O. TID
- B) Fenobarbital.** Estimula el flujo y favorece la síntesis de ácidos biliares, induce actividad de enzimas microsomales hepáticas, por lo que reduce los niveles de ácidos biliares. La sedación y alteración de conducta limitan su uso. Dosis 3 a 5 mg/kg/día.
- C) Colestiramina.** Útil para Tx. del prurito e hipercolesterolemia severa asociada a colestasis. Actúa uniéndose a los ácidos biliares y al colesterol a nivel intestinal, lo que previene la reabsorción y promueve la síntesis de ácidos biliares desde el colesterol. Puede tener efectos adversos como acidosis metabólica, esteatorrea y estreñimiento. Dosis 80 mg/ kg/dosis TID.
- D) Vitaminas liposolubles:**
Iniciar suplementación de vitaminas (A, D, E, K) tan pronto el nivel de bilirrubinas exceda 5 mg/dl.
- E) Vitaminas hidrosolubles:**
La dosis sugerida en insuficiencia hepática crónica es en el doble de RDA.
- F) Hierro:**
Si no hay evidencia de deficiencia de hierro, no se recomienda suplementarlo. El hierro puede incrementar el estrés oxidativo, carcinogénesis y fibrogénesis en pacientes con enfermedad hepática. La deficiencia de hierro es infrecuente en la insuficiencia hepática crónica a menos que exista pérdida sanguínea crónica.

Tabla 3. Dosis de vitaminas liposolubles

Vitamina	Dosis	Efecto adverso
Vitamina A	< 10 kg: 5,000U/día VO > 10 Kg: 10,000 U/día	Hepatotoxicidad, Hipercalcemia
Vitamina D	2000-5000 U/día VO	Hipercalcemia, Nefrocalcinosis
Vitamina E	15-25 U/kg/día VO	Potenciación de deficiencia de vit. K, coagulopatía
Vitamina K	2- 5 mg cada día a 2 veces por semana	

Líquidos y electrolitos: El aporte de líquidos debe ser el normal para el peso actual, a menos que exista sobrecarga, lo cual requiere restricción.

*Guía revisada y avalada por el Comité Editor de ACONE

Aporte mínimo de sodio 2 - 3 mEq/Kg/día y aporte de potasio normal-bajo (2 mEq/Kg/día). En caso de hiponatremia, manejar con restricción de líquidos, indicar corrección de sodio sólo que exista encefalopatía (convulsiones).

Carbohidratos: Son la fuente principal de calorías, aproximadamente 2/3 de las calorías no-protéicas. Se prefiere la glucosa para evitar intolerancia a la galactosa y otros azúcares.

Calcular el aporte en base al peso ideal para la edad si no hay FPP para asegurar patrón de crecimiento normal. En caso de FPP estimar hasta un 150% de requerimientos para el peso actual, según severidad.

Proteína: Los pacientes con insuficiencia hepática crónica requieren 2–3 g/kg/día. Se recomienda fórmula que contenga un 10% de aminoácidos de cadena ramificada. Hiperamonemia per se no justifica indicar restricción proteica, a menos que exista encefalopatía. Niveles de amonio de 120 mmol/L son tolerados sin efectos adversos. La hiperamonemia puede tratarse con lactulosa o benzoato de sodio.

Lípidos: su aporte debe aumentarse proporcionalmente para incrementar el aporte de calórico (30 a 50% de las calorías totales). Utilizar fórmula con TCM/TCL en niños con desnutrición y signos de malabsorción de lípidos, ideal que contenga 30 - 50% de TCM suplementada con ácidos grasos esenciales. Adicionar un 10% de las calorías totales con LCPUFAs (aceite de soya).

En pacientes con nutrición parenteral limitar aporte de lípidos a 0.5 – 1 gr/kg/día. Si están disponibles, utilizar aceite a base de pescado.

Seguimiento:

- Vigilancia estrecha de condición nutricional
- Mantener suplementación con vitaminas liposolubles hasta 2 – 3 meses después de resolver la colestasis.
- Control de pruebas de función hepática cada mes o antes según evolución
- Gastroenterología y nutrición
- Cardiología en casos de Sind. De Allagyle
- Clínica de hígado en casos de atresia de vías biliares
- Cirugía general en casos de obstrucción de vía biliar extrahepática
- Neurodesarrollo

Bibliografía

- 1) Loomes KM., Erlichman J. Approach to evaluation of cholestasis in neonates and young infants. Up to Date. May 2021
- 2) Fawaz R., Baumann U., Ekong U., Fischler B., Hadzic N., Mack C et al. Guideline for the Evaluation of Cholestatic Jaundice in Infants: Joint Recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2017;64: 154–68
- 3) Dani C., Pratesi S., Raimondi F. et al. Italian guidelines for the management and treatment of neonatal cholestasis. *Italian Journal of Pediatrics* 2015: 41:69
- 4) Brumbaugh D., Mack C. Conjugated Hyperbilirubinemia in Children. *Pediatrics in Review* 2012;33:291
- 5) D. Bratlid, B. Nakstad, TWR Hansen. National guidelines for treatment of jaundice in the newborn. *Acta Pædiatrica* 2011; 100: 499–505
- 6) Baker A, et al. Guidelines for nutritional care for infants with cholestatic liver disease before liver transplantation. *Pediatr. Transplantation* 2007;11:825–34